Revista Venezolana de Oncología

IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CARCINOMA EPIDERMOIDE DE VULVA EN ESTADIOS PRECOCES INICIO DEL PROTOCOLO DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HISPITAL ONCOLÓGICO "PADRE MACHADO"

DRA. JOSEFA MARÍA BRICEÑO C,* DR. FRANCISCO MEDINA,** DR. FÉLIX ANZOLA, ** DR. FRANCO CALDERARO, ** DRA. LORETTA DIGIAMPIETRO, ** DR. MARKO REZIC, ** DRA. CARMEN MARÍA SUÁREZ, ** DRA. AMPARO FERNÁNDEZ F., * DR. IGOR MATA, *** DR. YORDI KHALED, ***

RESUMEN: El carcinoma de vulva es una patología ginecológica infrecuente, cuyo factor pronóstico más importante es el estado ganglionar. Con la finalidad de ahorrar la morbilidad de la linfadenectomía inguinal a la mayoría de las pacientes en estadios precoces, surge la técnica de detección del ganglio centinela como una alternativa para seleccionar a las pacientes que verdaderamente se benefician del vaciamiento inguinal. Se presenta el primer caso de la serie a realizarse en el Hospital Oncológico "Padre Machado". Se trata de una paciente de 60 años con lesión exofítica en labio mayor derecho, con histología compatible con carcinoma epidermoide y sin evidencia clínica o paraclínica de metástasis ganglionares o a distancia a quien se le practica biopsia de ganglio centinela, hemivulvectomía posterior derecha y disección inguinal ipsilateral. Se hace una revisión de la literatura.

Palabras claves: **Carcinoma epidermoide, vulva, estadio precoz, ganglio centinela.**

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de vulva comprende un 3-5% de todos los cánceres ginecológicos [1], siendo un 85% carcinoma epidermoide. Se entiende por estadios precoces aquellas lesiones confinadas a vulva o periné con ganglios linfáticos regionales negativos y ausencia de metástasis a distancia. [2] El estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en estos tumores. [3] El manejo estándar en estos estadios es la vulvectomía radical o radical modificada con linfadenectomía inguinal superficial y profunda uni o bilateral de acuerdo a la localización de la lesión. Sin embargo estos procedimientos están relacionados con cierto porcentaje de morbilidad. La detección del ganglio centinela aparece como una alternativa

* Residente de Postgrado de Cirugía Oncológica, Hospital Oncológico "Padre Machado".
** Cirujano Oncólogo, Servicio de Ginecología, Hospital Oncológico "Padre Machado".
*** Médico Gineco-Obstetra. Pasante del Servicio de Ginecología. Hospital Oncológico "Padre Machado".

para determinar en forma confiable el estado ganglionar de estos pacientes y por consiguiente el pronóstico y la terapéutica definitiva, permitiendo seleccionar aquellos pacientes que se benefician del vaciamiento inguinal. El presente protocolo incluye de manera rutinaria el completar la disección inguinal superficial y profunda con el fin de validar el método y superar la curva de aprendizaje. La revisión de la literatura actual ha permitido revisar siete series publicadas desde 1995 hasta la fecha, siendo éste el primer caso publicado en Venezuela y que marca el comienzo de la serie a realizarse en el Hospital Oncológico "Padre Machado".

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 62 años de edad, XIG, VP, VA, IC, con menopausia a los 54 años, hipertensa en tratamiento y con antecedentes de nefrectomía derecha y colecistectomía, quien nota en noviembre del 2000, lesión en hemivulva derecha pruriginosa. Consulta facultativo quien realiza biopsia incisional que reporta *Carcinoma epidermoide* y la refiere al Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico "Padre Machado". Al examen físico se evidencia en genitales externos lesión exofítica de 2 x 2 cm de diámetro, indurada, móvil, localizada en labio mayor derecho, insinuándose hacia la horquilla vulvar (Fig. 1). Leucorrea escasa. Colposcopia insatisfactoria con zona yodonegativa en labio anterior y posterior de cuello uterino a la cual se le toma biopsia. Vagina sin lesiones. No adenopatías inguinales. El resto del examen físico se encontraba dentro de límites normales.

El informe anatomopatológico de la biopsia incisional reporta: *carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado + infección por VPH*. La biopsia de cuello uterino reporta NIV I + VPH.

La tomografía abdomino-pélvica no evidencia alteraciones, con ausencia de adenopatías iliacas o inguinales.

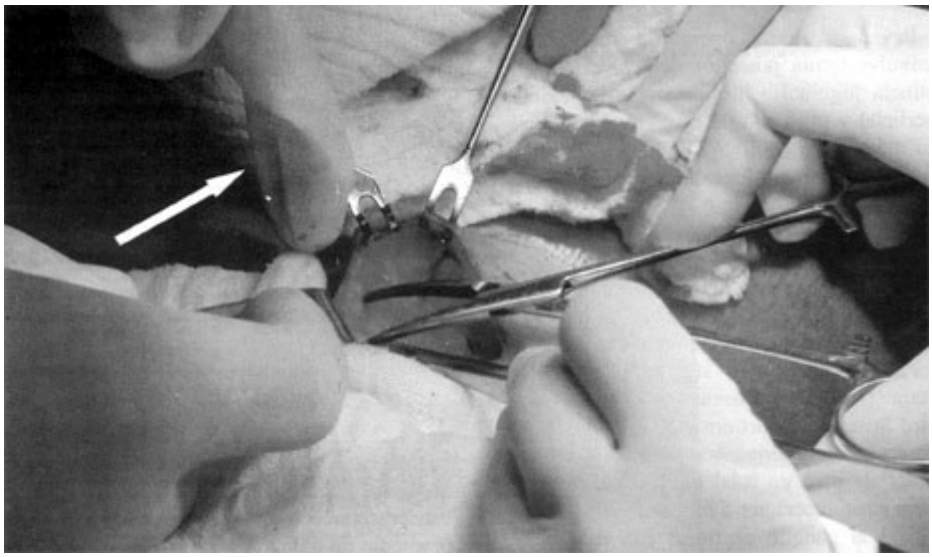


Figura 2
Localización del ganglio centinela previa incisión inguinal derecha

Figura 3
Hemivulvectomía posterior derecha con margen resección de 2 cm.

Es llevada a mesa operatoria realizándose hemivulvectomía posterior derecha + ganglio centinela inguinal + linfadenectomía inguinal superficial y profunda derecha. Se inyecta isótopo radioactivo (Sulfato coloidal Tc 99) y se realiza la gammalinfografía vulvar 12 horas previo al procedimiento quirúrgico. Dicha gammalinfografía no marca el drenaje linfático de la lesión. Al iniciar el procedimiento se comienza con el registro del marcaje radioactivo del tumor (9029 cuentas /10 seg), de la región inguinal derecha (521) y la región inguinal izquierda (85 cuentas/10 seg) con la gammacámara (Navigator Gamma Guidance System; United States Surgical Corporation, USA). Se infiltra azul patente peritumoral intradérmico (0,5 cc en cada eje para un total de 2 cc). Se realiza masaje peritumoral por 5 minutos. Se procede a localizar el ganglio

centinela con la gammacámara previa incisión inguinal derecha (Fig. 2). Se buscan además los colectores linfáticos teñidos con azul patente no evidenciándose marcaje de los mismos con este método. Se registra el marcaje del ganglio centinela ex vivo (257 cuentas/10 seg.) y en el lecho post-resección (79 cuentas/10 seg.). el ganglio centinela es enviado a corte congelado, el cual es reportado como negativo para malignidad. Se procede a realizar la hemivulvectomía posterior derecha con margen de resección de 2 centímetros, alcanzando en profundidad la fascia muscular (Fig. 3). Se procede posteriormente a la disección inguinal derecha superficial y profunda. Se rota colgajo muscular de sartorio ipsilateral con el fin de cubrir el paquete vasculonervioso femoral (Fig. 4). Se realiza cierre primario. El postoperatorio cursó sin complicaciones egresando la paciente a las 72 horas.

La biopsia de la pieza operatoria reporta *Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado* de 2x2 cm., con infiltración estromal de 5 mm, sin permeación vascular linfática. Ganglio centinela y los siete ganglios de la disección inguinal negativos para malignidad.

Se realizan pruebas de inmunohistoquímica del ganglio centinela mediante investigación de Queratina 10/13 y CD68, no evidenciándose presencia de micrometástasis.

Se concluye que se trata de *un Carcinoma Epidermoide de Vulva pT1b pN0 M0 Estadio IB*.

La paciente permanece en control trimestral por consulta externa.

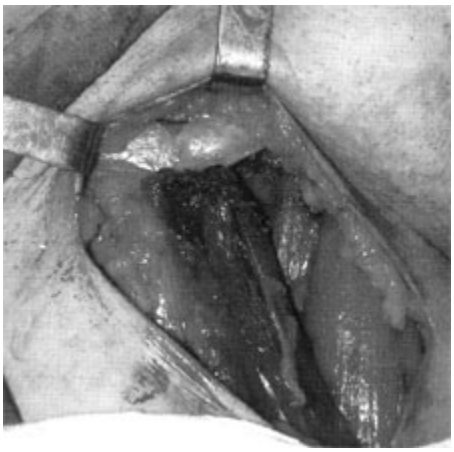
DISCUSIÓN

El cáncer de vulva es una patología infrecuente correspondiendo a 1% de los tumores malignos en mujeres y a 3-5% de todos los cánceres ginecológicos, apareciendo a una edad promedio de 65 años. [(1).] Se han asociado diversos factores etiológicos como la infección por VPH (subtipos 16, 18, 31) y las distrofias vulvares. En 30% de los casos las pacientes presentan antecedentes de cáncer primario ginecológico previo, en especial el carcinoma epidermoide de cuello uterino.

En 85% la histología corresponde a carcinoma escamoso, sin embargo el melanoma maligno es el segundo en frecuencia siendo responsable de un 6%.

La localización más usual de estos tumores es en labios mayores (67,1%) siendo las lesiones posteriores que involucran la horquilla vulvar relativamente infrecuentes (7,9%). El drenaje linfático es secuencial, desde el grupo inguinal superficial al profundo y de allí a las cadenas iliacas internas. [(4).] Debe tomarse en cuenta el drenaje bilateral de las lesiones próximas a la línea media como también el drenaje de las lesiones clitorídeas directamente a los grupos inguinales profundos; sin embargo esto último ocurre en un porcentaje muy bajo de los casos.

Figura 4
Disección inguinal superficial y profunda completada, con colgajo de sartorio traspuesto para cubrir paquete vasculonervioso femoral



Se define al carcinoma de vulva en estadio precoz a aquella lesión confinada a vulva y periné sin ganglios locoregionales positivos o metástasis a distancia (estadios I y II de la AJCC) [2]. La presencia de ganglios linfáticos regionales constituye el factor pronóstico principal, [3,5] de allí la importancia de determinar el estado ganglionar en estas pacientes. Es por esta razón que la vulvectomía radical o radical modificada unida a linfadenectomía inguinal superficial y profunda bilateral es el tratamiento estándar en este grupo, planteándose en caso de lesiones próximas a la línea media linfadenectomía inguinal bilateral. [6]

Dicho procedimiento esta relacionado con una tasa de recurrencia local de 6,2% y una sobrevida global de 90% pero con una morbilidad que varía desde el 10 hasta el 30% según las diversas series. [1]

Desde 1979 DiSaia hace referencia a la presencia de 8-10 ganglios por encima de la fascia cribiforme que actúan como ganglios "centinela" en este grupo de tumores. Si éstos estaban libres, el riesgo de metástasis a ganglios femorales o pélvicos era remoto [7]. En pacientes altamente seleccionadas sólo realizaba linfadenectomía superficial con un 0% de recurrencia. Sin embargo estudios posteriores, [8,9] revelan que las recurrencias son mayores al realizar este procedimiento y no es recomendado en la actualidad.

El concepto de ganglio centinela y la técnica de detección del mismo, desarrollado en inicio para melanoma [10] y cáncer de mama [11] ha sido actualmente extendido a otras patologías. Su identificación en el carcinoma de vulva ofrece gran potencial de disminuir la morbilidad asociada a la linfadenectomía inguinal, ahorrando esta cirugía extensa un 80% de las pacientes en estadios precoces. Las series publicadas hasta la fecha, [12,17] demuestran que es una técnica altamente exacta para la identificación de metástasis nodales, con un valor predictivo negativo de 100% (Tabla No. 1). Los mejores resultados se obtienen con el isótopo radioactivo, (100% de identificación del ganglio centinela) a diferencia de la utilización de colorante que identifica el ganglio en un 60% de los casos en promedio.

Tabla I
Series publicadas de ganglio centinela en carcinoma epidermoide de vulva

Autor		**Técnica**	**Resultados(*)**
Levenback 1995	(n=21)	Azul isosulfan	66% identificación
Decesare 1997	(n=20)	Tecnecio 99	100% identificación
Terada 1998	(n=7)	Azul isolsulfan + tecnecio 99	85% azul, 100% Tc
Ansink 1999	(n=93)	Azul patente	60% identificación
Sideri 2000	(n=77)	Tecnecio 99	100% identificación
De Hullu 2000	(n=107)	Azul patente + tecnecio 99	60% azul, 100% Tc, 89% total

(*) En todas las series, el valor predictivo negativo fue de 100%.

No está determinado actualmente el significado clínico o la utilidad de investigar la presencia de micrometástasis al ganglio centinela mediante técnicas de inmunohistoquímica. En la mayor serie publicada hasta la fecha de De Hullu y col. [17] se demostraron micrometástatis mediante cortes seriados e inmunohistoquímica en un 4% de los ganglios negativos con tinción de hematoxilina-eosina. En vista de aumentar la sensibilidad de la detección de metástasis en ganglio centinela, debería incluirse este procedimiento de forma rutinaria, aunque está por determinarse en estudios clínicos su utilidad en el manejo de estos pacientes.

Se concluye que la técnica de detección del ganglio centinela en el carcinoma epidermoide de vulva en estadios precoces surge como un procedimiento factible, exacto y fiable en la detección de metástasis ganglionares, pudiendo evitar la linfadenectomía con su consiguiente morbilidad en un porcentaje muy elevado de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Bosquet J, Casanova-Domenech Ll, Casino Rovirosco A. Cáncer de vulva. En: González-Merlo J, González-Bosquet J y cols. Ginecología Oncológica. 2da. Ed. Barcelona: Masson; 2000. p. 41-71.
2. Vulva. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed, 1997, pp 181-4
3. Magriñá JF, González-Bosquet J, Waçeav er Al, Gaffey TA, Webb MJ, Podratz KC et al. Primary squamous cell cancer of the vulva. Radical versus modified radical vulvar surgery. Gynecol Oncol 1998; 71:116-21
4. Cáncer invasor de la vulva. En: DiSaia PJ, Creasman WT. Oncología ginecológica Clínica 5ta. Ed. Madrid: Harcourt Brace Publisher; 1999, p. 203-33
5. Homelesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS., Jashan A et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol 1993; 49(3):279-83.
6. National Cancer Institute. Vulvar cancer. NCI PDQ Statements. Feb. 2000
7. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1979; 133:825-32.
8. Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards GL, Morris M, Wharton JT. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 1998; 38:328-32.
9. Ansink A. van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD002036.
10. Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127:392.
11. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M. and Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220:391-401.
12. Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. Gynecol Oncol 1995; 59:216-20.
13. Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reingten D, Arango H, Hoffman MS et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. Gynecol Oncol 1997; 66(3):425-8.
14. Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 1998; 70(1):65-9.
15. Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J, Sijmons EA, de Barros Lopes A, Monaghan JM et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection; a multicenter study. Cancer 1999; 86(4):652-6.
16. Sideri M, De Cicco C, Maggioni A, Colombo N, Bocciolone L, Trifiro G et al. Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia. Tumori 2000; 86(4):359-63.
17. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ et al. Sentinel lymphy node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. J Clin Oncol 2000; 18(15);281-6