

Aplicabilidad de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela en el cáncer de vulva

CT2009/05

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Aplicabilidad de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela en el cáncer de vulva

CT2009/05

Santiago de Compostela, octubre de 2009

Dirección avalia-t

Teresa Cerdá Mota

Autor

Gerardo Atienza Merino

Documentalista

Beatriz Casal Acción

Para citar este informe:

Atienza Merino G. Aplicabilidad de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela en el cáncer de vulva. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2009. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2009/05.

REVISIÓN EXTERNA

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, agradece a **D. Iñigo Montesino Semper**, del Servicio de Ginecología del Hospital Virxe da Xunqueira (Cee, A Coruña), **D. Eloy Moral Santamarina**, del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario de Pontevedra y a **D. Andrés Serena Puig**, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital do Meixoeiro de Vigo (Pontevedra), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Conflicto de intereses: el autor declara la ausencia de conflicto de intereses en la elaboración del presente documento.

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t
Dirección Xeral de Saúde Pública e Planificación

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541 831 Fax: 881 542 854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

Depósito legal: C 10-2010

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS	7
RESUMEN	9
SUMMARY	11
1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 EL CÁNCER DE VULVA	13
1.1.1 Epidemiología	13
1.1.2 Características generales	14
1.1.3 Diagnóstico y estadificación	15
1.1.4 Aspectos generales del tratamiento	15
1.2 EL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE VULVA	17
1.2.1 Técnica de detección y biopsia del ganglio centinela	18
1.2.2 Estudios de validación de la técnica	20
2 OBJETIVOS	21
3 MÉTODOS	23
3.1 REVISIÓN DE LA LITERATURA	23
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	23
3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN	24
3.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	24
4 RESULTADOS	25
4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	25
4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS	26
4.3 MÉTODO Y PORCENTAJE DE DETECCIÓN DEL GC	27
4.4 SENSIBILIDAD DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA	28
4.5 ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO DE LA TÉCNICA	30
4.6 RESULTADOS DE SEGURIDAD	31
4.7 ENSAYOS EN MARCHA	32
5 DISCUSIÓN	35
5.1 METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS	35
5.2 EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA	35
5.3 FACTORES CRÍTICOS DE LA TÉCNICA	38
5.3.1 Equipo	39
5.3.2 Selección de las pacientes	39
5.3.3 Técnica anatomopatológica	39
5.3.4 Curva de aprendizaje	39
5.4 RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD	40
5.5 CALIDAD DE VIDA	41
5.6 SEGURIDAD DE LA TÉCNICA	41
6 CONCLUSIONES	43
7 RECOMENDACIONES	45
8 BIBLIOGRAFÍA	47
9 ANEXOS	53
ANEXO 1. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE VULVA	53
ANEXO 2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	56
ANEXO 3. ARTÍCULOS EXCLUIDOS	58
ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	59
ANEXO 5. RESUMEN DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	60

LISTA DE ABREVIATURAS

- AJCC: *American Joint Committee on Cancer*
- DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*
- GC: ganglio centinela
- FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*
- H&E: hematoxilina-eosina
- HSPROJ: *Health Services Research Projects in Progress*
- HTA: *Health Technology Assessment*
- NHSEED: *Economic Evaluation Database*
- Tc^{99m}: tecnecio⁹⁹ metaestable
- VPN: valor predictivo negativo

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios recuperados.....	25
Tabla 1. Distribución porcentual del cáncer de vulva en EE.UU. según grupos de edad.	13
Tabla 2. Pacientes intervenidas en Galicia por cáncer de vulva por grupos de edad y porcentaje por 100 000 mujeres (referido al Padrón Municipal de habitantes de 1 enero 2008).....	14
Tabla 3. Pacientes intervenidas por cáncer de vulva en los diferentes hospitales de la Comunidad.....	14
Tabla 4. Número de pacientes, de ingles diseccionadas y características de los tumores en los estudios seleccionados.	26
Tabla 5. Técnica de detección del ganglio centinela y porcentajes de detección (por pacientes e ingles) en los estudios seleccionados.....	28
Tabla 6. Número de GC con y sin metástasis, número de falsos negativos, sensibilidad y valor predictivo negativo de la prueba diagnóstica.	29
Tabla 7. Tasa de recidivas en pacientes con GC negativo a las que no se realiza linfadenectomía.	30
Tabla 8. Morbilidad a corto y largo plazo.	31
Tabla 9. Porcentaje de detección del GC según la técnica utilizada.	35
Tabla 10. Ventajas y desventajas de las técnicas de identificación del GC.	37

RESUMEN

Introducción: El ganglio centinela se define como el primero que recibe el drenaje linfático de una región anatómica determinada. La importancia de la técnica de su detección y biopsia en el tratamiento del cáncer de vulva radica en que en caso de ser negativo para metástasis, podría predecir la ausencia de afectación tumoral de los ganglios no centinelas, evitando una linfadenectomía inguinofemoral completa, con el consiguiente beneficio de una menor morbilidad.

Objetivos: Evaluar el porcentaje de detección del ganglio centinela en el cáncer de vulva y la precisión diagnóstica de la prueba, mediante la determinación de su sensibilidad y del valor predictivo negativo. Determinar las complicaciones que puede dar lugar dicha tecnología y la aparición de recidivas a largo plazo.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura científica sin límite temporal y hasta septiembre de 2009, en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, HTA, DARE, NHSEED, Cochrane Library Plus, Clinical Trials Registry y HSPROJ. De los artículos resultantes se seleccionaron únicamente aquellos que cumplieron los criterios de selección, procediéndose posteriormente a la extracción de datos y a una síntesis de la evidencia.

Resultados y discusión: Se seleccionaron 29 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 19 cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión, siendo todos ellos de carácter observacional. El colorante detectó el ganglio centinela en el 81% de las pacientes, y el Tc⁹⁹-coloide y la técnica combinada en el 98%. El porcentaje de falsos negativos observado fue menor del 2% y los valores de sensibilidad y el VPN superiores al 95%. La tasa de recidiva ganglionar de la enfermedad fue alrededor del 3% y la de supervivencia específica a 3 años del 97%. La técnica parece ser segura, siendo escasos sus efectos secundarios.

Conclusiones: Los porcentajes de detección del ganglio centinela y de falsos negativos, así como los valores de sensibilidad y de valor predictivo negativo hacen que esta técnica sea comparable con la de detección del ganglio centinela en el cáncer de mama. El equipo multidisciplinar, la selección de las pacientes, ubicación del tumor primario, técnica anatomopatológica utilizada y la curva de aprendizaje se consideran críticos a la hora de implementar la técnica. La tasa de recidiva es similar a la descrita con la linfadenectomía clásica y presenta menores efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo.

Recomendaciones: La técnica de detección y biopsia del ganglio centinela parece una alternativa razonable a la linfadenectomía inguinal completa en aquellas pacientes con cáncer de vulva de estadios I-II, cuando se realiza por un equipo multidisciplinar experimentado y en pacientes correctamente seleccionadas. A la hora de implementar la técnica se deberían tener en cuenta una serie de recomendaciones en relación al equipo de trabajo, la selección de las pacientes, la técnica de detección del ganglio centinela, la técnica quirúrgica y anatomopatológica y la curva de aprendizaje. Son necesarios estudios de calidad, de suficiente robustez estadística, y homogéneos en cuanto a las pacientes y a la técnica, que aporten datos definitivos sobre recidivas a largo plazo.

SUMMARY

Introduction: The sentinel lymph node is defined as the first to receive lymphatic drainage from a specific anatomical region. The importance of the technique of sentinel-lymph-node detection and biopsy in the treatment of vulval cancer resides in the fact that, in the event of showing negative for metastasis, it could predict the absence of tumour spread in non-sentinel lymph nodes, thereby avoiding complete inguinofemoral lymphadenectomy, with the ensuing benefit of lower morbidity.

Objectives: To assess the percentage of sentinel-lymph-node detection in vulval cancer and the diagnostic accuracy of the test, by determination of its sensitivity and negative predictive value (NPV); and, to ascertain the adverse effects of this technology and long term relapses of tumour.

Methods: A search of the scientific literature was made until September 2009, stipulating no time limit and covering the following databases: Medline; Embase; HTA (Health Technology Assessment); DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness); NHSEED (National Health Service Economic Evaluation Database); Cochrane Library Plus; Clinical Trials Registry; and Health Services Research Projects in Progress (HSPROJ). From among the papers yielded by the bibliographic search, only those were selected that met the selection criteria; data were then extracted and the evidence summarised.

Results and discussion: A total of 29 studies were selected for assessment of the complete text. Of these, 19 -all of which were observational in nature- met the inclusion criteria and were included in the review. The sentinel lymph node was detected by dye in 81% and by Tc⁹⁹-colloid and combined technique in 98% of patients. The percentage of false negatives observed was less than 2%, while sensitivity values and NPV were over 95%. The lymph node relapse rate of the disease was around 3% and the specific survival rate at 3 years was 97%. The technique appeared to be safe, with few side-effects.

Conclusions: The sentinel-lymph-node detection and false negative percentages, together with the sensitivity and negative predictive values, render this technique comparable to that of sentinel-lymph-node detection in breast cancer. Factors such as multidisciplinary team, patient selection, primary tumour site, anatomopathological technique used and learning curve are considered critical when implementing the technique. The recidivation rate is similar to that described with classic lymphadenectomy and displays fewer side-effects, both short- and long-term.

Recommendations: Provided that it is performed by an experienced multidisciplinary team on appropriately selected patients, sentinel-lymph-node detection and biopsy technique would seem to be a reasonable alternative to complete inguinal lymphadenectomy in patients with stage I-II vulval cancer. When it comes to implementing the technique, a series of recommendations must be borne in mind with respect to the work team, patient selection, sentinel-lymph-node detection technique, surgical and anatomopathological techniques and learning curve. Quality studies that are sufficiently statistically robust and homogeneous in terms of patients and techniques are needed to furnish definitive data on long-term tumour recidivation.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 El cáncer de vulva

1.1.1 Epidemiología

El cáncer de vulva es una patología poco frecuente que representa entre el 3 y el 5% de todos los cánceres del tracto genital femenino. Incide fundamentalmente en mujeres de edad avanzada, con un pico entre la séptima y octava décadas de la vida, aunque también puede observarse en mujeres premenopáusicas (tabla 1).

Tabla 1. Distribución porcentual del cáncer de vulva en EE.UU. por grupos de edad.

Edad en años							
< 20	20-34	35-44	45-64	55-64	65-74	75-84	> 85
0,2%	2,3%	8,3%	16,1%	16,8%	17,1%	24,7%	14,4%

Fuente: Surveillance Epidemiology and End Results. National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health (1).

En EE.UU., la tasa de incidencia ajustada por edad del cáncer de vulva es de 2,2 por 100 000 mujeres/año y la media de edad al diagnóstico de 68 años (cifras basadas en el periodo 2002-2006) (1). La estimación para 2009 es de 3 580 casos nuevos y 900 defunciones (2).

En Reino Unido, los casos de cáncer de vulva diagnosticados en 2006 fueron 1 063, situándose la tasa de incidencia ajustada por edad alrededor del 2 por 100 000 mujeres/año (3). Por grupos de edad fue del 1 por 100 000 entre las de 25-44 años, del 3 por 100 000 entre las de 45-64 y del 13,2 por 100 000 entre las mujeres mayores de 65 años.

En España, la incidencia es de unos 600 casos anuales (tasa estandarizada por edad de 1,1 por 100 000 mujeres), muy lejos de los 21 100 cánceres de mama que se detectan cada año (4).

Según los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBDH), entre los años 2000 y 2008 se intervinieron quirúrgicamente en Galicia 332 pacientes con cánceres de vulva, siendo la media de 37 cánceres/año y la tasa de intervenciones de 2,86 por 100 000 mujeres (tabla 2). Teniendo en cuenta la edad, esta tasa fue de 0,24 por 100 000 entre las mujeres de 15-44 años, de 1,44 por 100 000 entre las de 45-64, de 7,87 por 100 000 entre las de 65 y 74 años y de 9,13 por 100 000 entre las mayores de 74 años. La distribución de las intervenciones por hospitales puede verse en la tabla 3.

Tabla 2. Pacientes intervenidas en Galicia por cáncer de vulva por grupos de edad y tasa por 100 000 mujeres (referida al Padrón Municipal de habitantes de 1 enero 2008).

Año	Total	15-44 años		45-64 años		65-74 años		>74 años	
		N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
2000	34	2	0,35	3	0,81	19	12,02	10	5,13
2001	42	0	0,00	10	2,71	17	10,75	15	7,70
2002	29	0	0,00	6	1,62	12	7,59	11	5,65
2003	28	3	0,53	3	0,81	8	5,06	14	7,19
2004	32	1	0,18	3	0,81	9	5,69	19	9,76
2005	43	2	0,35	2	0,54	15	9,49	24	12,32
2006	44	0	0,00	6	1,62	10	6,33	28	14,38
2007	48	1	0,18	10	2,71	12	7,59	25	12,84
2008	32	3	0,53	5	1,35	10	6,33	14	7,19
	332	12	0,24	48	1,44	112	7,87	160	9,13

Códigos de diagnóstico: 184.4, 233.3, 236.3 y 239.5; Códigos de procedimiento principal: 71.5 y 71.6.

Fuente: Datos del CMBD al alta hospitalaria. Sistemas de Información e Análises Complexas. Subdirección Xeral de Sistemas e Tecnoloxías da Información. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

Tabla 3. Pacientes intervenidas por cáncer de vulva en los diferentes hospitales de la Comunidad.

Año	CHUAC	BARCO	CALDE	CEE	COSTA	MARCIDÉ	MONFORT	OURENSE	PONTEV	POVISA	SALNES	CHUS	VERIN	CHUVI
2000	9	-	3	-	1	1	1	8	1	2	-	8	-	-
2001	7	-	8	-	-	-	1	8	2	4	-	9	-	3
2002	6	-	3	-	-	1	1	5	3	2	-	4	-	4
2003	7	-	4	-	1	-	1	4	3	-	-	3	-	4
2004	11	-	4	-	-	-	2	4	2	2	-	4	-	3
2005	11	-	4	-	1	-	2	3	4	3	-	8	-	7
2006	5	-	5	1	-	-	-	10	6	1	-	11	1	4
2007	12	-	9	-	-	1	1	1	3	3	1	12	1	4
2008	4	1	2	-	-	3	-	6	4	2	1	6	-	3
TOTAL	72	1	42	1	3	6	9	49	28	19	2	65	2	32

Códigos de diagnóstico: 184.4, 233.3, 236.3 y 239.5; Códigos de procedimiento principal: 71.5 y 71.6.

Fuente: Datos del CMBD al alta hospitalaria. Sistemas de Información e Análises Complexas. Subdirección Xeral de Sistemas e Tecnoloxías da Información. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

1.1.2 Características generales

Histopatológicamente, el 90% de los tumores de vulva corresponden a carcinomas de células escamosas, siendo el melanoma la segunda variedad más frecuente, con menos del 5% de los casos (5). Son necesarios unos diez años para que una lesión pase de intraepitelial o premaligna a invasiva, por lo que la mayoría de los tumores se suelen presentar en estadios tempranos.

El lugar de aparición más frecuente (50%) es el labio mayor, seguido de los labios menores (15-20%), clítoris y glándulas de Bartholino (6). Los síntomas más frecuentes son el prurito (52%), la existencia de tumor (36%), dolor (6%) y hemorragia (6%).

Existen pruebas que implican al virus de papiloma humano (VPH) como factor etiológico del carcinoma de vulva. Los factores de riesgo que más influyen en la aparición de metástasis ganglionares son el estado ganglionar, la edad, el grado de diferenciación del tumor, su estadio y grosor, la profundidad de la afectación y la presencia de invasión linfática (7-11).

El modelo de propagación del tumor depende de la histología, de manera que las lesiones bien diferenciadas tienden a diseminarse superficialmente con invasión mínima, mientras que las lesiones anaplásicas suelen ser invasoras en profundidad. La propagación puede darse a órganos adyacentes como la vagina, la uretra o el ano, o a través del sistema linfático a los ganglios linfáticos inguinales y femorales y luego a los ganglios pélvicos profundos, siendo rara la diseminación hematógena.

El pronóstico del cáncer de vulva depende mucho de la afectación de los ganglios inguinales. Así, en las enfermas sin afectación ganglionar y lesiones menores o iguales a 2 cm presentaron una supervivencia a los cinco años del 98%, mientras que aquéllas con lesiones de cualquier tamaño con tres o más ganglios unilaterales o dos o más ganglios bilaterales afectados presentaron una supervivencia a cinco años del 29% (7).

1.1.3 Diagnóstico y estadificación

Se realiza mediante biopsia, a menudo de carácter ambulatorio. Una vez confirmado el diagnóstico es preciso estadiar el tumor para lo que será necesario realizar diferentes pruebas complementarias (radiografías de tórax, cistoscopia, proctoscopia, etc.). La estadificación se realiza habitualmente mediante la clasificación clínica TNM y la de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (12), existiendo también una agrupación por estadios del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (13). (Anexo 1).

1.1.4 Aspectos generales del tratamiento

El tratamiento estándar del cáncer de vulva es la cirugía, asociada o no a quimioterapia y radioterapia según el grado clínico y patológico de la enfermedad.

La cirugía es el tratamiento más habitual del cáncer de vulva, intentando extirpar todo el tejido tumoral perturbando lo menos posible la función sexual de la mujer. Algunos de los procedimientos quirúrgicos son:

- Escisión local amplia: procedimiento que extirpa el cáncer y parte del tejido normal circundante.
- Escisión local radical: procedimiento que extirpa el cáncer y gran cantidad del tejido normal circundante, asociado o no a linfadenectomía de los ganglios inguinales cercanos.

- Vulvectomy: procedimiento quirúrgico de extirpación parcial o total de la vulva.
 - o Vulvectomy superficial: únicamente se extirpa la porción superior de la piel de la vulva, cubriéndose posteriormente con injertos de piel.
 - o Vulvectomy simple: se extirpa toda la vulva.
 - o Vulvectomy radical modificada: se extirpa la zona de la vulva con lesión cancerosa y parte del tejido sano circundante.
 - o Vulvectomy radical: se extirpa toda la vulva, incluso el clítoris y el tejido sano circundante, asociada o no a linfadenectomía.
- Exenteración pélvica: procedimiento quirúrgico que extirpa la porción inferior del colon, recto y vejiga, además del cuello uterino, vagina, ovarios y ganglios linfáticos cercanos.

El tratamiento quirúrgico será diferente según el estadio del tumor. A continuación se muestran las diferentes opciones quirúrgicas según la clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (5).

Estadio 0 de la AJCC

La vulvectomy simple tiene tasas de supervivencia a cinco años de prácticamente el 100%, si bien otros procedimientos más limitados, como la escisión local amplia, la terapia con láser o una combinación de ambas, producen resultados equivalentes y menos deformidad.

Estadio I de la AJCC

La vulvectomy radical se asocia con tasas de supervivencia a cinco años superiores al 90%, si bien la elección del tratamiento dependerá de factores relacionados con el tumor y la paciente. Otra opción de tratamiento es realizar una escisión amplia (5-10 mm) en el caso de lesiones con invasión <1 mm. En el resto de lesiones se deberá efectuar una escisión radical local asociada a linfadenectomía unilateral, si las lesiones están bien lateralizadas. Una revisión de la literatura indica un 7,2% de recidiva local tras una escisión radical local, frente a un 6,3% después de una vulvectomy radical (14).

Estadio II de la AJCC

El tratamiento habitual es la vulvectomy radical con disección ganglionar bilateral inguinofemoral, con tasas de supervivencia a cinco años del 80-90% (15). Otra opción es realizar una vulvectomy radical modificada con disección bilateral de los ganglios inguinales y femorales. En el caso de no tolerar una vulvectomy radical o por el grado en que se encuentra la enfermedad, puede recurrirse a la radioterapia (16).

Estadio III de la AJCC

El tratamiento estándar es la vulvectomy radical con linfadenectomía inguinofemoral, ya que el compromiso ganglionar es un determinante clave en la supervivencia (7).

Otras opciones son:

- vulvectomy radical modificada con disección ganglionar inguinofemoral y radioterapia pélvica e inguinal si los ganglios inguinales son positivos.
- vulvectomy radical con disección ganglionar inguinofemoral seguida de radioterapia de vulva en pacientes con lesiones extensas primarias y márgenes estrechos (15).
- Radioterapia preoperatoria para reducir el grado de cirugía requerido (17).
- En el caso de no tolerar una vulvectomy radical o por el grado en que se encuentra la enfermedad, puede recurrirse a la administración de radioterapia radical con o sin quimioterapia asociada (18, 19).

Estadio IV de la AJCC

El tratamiento habitual es la vulvectomy radical asociada a linfadenectomía bilateral inguinofemoral superficial y profunda. Se ha visto una mayor supervivencia a largo plazo en aquellas mujeres que recibieron radioterapia pélvica que aquellas sometidas a linfadenectomía pélvica (20).

Otras opciones de tratamiento:

- Vulvectomy radical y exenteración pélvica.
- Cirugía seguida de radioterapia vulvar para lesiones grandes con márgenes estrechos.
- Radioterapia preoperatoria para reducir el grado de cirugía requerido (17).
- En el caso de no tolerar una vulvectomy radical o por el grado en que se encuentra la enfermedad, puede recurrirse a la administración de radioterapia radical con o sin quimioterapia asociada (18, 19).

1.2 El ganglio centinela en el cáncer de vulva

El sistema linfático es un sistema de baja presión en el que la linfa fluye de manera unidireccional penetrando en el ganglio a través de un vaso aferente, pasando por la médula y abandonándolo a través de los linfáticos eferentes. Las células neoplásicas tienden a desprenderse, pasar al espacio intersticial e invadir los troncos linfáticos y vasculares, alojándose en la parte central de los ganglios linfáticos.

El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de una determinada región anatómica. En la detección mediante un trazador isotópico se considera aquel que presenta una actividad representativa, esto es, cuyo conteo supera un valor umbral, y que está ubicado en el área de drenaje visualizada en la gammagrafía previa; en la detección con colorante, todo ganglio que aparece teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado.

Como ya se ha comentado anteriormente, el tratamiento del cáncer de vulva implica en muchas ocasiones una cirugía amplia de la lesión y la realización de una linfadenectomía inguinal ipso o bilateral, la cual presenta

una elevada morbilidad, con altos porcentajes de linfedema crónico de la extremidad inferior, infecciones y dehiscencias de sutura.

El fundamento de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer radica en que al ser el primero en recibir la linfa sería también el primero en riesgo de metástasis linfáticas, siendo además testigo del estado del resto de ganglios de la región. De esta manera, el estudio histológico intraoperatorio del ganglio centinela podría establecer la existencia de metástasis y en caso negativo, predecir la ausencia de afectación tumoral de los ganglios no centinelas, evitando una linfadenectomía inguinofemoral completa, con el consiguiente beneficio en términos de menor morbilidad.

1.2.1 Técnica de detección y biopsia del ganglio centinela

La red linfática de la vulva drena en primer lugar a los ganglios inguinales superficiales y, sucesivamente, a los inguinales profundos y a los pélvicos. Su localización es en el triángulo anatómico de Scarpa, formado por el ligamento inguinal, el músculo sartorio y el músculo abductor largo. Los ganglios superficiales y profundos se encuentran separados por una prolongación de la fascia lata.

El procedimiento de detección y biopsia del ganglio centinela en el cáncer de vulva puede dividirse en cuatro etapas:

- Administración de radiofármaco y colorante
- Estudio de imagen (gammagrafía), identificación del/los territorios de drenaje y señalización de áreas de captación ganglionar en el primer caso (radiofármaco)
- Identificación intraoperatoria y extracción del/los GC
- Estudio histopatológico

1. Administración de radiofármaco y colorante

La técnica consiste en la inyección intradérmica de un radiofármaco alrededor de la lesión que habitualmente se realiza el día previo a la intervención. Los trazadores isotópicos son partículas coloidales marcadas con tecnecio⁹⁹ metaestable (Tc^{99m}), siendo los más utilizados, la albúmina nanocoloide, el coloide de estaño y el sulfuro de renio que, una vez inyectados alcanzan los ganglios linfáticos donde quedan retenidos varias horas. El tecnecio es la sustancia radioactiva más utilizada debido a tener una vida media corta de aproximadamente 6 horas. Es recomendable utilizar una crema anestésica una hora antes de administrar el radiotrazador para evitar el dolor asociado a la punción.

En ocasiones, la técnica anterior se combina con la administración intraoperatoria de colorante por vía intradérmica alrededor del tumor (habitualmente azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno), entre 10-15 minutos antes de comenzar la intervención. La localización anatómica del colorante seguirá los patrones descritos para el trazador isotópico (21) y su identificación será por la visualización directa del nódulo azul. La realización combinada de un mapa linfático preoperatorio mediante linfogammagrafía y

otro intraoperatorio mediante la administración de colorantes vitales permite optimizar la detección del ganglio centinela, con menores fallos de identificación y menor tasa de falsos negativos. Aunque raro, en ocasiones pueden aparecer reacciones alérgicas al colorante, pudiendo administrarse antihistamínicos y corticoides como profilaxis.

2. Pruebas de imagen e identificación de captación ganglionar

Unos cinco minutos después de la administración del trazador isotópico se debe realizar una linfogammagrafía dinámica (registro de una imagen cada 30 segundos y durante 30 minutos) que permite identificar la región linfática donde drena el tumor, así como el número, orden de aparición y localización de los ganglios centinelas. Aunque la mayoría de los GC se identifica en los primeros minutos, se recomienda efectuar una imagen estática a las 2-3h realizando externamente marcas cutáneas de la situación del/los GC, en una o ambas ingles, que facilitan al cirujano la identificación del ganglio al día siguiente. En caso de no objetivar excepcionalmente la migración en este periodo deben obtenerse imágenes más diferidas e incluso se recomienda la reinyección del trazador. La detección intraoperatoria se realiza mediante sondas detectoras que detectan las zonas con mayor contaje radioactivo guiando su localización y exéresis para su posterior estudio anatomopatológico.

3. Identificación intraoperatoria del GC

La exéresis del GC se realiza practicando una incisión en la zona previamente localizada. Con la ayuda de una sonda manual conectada a un contador de radiación gamma es posible observar el incremento de la radiación en relación a su nivel basal e identificar el ganglio a extirpar. Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia y, de ser posible, específicamente aquel que se haya encargado de la inyección del radiotrazador y de la obtención de las imágenes gammagráficas (21).

La adición de colorante permite visualizar directamente el nódulo teñido de azul y en ocasiones identificar el conducto aferente. Si bien lo ideal sería obtener un único ganglio centinela, en la mayoría de las ocasiones se detectan dos, tres y a veces un número mayor.

4. Estudio histopatológico

Una vez extraído el ganglio centinela se procesa intraoperatoriamente para su estudio anatomopatológico mediante cortes seriados por congelación de unos 2 mm de espesor y tinción de hematoxilina-eosina (H&E). Si el examen con H&E es negativo, se realiza un análisis definitivo de las muestras mediante secciones de al menos cada 200 micras, procesándose para la realización de técnicas inmunohistoquímicas con citoqueratinas de amplio espectro. La inmunohistoquímica intraoperatoria es una técnica óptima pero no disponible en todos los centros. Para minimizar el riesgo de falsos negativos se empiezan a utilizar técnicas moleculares de análisis

histopatológico que identifican las metástasis ganglionares de acuerdo con los niveles de expresión de mRNA (22).

Se define ganglio positivo o afectado, aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad. Según la clasificación de Hermanek *et al.* (23), la afectación metastásica de los ganglios linfáticos puede dividirse en:

- Macrometástasis: tamaño superior a 2 mm.
- Micrometástasis: tamaño entre 0,2 y 2 mm.
- Células tumorales aisladas: células o acúmulos no mayores de 0,2 mm.

1.2.2 Estudios de validación de la técnica

En las fases de validación de la técnica, los equipos quirúrgicos suelen diseñar protocolos prospectivos con pacientes con cáncer de vulva en las que esté indicada la realización de una linfadenectomía inguinofemoral de estadificación.

Una vez localizados y extirpados los GC según hemos visto anteriormente, se completa el proceso mediante una linfadenectomía inguinofemoral superficial y profunda (uni o bilateral, según los casos). Los ganglios linfáticos aislados del material procedente de la linfadenectomía se procesan también histológicamente y se realiza un estudio de correlación entre los hallazgos histológicos en el GC y el resto de ganglios de la linfadenectomía.

2 OBJETIVOS

- Evaluar el porcentaje de detección del ganglio centinela en el cáncer de vulva.
- Evaluar la precisión diagnóstica de la prueba, mediante la determinación de su sensibilidad y del valor predictivo negativo.
- Determinar el porcentaje de complicaciones de dicha tecnología y la aparición de recidivas a largo plazo cuando se omite la linfadenectomía en aquellas pacientes en las que el ganglio centinela es negativo.

3 MÉTODOS

3.1 Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura científica sin límite temporal y hasta septiembre de 2009, en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
 - o *Cochrane Library Plus*
 - o Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
 - HTA (*Health Technology Assessment*)
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
 - NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*)
- Bases de datos generales:
 - o MEDLINE (Pubmed)
 - o EMBASE (Ovid)
 - o *Web of science (Web of Knowledge)*
- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso:
 - o *Clinical Trials Registry (US. National Institutes of Health)*
 - o *HSPROJ (Health Services Research Projects in Progress)*

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 2. De modo adicional se recogió información general localizada a través de buscadores como Google Académico hasta septiembre de 2009.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (*EndNote X.0.2*), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

3.2 Criterios de selección de los artículos

Para evaluar el porcentaje de detección del ganglio centinela y su precisión diagnóstica en el cáncer de vulva, la selección de los artículos se realizó conforme a los siguientes criterios previamente establecidos:

- Diseño del estudio: se incluyeron todo tipo de estudios, excepto editoriales, artículos de opinión, cartas al director y comunicaciones a Congresos.
- Tamaño de la muestra: se incluyeron únicamente aquellos estudios que, independientemente de su diseño, incluyesen un mínimo de 20 pacientes.
- Idioma: Se incluyeron todos aquellos estudios publicados en español, inglés, francés, portugués e italiano.
- Población de estudio: pacientes con cáncer de vulva.
- Intervención: realización de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela.
- Medidas de resultado: datos relativos al porcentaje de identificación del ganglio centinela, sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) de la prueba, problemas técnicos, complicaciones asociadas al procedimiento y resultados de seguimiento.

3.3 Extracción de datos y síntesis de la información

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión. Los datos más relevantes de los estudios incluidos se volcaron en tablas de evidencia, prestando especial interés a aquellas variables de eficacia y seguridad. Los estudios excluidos y sus causas figuran en el anexo 3.

3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según el diseño de los mismos, siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia de acuerdo con la escala de Jovell y Navarro-Rubio (anexo 4) (24).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda bibliográfica aportó 237 referencias. Tras eliminar los estudios duplicados y realizar una lectura de los resúmenes, se seleccionaron 29 estudios para su lectura a texto completo. De ellos, 19 cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente y fueron incluidos en esta revisión (Figura 1).

Se procedió a la lectura crítica de los estudios, a la extracción y síntesis de los resultados y a su posterior evaluación. También se realizó una revisión de la bibliografía citada los artículos. Todos los estudios seleccionados fueron de tipo observacional, resumiéndose en las tablas del anexo 5 los resultados más relevantes.

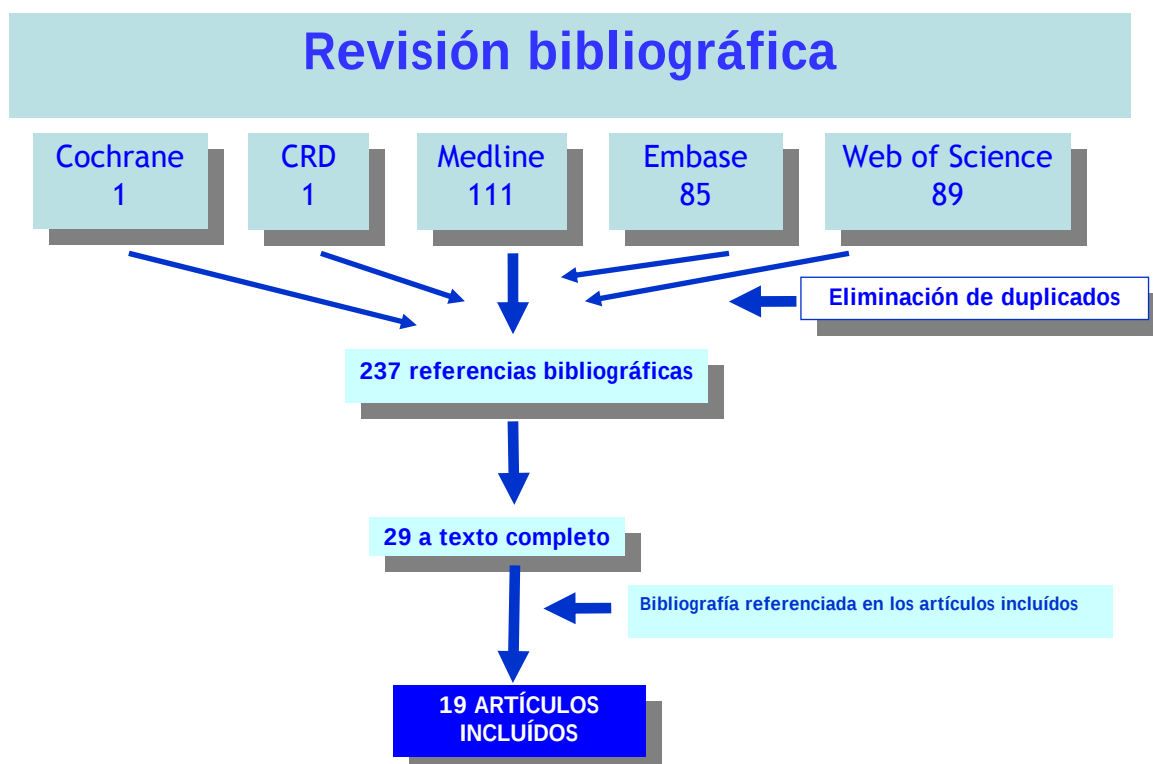


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios recuperados

4.2 Características generales de los estudios

Los 19 estudios incluidos en esta revisión fueron de tipo observacional, siendo el más antiguo del año 1999 (25-43). Quince estudios tuvieron como objetivo estudiar la aplicabilidad y validar la técnica de GC en el carcinoma de vulva, evaluando el porcentaje de identificación y la correlación entre los hallazgos histológicos del GC y el resto de ganglios extraídos de la linfadenectomía. De ellos, dos estudios (31, 43) constituyeron un primer grupo de validación, al que se realizó sistemáticamente la técnica de GC y linfadenectomía, y un segundo grupo de aplicación en el que se biopsió el GC, realizándose la linfadenectomía dependiendo del resultado. Por último, cuatro estudios (33, 35, 41, 42) evaluaron las recidivas existentes en pacientes con GC negativo no sometidas a linfadenectomía.

Como ya se indicó en el apartado de metodología, únicamente se incluyeron aquellos estudios con más de 20 pacientes, por lo que el tamaño muestral osciló entre 21 y 403, siendo 1 210 el número total de personas tratadas (Tabla 4). Destacar los estudios de Hampl *et al.* (29) y de Van der Zee *et al.* (42) que incluyeron 127 y 403 pacientes, respectivamente. En los estudios de validación, con independencia del éxito en la localización y estado histológico del GC, cada paciente fue sometida a linfadenectomía uni o bilateral, dependiendo del tipo y localización del tumor (lateral, medial), siendo el número total de ingles diseccionadas de 1 763.

Tabla 4. Número de pacientes, de ingles diseccionadas y características de los tumores en los estudios seleccionados.

Estudio	Pacientes (n)	Ingles (n)	Tipo de tumor	Estadio
Ansik, 1999 (25)	51	93	Células escamosas	ND
De Cicco, 2000 (27)	37	50	Células escamosas	T1-T2
De Hullu, 2000 (28)	59	107	Células escamosas	T1-T2
Sideri, 2000 (39)	44	77	Células escamosas	T1-T2
Levenback, 2001 (32)	52	76	Sin especificar	T1-T3
Sliutz, 2002 (40)	26	46	Sin especificar	T1-T2
Moore, 2003 (34)	21	31	Células escamosas	T1-T3
Puig-Tintoré, 2003 (37)	26	37	Células escamosas	T1-T3
Martínez-P., 2006 (33)	28	40	Sin especificar	T1-T2
Terada, 2006 (41)	21	27	Células escamosas	T1
Hauspy, 2007 (30)	41	68	Sin especificar	T1-T2
Nyberg, 2007 (36)	47	ND	Sin especificar	T1-T4
Rob, 2007 (38)	59	82	Células escamosas	T1-T2
Vidal-Sicart, 2007 (43)	50	68	Células escamosas y melanomas	T1-T3
Brunner, 2008 (26)	44	54	Sin especificar	T1-T2
Hampl, 2008 (29)	127	230	Sin especificar	T1-T3
Johann, 2008 (31)	39	ND	Sin especificar	T1-T2
Moore, 2008 (35)	35	54	Sin especificar	T1-T2
Van der Zee, 2008 (42)	403	623	Células escamosas	T1-T2

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible

Nueve estudios incluyeron únicamente pacientes con carcinoma de células escamosas de vulva, un estudio incluyó también melanomas, y en los nueve restantes se incluyeron todo tipo de tumores de vulva. Respecto al estadio del tumor, en 11 estudios fueron de estadio T1-T2 de la clasificación TNM, en 5 de

estadio T1-T3 y en el resto, de estadios T1 y T1-T4 (en un estudio no se facilitó la estadificación).

Los criterios de exclusión de pacientes incluyeron generalmente aquellas con tumores irresecables, ganglios sospechosos en regiones inguinales o metástasis confirmadas mediante histología o citología y, en algunos casos, aquellas pacientes con antecedentes de quimioterapia, radioterapia pélvica o inguinal y cirugía vulvar.

Los problemas técnicos y las complicaciones asociadas al procedimiento fueron recogidos en escasas ocasiones. Respecto a la procedencia de los estudios, cuatro se realizaron en EE.UU., uno en Canadá y el resto de diferentes países europeos, de los que tres lo fueron en España. En el 84% de los casos no se realizó una declaración de conflictos de interés y en el resto no existieron. Otras características de los tumores y de los tratamientos recibidos pueden consultarse en las tablas de evidencia del anexo 5.

4.3 Método y porcentaje de detección del GC

Dos estudios utilizaron únicamente colorante como medio de detección del ganglio centinela (25, 32), otros dos utilizaron únicamente coloides marcados con tecnecio (27, 39) y en 10 el método de detección fue combinado (Tc^{99m} y colorante) (28, 30, 31, 33-35, 37, 41-43), si bien Hauspy *et al.* (30) comenzaron su estudio realizando la técnica combinada y posteriormente utilizaron el colorante sólo cuando el GC no era localizado con el radiofármaco. Dos estudios utilizaron bien Tc^{99m} -coloide o la técnica combinada (26, 40), otros dos colorante o la técnica combinada (36, 38), y en uno, colorante, Tc^{99m} -coloide o la técnica combinada (29) (Tabla 5).

En los estudios de validación, el protocolo de realización de la linfadenectomía fue similar en todos los estudios, de manera que cuando la lesión era lateral se realizaba una linfadenectomía unilateral y cuando la lesión era medial o cerca de la línea media, se realizaba una linfadenectomía bilateral. En cuatro estudios no se informó sobre este aspecto y en otros tres sólo se facilitaron los datos totales de pacientes y linfadenectomías. En los casos de disección bilateral reglada y detección unilateral, salvo evidencia de compromiso histológico en la ingle donde no se identificó GC, no es posible estrictamente determinar cuantos corresponden a fallo técnico o a verdadero drenaje único.

Los resultados del porcentaje de detección del ganglio centinela fueron expresados respecto al número de pacientes o al de ingles diseccionadas profilácticamente/en riesgo, siendo lógicamente menores los porcentajes en este último caso. En algunos estudios en los que se aplicó la técnica combinada se facilitaron también los resultados correspondientes al tecnecio y al colorante de forma individualizada, mientras que en otros, los resultados comunicados fueron globales.

4.4 Sensibilidad de la prueba diagnóstica

En la tabla 6 se muestra el número de ganglios centinela positivos (con afectación metastásica) y negativos, si bien en algún caso el resultado expresado fue de número de pacientes o de ingles con GC positivos. En la misma tabla se muestra también el número de falsos negativos (casos con GC normal pero con afectación metastásica de algún ganglio no centinela), la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la prueba obtenidos en los estudios de validación.

Tabla 5. Técnica de detección del ganglio centinela y porcentajes de detección (por pacientes e ingles) en los estudios seleccionados.

Estudio	Técnica de detección	% Detección	
		Pacientes	Ingles
Ansik, 1999 (25)	Colorante	ND	52/93, 56%
De Cicco, 2000 (27)	Tecnecio	37/37, 100%	50/50, 100%
De Hullu, 2000 (28)	Combinada	59/59, 100%	95/107, 89%
Sideri, 2000 (39)	Tecnecio	44/44, 100%	77/77, 100%
Levenback, 2001 (32)	Colorante	46/52, 88%	57/76, 75%
Sliutz, 2002 (40)	Tecnecio (18), Combinada (8)	Resultado global: 26/26, 100%	ND
		Tecnecio: 26/26, 100%	ND
		Colorante: 3/8, 37,5%	ND
Moore, 2003 (34)	Combinada	Resultado global: 21/21, 100%	31/31, 100%
		Tecnecio: ND	31/31, 100%
		Colorante: ND	19/31, 61%
Puig-Tintoré, 2003 (37)	Combinada	Resultado global: 25/26, 96%	35/37, 95%
		Tecnecio: 25/26, 96%	ND
		Colorante: 23/26, 88%	ND
Martínez-P., 2006 (33)	Combinada	27/28, 96%	ND
Terada, 2006 (41)	Combinada	21/21, 100%	27/27, 100%
Hauspy, 2007 (30)	Combinada	39/41, 95%	58/68, 85%
Nyberg, 2007 (36)	Colorante (7), Combinada (40)	Resultado global: 45/47, 96%	ND
		Tecnecio: 37/40, 92,5%	ND
		Colorante: 6/7, 86%	ND
Rob, 2007 (38)	Colorante (16), Combinada (43)	Combinada: 43/43, 100%	ND
		Colorante: 11/16, 69%	ND
Vidal-Sicart, 2007 (43)	Combinada	Resultado global: 49/50, 98%	ND
		Tecnecio: 49/50, 98%	ND
		Colorante: 40/50, 80%	ND
Brunner, 2008 (26)	Tecnecio (40), Combinada (4)	ND	Resultado global: 54/54, 100%
Hampl, 2008 (29)	Colorante (8), Tecnecio (47), Combinada (72)	Resultado global: 117/119, 98%	Resultado global: 228/230, 99%
Johann, 2008 (31)	Combinada	37/39, 95%	ND
Moore, 2008 (35)	Combinada	Resultado global: 35/35, 100%	54/54, 100%
		Tecnecio: ND	48/54, 88,9%
		Colorante: ND	46/54, 85,2%
Van der Zee, 2008 (42)	Combinada	395/403, 98%	ND

Fuente: elaboración propia. ND: no disponible.

Ansik *et al.* (25) observaron dos casos de falsos negativos y, aunque no especificada, se presupone que la técnica histológica utilizada fue la de tinción con hematoxilina-eosina, además de otros tres de ingles afectas sin identificación de GC. En el mismo sentido, los dos casos de falsos negativos observados por Levenback *et al.* (32) lo fueron en pacientes con afectación linfática regional en las que no se logró aislar el ganglio centinela, por lo que no

deberían ser contabilizados como falsos negativos de identificación sino como fallos de detección. Ambos grupos utilizaron exclusivamente colorante.

Con la técnica habitual de tinción (hematoxilina-eosina), Puig-Tintoré *et al.* (37) detectaron 6/46 GC positivos. Sin embargo, al aplicar técnicas de inmunohistoquímica, se observaron tres casos de ganglios centinela con micrometástasis. Comparando la técnica rutinaria con la inmunohistoquímica, la sensibilidad de la prueba en el primer caso sería del 67% y el VPN del 93%, mientras que en el segundo sería del 100% en ambos casos. Hauspy *et al.* (30) identificaron también detectaron micrometástasis con citoqueratina en tres GC de una paciente que no fueron identificados con hematoxilina-eosina.

Tabla 6. Número de GC con y sin metástasis, número de falsos negativos, sensibilidad y valor predictivo negativo de la prueba diagnóstica.

Estudio	GC + (n)	GC - (n)	FN (n)	Sensibilidad	VPN
Ansik, 1999 (25)	9	41	2	82%	95%
De Cicco, 2000 (27)	10	69	0	100%	100%
De Hullu, 2000 (28)	37	102	0	100%	100 %
Sideri, 2000 (39)	15	77	0	100%	100%
Levenback, 2001 (32)	10	71	2	83%	97%
Sliutz, 2002 (40)	9*	17*	0	100%	100%
Moore, 2003 (34)	9**	22**	0	100%	100%
Puig-Tintoré, 2003 (37)	9	37	0	100%	100%
Martínez-P., 2006 (33)	6	20	1	86%	95%
Terada, 2006 (41)	4	23	0	100%	100%
Hauspy, 2007 (30)	16*	25*	0	100%	100%
Nyberg, 2007 (36)	18	27	1	95%	96%
Rob, 2007 (38)	5*	10*	1	83%	91%
Rob, 2007 (38)	18	80	0	100%	100%
Vidal-Sicart, 2007 (43)	17	77	0	100%	100%
Brunner, 2008 (26)	26	91	3	90%	97%
Hampl, 2008 (29)	36*	88*	3	92%	97%
Johann, 2008 (31)	10*	12*	1	91%	92%
SUMARIO	260	889	15 (1,7%)	94,6%	97,8%

Fuente: elaboración propia. GC: ganglio centinela; FN: falso negativo; VPN: valor predictivo negativo.

*Se refiere a número de pacientes, no a número de ganglios centinela;

** Se refiere a número de ingles, no a número de ganglios centinela.

Martínez-Palones *et al.* (33) observaron una paciente con metástasis linfáticas inguinales en la que el ganglio centinela había sido negativo. Igualmente Nyberg *et al.* (36) encontraron un falso negativo en una paciente con enfermedad en estadio III. En el grupo de validación, en el que únicamente se utilizó colorante, Rob *et al.* (38) encontraron una paciente con un tumor de línea media y dos GC negativos en la región inguinal superficial que, sin embargo, presentaba un ganglio linfático metastásico.

Utilizando técnicas rutinarias de tinción con hematoxilina-eosina, Brunner *et al.* (26) observaron un porcentaje de falsos negativos del 3,2% (3 de 94 GC negativos). Los 3 falsos negativos observados por Hampl *et al.* (29) lo fueron en tumores de vulva centrales, localizados entre el clítoris y la uretra. Por último, Johann *et al.* (31) encontraron un falso negativo (1/45 ingles, 2,2%) en una paciente con un tumor T3 de línea media.

El total de falsos negativos en los 19 estudios fue de 15 (1,7%), siendo la sensibilidad media del 95% y el valor predictivo negativo del 98%.

4.5 Estudios de seguimiento de la técnica

Martínez-Palones *et al.* (33) compararon dos series de casos de pacientes con tumores de vulva de estadios T1-T2 (Tabla 7). La primera fue una serie prospectiva de 28 pacientes que, para validación de la técnica, recibieron vulvectomy y linfadenectomía con identificación del ganglio centinela y el segundo, una serie retrospectiva de 27 pacientes sometidas al mismo procedimiento aunque sin identificación del GC. Tras un seguimiento de 22,5 meses en el primer grupo y de 60 meses en el segundo, encontraron 8 y 6 recidivas, respectivamente (26,9% versus 28,6%, $p = 0,89$). En el primer grupo, cuatro recidivas se observaron en pacientes con GC positivo y una en una paciente en la que no se identificó el GC. Dos de las recidivas se asociaron con un gran tamaño del tumor y una con infección vulvar por virus del papiloma humano.

Vidal-Sicart *et al.* (43) constituyeron un grupo de aplicación con 20 pacientes en las que se realizó la técnica de GC y, dependiendo del resultado, la linfadenectomía. Los autores detectaron GC positivos en 7 pacientes de un total de 19 (37%) en los que cinco (71%) lo eran por micrometástasis. En el seguimiento, sólo una paciente con GC positivo presentó diseminación metastásica a los 12 meses del diagnóstico, sin que aparecieran recidivas en las pacientes con GC negativo.

De igual forma, Johann *et al.* (31) hicieron el seguimiento de un grupo de 34 pacientes con tumores T1-T2 y ganglios centinela negativos. Tras un seguimiento medio de 24 meses, no se observaron recidivas inguinales, siendo la supervivencia libre de recidiva de 29 meses en las pacientes sometidas únicamente a la técnica del ganglio centinela.

Terada *et al.* (41) no encontraron recidivas tras un seguimiento de 4,6 años a un grupo de 21 pacientes con cáncer de vulva de estadio T1 en las que no se realizó linfadenectomía si el GC era negativo. En el estudio de Moore *et al.* (35), las pacientes con GC negativo fueron seguidas y evaluadas cada tres meses durante los dos primeros años y después cada seis meses, con un seguimiento medio de 29 meses, siendo la tasa de recidiva inguinal a los 12 meses del 6,4% de las pacientes (2/31) o del 4,3% (2/46) de las ingles.

Tabla 7. Tasa de recidivas en pacientes con GC negativo a las que no se realiza linfadenectomía.

Estudio	Nº pacientes	% identificación GC	Nº pacientes con GC - y recidiva	Seguimiento, meses
Martínez-P., 2006 (33)	28	96	4/28 (14,3%)	22,5
Terada, 2006 (41)	21	100	0 (0%)	55
Vidal-Sicart, 2007 (43)	20	98	0 (0%)	ND
Johann, 2008 (31)	34	95	0 (0%)	24
Moore, 2008 (35)	31	100	2/31 (6,4%)	29
Van der Zee, 2008 (42)	276	98	8/276 (2,9%)	35

Fuente: elaboración propia. GC: ganglio centinela.

Por último, el estudio de Van der Zee *et al.* (42), es el que hasta el momento acumula la mayor experiencia sobre ganglio centinela en cáncer de vulva. El objetivo de los autores fue más allá de constatar la utilidad de la exéresis y biopsia del GC en el cáncer de vulva inicial y estudió la repercusión de la técnica sobre la mortalidad global de la enfermedad. El estudio fue llevado a cabo en 15 centros e incluyó pacientes con cáncer de vulva a las que se aplicó la técnica de GC mediante un trazador radiactivo y colorante. Si el ganglio centinela era positivo se realizaba una linfadenectomía inguinofemoral (bien durante el mismo acto operatorio, si la afectación se detectaba en los cortes por congelación, o bien posteriormente si la afectación era detectada en el estudio anatomopatológico rutinario o en la ultraestadificación) y recibían radioterapia adyuvante si se detectaba más de una metástasis nodal y/o extranodal. Las 276 pacientes con GC negativo constituyeron el grupo para el estudio observacional y no recibieron tratamiento posterior. El seguimiento medio fue de 35 meses, de las que 202 pacientes completaron al menos 24 meses. Aparecieron 8 recidivas inguinales, siendo la tasa de recidiva a los dos años del 3% en el total de pacientes y del 2,3% en aquellas con enfermedad unifocal.

4.6 Resultados de seguridad

De los diecinueve artículos incluidos en la revisión, en trece no se estudiaron las complicaciones de la técnica y en dos no se observaron.

Terada *et al.* (41) no encontraron complicaciones intraoperatorias y sólo un 14% de complicaciones postoperatorias consistentes en un seroma que se resolvió espontáneamente y dos celulitis de la herida. Johann *et al.* (31) observaron que el 39% de las pacientes que recibieron una linfadenectomía presentaron edema de piernas transitorio (de menos de 6 meses de duración) por un 13% en el grupo en el que se realizó la técnica del ganglio centinela. Por su parte, Moore *et al.* (35) únicamente encontraron dos casos de linfocele (5,7%) y uno de celulitis en el lugar de la punción (2,86%).

El estudio que mejor recoge la aparición de efectos secundarios es el de Van der Zee *et al.* (42). En él, tras realizar la técnica de detección del GC, las pacientes en las que era negativo no recibieron tratamiento posterior y en las que era positivo se les realizaba una linfadenectomía inguinofemoral, recogándose datos postoperatorios prospectivos al menos una vez cada dos meses durante los dos primeros años. Como puede verse en la tabla 8, las pacientes no sometidas a linfadenectomía presentaron a corto plazo un menor y significativo porcentaje de apertura de la herida y de celulitis y una menor estancia media. A largo plazo, también fueron menores los porcentajes de linfedema y de erisipela recidivante.

Tabla 8. Morbilidad a corto y largo plazo.

Morbilidad a corto plazo		
	Dissección de GC (264 pac.)	Dissección de GC + linfadenectomía (47 pac.)
Apertura herida	31 pacientes (11,7%)	16 pacientes (34%); $p < 0,001$
Celulitis	12 pacientes (4,5%)	10 pacientes (21,3%); $p < 0,001$

Estancia hospital	8,4 días	13,7 días; p< 0,001
Morbilidad a largo plazo		
	Dissección de GC (264 pac.)	Dissección de GC + linfadenectomía (119 pac.)
Linfedema	5 pacientes (1,9%)	30 pacientes (25,2%); p< 0,001
Erisipela recidivante	1 paciente (0,4%)	19 pacientes (16,2%); p< 0,001

Fuente: Van der Zee *et al.* (2008) (42). GC: ganglio centinela.

4.7 Ensayos en marcha

En la actualidad se están llevando a cabo los siguientes estudios:

Título: *Lymphatic Mapping in Treating Patients With Stage I or Stage II Cancer of the Vulva.*

- **Identificador:** NCT00003325
- **Estado:** activo, aunque finalizó el reclutamiento de pacientes.
- **Patrocinador:** Gynecologic Oncology Group
- **Objetivo:** Determinar el valor predictivo negativo del ganglio centinela negativo en pacientes con cáncer de células escamosas de vulva y la ubicación de esos ganglios centinela.
- **Diseño:** Estudio de intervención.
- **Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años con biopsia de cáncer de células escamosas de vulva, invasión en profundidad mayor de 1 mm. Tamaño del tumor entre 2-6 cm. y ganglios linfáticos negativos para metástasis.
- **Criterio de valoración primario:** características del tumor, de las pacientes y efectos adversos de la técnica.
- **Número estimado de pacientes:** 630.
- **Fecha de comienzo del estudio:** diciembre de 1999.
- **Fecha de finalización de recolección de datos:** noviembre de 2001.
- **Seguimiento:** 2-6 años.
- **Investigador principal:** Charles Levenback, MD, M.D. Anderson Cancer Center, USA.

Título: *GRONINGEN International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer. An observational study.*

- **Identificador:** ISRCTN37773303
- **Estado:** activo.
- **Patrocinador:** University Medical Center Groningen (UMCG) (The Netherlands)

- **Objetivo:** Evaluar la seguridad de omitir la linfadenectomía en aquellas pacientes con ganglio centinela negativo.
- **Diseño:** Estudio observacional.
- **Criterios de inclusión:** pacientes con cáncer T1-T2 de células escamosas de vulva, invasión en profundidad mayor de 1 mm, no afectación de uretra, vagina o ano y ganglios linfáticos sin afectación metastásica.
- **Criterio de valoración primario:** recidivas inguinales.
- **Criterio de valoración secundario:** morbilidad asociada a la técnica.
- **Número estimado de pacientes:** 300.
- **Fecha de comienzo del estudio:** diciembre 2005.
- **Fecha estimada finalización de recogida de datos:** diciembre 2009
- **Investigador principal:** Dr L.E. Hamming. University Medical Center Groningen. Department of Gynecologic Oncology. Groningen, Netherlands.

Título: *Conservative Management With Isolated Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Patients.*

- **Identificador:** NCT00315159
- **Estado:** en fase de reclutamiento de pacientes.
- **Patrocinador:** Women and Infants Hospital of Rhode Island, USA.
- **Objetivo:** Evaluar la técnica de ganglio centinela en el cáncer de células escamosas de vulva. Las pacientes con ganglio centinela negativo no sufrirán linfadenectomía, evaluando los resultados a largo plazo.
- **Diseño:** Estudio no aleatorizado, abierto, no controlado con un único grupo de asignación.
 - **Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años con biopsia de cáncer de células escamosas de vulva, invasión en profundidad mayor de 1 mm y ganglios linfáticos sin afectación metastásica.
- **Criterio de valoración primario:** recidivas inguinales en pacientes con ganglio centinela negativo.
- **Criterio de valoración secundario:** capacidad de detección de ganglios centinelas en el cáncer vulvar.
- **Número estimado de pacientes:** 50.
- **Fecha de comienzo del estudio:** agosto de 2003.
- **Fecha estimada de finalización del estudio:** diciembre de 2012.
- **Investigador principal:** Richard G Moore, MD, Women and Infants Hospital of Rhode Island.

5 DISCUSIÓN

5.1 Metodología de los estudios

Todos los estudios incluidos en esta revisión son de carácter observacional, clasificándose en el nivel VIII de la escala de calidad de Jovell y Navarro-Rubio (24) (anexo 1). Destacar que varios de los de tipo prospectivo incluyen un importante número de pacientes.

Algunos estudios presentan limitaciones metodológicas, como carecer de una adecuada descripción de los criterios de selección de pacientes, omitir resultados o no incorporar la definición de las variables estudiadas. En ocasiones es difícil comparar los resultados entre sí debido a su diferente manera de presentación y a la falta de homogeneidad, lo que limita poder emitir conclusiones definitivas acerca de los diferentes aspectos evaluados en esta revisión.

Los estudios en marcha, con casi mil pacientes incluidos y cuyos resultados se publicarán en breve, serán sin duda muy esclarecedores y ayudarán a profundizar en el conocimiento de la efectividad y seguridad de esta técnica.

5.2 Efectividad de la técnica

La aplicabilidad de la técnica de identificación del GC en la vulva fue realizada por primera vez en 1994 por Levenback *et al.* (44) utilizando azul de isosulfán en 9 pacientes. Los mismos autores publicaron posteriormente otros artículos con 21 y 52 pacientes en el que observaron un 88% de detección del GC (32, 45). Sin embargo, a partir del año 2000, la utilización de trazador isotópico, sólo o en combinación con colorante, se ha hecho mayoritaria e imprescindible.

Teniendo en cuenta los datos de los estudios incluidos en esta revisión, el colorante vital fue capaz de detectar el ganglio centinela en el 81% de las pacientes y en el 69% de las ingles diseccionadas y el Tc^{99m}-coloide en el 98% y en el 97%, respectivamente. Cuando se utilizó la técnica combinada o cuando utilizando varios métodos los resultados se comunicaron de forma global, se detectó el ganglio centinela en el 98% de las pacientes y en el 96% de las ingles (Tabla 9).

Tabla 9. Porcentaje de detección del GC según la técnica utilizada.

% detección
del GC

Fuente: elaboración propia. GC: ganglio centinela.

Una revisión sistemática con los datos publicados hasta el 2004 muestra que la identificación del GC utilizando Tc^{99m} -coloide es la técnica de mayor precisión en el cáncer de células escamosas de vulva (46). Las mismas conclusiones parecen desprenderse de este documento, considerándose imprescindible utilizar un trazador isotópico como marcador en la detección del ganglio centinela. La técnica mixta (trazador isotópico más colorante) podría ser útil en los periodos de aprendizaje de los profesionales y cuando la linfogammagrafía preoperatoria no fuese esclarecedora o anticipara una detección dificultosa. Otra opción sería utilizar el trazador isotópico y agregar el colorante cuando no se detecta ningún GC, lo que evitaría los efectos adversos que, aunque raros, se asocian con el colorante. Con los datos actuales, la utilización exclusiva del colorante en la identificación del GC no es aconsejable. En la tabla 10 se muestran las ventajas y desventajas de ambas técnicas.

Tabla 10. Ventajas y desventajas de las técnicas de identificación del GC.

Colorante	Radiotrazador isotópico
Ventajas	
- No es cara - Hace visibles los ganglios y los canales linfáticos - Identificación rápida del GC - Raras complicaciones intraoperatorias	- Permite determinar preoperatoriamente el número y ubicación de los GC - Es posible una medición cuantitativa - Detecta GC fuera de los lugares comunes - Puede acortar la curva de aprendizaje - Puede mejorar la identificación de GC
Desventajas	
- Se realiza en el mismo momento de la intervención - Un paso rápido del colorante a través del ganglio puede hacer que no se identifique - Pueden no identificarse algunos GC que están fuera de los lugares comunes - Puede alargar la curva de aprendizaje - Puede reducir la identificación de GC - Puede producir reacciones alérgicas, aunque raras	- Coste del personal y del equipamiento de medicina nuclear - Dificultad para identificar GC cercanos al tumor primario - Precisa mantener medidas de seguridad debido a la radiación - Mayor necesidad de coordinación - Dolor de la inyección local

Fuente: adaptación de Levenback *et al.* 2001 (32). GC: ganglio centinela.

A la hora de evaluar la técnica de detección del GC, los factores más importantes son el porcentaje de identificación del mismo y el porcentaje de falsos negativos, que a su vez va a determinar los valores de la sensibilidad y del valor predictivo negativo de la prueba.

Se ha demostrado que cuando los GC son negativos, el VPN es del 97,8% para predecir las metástasis inguinales, siendo muy importante la identificación de estas pacientes debido a que su tasa de supervivencia disminuye drásticamente con el número de ganglios linfáticos afectados y permite seleccionar aquellas pacientes que se beneficiarán de radioterapia. Sin embargo,

sólo entre el 10 y el 15% de las pacientes con lesiones T1 o T2 desarrollarán enfermedad metastásica inguinal, por lo que entre el 85 y 90% de las pacientes sometidas a linfadenectomía reglada o sistemática estarán expuestas a corto y largo plazo a las comorbilidades asociadas con este procedimiento, sin recibir ningún beneficio clínico (35).

Aunque los falsos negativos se han observado más frecuentemente en pacientes en las que se utiliza colorante (25, 32), también se han observado en estudios en los que se utilizó tecnecio radioactivo (26, 29, 31, 33, 36, 38). De todas formas, el porcentaje de falsos negativos es bajo, representando el 1,7% de todos los GC negativos evaluados. La sensibilidad y el valor predictivo negativo en los estudios incluidos en esta revisión muestran unos valores globales del 94,6% y del 97,8% (del 96 y del 98%, eliminando aquellos estudios en los que se utilizó únicamente colorante).

El porcentaje de falsos negativos menor al 2% y los valores de la sensibilidad y del VPN superiores al 95%, hacen esta técnica comparable con la técnica del GC en el cáncer de mama, ampliamente aceptada por la comunidad científica (33).

De Hullu *et al.* (28) señalan la ubicación del tumor primario como un importante factor asociado con el fallo en la detección del GC. Así, Levenback *et al.* (32) informan de un mayor porcentaje de identificación en los tumores laterales que en los mediales (90% vs. 69%). El drenaje linfático de la vulva se considera unilateral excepto en los cánceres de la línea media, como las lesiones de clítoris o perineales en las que se ha demostrado una mayor frecuencia de drenaje linfático bilateral (47). Louis- Sylvestre *et al.* (48) informaron de una serie de 13 pacientes con lesiones mediales en las que la linfogammagrafía indicaba un drenaje unilateral y sin embargo tres de ellas presentaban enfermedad contralateral. Por este motivo, las disecciones de GC en las lesiones de la línea media deberían abordarse con cautela y considerar que todas las lesiones de clítoris, perineo o con un borde medial a menos de 1 cm de la línea media pueden tener un drenaje linfático bilateral (35).

Otro factor que podría estar implicado en la no identificación del GC y que ha sido documentado en el cáncer de mama, es un bloqueo de los canales linfáticos debido a metástasis del GC. Así, en el caso que éste estuviese completamente ocupado por células cancerosas, podría ser puenteado debido a su propio éstasis. (33). Por ello, al igual que en el cáncer de mama, la identificación por parte del cirujano de ganglios de características sospechosas durante el acto quirúrgico obligaría a su estudio histológico, con independencia de cumplir o no los criterios de GC e incluso a la linfadenectomía profiláctica en caso de sospecha.

5.3 Factores críticos de la técnica

Existen una serie de factores que se consideran críticos a la hora de implementar la técnica de detección del ganglio centinela: el equipo, la selección de las pacientes, la técnica anatomopatológica utilizada y la curva de aprendizaje (42, 49).

5.3.1 Equipo

La detección del ganglio centinela es una técnica multidisciplinar que requiere la colaboración de cirujanos, anatomopatólogos y especialistas en medicina nuclear. Para prevenir la aparición de falsos negativos es necesario diseñar un correcto protocolo de trabajo y conseguir una estricta adherencia al mismo por todo el equipo. Se requiere, además, un control de calidad de cada etapa del procedimiento, incluyendo la administración del trazador radioactivo por el especialista en medicina nuclear, una cuidadosa interpretación de la linfogammagrafía, un cirujano con experiencia contrastada y un servicio de anatomía patológica con experiencia en la ultraestadificación de GC.

5.3.2 Selección de las pacientes

La técnica de detección y biopsia del GC únicamente estaría indicada en aquellos cánceres de vulva de estadios iniciales. Los tumores de estadios avanzados deberían representar una contraindicación, existiendo autores que recomiendan limitar la técnica a aquellas pacientes con tumores T1 (41).

En general, la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño es una contraindicación para realizar el procedimiento (35) o al menos deberían ser resecados para detectar posibles metástasis (33). También todas aquellas situaciones en las que se produce una interrupción del drenaje linfático, como la cirugía y la biopsia excisional previas o la infección, ya que pueden comprometer el drenaje linfático normal (32).

Por último, las pacientes obesas podrían plantear una dificultad técnica a la hora de identificar el ganglio centinela, habiéndose demostrado un aumento del riesgo de fracaso en la detección del GC en pacientes con cáncer de mama y un aumento del índice de masa corporal (50).

5.3.3 Técnica anatomopatológica

Uno de los aspectos más importantes en la aparición de falsos negativos es la técnica de anatomía patológica utilizada (40). Así, dos estudios no encontraron falsos negativos con la técnica habitual de tinción (hematoxilina-eosina), aunque al utilizar técnicas de inmunohistoquímica observaron ganglios centinela con micrometástasis (30, 37). Un examen más profundo de los GC mediante ultraestadificación, que implica la realización de cortes seriados del ganglio y la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas, incrementa la capacidad de detectar micrometástasis que podrían pasar desapercibidas con las técnicas rutinarias (35). La técnica de GC, al seleccionar uno o pocos ganglios, permite esta ultraestadificación y la identificación de un subgrupo de pacientes con focos micrometastásicos, y por tanto, con mayor riesgo de metástasis (37, 51). Además, basándose en la evidencia de las recidivas que aparecen en las pacientes con micrometástasis, todos los GC negativos en el examen de rutina deberían ser analizados mediante técnicas de ultraestadificación (42, 52).

5.3.4 Curva de aprendizaje

El rendimiento de la técnica del ganglio centinela está fuertemente asociado con la experiencia del cirujano. En el cáncer de mama se suelen recomendar al menos 40 procedimientos con éxito de detección del ganglio

centinela, seguidos de una linfadenectomía axilar completa (53) y en el caso del melanoma cutáneo, una fase de aprendizaje de al menos 30 casos consecutivos (54).

Sin embargo, en el cáncer de vulva estas cifras no son realistas debido a la rareza de la enfermedad. Además, la ubicación más superficial de la región inguinofemoral en comparación con la zona axilar y la mínima variación en la anatomía de los canales linfáticos desde la vulva a los ganglios facilitaría una detección más exacta, por lo que la curva de aprendizaje en el cáncer de vulva podría ser menor. Así, De Hullu *et al.* (28) consideran que en el cáncer de vulva la curva de aprendizaje sería de al menos 10 pacientes (con detección del GC en 15-20 ingles). Igualmente, Van der Zee *et al.* (42) creen también necesarios al menos 10 pacientes y la realización entre cinco y diez procedimientos al año para mantener esta experiencia. Para lograr las recomendaciones anteriores, dada la baja frecuencia de los cánceres vulva, se requerirá en muchas ocasiones centralizar el tratamiento quirúrgico (42).

Tradicionalmente ha sido precisa una validación individual de cada uno de los especialistas implicados en la técnica. Sin embargo, dado su carácter multidisciplinar, esta validación podría ser sustituida progresivamente por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia (21).

5.4 Recidiva de la enfermedad

La tasa de recidiva inguinal en estudios retrospectivos varía entre el 0% y el 5,8% en pacientes con ganglios linfáticos negativos (55-57). Hasta el momento existen pocos estudios prospectivos en los que la linfadenectomía inguinal sea selectiva. En tres estudios de seguimiento de pacientes con GC negativo a las que no se les realizó linfadenectomía no se observaron recidivas (31, 41, 43), mientras que en otros dos los porcentajes fueron del 14,3% y del 6,4% (33, 35). El tamaño de la lesión vulvar primaria ha sido relacionado con el riesgo de metástasis ganglionar. Así, Moore *et al.* (35), al considerar la tasa de recidiva por ingle y estratificar por tamaño de la lesión observaron que aquellas pacientes con lesiones menores de 20 mm no experimentaron recidivas.

La baja tasa de recidiva ganglionar de la enfermedad observada por Van der Zee *et al.* (42) (3% en el caso de enfermedad vulvar multifocal y 2,3% en el de unifocal), comparable a la descrita con la linfadenectomía clásica, y la excelente tasa de supervivencia específica a 3 años (97%) en las pacientes con ganglio centinela negativo les hace sugerir que esta técnica es una alternativa segura a la linfadenectomía inguinofemoral electiva para pacientes seleccionadas y que debería formar parte del estándar asistencial del tratamiento del cáncer de vulva. En este mismo sentido, un panel de expertos de la *International Sentinel Node Society* (58) consideró que la técnica de biopsia de GC es una alternativa razonable a la linfadenectomía inguinal completa en aquellas pacientes con cáncer vulvar de estadios I-II, cuando la técnica es realizada por un equipo multidisciplinar experimentado y en pacientes correctamente seleccionadas.

5.5 Calidad de vida

Oonk *et al.* (59) realizaron un estudio cualitativo con aquellas participantes del *GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V)*, comparando las que sólo recibieron el procedimiento de GC con aquellas a las que se les realizó también una linfadenectomía posterior al presentar un GC positivo. Contestaron al cuestionario un 85%, 35 del primer grupo y 27 del segundo. No se observaron diferencias en la calidad de vida global, siendo la mayor diferencia observada las quejas respecto a la aparición de linfedema en las piernas tras la linfadenectomía y la mayoría de las pacientes recomendarían el procedimiento a sus familiares.

5.6 Seguridad de la técnica

El tratamiento quirúrgico convencional del cáncer de vulva implica la realización de una linfadenectomía inguinal ipso o bilateral, además de la exéresis de la lesión o de la vulvectomía radical. Esta linfadenectomía provoca una elevada morbilidad, con altos porcentajes de linfedema crónico de la extremidad inferior, infecciones y dehiscencias de sutura que en muchas ocasiones las pacientes las sufrirán de forma crónica (35). El *Gynecologic Oncology Group* (GOG) informa de tasas de linfedema del 19% y de infecciones de la herida y dehiscencias de sutura de hasta el 29% en pacientes sometidas a linfadenectomías superficiales (56).

Como ya se ha comentado en el apartado de Resultados, los efectos secundarios de la técnica de GC no siempre fueron informados. El estudio que más incide en este aspecto es el de Van der Zee *et al.* (42) que muestra que las pacientes a las que se realizó la técnica de GC presentaron a corto y largo plazo, porcentajes menores y estadísticamente significativos de apertura de la herida, celulitis, estancia hospitalaria, linfedema y erisipela recidivante que el grupo que recibió también una linfadenectomía. A las mismas conclusiones llegaron Hefler *et al.* (60), observando además que la técnica de ganglio centinela produce una menor secreción linfática, necesitándose menos días de drenaje linfático.

Otros posibles efectos secundarios que pueden aparecer al realizar la técnica de GC son aquellos relacionados con la administración del colorante. Daley *et al.* (61) estudiaron los efectos adversos asociados con la administración intraoperatoria de azul de isosulfán en 1 835 pacientes sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos, encontrando un 1,5% de efectos adversos, fundamentalmente reacciones dérmicas e hipotensión, de los que el 0,75% fueron considerados graves. Uno de los factores asociados con un incremento significativo en la incidencia de efectos adversos fue la administración en la región vulvar y el tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina.

6 CONCLUSIONES

- La importancia de la detección y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de vulva radica en la posibilidad de evitar la linfadenectomía inguinofemoral completa, con el consiguiente beneficio en términos de menor morbilidad.
- La evidencia científica disponible acerca de esta técnica se basa en estudios observacionales, tanto prospectivos como retrospectivos, realizados en pacientes y centros seleccionados. Los estudios en marcha, con casi mil pacientes incluidos, ayudarán sin duda a profundizar en el conocimiento de la efectividad y seguridad de esta técnica.
- Teniendo en cuenta los resultados de esta revisión, el colorante vital fue capaz de detectar el ganglio centinela en el 81 % de las pacientes y la técnica isotópica de Tc^{99m}-coloide o la técnica combinada, en un 98% de las mismas.
- El porcentaje de falsos negativos menor al 2% y los valores de la sensibilidad y del VPN superiores al 95%, hacen comparable esta técnica con la del GC en el cáncer de mama.
- La ubicación del tumor primario, la técnica anatomopatológica utilizada y la curva de aprendizaje son factores importantes a tener en cuenta en el fallo en la detección del GC.
- Las pacientes que no fueron sometidas a linfadenectomía por presentar ganglio centinela negativo presentaron una baja tasa de recidiva ganglionar de la enfermedad, comparable con la descrita tras la linfadenectomía clásica.
- La técnica de detección y biopsia del GC es segura, presentando menores porcentajes de efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo, que la alternativa de recibir una linfadenectomía. Los efectos secundarios relacionados con la administración del colorante parecen ser raros.

7 RECOMENDACIONES

- La técnica de detección y biopsia del ganglio centinela parece una alternativa razonable a la linfadenectomía inguinal completa en aquellas pacientes con cáncer de vulva de estadios I-II, cuando la técnica es realizada por un equipo multidisciplinar experimentado y en pacientes correctamente seleccionadas.
- A la hora de implementar la técnica de detección del ganglio centinela se deberían tener en cuenta las siguientes recomendaciones:
 - o En relación al equipo de trabajo:
 - La detección del ganglio centinela es una técnica multidisciplinar que requiere de la colaboración de cirujanos, anatomopatólogos y especialistas en medicina nuclear.
 - Es necesario diseñar un correcto protocolo de trabajo y conseguir una estricta adherencia al mismo por parte de todo el equipo.
 - Se requiere un control de calidad de cada etapa del procedimiento.
 - o En relación a la selección de las pacientes:
 - Deberán presentar cánceres de vulva de estadios iniciales (T1-T2).
 - Se consideran contraindicaciones de la técnica, la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño, así como todas aquellas situaciones en las que se produce una interrupción del drenaje linfático, como la cirugía, la biopsia excisional previa o la infección, ya que pueden comprometer la identificación linfática. Las pacientes obesas podrían plantear también una dificultad técnica a la hora de identificar el ganglio centinela.
 - o En relación a la técnica de detección del GC:
 - En todos los casos se recomienda utilizar un trazador isotópico, como marcador en la detección del ganglio centinela.
 - Con los datos actuales, no se aconseja la utilización exclusiva del colorante en la identificación del GC.
 - La técnica combinada es también útil, fundamentalmente en los periodos de aprendizaje de los profesionales. Otra opción sería utilizar en primer lugar el trazador isotópico y agregar el colorante sólo si no se detecta ningún GC, lo que evitaría los efectos adversos que, aunque raros, se asocian con este último.
 - La realización de una linfogammagrafía preoperatoria ayuda a identificar el número y la ubicación de los GC e indica si el drenaje linfático es unilateral o bilateral.

- o En relación a la técnica quirúrgica:
 - Las lesiones tumorales de la línea media deberán abordarse con cautela y considerar que todas las lesiones de clítoris, perineo o con un borde interno a menos de 1 cm de la línea media pueden tener un drenaje linfático bilateral.
- o En relación a la técnica anatomopatológica:
 - Se recomienda realizar el examen de los GC mediante ultraestadificación con técnicas inmunohistoquímicas, ya que incrementan la capacidad de detectar micrometástasis que podrían pasar desapercibidas con las técnicas rutinarias.
- o Curva de aprendizaje:
 - Las especiales características del cáncer de vulva hacen que su curva de aprendizaje pueda ser inferior a la del cáncer de otras localizaciones, por lo que únicamente serían necesarios un mínimo de 10 pacientes y la realización de cinco-diez procedimientos al año para mantener la destreza quirúrgica.
 - Dada la baja frecuencia de los cánceres vulva podría ser necesario centralizar la técnica de GC y su tratamiento quirúrgico.
- Son necesarios estudios de calidad, de suficiente robustez estadística, y homogéneos en cuanto a las pacientes y a la técnica, que aporten datos definitivos sobre recidivas a largo plazo.

8 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Surveillance Epidemiology and End Results [página en Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health; 2009 [citado 22 oct 2009]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>.
- (2) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009 [citado 22 oct 2009]. Disponible en: <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>.
- (3) UK Vulva Cancer Incidence Statistics [página en Internet]. London: Cancer research UK; 2009 [citado 22 oct 2009]. Disponible en: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/vulva/incidence/index.htm#source1>.
- (4) International Agency for Research on Cancer [página principal en Internet]. Lyon: IARC; 2009 [citado 22 oct 2009]. Disponible en: <http://www.iarc.fr>.
- (5) National Cancer Institute [página principal en Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health; 2009 [citado 22 oct 2009]. Disponible en: www.cancer.gov.
- (6) Macnab JC, Walkinshaw SA, Cordiner JW, Clements JB. Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(17):1052-8.
- (7) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(4):997-1003; discussion 1003-4.
- (8) Boyce J, Fruchter RG, Kasambilides E, Nicastrì AD, Sedlis A, Remy JC. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1985;20(3):364-77.
- (9) Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, Marshall R, Yordan E, Hacker N, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(5):1159-64.
- (10) Binder SW, Huang I, Fu YS, Hacker NF, Berek JS. Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1990;37(1):9-16.
- (11) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan 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.
- (12) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
- (13) Vulva. En: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York (NY): Springer; 2002. p. 243-9.
- (14) Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer*. 1993;71(4 Suppl):1673-7.
- (15) Thomas GM, Dembo AJ, Bryson SC, Osborne R, DePetrillo AD. Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 1991;42(1):9-21.

- (16) Petereit DG, Mehta MP, Buchler DA, Kinsella TJ. Inguinofemoral radiation of N0,N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(4):963-7.
- (17) Anderson JM, Cassady JR, Shimm DS, Stea B. Vulvar carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(5):1351-7.
- (18) Perez CA, Grigsby PW, Galakatos A, Swanson R, Camel HM, Kao MS et al. Radiation therapy in management of carcinoma of the vulva with emphasis on conservation therapy. *Cancer.* 1993;71(11):3707-16.
- (19) Koh WJ, Wallace HJ 3rd, Greer BE, Cain J, Stelzer KJ, Russell KJ et al. Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of local-regionally advanced vulvar cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(5):809-16.
- (20) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol.* 1986;68(6):733-40.
- (21) Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C y Grupo de Expertos. Reunión de Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Cir Esp.* 2007;82(3):146-9.
- (22) Dell'Orto P, Biasi MO, Del Curto B, Zurrada S, Galimberti V, Viale G. Assessing the status of axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients by a real-time quantitative RT-PCR assay for mammaglobin 1 mRNA. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(2):185-90.
- (23) Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer.* 1999;86(12):2668-73.
- (24) Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc).* 1995;105:740-3.
- (25) 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.
- (26) Brunner AH, Polterauer S, Tempfer C, Joura E, Reinthaller A, Horvat R, et al. The accuracy of intraoperative frozen section of the inguinal sentinel lymph node in vulvar cancer. *Anticancer Res.* 2008;28(6B):4091-4.
- (27) De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(2):295-9.
- (28) de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RHM, van Diest PJ, Mourits MJE, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(15):2811-6.
- (29) Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2):282-8.
- (30) Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer.* 2007;110(5):1015-23.

- (31) Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):324-8.
- (32) Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bervers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83(2):276-81.
- (33) Martinez-Palones JM, Perez-Benavente MA, Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, Garcia-Jimenez A, et al. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):865-70.
- (34) Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):475-9.
- (35) Moore RG, Robison K, Brown AK, DiSilvestro P, Steinhoff M, Noto R, et al. Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: a prospective trial. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):65-70.
- (36) Nyberg RH, Iivonen M, Parkkinen J, Kuoppala T, Maenpää JU. Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(5):615-9.
- (37) Puig-Tintore LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torne A, Pahisa J, et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003;88(1):29-34.
- (38) Rob L, Robova H, Pluta M, Strnad P, Kacirek J, Skapa P, et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):147-53.
- (39) 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.
- (40) Sliutz G, Reinthaller A, Lantzsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;84(3):449-52.
- (41) Terada KY, Shimizu DM, Jiang CS, Wong JH. Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecol Oncol*. 2006;102(2):200-3.
- (42) Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-9.
- (43) Vidal-Sicart S, Puig-Tintore LM, Lejarcegui JA, Paredes P, Ortega ML, Munoz A, et al. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(3):384-91.
- (44) Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 1994;84(2):163-7.
- (45) 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(2):216-20.

- (46) Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;99(1):206-14.
- (47) Parry-Jones E. Lymphatics of the vulva. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1963;70:751-65.
- (48) Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignan M, Paniel BJ. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97(1):151-4.
- (49) Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2008;6:53.
- (50) Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002;8(2):88-91.
- (51) Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2000;76(1):40-4.
- (52) Knopp S, Nesland JM, Trope C. SLNB and the importance of micrometastases in vulvar squamous cell carcinoma. *Surg Oncol.* 2008;17(3):219-25.
- (53) Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609.
- (54) Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg.* 1999;230(4):453-63; discussion 63-5.
- (55) Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000;77(2):314-8.
- (56) Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):490-7.
- (57) Kirby TO, Rocconi RP, Numnum TM, Kendrick JE, Wright J, Fowler W et al. Outcomes of Stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2005;98(2):309-12.
- (58) Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):151-6.
- (59) Oonk MHM, van Os MA, de Bock GH, de Hullu JA, Ansink AC, van der Zee AGJ. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2009;113(3):301-5.
- (60) Hefler LA, Grimm C, Six L, Seebacher V, Polterauer S, Joura E, et al. Inguinal sentinel lymph node dissection vs. complete inguinal lymph node dissection in patients with vulvar cancer. *Anticancer Res.* 2008;28(1B):515-7.

(61) Daley MD, Norman PH, Leak JA, Nguyen DT, Bui TP, Kowalski AM, et al. Adverse events associated with the intraoperative injection of isosulfan blue. *J Clin Anesth.* 2004;16(5):332-41.

(62) Hermanek P. Atlas TNM: guía ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. 4ª ed. Hermanek P, editor. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1998.

9 ANEXOS

Anexo 1. Estadificación del cáncer de vulva

Clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (12).

Estadio I: Tumor confinado a la vulva

- *IA:* Lesión de 2 cm o menos de tamaño, limitado a la vulva o perineo y con invasión estromal no mayor de 1mm*, sin metástasis ganglionares.
- *IB:* Lesión mayor de 2 cm o con invasión estromal mayor de 1mm*, limitada a la vulva o perineo, sin metástasis ganglionares.

Estadio II: Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de uretra, tercio inferior de vagina o ano), sin metástasis ganglionares.

Estadio III: Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de uretra, tercio inferior de vagina o ano), con metástasis ganglionares inguinofemorales.

- *IIIA:*
 - o (i) Con 1 metástasis ganglionar (≥ 5 mm), o
 - o (ii) 1-2 metástasis ganglionares (< 5 mm)
- *IIIB:*
 - o (i) Con 2 o más metástasis ganglionares (≥ 5 mm), o
 - o (ii) 3 o más metástasis ganglionares (< 5 mm)
- *IIIC:*
 - o Con ganglios positivos con diseminación extracapsular

Estadio IV: Tumor que invade otras regiones (2/3 de la uretra superior, 2/3 de la vagina superior) o estructuras a distancia.

- *IVA:* El tumor invade alguna de las siguientes estructuras:
 - o (i) uretra superior y/o mucosa vaginal, mucosa vesical, mucosa rectal, o está fijado al hueso pélvico
 - o (ii) ganglios linfáticos inguino-femorales fijados o ulcerados
- *IVB:* Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos.

*La profundidad de la invasión se define como la medida del tumor que va desde la unión estromal-epitelial de la papila dermal cercana más superficial hasta el punto más profundo de la invasión.

Clasificación clínica TNM (62)

Tumor primario (T)

- TX: No puede evaluarse el tumor primario
- T0: No hay pruebas de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ (carcinoma preinvasor)
- T1: Tumor limitado a la vulva o vulva y perineo, 2 cm o menos en su mayor dimensión
- T1a: Tumor limitado a la vulva o vulva y perineo, de 2 cm o menos en su mayor dimensión y con invasión estromal no mayor de 1mm*.
- T1b: Tumor limitado a la vulva o vulva y perineo, de 2 cm o menos en su mayor dimensión y con invasión estromal mayor de 1mm*.
- T2: Tumor limitado a la vulva o vulva y perineo, con más de 2 cm en su mayor dimensión
- T3: Tumor de cualquier tamaño con propagación contigua a la uretra inferior o a la vagina o al ano
- T4: Tumor infiltra cualquiera de los siguientes: la parte superior de la uretra, mucosa de la vejiga, mucosa rectal, o fijado al hueso púbico

*La profundidad de la invasión se define como la medida del tumor que va desde la unión estromal-epitelial de la papila dermal cercana más superficial hasta el punto más profundo de la invasión.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0: No hay metástasis ganglionares
- N1: Metástasis al ganglio linfático regional unilateral
- N2: Metástasis al ganglio linfático regional bilateral

Debe realizarse cualquier esfuerzo para determinar el lugar y la lateralidad de la metástasis de los ganglios linfáticos. Sin embargo, si el diagnóstico final es "metástasis del ganglio linfático regional NOS" entonces el paciente debe ser clasificado en estadio N1.

Metástasis a distancia (M)

- MX: No puede evaluarse la metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia (incluyendo metástasis al ganglio linfático pélvico)

Agrupación por estadios del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (13).

Estadio 0

- Tis, N0, M0

Estadio I

- T1, N0, M0

Estadio IA

- T1a, N0, M0

Estadio IB

- T1b, N0, M0

Estadio II

- T2, N0, M0

Estadio III

- T1, N1, M0
- T2, N1, M0
- T3, N0, M0
- T3, N1, M0

Estadio IVA

- T1, N2, M0
- T2, N2, M0
- T3, N2, M0
- T4, cualquier N, M0

Estadio IVB

- Cualquier T, cualquier N, M1

Anexo 2. Estrategias de búsqueda bibliográfica

1. BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Cochrane library plus (1 ref)

#1. MeSH Sentinel Lymph Node Biopsy AND (sentinel AND lymph AND node* AND biops*)

#2. MeSH Vulvar Neoplasms OR (Vulva* AND (Neoplasm* OR cancer OR tumor OR carcinom*))

#3. #1 AND #2

CRD databases (1 ref (duplicada con Cochrane))

#1. MeSH Sentinel Lymph Node Biopsy AND (sentinel AND lymph AND node* AND biops*)

#2. MeSH Vulvar Neoplasms OR (Vulva* AND (Neoplasm* OR cancer OR tumor OR carcinom*))

#3. #1 AND #2

2. BASES DE DATOS GENERALES

MEDLINE (pubmed) (111 ref)

#1. "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh] OR (sentinel lymph node biopsy)

#2. "Vulvar Neoplasms"[Mesh] OR (("Vulva"[Mesh] OR vulva*) AND (cancer OR carcinoma* OR tumor OR neoplas*))

#3. #1 AND #2 Limits: Humans

#4. #1 AND #2 Limits: Editorial, Letter, Addresses, Bibliography, Biography, Case Reports, Comment, Corrected and Republished Article, Dictionary, Directory, Duplicate Publication, Interview, Lectures, Legal Cases, Legislation, News, Newspaper Article

#5. #3 NOT #4

EMBASE (ovid) (85 ref)

#1. exp vulva carcinoma/ or exp vulva cancer/ or exp lymph node metastasis/ OR (vulva AND (carcinoma OR cancer OR tumor OR tumour OR neoplas*))

#2. exp sentinel lymph node biopsy/ OR sentinel lymph node biopsy

#3. #1 AND #2

#4. controlled clinical trial/ OR clinical trial/ OR controlled study/ OR randomized controlled trial/ OR meta analysis/ or outcomes research/ or "systematic review"/

#5. #3 AND #4

Extracción de: (editorial or erratum or letter or note)

Web of science (Web of Knowledge) (89 ref.)

#1. Topic=(sentinel AND lymph AND node AND biopsy) OR Title=(sentinel AND lymph AND node AND biopsy)

#2. Topic=(Vulva*) AND Topic=(Neoplasm* OR cancer OR tumor OR carcinom*)

#3. Title=(Vulva*) AND Title=(Neoplasm* OR cancer OR tumor OR carcinom*)

#4. #2 OR #3

#5. #1 AND #4

Refined by: Document Type=(ARTICLE OR REVIEW)

3. BASES DE DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Clinicaltrials.gov (2 ref.):

#1. (vulvar sentinel node)

Current controlled trials (1 ref.):

#1. sentinel node AND vulva

Anexo 3. Artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Asjoe FMT, Van Bekkum E, Ewing P, Burger CW, Ansink AC. Sentinel node procedure in vulvar squamous cell carcinoma: a histomorphologic review of 32 cases. The significance of anucleate structures on immunohistochemistry. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . 2008;18(5):1032-6.	Estudio primario, no aporta datos sobre los objetivos de esta revisión.
Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. <i>World J Surg Oncol</i> . 2008;6:53.	Revisión no sistemática de la literatura que no aporta datos primarios.
Daley MD, Norman PH, Leak JA, Nguyen DT, Bui TP, Kowalski AM et al. Adverse events associated with the intraoperative injection of isosulfan blue. <i>J Clin Anesth</i> . 2004;16(5):332-41.	Estudio retrospectivo que sólo aporta datos de efectos secundarios de la administración de colorante.
El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2009;35(7):675-85.	Revisión no sistemática de la literatura que no aporta datos primarios.
Fuste P, Ortega M, Vidal S, Mancebo G, Alameda F, Carreras R. Aplicabilidad de la técnica del ganglio centinela en carcinomas de cervix y de vulva. <i>Med Clin (Barc)</i> . 2007;128(15):569-71.	Excluido por incluir únicamente siete pacientes.
Hefler LA, Grimm C, Six L, Seebacher V, Polterauer S, Joura E, et al. Inguinal sentinel lymph node dissection vs. complete inguinal lymph node dissection in patients with vulvar cancer. <i>Anticancer Res</i> . 2008;28(1B):515-7.	Estudio primario que sólo aporta datos de efectos secundarios de la técnica.
Knopp S, Nesland JM, Tropé C. SLNB and the importance of micrometastases in vulvar squamous cell carcinoma. <i>Surg Oncol</i> . 2008;17(3):219-25. Epub 2008 Jun 16.	Revisión no sistemática de la literatura que no aporta datos primarios.
Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. <i>Gynecol Oncol</i> . 2009;114(2):151-6.	Panel de expertos que no aporta datos primarios.
Oonk MHM, van Os MA, de Bock GH, de Hullu JA, Ansink AC, van der Zee AGJ. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. <i>Gynecol Oncol</i> . 2009;113(3):301-5.	Estudio primario, sólo aporta datos de calidad de vida.
Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. <i>Gynecol Oncol</i> . 2005;99(1):206-14.	Revisión sistemática de estudios hasta 2004 que no aporta datos primarios.

Anexo 4. Clasificación de la calidad de la evidencia científica

Calidad	Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad	Magnitud de la recomendación
Buena	I	Metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad, calidad de los estudios	Existe adecuada evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico, multicéntrico, calidad del estudio	
Buena-Regular	III	Ensayo controlado, aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico, calidad del estudio	Existe cierta evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo, multicéntrico, calidad del estudio	
Regular	V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, calidad del estudio	
	VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico, apareamiento, calidad del estudio	
	VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, calidad del estudio	
Mala	VIII	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos Comités de expertos	Multicéntrico	Existe insuficiente evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IX	Anécdotas o casos únicos		

Fuente: Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc). 1995;105:740-3.

Anexo 5. Resumen descriptivo de los estudios incluidos

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados		
Ansik et al (1999) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: ■ No declarados.	Tasa detección GC: 52/93 ingles:56%		
	Diseño del estudio: Serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva, sin clínica sugestiva de metástasis linfáticas. Pacientes: Fechas de inclusión: Octubre 1994 a Noviembre 1997. Número: Incluidos: 51. Media edad: 70 años (34-90) Tamaño medio: 3 cm (1-10 cm) Tumores laterales: 9 pacientes (linfadenectomía unilateral) Tumores mediales: 42 pacientes (linfadenectomía bilateral). Linfadenectomías totales: 93, en 51 pacientes. Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Blue V dye Examen histopatológico: No especificado.	GC detectados: 52 GC. Efectos adversos: Ningún efecto adverso. Examen histopatológico: GC positivos (con metástasis): 9/52 GC negativos (sin metástasis): 43/52		
		GC+ /NL+ (metástasis)	GC- (no metástasis)	
		GC + (metástasis)	9 ganglios VP	0 ganglios FP
		GC - (no metástasis)	2 ganglios FN	41 ganglios VN
		S= VP / VP + FN; S= 9 / 9 + 2= 0,82= 82% E= VN / VN + FP; E= 41 / 41 + 0= 1= 100% VPP= VP / VP + FP; VPP= 9 / 9 + 0= 1= 100% VPN= VN / VN + FN; VPN= 41 / 41 + 2= 0,95= 95%		

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	-------------------------	------------

al (2000) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: ▪ No declarados.	Tasa detección GC: 100%
	Diseño del estudio: Serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva, sin clínica sugestiva de metástasis linfáticas. Se excluyeron mujeres embarazadas o lactantes. Pacientes: Fechas de inclusión: Mayo 1996 a Septiembre 1998. Número: Incluidos: 37. Tumor primario: 33 pacientes (4 pacientes habían sufrido excisión quirúrgica de lesión en vulva). T1: 17 pacientes. T2: 20 pacientes. Tumores laterales: 19 pacientes (linfadenectomía unilateral) Tumores mediales: 18 pacientes (linfadenectomía bilateral). Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: · Albúmina humana marcada con Tc ^{99m} . Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina.	GC detectados: 79 GC. Efectos adversos: No lo aborda. Examen histopatológico: GC positivos (con metástasis): 8/37 pacientes; 10/79 ganglios GC negativos (sin metástasis): 29/37 pacientes; 69/79 ganglios

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
De Hullu et al (2000)	Conflicto de intereses: No declarados. Diseño del estudio: Serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva, primario, T1 (≤ 2 cm) o T2 (> 2 cm) Sin afectación de uretra, vagina o ano y sin clínica sugestiva de metástasis linfáticas. Pacientes: Fechas de inclusión: Julio 1996 a Julio 1999. Número: Elegibles: 66; Incluidos: 59. Media edad: 69 años (33-92) Tumores T1: 25; T2: 34. Tumores laterales: 11 pacientes (linfadenectomía unilateral) Tumores mediales: 48 pacientes (linfadenectomía bilateral). Linfadenectomías totales: 107, en 59 pacientes. Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: Nanocoloide marcado con Tc^{99m} - Blue V dye Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica.	Tasa detección GC: 59/59 pacientes: 100% 95/107 ingles: 88,8% (12 ingles con ausencia de GC) Con Blue dye sólo: 60% GC detectados: 139 GC, en 95 ingles. 59 ingles: 1 GC 29 ingles: 2 GC 6 ingles: 3 GC 1 ingle: 4 GC Efectos adversos: No los aborda. Examen histopatológico: GC positivos (con metástasis): 37 GC negativos (sin metástasis): 102 Pacientes con GC+: 20 Ingles con GC+: 27 GC + (metástasis) GC - (no metástasis) $S = VP / VP + FN; S = 27 / 27 + 0 = 1 = 100\%$ $E = VN / VN + FP; E = 68 / 68 + 0 = 1 = 100\%$ $VPP = VP / VP + FP; VPP = 27 / 27 + 0 = 1 = 100\%$ $VPN = VN / VN + FN; VPN = 68 / 68 + 0 = 1 = 100\%$ Inmunohistoquímica Se realizó en 102 GC negativos, encontrándose 4 GC con metástasis: 3 GC + tenían ganglios linfáticos negativos en el examen rutinario 1 GC + también tenían un GC + previo Sensibilidad del examen rutinario vs. inmunohistoquímica Teniendo en cuenta los GC: $S = VP / VP + FN; S = 37 / 37 + 3 = 0,93 = 93\%$ Teniendo en cuenta las pacientes: $S = VP / VP + FN; S = 20 / 20 + 23 = 0,87 = 87\%$

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	----------------------------	------------

GC + (metástasis)
GC - (no metástasis)

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	-------------------------	------------

Levenback et al (2001)	Conflicto de intereses: ▪ No declarados.	Tasa detección GC: 46/52 pacientes (88%): 22/25 pacientes con tumores unilaterales y 24/27 con tumores mediales. El GC se detectó en 57/76 ingles examinadas (75%).
Nivel de evidencia 3	Diseño del estudio: Serie de casos.	
	Criterios de inclusión de pacientes:	Linfadenectomías
	Pacientes con cáncer de vulva primario, independientemente del estadio clínico o histológico.	Inguinal superficial: 42 pacientes (81%) Inguinal femoral: 6 pacientes (12%) Biopsia de ganglio centinela: 4 pacientes (8%) Tumores laterales: 25 pacientes: 25 linfadenectomías unilaterales Tumores mediales: 27 pacientes: 24 linfadenectomías bilaterales, 3 unilaterales. Total linfadenectomías: 76.
	Pacientes:	En 2 pacientes a los que se hizo biopsia de GC, ésta fue groseramente positiva, optando el cirujano por hacer radioterapia en vez de linfadenectomía.
	Fechas de inclusión: 1993 a 1999.	GC detectados:
	Número: Incluidos: 52.	83 GC en 46 pacientes
	Media de edad: 58 años (18-92).	Nº total de ganglios resecados: 556. En seis pacientes no se detectaron GC.
	Característica de los tumores:	Efectos adversos:
	Células escamosas: 35 (67%)	No encontraron efectos adversos en relación al colorante utilizado.
	Adenocarcinomas: 9 (17%)	Examen histopatológico:
	Melanomas: 7 (13%)	Total ganglios considerados centinelas: 83.
	Paget's: 1 (2%)	GC positivos: 10 + 2 FN
	Tumores T1: 22 pacientes (42%)	GC negativos: 71
	Tumores T2: 23 pacientes (44%)	Ganglios linfáticos con metástasis: 11 pacientes, 10 en una ingle y 1 en las dos (12 ingles).
	Tumores T3: 7 pacientes (13%)	
	Tumores N0: 39 pacientes (75%)	
	Tumores N1: 9 pacientes (17%)	
	Tumores N2: 4 pacientes (8%)	
	Tumores unilaterales: 25	
	Tumores mediales: 27.	
	Procedimiento de detección del Ganglio Centinela:	
	· Isosulfan Blue dye	
	Examen histopatológico:	
	Con hematoxilina-eosina e inmunocitoquímica, de forma desigual y con diferentes protocolos.	

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
Sliutz et al (2002) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: - No declarados. Diseño del estudio: Serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Pacientes con cáncer de vulva T1-T2. Criterios de exclusión de pacientes: Pacientes con ganglios sospechosos en ingles, pacientes que hubiesen recibido previamente quimioterapia, radioterapia inguinal o pélvica o cirugía vulvar. Pacientes: Fechas de inclusión: mayo 1998 a noviembre 2000. Incluidos: 26. Edad: 40-89 años. Característica de los tumores: Células escamosas: 24/26 (92%) Melanoma vulvar: 1/26 (4%) Ca. glánd. Bartolino: 1/26 (4%) Tumores unilaterales: 6/26. Tumores mediales o cercanos a línea media: 20/26. Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Albúmina microcoloidal marcada con Tc^{99m}. - Blue dye (isosulfán) (en los 8 primeros pacientes) Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina. En los casos de GC negativos se realizó inmunohistoquímica.	Tasa detección GC: GC ipsolaterales: 20/26 pacientes (77%) GC bilaterales: 6/26 pacientes (23%) Tasa detección GC con Tc: 26/26 pacientes (100%), 38/46 ingles (83%). Tasa detección GC con blue dye: 3/8 pacientes (37,5%). Tasa detección GC global (Tc + blue dye): 26/26 pacientes (100%). Linfadenectomías: 46 Linfadenectomías unilaterales: 6 pacientes (6 ingles). Linfadenectomías bilaterales: 20 pacientes (40 ingles). Tasa de detección por ingles: en linfadenectomías unilaterales: 6/6 ingles (100%); en linfadenectomías bilaterales: GC detectados: 9/26 (35%) pacientes tenían GC+ . 17/26 (65%) paciente tenían GC-. Efectos adversos: No se incluyen. S= VP / VP + FN; S= 9/ 9 + 0= 1= 100% E= VN / VN + FP; E= 17 / 17 + 0= 1= 100% VPP= VP / VP + FP; VPP= 9/ 9 + 0= 1= 100% VPN= VN / VN + FN; VPN= 17 / 17 + 0= 1= 100% GC + (m et ás ta sis) GC - (no m et ás ta sis)

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	----------------------------	------------

(2003) Nivel de evidencia 3	Conflictos de intereses: ▪ No declarados. Diseño del estudio: Series de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva con invasión > 1 mm de profundidad. Criterios de exclusión de pacientes: Pacientes con ganglios clínicamente positivos y con excisión previa. Pacientes: Número: Incluidos: 21 pacientes. Característica de los tumores: Tumores T1: 8 Tumores T2: 11 Tumores T3: 2 Tumores T4: 0 Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Nanocoloide marcado con Tc^{99m}. - Isosulfán blue dye. Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina.	Tasa detección GC: Procedimientos unilaterales: 8 (8 pacientes). Procedimientos bilaterales: 20 (10 pacientes). Procedimientos unilaterales de GC y linfadenectomía bilateral: 3 (3 pacientes). Total procedimientos de GC: 31. Tasa de detección con Tecnecio: 80/82 GC (97,6%), 31/31 ingles (100%). Tasa de detección con colorante: 31/82 GC (37,8%), 19/31 ingles (61%) Nº de ingles detectadas con metástasis=9 Identificadas con tecnecio= 9/9 (100%) Identificadas con colorante= 3/9 (33,3%) Examen histopatológico Linfadenectomía unilateral: 8 pacientes (8 ingles). Linfadenectomía bilateral de GC: 10 pacientes (20 ingles). Linfadenectomia bilateral con disección de GC unilateral: 3 pacientes. Total ingles diseccionadas para GC: 31. Nº de ingles con GC- y ganglios no-GC negativos=22 Nº de ingles con GC+ y ganglios no-GC negativos=4 Nº de ingles con GC+ y ganglios no-GC positivos=5 Nº de ingles con GC- y ganglios no-GC positivos=0
		GC + (metastasis) GC - (no metastasis) S= VP / VP + FN; S= 9/ 9 + 0= 1= 100% E= VN / VN + FP; E= 22 / 22 + 0= 1= 100% VPP= VP / VP + FP; VPP= 9/ 9 + 0= 1= 100% VPN= VN / VN + FN; VPN= 22 / 22 + 0= 1= 100%

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	-------------------------	------------

Tintoré et al (2003) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: - No declarados. Diseño del estudio: Serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva con necesidad de realizar linfadenectomía. Criterios de exclusión de pacientes: 2 pacientes invasión microscópica de 1 mm (estadio IA) y 11 pacientes con lesiones avanzadas y/o mal estado general, fueron excluidas. Pacientes: Pacientes: Fechas de inclusión: Junio 1998 a Enero 2002. Número: Elegibles: 39; Incluidos: 26. Media edad: 74,6 ± 10,6 años. Característica de los tumores: Tumores T1N0: 12 Tumores T2N0: 7 Tumores T2N1: 4 Tumores T3N0: 1 Tumores T3N1: 2 Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Nanocoloide marcado con Tc^{99m}. - Blue V dye Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica.	Tasa detección GC: Con Blue dye: 88% (23/26 pacientes) Con Tc99: 96% (25/26 pacientes). Linfadenectomías Unilateral: 15 casos Bilateral: 11 casos Nº ganglios aislados: 285 (46 GC y 239 G no centinelas). GC detectados: 46 GC en 32 ingles. 0 GC: 1 ingle 1 GC: 18 ingles 2 GC: 11 ingles: 3 GC: 2 ingles: Efectos adversos: No los aborda. Examen histopatológico rutinario: GC positivos (con metástasis): 6 GC: negativos: 40 Otros Ganglios linfáticos con metástasis: 7 Pacientes con enf. Metastásica: 5/26 (19%). GC + (metastasis) GC - (no metastasis) $S = VP / VP + FN; S = 6 / 6 + 0 = 1 = 100\%$ $E = VN / VN + FP; E = 40 / 40 + 0 = 1 = 100\%$ $VPP = VP / VP + FP; VPP = 6 / 6 + 0 = 1 = 100\%$ $VPN = VN / VN + FN; VPN = 40 / 40 + 0 = 1 = 100\%$ Inmunohistoquímica GC positivos (con metástasis): 9 GC: negativos: 37 Otros Ganglios linfáticos con metástasis: 7 Pacientes con enf. Metastásica: 8/26 (30,7%). En el 3/8 pacientes (38%), la enfermedad metastásica se determinó Los GC fueron positivos en el 30,7% de las pacientes, en el 21,6% de las ingles y en el 19,5% de los GC estudiados. Sensibilidad del examen rutinario vs. inmunohistoquímica: Se realizó en los GC negativos, encontrándose 3 GC con metástasis. Los tres tenían ganglios linfáticos negativos en $S = VP / VP + FN; S = 6 / 6 + 3 = 0,66 = 66\%$ Estadajes de los tumores Estadio IB (12 pacientes): 22 GC negativos (en 14 ingles). 77 G no centinelas negativos. Estadio II (7 pacientes): 4 GC + y 11 GC - (en 11 ingles). 1 G no centinela positivo y 66 negativos. Estadio III (7 pacientes): 4 GC + y 4 GC - (en 12 ingles). 6 G no centinela positivos y 89 negativos. Correlaciones En análisis univariante, estadio FIGO y estado de GC se correlacionaron significativamente ($p < 0,05$) con metástasis
---	--	---

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	-------------------------	------------

Palones et al (2006) Nivel de evidencia 3	Conflictos de intereses: - No declarados. Diseño del estudio: Estudio prospectivo y retrospectivo de serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de vulva primario, T1 o T2. Criterios de exclusión de pacientes: Pacientes con carcinoma in situ, invasión menor < 1 mm, antecedente de quimio, radioterapia o cirugía vulvar o afectación de vagina, recto o vejiga urinaria. Pacientes: Fechas de inclusión: enero 1995 a Julio 2005. Número: Elegibles: 76 pacientes Incluidos: 55 pacientes. Media edad: 70,7 años (30-85). Grupo GC: 28 pacientes (cirugía radical e identificación de GC, entre enero 2000 y julio 2005). Grupo no GC: 27 pacientes (cirugía radical sin identificación de GC, entre enero 1995 y enero 2000). Característica de los tumores: Células escamosas: 52/55 (95%) Melanoma vulvar: 3/55 (5%) Estadio T1: 16 (29,1%) Estadio T2: 39 (70,9%) Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Nanocoloide marcado con Tc^{99m}. - Blue dye isosulfán Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina. Si el GC era negativo se realizaba inmunohistoquímica.	Linfadenectomías Unilateral: 23 pacientes (41,8%), 16 en grupo GC y 7 en grupo no GC. Bilateral: 32 pacientes (58,2%), 12 en grupo GC y 20 en grupo no GC. Nº ingles diseccionadas: 89, 40 en grupo GC y 47 en grupo no GC. Nº ganglios aislados: 795, 296 en grupo GC y 499 en grupo no GC. Ganglios linfáticos positivos: 18 (13 pacientes), 9 en grupo GC (7 pac.) y 9 en grupo no GC (6 pac.). Tasa detección GC: Detección de 62 GC en 27 pacientes del grupo GC (en uno no fue posible). Tasa de detección: 27/28 (96%) Examen histopatológico grupo GC (28 pacientes): 7/27 pacientes presentaron ganglios linfáticos + (26%). 20/27 pacientes presentaron ganglios linfáticos - (74%). 6/7 pacientes con ganglios linfáticos + tenían GC+ (86%). Es decir, hubo 1/7 falsos negativos (14%) GC + (metastasis) GC - (no metastasis) $S = VP / VP + FN; S = 6 / 6 + 1 = 0,86 = 86\%$ $E = VN / VN + FP; E = 20 / 20 + 0 = 1 = 100\%$ $VPP = VP / VP + FP; VPP = 6 / 6 + 0 = 1 = 100\%$ $VPN = VN / VN + FN; VPN = 20 / 20 + 1 = 0,95 = 95\%$ Efectos adversos: No se recogieron. Seguimiento de pacientes: Seguimiento para grupo GC: 22,5 meses (0-64 meses) Seguimiento para grupo no GC: 60 meses (6-110 meses) Recidivas: 14 pacientes (25%), 8 en grupo GC y 6 en grupo no GC (28,6% vs. 26,9%, p=0.893).
---	--	--

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
Terada et al (2006) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: - No declarados. Diseño del estudio: Estudio retrospectivo de serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva de estadio T1 con al menos 1 mm de invasión. Criterios de exclusión de pacientes: Estadios T2-T4 y pacientes con ganglios sospechosos en ingles. Pacientes: Fechas de inclusión: 1996 a 2003. Incluidos: 21. Media de edad: 72 años (42-86 años). Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Coloide sulfúrico marcado con Tc^{99m}. - Blue dye (isosulfán). Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina. En los casos de GC negativos se realizó inmunohistoquímica.	Tasa detección GC: Disecciones de GC bilaterales: 4/21 pacientes (19%), 8 ingles. Disecciones de GC unilaterales: 17/21 pacientes (81%), 19 ingles (en dos pacientes a los que se hizo una disección d Tasa detección GC: 21/21 pacientes (100%); 27/27 ingles (100%). Linfadenectomías Se extrajeron 44 ganglios linfáticos. Linfadenectomía inguino-femoral completa cuando el GC era positivo. Protocolo Pacientes con GC negativo no recibieron tratamiento posterior. Intervenciones quirúrgicas - Excisión local amplia del cáncer vulvar: 21/11 pacientes (100%) GC detectados: 3/21 (14%) pacientes presentaron GC+ . 1/21 (5%) paciente presentó 2 GC, uno en cada lado. Con H&E, uno fue positivo y otro negativo, detectándose micr 4/27 GC fueron positivos (2 con H&E y dos con citoqueratina). Efectos adversos: - No complicaciones intraoperatorias. 1/21 pacientes: seroma que se resolvió espontáneamente. 2/21 pacientes: celulitis en la herida. - Total complicaciones postoperatorias: 3/21 pacientes (14%). GC + (m et ás ta sis) GC - (no m et ás ta sis) S= VP / VP + FN; S= 3/ 3 + 0= 1= 100% E= VN / VN + FP; E= 18 / 18 + 0= 1= 100% VPP= VP / VP + FP; VPP= 3/ 3 + 0= 1= 100% VPN= VN / VN + FN; VPN= 18 / 18 + 0= 1= 100% Seguimiento: Seguimiento medio de 4,6 años (2-8 años). No aparecieron recidivas en las pacientes con GC negativo y ninguno de ellos falleció por cáncer.

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	----------------------------	------------

al (2007) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: ▪ No declarados. Diseño del estudio: Serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Pacientes con cáncer de vulva T1-T2. Criterios de exclusión de pacientes: Pacientes con ganglios sospechosos y palpables en ingles. Pacientes: Fechas de inclusión: abril 2004 a septiembre 2006. Seleccionados: 42; Incluidos: 41. Media de edad: 65 años (34-92 años). Característica de los tumores: Células escamosas: 95% Melanoma vulvar: 5% Tumores unilaterales: 14/41. Tumores mediales: 14/41. Tumores cercanos a línea media: 13/41. Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: · Coloide sulfúrico marcado con Tc^{99m}. · Blue dye (lymphazurin) (opcional o adicional) Al comienzo del estudio la técnica combinada se realizó en todos los casos. Posteriormente, el colorante se utilizó sólo cuando el GC no era localizado con tecnecio. Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina. En los casos de carcinoma de células escamosas se realizaba la técnica de citoqueratina e inmunoperoxidasa. La inmunohistoquímica se utilizó para la detección de melanoma maligno	Tasa detección GC: TC sólo: 11 pacientes (27%) Blue dye sólo: 0 pacientes (0%) TC y blue dye: 30 pacientes (73%) GC ipsolaterales: 39 pacientes (95%) GC bilaterales: 19 pacientes (46%) Tasa detección GC: 39/41 pacientes (95%); 58/68 ingles (85%). Linfadenectomías: 68 Linfadenectomías unilaterales en lesiones laterales (14 pacientes, 14 ingles). Linfadenectomías bilaterales en lesiones en la línea media (14 pacientes) o cerca de ella (13 pacientes) (en total 27) Intervenciones quirúrgicas - Excisión local amplia del cáncer vulvar: 31/41 pacientes (76%) - Vulvectomy radical: 8/41 pacientes (20%) - Linfadenectomía + radioterapia del tumor: 2/41 pacientes (5%) GC detectados: 16/41 pacientes (39%) y 18/68 ingles (26%) presentaron ganglios linfáticos + 25/41 pacientes (61%) y 50/68 ingles (74%) presentaron ganglios linfáticos - 15/16 (94%) pacientes con ganglios linfáticos + tenían GC+ . 1/25 (6%) paciente con GC - tenía ganglios linfáticos + . En este paciente se identificaron 3 GC, negativos en tanto, no hubo falsos negativos. Efectos adversos: No se incluyen. GC + (metastasis) GC - (metastasis) $S = VP / VP + FN; S = 15 / 15 + 1 = 0,94 = 94\%$ $E = VN / VN + FP; E = 25 / 25 + 0 = 1 = 100\%$ $VPP = VP / VP + FP; VPP = 15 / 15 + 0 = 1 = 100\%$ $VPN = VN / VN + FN; VPN = 25 / 25 + 1 = 0,96 = 96\%$ Teniendo en cuenta las técnicas de ultraestadiage, la S, E, VPP y VPN serían del 100%. El análisis intraoperatorio de los GC presentó una sensibilidad del 94%, especificidad y VPP del 100% y VPN del 96%
---	--	---

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	----------------------------	------------

al (2007) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: ■ No declarados.	Tasa detección GC: TC + Blue dye: 40/47 pacientes Blue dye sólo: 7/47 pacientes
	Diseño del estudio: Estudio retrospectivo de series de casos.	Tasa detección de GC para Blue dye: 45/47 (96%) Tasa detección de GC para Tecnecio: 37/40 (92,5%) (en tres casos falló el contador manual de radiación gamma) Tasa detección de GC para combinación de TC + Blue dye: 40/40 (100%) Tasa global de detección de GC para todas las pacientes: 46/47 (98%) (Hubo un caso en que no se detectó GC).
	Criterios de inclusión de pacientes: Pacientes con cáncer de vulva a los que se les realizó GC.	GC detectados: 6/46 pacientes presentaron ganglios linfáticos + (13%). 40/46 pacientes presentaron ganglios linfáticos - (86,9%) 5/6 pacientes con ganglios linfáticos + tenían GC+ (83,3%). Es decir, hubo 1/6 falsos negativos (16,7%) (paciente con cáncer en estadio III).
	Criterios de exclusión de pacientes: Haber sido sometido a radioterapia antes de la cirugía, cirugía incompleta, cirugía realizada en otro hospital o antes de 2001 u origen desconocido del carcinoma.	Efectos adversos: No se incluyen.
	Pacientes: Fechas de inclusión: enero 2001 a junio 2005. Seleccionados: 74; Incluidos: 47. Media de edad: 76 años (43-93 años).	GC + (metastasis) GC - (no metastasis)
	Característica de los tumores: Células escamosas: 46/47 tumores. Anaplásicos: 1/47.	$S = VP / VP + FN; S = 18 / 18 + 1 = 0,95 = 95\%$ $E = VN / VN + FP; E = 27 / 27 + 0 = 1 = 100\%$ $VPP = VP / VP + FP; VPP = 18 / 18 + 0 = 1 = 100\%$ $VPN = VN / VN + FN; VPN = 27 / 27 + 1 = 0,96 = 96\%$
	Tumores G1: 24 (51%) Tumores G2: 16 (34%) Tumores G3: 7 (15%)	
	Estadio I FIGO: 11 (23%) Estadio II FIGO: 14 (30%) Estadio III FIGO: 21 (45%) Estadio IV FIGO: 1 (2%)	
	Tumores unilaterales: 16/47 (34%). Tumores centrales: 22 (47%). Tumores bilaterales: 9 (19%).	
	Procedimiento de detección	

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	-------------------------	------------

(2007) Nivel de evidencia 3	Conflictos de intereses: ▪ No declarados. Diseño del estudio: Serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva primario, T1b o T2. Criterios de exclusión de pacientes: Pacientes con invasión menor < 1 mm, lesiones únicas o multifocales > 4 cm, tumores T3 o T4 y pacientes con sospecha de metástasis linfáticas. Pacientes: Fechas de inclusión: Diciembre 2001 a Diciembre 2005. Incluidos: 59 pacientes. Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Patent Blue® en primeros 16 pacientes. - Patent Blue® + albúmina coloidal marcada con Tc ^{99m} en 43 pacientes siguientes. Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina.	<u>Grupo Blue dye sólo</u> 16 pacientes Tumores centrales: 6 (3 T1, 3 T2) ; Tumores laterales: 10 (4 T1, 6 T2) Se detectaron 20 GC en 12 ingles. Tasa detección GC: 11/16 pacientes (68,8%) Examen histopatológico: GC positivos (con metástasis): 5/16 pacientes (31,3%) GC negativos (sin metástasis): 11/16 pacientes (68,7%) Falsos negativos: 1/16 pacientes (6,25%)
		GC + (metastasis) GC - (no metastasis) S= VP / VP + FN; S= 5 / 5 + 1= 0,83= 83% E= VN / VN + FP; E= 10 / 10 + 0= 1= 100% VPP= VP / VP + FP; VPP= 5 / 5 + 0= 1= 100% VPN= VN / VN + FN; VPN= 10 / 10 +1= 0,91= 91% <u>Grupo Blue dye + Tc 99o</u> 43 pacientes Tumores centrales: 21 (14 T1, 7 T2) ; Tumores laterales: 22 (11 T1, 11 T2) Se detectaron 98 GC en 70 ingles. Tasa detección GC: 43/43 pacientes (100%) Falsos negativos: 0/43 pacientes (0%) Examen histopatológico: GC positivos (con metástasis): 14/43 pacientes (32,6%); 18/98 GC (18%). GC negativos (sin metástasis): 29/43 pacientes (67,4%); 80/98 GC (82%). GC + (metastasis) GC - (no metastasis) S= VP / VP + FN; S= 14 / 14 + 0= 1= 100% E= VN / VN + FP; E= 29 / 29 + 0= 1= 100% VPP= VP / VP + FP; VPP= 14 / 14 + 0= 1= 100% VPN= VN / VN + FN; VPN= 29 / 29 = 1= 100% <u>Total pacientes</u> 59 pacientes Tumores centrales: 27 (17 T1, 10 T2) ; Tumores laterales: 32 (15 T1, 17 T2)

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	----------------------------	------------

et al (2007) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: - No declarados. Diseño del estudio: Estudio prospectivo de serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Grupo de validación: pacientes con cáncer de células escamosas de vulva. Grupo de aplicación: pacientes con melanoma o cáncer de células escamosas de vulva. Pacientes: Fechas de inclusión: junio 1998 a julio 2005. Incluidos: 70. Media de edad: 71 años (41-95 años). Grupo de validación: Incluidos: primeros 50 pacientes. Media de edad: 75 años (41-95 años). Se realizó sistemáticamente GC + linfadenectomía. Grupo de aplicación: Incluidos: siguientes 20 pacientes. Media de edad: 68 años (40-88 años). Se realizó solo el GC. Dependiendo del resultado, se realizó la linfadenectomía. Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Albúmina coloidal marcada con Tc^{99m}. - Azul de metileno Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina. Si la muestra era negativa se hacían dos nuevos cortes, uno para H&E y otro para inmunohistoquímica.	Grupo de Validación 50 pacientes 43 pacientes con lesiones en vulva (23 Ib, 20 II); 7 pacientes con lesiones más allá de la vulva (estadio III); 1 paciente con lesiones más allá de la vulva (estadio IV). Visualización mediante linfogammagrafía: 49/50 pacientes (98%). Tasa detección GC con radiotrazador: 49/50 pacientes (98%) Tasa detección GC con colorante: 40/50 pacientes (80%) Examen histopatológico: 94 GC disecados en 49/50 pacientes. 528 ganglios linfáticos disecados en 49/50 pacientes. GC positivos (con metástasis): 16/49 pacientes (33%) y 17/94 GC (18%) (5/17 o 29% eran micrometástasis). 10 metástasis en ganglios linfáticos (no GC), en todos los casos con GC+. GC negativos (sin metástasis): 33/49 pacientes (67%) y 77/94 GC (82%). Falsos negativos: 0%. GC + (m et ás ta sis) GC - (no m et ás ta sis) $S = VP / VP + FN$; $S = 16 / 16 + 0 = 1 = 100\%$ $E = VN / VN + FP$; $E = 33 / 33 + 0 = 1 = 100\%$ $VPP = VP / VP + FP$; $VPP = 16 / 16 + 0 = 1 = 100\%$ $VPN = VN / VN + FN$; $VPN = 33 / 33 + 0 = 1 = 100\%$ Seguimiento: Media de 24 meses. Sólo 1 paciente con lesión vulvar y cervical presentó recidiva pélvica a los 13 meses. 4 pacientes con recidiva a los 13 meses. Grupo de Aplicación 20 pacientes 12 pacientes con lesiones en vulva (7 Ib, 5 II); 8 pacientes con melanoma vulvar. Visualización mediante linfogammagrafía: 19/20 pacientes (95%). Tasa detección GC con radiotrazador: 19/20 pacientes (95%) Tasa detección GC con colorante: 17/20 pacientes (85%) Examen histopatológico: 38 GC disecados en 19/20 pacientes. GC positivos (con metástasis): 7/19 pacientes (37%) (5/7 o 71% eran micrometástasis). 6/7 pacientes recibieron linfadenectomía y 1/7, radioterapia. De 84 ganglios linfáticos (no GC) disecados en los 6/7 pacientes, sólo 1 presentó metástasis. Seguimiento: Un paciente con GC+ presentó diseminación metastásica a los 12 meses del diagnóstico. No aparecieron recidivas en los 19 pacientes.
---	--	--

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	-------------------------	------------

al (2008) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: - No declarados. Diseño del estudio: Estudio de series de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Pacientes con cáncer de vulva estadios T1 y T2 sin sospecha clínica de afectación linfática. Criterios de exclusión de pacientes: Pacientes con invasión menor < 1 mm, melanoma vulvar, adenocarcinoma, cáncer de células basales, carcinoma verrucoso y antecedentes de quimioterapia, radioterapia pélvica o inguinal y cirugía vulvar. Pacientes: Fechas de inclusión: enero 2001 a agosto 2007. Incluidos: 44. Media de edad: 70 ± 15,1 años. Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Albúmina microcoloidal marcada con Tc^{99m}: 40/44 casos. - Tc99 + Isosulfán Blue: 4/44 casos. Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina. En los casos de GC negativos se realizó inmunohistoquímica.	Tasa detección GC: Tasa global de detección de GC: 120/120 GC (100%). Linfadenectomías Unilateral: 34 casos Bilateral: 10 pacientes. Total ingles diseccionadas: 54. GC disecados: 120, de los que 26 fueron positivos y 94 negativos. Ganglios linfáticos disecados; 289, de los que 63 fueron positivos y 226 negativos. GC detectados: GC +: 26/120 ganglios. GC-: 94/120 ganglios. 3/94 GC fueron falsos negativos (3,2%). Efectos adversos: No se incluyen. GC + (metastasis) GC - (no metastasis) S= VP / VP + FN; S= 26/ 26 + 3= 0,90= 90% E= VN / VN + FP; E= 91 / 91 + 0= 1= 100% VPP= VP / VP + FP; VPP= 26/ 26 + 0= 1= 100% VPN= VN / VN + FN; VPN= 91 / 91 + 3= 0,97= 97%
--	---	--

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	-------------------------	------------

al (2008) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: ▪ Sin conflictos de interés.	Tasa detección GC: Con Tc^{99m}-coloide: 37/39 pacientes (95%). Tasa de detección en grupo 2: 33/45 (73,3%) (TC + Blue), 9/45 (20%) (Tc sólo) y 1/45 (2,22%) (blue sólo).
	Diseño del estudio: Serie de casos.	GC detectados: Grupo 1: 76 GC detectados en 23 pacientes y 45 ingles. Se extrajeron también 461 ganglios linfáticos. 10/23 pacientes del grupo 1 GC + (43,5%). Se observó un falso negativo en 1/45 ingles de este grupo (2,2%).
	Criterios de inclusión de pacientes: Pacientes con cáncer de vulva que recibieron cirugía y detección de GC con o sin linfadenectomía posterior entre 1990 y 2007.	Efectos adversos: Grupo 2: 7/18 (39%) pacientes del grupo linfadenectomía presentaron edema de piernas transitorio (menos de 6 meses)
	Pacientes: Fechas de inclusión: enero 1990 a marzo 2007. Desde 1999 hasta 2000, todas la pacientes eran sometidas a GC + linfadenectomía posterior. Después de 2001 la linfadenectomía se realizaba sólo si el GC era +. Incluidos: 63 pacientes. 39/63 recibieron GC y/o linfadenectomía; 24/63 pacientes, sólo linfadenectomía.	GC + (metastasis) GC - (no metastasis) $S = VP / VP + FN; S = 10 / 10 + 1 = 0,91 = 91\%$ $E = VN / VN + FP; E = 12 / 12 + 0 = 1 = 100\%$ $VPP = VP / VP + FP; VPP = 10 / 10 + 0 = 1 = 100\%$ $VPN = VN / VN + FN; VPN = 12 / 12 + 1 = 0,92 = 92\%$ Seguimiento de pacientes con ganglios negativos: Número de pacientes (grupo 2): 34. Seguimiento medio: 111 meses (14-209 meses) para las pacientes a las que se hizo linfadenectomía y 24 meses (6-87 meses) para las que no. No se observaron recidivas inguinales. Sólo 7/34 recaídas locales. Supervivencia libre de recidiva: 29 meses (6-64) después de GC y 74 meses (8-202) después de linfadenectomía.
	Grupos de estudio: Grupo 1: pacientes a los que se les hizo detección del GC seguida de linfadenectomía. Total 23 pacientes (45 ingles). Grupo 2: pacientes con tumores T1 o T2 con ganglios negativos después de detección de GC o linfadenectomía. Total, 34 pacientes (59 ingles).	
	Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Nanocoloide marca do con Tc^{99m} - Blue dye	

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	----------------------------	------------

(2008) Nivel de evidencia 3	Conflicto de intereses: ▪ Sin conflictos de interés. Diseño del estudio: Serie de casos. Criterios de inclusión de pacientes: Pacientes con cáncer de vulva T1-T3. Criterios de exclusión de pacientes: Pacientes con tumores irresecables, ganglios sospechosos en las ingles o metástasis confirmadas mediante histología o citología. Pacientes: Fechas de inclusión: 2003 a 2006. Participantes: 7 centros alemanes. Seleccionados: 139; Incluidos: 127. Media de edad: 61,4 años (25% < 50 años, 75% > 50 años). Característica de los tumores: Células escamosas: 99,2% Adenocarcinomas: 0,8% Tumores G1: 15 (12%) Tumores G2: 86 (68%) Tumores G3: 23 (18%) Tumores T1: 56 pacientes (45%) Tumores T2: 62 pacientes (50%) Tumores T3: 7 pacientes (5,6%) Tumores unilaterales: 33 (30%). Tumores mediales: 49 (44,5%). Tumores perineales: 17 (15,5%). Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: · Nanocoloide marcado con Tc^{99m} · Blue V dye (opcional adicional) Examen histopatológico: Con hematoxilina-	Tasa detección GC: Tc^{99m} -coloide sólo: 47 pacientes (37%) Blue dye sólo: 8 pacientes (6,3%) Tc^{99m} y blue dye: 72 pacientes (56,6%) Tasa detección GC: 228/230 ingles (99,1%); 117/119 pacientes (98,3%). Linfadenectomías Linfadenectomías unilaterales: 21 pacientes Linfadenectomías bilaterales: 103 pacientes Sin datos: 3 pacientes Total linfadenectomías: 230. GC detectados: 39/127 pacientes presentaron ganglios linfáticos + (30,7%) 88/127 pacientes presentaron ganglios linfáticos - (69,3%) 36/39 pacientes con ganglios linfáticos + tenían GC+ . Es decir, hubo 3/39 falsos negativos, (7,7%). Efectos adversos: No se incluyen. GC + (m et ás ta sis) GC - (no m et ás ta sis) $S = VP / VP + FN; S = 36 / 36 + 3 = 0,92 = 92\%$ $E = VN / VN + FP; E = 88 / 88 + 0 = 1 = 100\%$ $VPP = VP / VP + FP; VPP = 36 / 36 + 0 = 1 = 100\%$ $VPN = VN / VN + FN; VPN = 88 / 88 + 3 = 0,97 = 97\%$
------------------------------------	---	--

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
Moore et al (2008) Nivel de evidencia 3	Conflictos de intereses: - No declarados. Diseño del estudio: Estudio observacional prospectivo. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva primario, T1 o T2 con invasión profunda > 1 mm. Criterios de exclusión de pacientes: Pacientes con ganglios palpables y sospechosos en ingles o ganglios agrandados y sospechosos en radiología. Pacientes: Fechas de inclusión: 2002 a 2007. Número: Elegibles: 36 pacientes. Incluidos: 35 pacientes. Media de edad: 64 años (29-87 años). Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: - Nanocoloide marcado con Tc99 - Methylene blue Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina y ultraestadiaje.	Tasa detección GC: Procedimientos unilaterales: 16 (16 pacientes) Procedimientos bilaterales: 38 (19 pacientes) Total procedimientos de GC: 54 Tasa de detección con Tecnecio: 48/54 ingles (88,9%) Tasa de detección con metileno: 46/54 ingles (85,2%) Tasa de detección combinada: 54/54 ingles (100%) Protocolo Pacientes con GC negativo para metástasis, no sufrieron linfadenectomía y fueron seguidas y evaluadas cada tres meses durante los dos primeros años y después cada seis meses. Intervenciones quirúrgicas Excisión local amplia del cáncer vulvar o vulvectomía radical y disección uni o bilateral de ganglio centinela. Las pacientes con lesiones a 1 cm de la línea media recibieron disección inguinal bilateral y disección del GC o linfadenectomía completa si no se detectaba el GC en esa ingle. Histología de los tumores Estadio T1: 24 pacientes; Estadio T2: 8 pacientes; Estadio T3: 3 pacientes; Estadio T4: 1 paciente. Los 4 pacientes de estadios T3 y T4 tenían metástasis en los GC, por lo que el seguimiento se hizo sólo con los 31 pacientes con GC negativos. Disección unilateral de GC: 16 pacientes (16 ingles). Disección bilateral de GC: 15 pacientes (30 ingles). Total ingles diseccionadas: 46. Morbilidad postoperatoria - Linfocele: 2/35 pacientes (5,7%). - Celulitis en lugar de la punción: 1/35 pacientes (2,86%). Seguimiento de pacientes con GC negativo: Número de pacientes: 31 Seguimiento medio: 29 meses (8-51 meses) Tasa de recidiva inguinal a los 12 meses: 2/31 pacientes (6,4%) o 2/46 ingles (4,3%).

Referencia:	Estudio y participantes	Resultados
-------------	-------------------------	------------

Van der Zee et al (2008) Nivel de evidencia 3	Conflictos de intereses: ▪ Sin conflictos de interés. Diseño del estudio: Estudio observacional prospectivo. Criterios de inclusión de pacientes: Cáncer de células escamosas de vulva primario, T1 o T2 (<4 cm) con invasión profunda > 1 mm, sin clínica sugestiva de metástasis linfáticas. Criterios de inclusión de cirujanos: Experiencia con el procedimiento del GC y linfadenectomía en al menos 10 pacientes. Pacientes: Fechas de inclusión: Marzo 2000 a Junio 2006. Número: Elegibles: 457 pacientes de 15 centros hospitalarios. Incluidos: 403 pacientes. T. laterales: 151/403 (37,5%) T. mediales: 252/403 (62,5%). Enf. unifocal: 377/403 (93,5%). Enf. multifocal: 26/403 (6,5%). Procedimiento de detección del Ganglio Centinela: · Nanocoloide marcado con Tc99 · Blue V dye Examen histopatológico: Con hematoxilina-eosina. Si el GC era negativo se realizaba inmunohistoquímica.	Tasa detección GC: Procedimiento de detección de GC: 623 Procedimientos unilaterales: 183 (183 pacientes) Procedimientos bilaterales: 440 (220 pacientes) Tasa de detección: 395/403 (98%) Protocolo Pacientes con GC negativo no recibieron tratamiento posterior. Si GC+, linfadenectomía inguinofemoral (en el mismo acto operatorio si se detectaba en la histología intraoperatoria o posteriormente si se detectaba con H&E o ultraestadiaje). Radioterapia si se detectaba más de una metástasis nodal y/o extranodal. Intervenciones quirúrgicas - Excisión local amplia del cáncer vulvar: 358/403 pacientes (88,8%) - Vulvectomía radical: 41/403 pacientes (10%) - Radioterapia del tumor: 4/403 pacientes (1%) Morbilidad: Se recogieron datos postoperatorios prospectivos. Para ello las pacientes fueron evaluadas al menos una vez cada dos meses durante los dos primeros años. Morbilidad a corto plazo <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Disección de GC (264 pac.)</th><th>Disección de GC + linfadenectomía (47 pac.)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Apertura de la herida</td><td>31 pacientes (11,7%)</td><td>16 pacientes (34%); p< 0,001</td></tr> <tr> <td>Celulitis</td><td>12 pacientes (4,5%)</td><td>10 pacientes (21,3%); p< 0,001</td></tr> <tr> <td>Estancia hospitalaria</td><td>8,4 días</td><td>13,7 días; p< 0,001</td></tr> </tbody> </table> Morbilidad a largo plazo <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Disección de GC (264 pac.)</th><th>Disección de GC + linfadenectomía (119 pac.)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Linfedema</td><td>5 pacientes (1,9%)</td><td>30 pacientes (25,2%); p< 0,001</td></tr> <tr> <td>Erisipela recurrente</td><td>1 paciente (0,4%)</td><td>19 pacientes (16,2%); p< 0,001</td></tr> </tbody> </table> Examen histopatológico: GC positivos (con metástasis): 127/403 pacientes ((31,5%) GC negativos (sin metástasis): 276/403 pacientes (68,5%) GC positivos (con metástasis): 163/623 ingles ((26,2%), 95/163 (58,3%) mediante H&E y 68/163 (41,7%) mediante ultraestadiaje. GC negativos (sin metástasis): 460/623 ingles (73,8%) Seguimiento de pacientes con GC negativo: Número de pacientes: 276 Seguimiento medio: 35 meses (2-87 meses) Pacientes que completaron al menos 24 meses: 202/276 Recidivas inguinales: 8/276 pacientes Tasa de recidiva a los dos años: 3% en todas las pacientes y del 2,3% en aquellas con enfermedad unifocal. Tiempo medio de aparición de recidiva: 12 meses.		Disección de GC (264 pac.)	Disección de GC + linfadenectomía (47 pac.)	Apertura de la herida	31 pacientes (11,7%)	16 pacientes (34%); p< 0,001	Celulitis	12 pacientes (4,5%)	10 pacientes (21,3%); p< 0,001	Estancia hospitalaria	8,4 días	13,7 días; p< 0,001		Disección de GC (264 pac.)	Disección de GC + linfadenectomía (119 pac.)	Linfedema	5 pacientes (1,9%)	30 pacientes (25,2%); p< 0,001	Erisipela recurrente	1 paciente (0,4%)	19 pacientes (16,2%); p< 0,001
	Disección de GC (264 pac.)	Disección de GC + linfadenectomía (47 pac.)																					
Apertura de la herida	31 pacientes (11,7%)	16 pacientes (34%); p< 0,001																					
Celulitis	12 pacientes (4,5%)	10 pacientes (21,3%); p< 0,001																					
Estancia hospitalaria	8,4 días	13,7 días; p< 0,001																					
	Disección de GC (264 pac.)	Disección de GC + linfadenectomía (119 pac.)																					
Linfedema	5 pacientes (1,9%)	30 pacientes (25,2%); p< 0,001																					
Erisipela recurrente	1 paciente (0,4%)	19 pacientes (16,2%); p< 0,001																					

