

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Declining use of inguinofemoral lymphadenectomy in the treatment of clinically negative, pathologic node positive vulvar cancer”**

**Disminución del uso de la linfadenectomía inguinofemoral en el tratamiento de cáncer de vulva clínicamente negativo, ganglio patológico positivo**

Nombre del revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

**1. - Artículo Original:**

Meriem Mokhtech, Sarah J. Gao a, Megan Kassick, Gulden Menderes, Shari Damast . Declining use of inguinofemoral lymphadenectomy in the treatment of clinically negative, pathologic node positive vulvar cancer. Gynecologic Oncology 166 (2022) 61–68.

**2.- Resumen del Artículo:**

**2.1 Introducción:**

Aproximadamente el 90% de los nuevos casos de cáncer de vulva serán de histología de células escamosas de vulva, que tiene una propensión a la diseminación locorregional. Respaldada por estudios prospectivos, la biopsia de ganglio linfático centinela (BSGC), reemplazó a la linfadenectomía inguinofemoral (LIF) como procedimiento de estadificación inicial para mujeres con cáncer de vulva operable con ganglios clínicamente negativos. La omisión de la LIF para pacientes con BSGC negativa fue respaldada por el ensayo de fase II GROINSS-V-II publicado recientemente, que encontró recurrencias inguinales aisladas en el 2,7 % de los pacientes con BSGC negativos a los 2 años.

Sin embargo, cómo manejar a los pacientes con una BSGC positiva sigue siendo un área activa de investigación en curso. En el ensayo GROINSS-V-II, la radiación a una dosis de 50 Gy fue un tratamiento aceptable para pacientes con micrometástasis, ya que el fracaso inguinal por protocolo fue del 1,6 % para pacientes con metástasis ganglionar  $\leq 2$  mm. Sin embargo, entre los pacientes que tenían enfermedad BSGC positiva con  $>2$  mm de metástasis, se observaron tasas de fracaso inguinal excesivas (22 %) entre los pacientes que fueron tratados con radioterapia de 50 Gy, lo que llevó a finalizar de forma anticipada ese brazo del ensayo. En cambio, a los pacientes con

metástasis inguinal >2 mm se les indicó LIF seguida de RT adaptada, según los factores de riesgo. Las críticas a este ensayo incluyen la falta de orientación sobre la quimioterapia, la baja dosis de radiación y preguntas sobre la calidad de la radiación. El protocolo de radiación de GROINSS-V-II se actualizó durante la prueba dada la preocupación por la cobertura inadecuada del objetivo, lo que plantea la cuestión de si el fracaso en el brazo de radiación se debió a una radiación inadecuada, no necesariamente inferioridad.

Se desconoce si la LIF es necesaria para todos los pacientes con metástasis inguinal > 2 mm versus estrategias de radioterapia más efectivas, que incluyen una delineación de los ganglios inguinales más generosa, aumento de la dosis y/o incorporación de quimioterapia, y se está estudiando activamente en el estudio GROINSS-V-III en curso. ensayo internacional. Por lo tanto, en la actualidad, mientras esperamos los resultados del ensayo, el tratamiento de los pacientes con BSGC positiva sigue siendo controvertido. Dada la morbilidad de la LIF, es poco probable que la LIF se recomiende para todos los pacientes. Existen numerosos estudios publicados que respaldan la radioterapia y la quimiorradiación (quimioRT) para el tratamiento del cáncer de vulva en los entornos neoadyuvante, adyuvante y definitivo. Como tal, las opciones permitidas según las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) incluyen LIF con RT personalizada o quimioRT con aumento de dosis para pacientes con BSGC inguinal positiva > 2 mm.

Utilizamos la base de datos nacional del cáncer (NCDB) para examinar las tendencias en el manejo de pacientes con ganglios clínicamente negativos y ganglios patológicamente positivos (cN-/pN+). El objetivo secundario fue examinar los resultados oncológicos entre los pacientes tratados con BSGC solo frente a LIF +/- BSGC. Con las limitaciones antes mencionadas en el estudio GROINSS-V-II y el creciente cuerpo de evidencia que respalda la eficacia de la RT y la quimioRT en el tratamiento del cáncer de vulva, se planteó la hipótesis de que no habría una diferencia significativa en los resultados entre las pacientes tratadas con BSGC e LIF. +/- BSGC.

## **2.2 Metodología**

Se consultó retrospectivamente la NCDB sobre pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de vulva en estadio III entre 2012 y 2017. El grupo resultante incluyó pacientes con cáncer de vulva en estadio III (ganglios linfáticos positivos) clínicamente negativos pero confirmados patológicamente, a todos los cuales se les realizó una evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos, independientemente del estado quirúrgico de la lesión vulvar primaria. Los pacientes sin datos de seguimiento o muerte fueron luego excluidos para formar la cohorte final utilizada para el análisis. La estadificación se basó en la séptima edición del AJCC. Los datos utilizados en este

estudio estuvieron exentos de revisión institucional, ya que se derivaron de un archivo anonimizado para pacientes.

Los datos demográficos y clínicos fueron comparados con las pruebas chi-cuadrado y suma de rangos de Wilcoxon. La supervivencia promedio (SP) se analizó con el método de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico. Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar los factores asociados con la supervivencia general (SG).

### **2.3 Resultados:**

#### **Características de los pacientes de las cohortes BSGC solo versus LIF+/- BSGC**

Se identificaron y utilizaron un total de 885 pacientes con cáncer de vulva cN-/pN+ para evaluar las tendencias quirúrgicas. La mayoría (n = 815) tenía LIF como parte de la estadificación quirúrgica: 736 tenían LIF solo, 79 tenían LIF + BSGC, mientras que 70 pacientes se sometieron a BSGC solo. La cohorte BSGC sola no difirió de la cohorte LIF +/- BSGC en términos de raza, puntuación de Charlson Deyo, histología, estado del margen, tratamiento en un centro académico versus comunitario, seguro, ubicación de la instalación o modalidad de tratamiento. La mayoría de los pacientes eran blancos, con una puntuación de Charlson Deyo de 1 y tenían márgenes de resección negativos. Los pacientes que recibieron SLNB solo eran mayores, tenían tumores más pequeños, menos ganglios positivos y era más probable que fueran tratados en los últimos años del estudio.

La cirugía sola se empleó en el 25,71 % de los pacientes con BSGC sola y en el 30,67 % de los pacientes con LIF +/- BSGC. La radioterapia se utilizó en el 68,5 % y el 64,6 % de las cohortes de BSGC solo e LIF +/- BSGC, respectivamente. Las tasas de quimioRT fueron del 37,14 % y del 33,62 % de las cohortes de BSGC solo e LIF +/- BSGC, respectivamente. Se emplearon otros tratamientos en el 5,71 % de los pacientes con BSGC solo y en el 4,66 % de los pacientes con LIF +/- BSGC.

#### **Tendencias quirúrgicas y de tratamiento**

La tasa de BSGC +/- LIF aumentó del 10,30 % en 2012 al 21,94 % en 2016. La tasa de pacientes que solo tenían BSGC aumentó del 3,64 % en 2012 al 11,73 % en 2016. Por el contrario, la tasa de LIF +/- BSGC disminuyó de 89,70% a 78,1% de 2012 a 2016 (p < 0,05).

La mediana del número de ganglios examinados en BSGC e LIF +/- BSGC fue de 2 (IQR 1-4) y 9 (IQR 6-14) respectivamente. Entre la cohorte BSGC, la mayoría (75,7 %) tenía un solo ganglio afectado, mientras que en la LIF +/- BSGC, el 59,51 % tenía un solo ganglio afectado.

La cirugía sin adyuvancia se usó en aproximadamente el 33 % de los pacientes en los años de 2012 a 2016. La cirugía y la radiación también se usaron de manera constante en aproximadamente el 33 % de los pacientes de 2012 a 2016. El uso de quimioterapia combinada y RT aumentó del 30,3 % de los pacientes en 2012 a 43,4% en 2016. Se empleó cualquier forma de terapia adyuvante en 61,8% de pacientes en 2012 a 68,9% de pacientes en 2016. Se usaron otras formas de tratamiento en 5,5% de pacientes tratados en 2012, 7,3% en 2013, 4,4 % en 2014, 4,0% en 2015 y 3,1% en 2016.

El tipo de tratamiento se asoció con la edad ( $p < 0,001$ ), la puntuación de Charlson Deyo ( $p = 0,014$ ), el año de diagnóstico ( $p = 0,043$ ), el tipo de seguro ( $p < 0,001$ ) y la región geográfica ( $p = 0,003$ ). No se encontró una asociación significativa entre el tipo de tratamiento y la raza ( $p = 0,417$ ) o el tipo de establecimiento ( $p = 0,632$ ). La mayoría de los pacientes tratados con cirugía y RT tenían una puntuación de Charlson Deyo de 0 (62,2 %) y tenían Medicare (68,4 %). Era más probable que ChemoRT se usara en pacientes con una puntuación de Charlson Deyo de 0, en pacientes con seguro privado y en 2016.

### **Análisis de supervivencia**

La mediana de seguimiento fue de 29 meses. La mediana de SG de los pacientes que recibieron BSGC sola frente a LIF +/- BSGC fue de 42 meses (IC del 95 %: 51: no alcanzado) frente a 59 meses (IC del 95 %: 31: no alcanzado). La prueba de rango logarítmico no mostró diferencia en la supervivencia ( $p = 0,731$ ).

Los factores asociados con la supervivencia en el análisis univariado incluyen edad ( $p < 0,001$ ), raza ( $p = 0,031$ ), cobertura de seguro ( $p = 0,005$ ), tamaño del tumor ( $p < 0,001$ ), estado del margen ( $p = 0,005$ ), número de ganglios afectados ( $p < 0,001$ ), y modalidad de tratamiento ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado, la edad ( $p < 0,001$ ), el tamaño del tumor  $\geq 35$  mm ( $p = 0,008$ ) y el estado del margen ( $p$  macroscópico = 0,015 y desconocido  $p = 0,017$ ) se asociaron significativamente con la supervivencia. El número de ganglios afectados también se asoció con la supervivencia en AMEU (dos ganglios  $p < 0,001$ , tres o más ganglios  $p < 0,001$ ). El tratamiento con cirugía más quimioRT también se asoció con una mejor supervivencia ( $p < 0,001$ ), mientras que la radiación sola ( $p = 0,165$ ) y otros tratamientos (0,188) no lo fueron. No hubo una diferencia significativa en la SG entre los pacientes que recibieron solo BSGC frente a los que recibieron LIF +/- BSGC (HR: 0,91, IC del 95 %: 0,62–1,35,  $p = 0,635$ ).

### **3.- Comentario:**

Presentamos un gran análisis contemporáneo de pacientes con cN-/ cáncer de vulva pN+ con el objetivo de revelar las tendencias de la práctica y proporcionar datos que generen hipótesis sobre el régimen de tratamiento óptimo. Las tasas de BSGC sola y BSGC +/- LIF aumentaron durante el intervalo estudiado, mientras

que las tasas de LIF +/- BSGC disminuyeron con el tiempo. Los pacientes que recibieron solo BSGC eran mayores y tenían tumores más pequeños, pero no difieren significativamente en la recepción de la terapia adyuvante. En el mismo período de tiempo, aumentó el uso de quimioRT. De manera tranquilizadora, en el análisis multivariado, no hubo una diferencia significativa en la SG entre las pacientes tratadas con SLNB sola y las que recibieron LIF +/- BSGC, lo que sugiere que la LIF puede no ser obligatoria para todas las pacientes con cáncer de vulva con BSGC positiva.

En el análisis multivariado, mayor edad, tumor más grande, mayor número de ganglios linfáticos afectados y el estado de margen positivo se asociaron significativamente con peor supervivencia. El tratamiento con quimioRT también se asoció fuertemente con una mejor supervivencia ( $p < 0,001$ ), mientras que la radiación sola no se asoció significativamente con la SG. Que el estado del margen y el tamaño del tumor sigue siendo pronóstico incluso en la enfermedad con ganglios positivos destaca la importancia del tratamiento óptimo de la enfermedad vulvar primaria independientemente del estado de los ganglios. Además, el uso de terapias multimodales es significativo. Los pacientes tratados solo con BSGC pueden haber tenido resultados favorables debido al uso de quimioterapia en combinación con RT. Este es uno de los pocos estudios que destacan la importancia potencial de la quimioterapia y la radiación en el entorno adyuvante para los ganglios positivos en el cáncer de vulva, y posiblemente el primero en mostrar este hallazgo entre los pacientes que fueron tratados con procedimientos de ganglio centinela.

En particular, nuestros datos no contradicen el estudio prospectivo GROINSS-V-II. Mientras que GROINSS-V-II mostró que la RT adyuvante en pacientes con macrometástasis de BSGC tuvieron una tasa más alta de recurrencia inguinal aislada con una dosis de radiación adyuvante de 50 Gy, la diferencia en la muerte específica por enfermedad entre pacientes tratados con LIF +/- RT versus BSGC +RT no fue estadísticamente significativa. El protocolo de radiación GROINSS-V-II se cuestionó debido a la preocupación por los errores de objetivos geográficos dadas las pautas de contorno en evolución, y requirió una actualización para garantizar una cobertura adecuada del objetivo. Si bien se informó a todos los oncólogos radioterápicos, los pacientes tratados antes de esta actualización podrían haber sesgado los resultados dado que no hubo corrección para los campos de radiación modificados. Además, 50 Gy pueden ser inadecuados para cubrir ECE o enfermedad residual macroscópica, escenarios para los cuales las pautas de consenso modernas recomiendan dosis que oscilan entre 54 y 70 Gy. Por último, el uso de quimioterapia se dejó a discreción del médico tratante y se utilizó en una pequeña minoría de pacientes. No obstante, de manera similar a los hallazgos de nuestro estudio, se observó una tendencia hacia un mejor control de la enfermedad en pacientes que recibieron quimioterapia en GROINSS-V-II.

El NCDB no registra el fracaso ganglionar inguinal ni los volúmenes objetivo, y la dosis de radioterapia no se capturó de manera consistente y, por estas razones limitantes, no se pueden inferir conclusiones sobre la técnica de radioterapia del NCDB ni es posible una comparación directa con GROINSS-V-II. Sin embargo, la falta de detrimento de la supervivencia en ausencia de LIF para estos pacientes es tranquilizadora. En la práctica clínica moderna, para los pacientes que reciben solo BSGC, se pueden usar dosis superiores a 50 Gy, y la quimioRT adyuvante es común, como lo refleja su uso en aproximadamente el 30-40% de la cohorte NCDB. Estas estrategias de tratamiento pueden generar mejores resultados que los observados en GROINSS-V-II, incluidas tasas de recurrencia más bajas, mayor supervivencia específica de la enfermedad y mejor SG. Se necesita un estudio prospectivo para confirmar la seguridad de omitir LIF en el contexto de aumento de dosis y/o quimioterapia adyuvante, y está en curso en GROINSS-V-III.

El concepto de que la quimioRT y el aumento de la dosis son estrategias de tratamiento eficaces para el cáncer de vulva está respaldado por una multitud de estudios prospectivos y retrospectivos. Por ejemplo, en el contexto de la neoadyuvancia, GOG 101 y 205 demostraron que la quimioRT con dosis de hasta 5760 cGy resultó en altas tasas de respuesta clínica y patológica completa. En el tratamiento definitivo del cáncer de vulva inoperable o recurrente, los datos retrospectivos de Moffitt y MD Andersen Cancer Center respaldan la radioterapia dirigida por volumen de dosis alta que varía de 60 a 70 Gy, con sus respectivos informes que encuentran altas tasas de control locorregional, con toxicidad aceptable. En el entorno adyuvante, después de la BSGC, un estudio reciente de China encontró que las dosis entre 60 y 70 Gy proporcionaron una SG y una supervivencia libre de enfermedad similares en comparación con los pacientes tratados con LIF tanto para pacientes con ganglios positivos como con ganglios negativos. El trabajo anterior que utilizó el NCDB muestra que la quimioterapia adyuvante para el cáncer de vulva con ganglios positivos está aumentando con el tiempo de aproximadamente un 11 % en 1998 a un 41 % en 2006. La quimioterapia adyuvante resultó en una mayor supervivencia media y una reducción significativa del riesgo de mortalidad en pacientes con ganglios positivos tratados con RT adyuvante.

Estudios más recientes también sugieren que la inmunoterapia puede ser prometedora en el tratamiento del cáncer de vulva. Serie de casos de pacientes con cánceres de vagina y vulva metastásicos o recurrentes tratados con pembrolizumab muestran seguridad y beneficio potencial. Datos de el estudio KEYNOTE-158 muestra una respuesta duradera en pacientes con carcinoma de células escamosas de vulva pretratado. Se encuentra en marcha un ensayo clínico de fase 2 que está investigando la combinación de cisplatino, pembrolizumab y RT en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de vulva no resecable, resecado de manera incompleta, recurrente o metastásico. Si bien los primeros datos son alentadores, se necesitará más trabajo



para determinar el papel de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de vulva y ganglios positivos.

Nuestros hallazgos pueden tener importantes implicaciones en la práctica clínica. Las recomendaciones actuales de la NCCN para pacientes con un BSGC positivo son radiación adyuvante con o sin quimioterapia concurrente en metástasis  $\leq 2$  mm e LIF completa (preferido) y/ o radiación con o sin quimioterapia concomitante en pacientes con metástasis  $> 2$  mm. Nuestro estudio refuerza el paradigma de tratamiento actual y apoya que IFL puede no ser necesario en todos los pacientes. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que mientras que el 40 % de los pacientes del grupo LIF en nuestro estudio tenían  $\geq 2$  ganglios afectados frente a solo el 24 % en el grupo de BSGC solo, este último grupo tenía, en promedio, entre un 75 y un 80 % menos de ganglios linfáticos extirpados, lo que sugiere la posibilidad de enfermedad residual no diseccionada entre los que reciben BSGC solo. Por lo tanto, es aconsejable aumentar la dosis de radiación a las regiones ganglionares afectadas, con un escrutinio particular de la enfermedad residual macroscópica en las ingles o la pelvis. Y, según los mejores datos disponibles, la quimioRT es una mejor estrategia que la radiación sola para el cáncer de vulva con ganglios positivos, incluidas las pacientes con BSGC + sin disección completa.

Hay varias limitaciones que vale la pena discutir. En primer lugar, el cáncer de vulva es una neoplasia maligna ginecológica rara. El tratamiento con BSGC sola, también sigue siendo rara, aunque su frecuencia de uso crece, y el total de pacientes incluidos en la cohorte de BSGC sola sigue siendo bajo. En segundo lugar, el NCDB incluye pacientes tratados con regímenes heterogéneos de fraccionamiento de radiación, volúmenes de tratamiento y técnicas, que pueden limitar la fuerza de nuestras comparaciones. Los datos sobre la dosis de radiación registrados no son consistentes y las variaciones en la dosis y la calidad pueden haber afectado a los resultados. El NCDB tampoco registra los ciclos de quimioterapia y las características específicas de los agentes quimioterapéuticos, lo que puede afectar los resultados de las pacientes con cáncer de vulva, aunque se supone que la mayoría de las pacientes tratarse con compuestos a base de platino. Tercero, la investigación de efectividad comparativa realizada utilizando registros observacionales está sujeta a un sesgo significativo. Grandes fuentes de datos de registros de cáncer, como el NCDB contiene diversos grados de datos faltantes. Por ejemplo, nosotros no pudimos incluir información sobre el tamaño de los ganglios linfáticos, extensión extracapsular, invasión del espacio linfovascular, profundidad de la invasión, técnica de tratamiento y dosis de radiación debido a la falta de datos, que pueden afectar el análisis. En cuarto lugar, el NCDB no registra información sobre factores biológicos que se sabe que afectan respuesta al tratamiento del cáncer de vulva como la presencia de neoplasia intraepitelial vulvar, p53 y/o estado del VPH.

No obstante, el cáncer de vulva es una enfermedad rara, incluso en grandes centros viendo pocos casos por año. Así, el NCDDB proporciona información valiosa sobre un amplio repertorio de pacientes. Reportamos los resultados de 885 pacientes cN-/pN+, mientras que el GROINSS-VI, por ejemplo, incluyó solo 403 pacientes de 15 centros médicos, en el transcurso de 6 años. El GROINSS-V-II reclutó pacientes de 59 hospitales en 11 países en el transcurso de 6 años y solo tuvo 322 pacientes con BSGC positiva. Si bien es de naturaleza retrospectiva, esta investigación debe considerarse generadora de hipótesis y se necesitan ensayos aleatorios prospectivos para la validación.

**Conclusiones:**

En esta gran muestra nacional de pacientes con cáncer de vulva con cN-/pN+, la tasa de LIF está disminuyendo con el tiempo a medida que BSGC se está volviendo más común y la mayoría de los pacientes reciben radiación o quimioRT.

No se observaron diferencias significativas en la SG entre los pacientes que recibieron solo BSGC versus aquellos que recibieron LIF +/- BSGC. El tratamiento con quimioRT también se asoció fuertemente con una mejor supervivencia. Si los resultados favorables en la cohorte de BSGC sola pueden atribuirse a la técnica de radiación y/o al uso de quimioRT, justifica estudio adicional.