Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
GMD
TFEM 2921

Universidad Nacional de Rosario
Facultad de Ciencias Médicas
ESCUELA DE GRADUADOS
Carrera de especialización en Ginecología y Obstetricia

"VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE CÉRVIX. NUESTRA ESTADÍSTICA."

Autor: Santesteban Luciana Paula
Tutor: Dr. Roverto Navarini

Centro formador: Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez – Maternidad Martin

MARZO 2023

A mi familia y amigos, apoyo incondicional en toda mi carrera.
A mis compañeros e instructores de residencia.
Al Dr. Navarini, Dra. Strasser y la Dra Camer.
Al Servicio de Anatomía Patológica del HECA.
Al departamento de Archivos y Estadística del HECA y CEMAR.

INDICE

INTRODUCCIÓN ***5***

OBJETIVOS ***6***

Objetivo general **6**

Objetivos específicos **6**

MARCO TEÓRICO ***7***

Cáncer de Cérvix **7**

Epidemiología del Cáncer de Cérvix 7

Estadificación FIGO Cáncer de Cérvix (2018) 7

Estadificación imagenológica 8

Tratamiento del cáncer de cérvix por estadio 10

Ganglio Centinela **15**

Definición de Ganglio Centinela 15

Indicación 16

Método de detección 16

Trazadores en Ganglio Centinela 18

Técnica combinada 20

Rendimiento 21

Limitaciones de la técnica de ganglio centinela 22

Análisis histológico 23

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE EMERGENCIAS DR. CLEMENTE ÁLVAREZ ***25***

Diseño metodológico 25

Materiales y métodos 25

Criterios de inclusión 26

Criterios de exclusión 26

Variables 26

Técnica de marcación 27

Estudio anatomopatológico de Ganglio Centinela 28

Resultados ***30***

Detección de ganglio centinela 32

Positividad ganglionar 34

Discusión ***37***

Conclusión ***38***

BIBLIOGRAFÍA ***40***

GLOSARIO

BGC: Biopsia de ganglio centinela

CEMAR: Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

ESGO: Sociedad Europea de Oncología Ginecológica

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

HECA: Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez

H&E: Hematoxilina-eosina

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organización Mundial de la Salud

Pet-Tc: Tomografía por emisión de positrones

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TAC: Tomografía Axial Computada

Tc99: Tecnecio 99

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la quinta neoplasia en frecuencia en mujeres en el mundo y la segunda en nuestro país, luego del cáncer de mama. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta cerca de 500.000 casos nuevos por año, de los cuales el 90% ocurren en países subdesarrollados como Argentina, donde la mitad de las mujeres diagnosticadas anualmente mueren por la enfermedad (1).

La estadificación del cáncer de cérvix según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es clínica, y se basa fundamentalmente en el examen pélvico para estimar el tamaño tumoral, la extensión hacia vagina, parametrios y pared pélvica. De esta manera, podemos dividir el cáncer de cérvix en tres grandes grupos: (a) estadíos iniciales: tumores menores o iguales a 4 cm sin compromiso extracervical (IA1- IB2); (b) localmente avanzados: tumores mayores de 4 cm con o sin compromiso inicial del tejido paracervical (IB3-IIB) y (c) estadíos avanzados (IIIA- IVB) (2).

Según la literatura, la incidencia de metástasis ganglionar en las pacientes con cáncer de cérvix en estadio temprano es del 15 al 20%. Esto implica que un 80-85% de las pacientes se sometería a una linfadenectomía de manera innecesaria. Con la intención de disminuir la realización sistemática de linfadenectomía completa y con ello sus complicaciones, se plantea la biopsia del ganglio centinela (3- 4).

En los estadíos iniciales del cáncer de cérvix, el estado patológico de los ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos más importantes y nos orienta hacia la posibilidad de realizar un tratamiento adyuvante. (5). Por esta razón, a pesar de que existe evidencia sólida de que la radioterapia y la cirugía radical son igualmente efectivas, el tratamiento estándar del mismo está constituido por la realización de histerectomía o traquelectomía radical más linfadenectomía (5).

La biopsia del ganglio centinela es una alternativa altamente factible que mejora la capacidad para detectar la enfermedad metastásica ganglionar de bajo volumen, minimizando los riesgos y complicaciones de la linfadenectomía (5).

El objetivo de este trabajo es realizar una evaluación de la biopsia de ganglio centinela en cáncer de cuello uterino en estadio iniciales (IA1 con ILV positiva, IA2, IB1 y IB2) en las pacientes de nuestro servicio, determinando así su validez diagnóstica, con la finalidad una vez instaurada la técnica, de disminuir linfadenectomías innecesarias en pacientes con posibilidad de realizar un procedimiento menos invasivo.

A continuación, se expondrán los objetivos generales y específicos.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de cérvix en estadíos iniciales de la enfermedad en nuestro servicio, como método de detección de metástasis ganglionares en comparación con la linfadenectomía pélvica sistemática.

Objetivos específicos

- Realizar un análisis descriptivo de las variables.
- Estudiar las localizaciones anatómicas del ganglio centinela.
- Evaluar la seguridad de la técnica.
- Determinar la tasa de detección global (detección unilateral y bilateral) y su relación con los trazadores utilizados.
- Determinar sensibilidad y especificidad de los trazadores identificados durante la técnica en relación con la detección del ganglio centinela.
- Estudiar la relación entre tamaño tumoral y detección del ganglio centinela.
- Determinar la tasa de detección de positividad del ganglio centinela: macrometastasis, micrometástasis y células tumorales aisladas.

MARCO TEÓRICO

Cáncer de Cérvix

Epidemiología del Cáncer de Cérvix

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino continúa siendo uno de los cánceres más comunes entre las mujeres, siendo el cuarto más común después del cáncer de mama, colorrectal y de pulmón. GLOBOCAN 2020 estimó que, a nivel mundial, había aproximadamente 604.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino, con 342.000 muertes anuales (6).

El cáncer cervicouterino es la segunda causa de cáncer diagnosticado en Argentina en las mujeres, a pesar de que la enfermedad podría prevenirse casi por completo gracias a los conocimientos y tecnologías disponibles (7). Afecta principalmente a mujeres de bajos recursos socioeconómicos que por diversas razones, como barreras geográficas, culturales y económicas, no acceden a los servicios de tamizaje. Se estima que cada año se diagnostican en nuestro país alrededor de 4.500 casos nuevos y 2.000 mujeres mueren a causa de esta enfermedad (8).

Es fundamental la detección precoz para implementar un tratamiento con criterio curativo. El tratamiento quirúrgico es el abordaje de elección en estadíos iniciales y en la actualidad permite adaptarse a pacientes que desean preservar su fertilidad con mismos resultados en términos de sobrevida libre de enfermedad y global que la tradicional cirugía radical (9).

Estadificación FIGO Cáncer de Cérvix (2018)

Estadio I: El carcinoma de estadio I se limita estrictamente al cuello uterino. El diagnóstico de los estadíos IA1 y IA2 debe hacerse a partir de los exámenes microscópicos de un tejido extirpado, preferentemente un cono, que rodee la lesión entera.

- Estadio IA: Cáncer invasor identificado a través de un examen microscópico únicamente. Se limita a la invasión del estroma medida con un máximo de 5 mm de profundidad.
    - Estadio IA1: La invasión medida en el estroma es menor o igual a 3 mm de profundidad.
    - Estadio IA2: La invasión medida en el estroma está entre 3 y/ o igual o menor a 5 mm de profundidad.
- Estadio IB: Las lesiones se limitan al cérvix.
    - Estadio IB1: La invasión medida en el estroma es entre 5 mm y menor o igual a 2 cm en su mayor dimensión.
    - Estadio IB2: El carcinoma invasor es mayor a 2 cm y menor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
    - Estadio IB3: El carcinoma invasor es mayor a 4 cm en su mayor dimensión.

Estadio II: El carcinoma se extiende más allá del cérvix, pero sin alcanzar las paredes pelvianas. Afecta la vagina, pero no más allá de sus dos tercios superiores.

- Estadio IIA: Ninguna afección parametrial evidente. La invasión afecta los dos tercios superiores de la vagina.
    - IIA1: El carcinoma invasor es menor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
    - IIA2: El carcinoma invasor es mayor a 4 cm en su mayor dimensión.
- Estadio IIB: Afección parametrial evidente, pero la pared pelviana no está afectada.

Estadio III: El carcinoma se extiende hacia la pared pelviana. Afecta el tercio inferior de la vagina y/o hidronefrosis o disfunción renal y/o ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.

- Estadio IIIA: Ninguna extensión en la pared pelviana, pero afección del tercio inferior de la vagina.
- Estadio IIIB: Extensión a la pared pelviana, hidronefrosis o disfunción renal.
- Estadio IIIC: Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independiente del tamaño y la extensión del tumor.
    - IIIC1: Metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos.
    - IIIC2: Metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos.

Estadio IV: El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa de la vejiga y/o recto.

- Estadio IVA: Extensión del tumor a los órganos pelvianos cercanos.
- Estadio IVB: Extensión a los órganos distantes.

La invasión del espacio vascular o linfático, no afecta la clasificación, aunque debe ser tenida en cuenta. Luego de la estadificación quirúrgica en cáncer de cuello uterino es primordial conocer los factores de riesgo que determinan las distintas opciones de adyuvancia, así como también los factores que contraindican la conservación de la fertilidad. Los factores de riesgo de recurrencia se dividen en altos e intermedios:

Factores de alto riesgo de recurrencia: Compromiso ganglionar, compromiso parametrial y márgenes quirúrgicos comprometidos. Las pacientes que presenten solo un criterio de alto riesgo debe recibir tratamiento con radioterapia pelviana externa más quimioterapia concurrente semanal basada en platino (9).

Factores de riesgo intermedio de recurrencia (criterios de Sedlis): Invasión del espacio linfovascular, tamaño tumoral mayor a 4 cm y la invasión del estroma cervical mayor a 1/3. Aquellos pacientes que presenten 2 de los siguientes 3 criterios son considerados de riesgo intermedio y deben recibir radioterapia externa pelviana con o sin quimioterapia (9).

Estadificación imagenológica

En estadíos iniciales de cáncer de cérvix el riesgo de afectación ganglionar es de un 15%. En estadíos iniciales sin metástasis ganglionares la supervivencia global a cinco años es del 92%, pero en presencia de metástasis ganglionares la supervivencia a cinco años desciende al 42% (10). Por lo tanto, en presencia de metástasis

ganglionares está indicado el tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia, con el fin de reducir la recurrencia y la muerte por enfermedad. El tratamiento con radioterapia adyuvante tras cirugía radical ha demostrado aumentar la morbilidad por radioterapia, especialmente el riesgo de proctitis y cistitis por radiación, como también el riesgo de lesiones ureterales y de fistulas (11). La recomendación es conocer estado ganglionar previo a la cirugía, con el fin de disminuir la morbilidad asociada a la combinación de cirugía y radioterapia.

La revisión de FIGO basa su sistema de estadificación en la evaluación clínica y en la realización de algunos estudios complementarios de diagnóstico, de disponibilidad universal tales como: laboratorio de rutina, radiografía de tórax, colposcopía, urograma excretor, cistoscopía como también rectoscopía (2). A su vez, establece que pueden ser considerados opcionales y no mandatorios, en caso de disponer de estudios imagenológicos más precisos en la evaluación como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o Tomografía Computada (TC), los cuales, lamentablemente no se encuentra disponibles en todos los centros (2).

La Tomografía Computada tiene límites en la definición de lesiones pequeñas tanto en abdomen, como en pelvis, en especial en la valoración del compromiso parametrial inicial y en la definición precisa del tamaño tumoral. Es de utilidad, en pacientes con enfermedad avanzada para la detección de metástasis hepáticas, o de tórax, de grandes masas abdominales o anexiales, obstrucciones ureterales o adenomegalias (12).

La Resonancia Magnética es, en la actualidad, el método de diagnóstico por imágenes de elección en la estadificación del cáncer de cuello, ya que, entre sus características principales, evalúa el contraste entre los diferentes tejidos. Es el estudio más preciso en la definición del tamaño tumoral. Logra una correcta diferenciación de los componentes exo y endocervicales de un tumor, como así también, el grado de infiltración estromal, características que son especialmente necesarias para estadíos iniciales y para la planificación de los tratamientos de preservación de la fertilidad. Por otro lado, visualiza adenomegalias (rango de positividad: 1 cm en diámetro transverso) y evalúa con buena precisión el compromiso de estructuras vecinas (12).

El PET-TC consiste en una metodología que combina imágenes anatómicas y funcionales, presenta una sensibilidad del 41,2%, una especificidad 94% y un valor predictivo negativo del 61,5% para la detección de metástasis ganglionares (13). Por lo tanto, ninguna técnica de imagen, hasta el momento, ha demostrado la capacidad para determinar la posible afectación ganglionar preoperatoria de manera fiable.

Clásicamente el “Gold Standard” para la estadificación ganglionar en los estadíos iniciales del cáncer de cérvix ha sido la linfadenectomía pélvica, con una tasa de falsos negativos evaluada en aquellas pacientes con linfadenectomía pélvica realizada con ganglios negativos y recidiva ganglionar cercanas al 3,5% (14). La linfadenectomía pélvica consiste en la exéresis de los grupos ganglionares ilíacos primitivos, ilíacos externos, ilíacos internos y ganglios obturadores. El mínimo número de ganglios resecados requerido es de 15 (12).

La linfadenectomía pélvica bilateral es un procedimiento quirúrgico no exento de morbilidad. Está asociada con complicaciones intraoperatorias, como lesiones vasculares y neurológicas, así como complicaciones a largo

plazo, como linfedema y linfocele. En ausencia de metástasis ganglionares, la linfadenectomía carece de valor terapéutico.

Tratamiento del cáncer de cérvix por estadio

A fines prácticos, los estadíos del cáncer de cérvix se pueden dividir en tres grandes grupos (15):

- Estadíos tempranos. Tumores de hasta 4 cm que no comprometen estructuras extracervicales (IA1 - IA2 - IB1 - IB2)
- Estadíos localmente avanzados. Tumores mayores de 4 cm o con compromiso inicial tejido pelviano circundante (IB3 - IIa - IIb)
- Estadíos avanzados. Tumores con gran compromiso del tejido pelviano o metástasis a distancia (IIIa - IIIb - IIIc (IIIc1 - IIIc2) – Iva - IVb)

Según la Organización Mundial de la Salud, las opciones terapéuticas para el cáncer cervicouterino deben ser establecidas según las guías internacionales, nacionales o institucionales, tomando decisiones basadas en la combinación de la mejor evidencia científica, la habilidad del médico tratante y la infraestructura hospitalaria (16). El tratamiento quirúrgico debe cumplir con el criterio de radicalidad quirúrgica, lo que implica obtener márgenes de resección suficientes de tejido sano (a nivel parametrial y vaginal), lo que es solo posible en los estadíos tempranos de invasión. La técnica quirúrgica estándar es la histerectomía radical con linfadenectomía pelviana. Las clasificaciones de Querleu y Morrow (2009) y su posterior modificación por Cibula (2011) representan la clasificación más actualizada y uniformemente aceptadas. La misma consta de 3 variantes que tienen en cuenta (17-18):

- El efecto curativo de la histerectomía radical.
- La preservación nerviosa (con el objetivo de evitar efectos adversos como disfunciones vesicales).
- La disección ganglionar.

Cabe destacar que en el año 2018, se publicó un trabajo randomizado (19), liderado por el Dr Ramírez Pedro (MD Anderson Cancer Center) que generó un nuevo paradigma en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix. En el trial se incluyeron pacientes con Estadio IA1 con permeación linfovascular, IA2 y IB1, con diagnóstico histológico de carcinoma escamoso, adenocarcinoma y adenoescamoso. Las pacientes se randomizaron en dos grupos: cirugía mínimamente invasiva (MIS) o cirugía abierta. El resultado primario fue la tasa de sobrevida libre de enfermedad a los 4,5 años. Un total de 319 pacientes se asignaron al grupo de MIS y 312 pacientes al grupo de cirugía abierta. Ambos grupos fueron similares con respecto al subtipo histológico, la invasión linfovascular, tamaño y grado tumoral, el uso de terapia adyuvante y el compromiso parametrial y ganglionar. La tasa de sobrevida libre de enfermedad a los 4,5 años fue del 86% para el grupo MIS y de 96,5% para el grupo de cirugía abierta. Del mismo se concluye no sólo que la sobrevida libre de enfermedad es más baja para el grupo de MIS, sino que además la sobrevida global se ve afectada en detrimento de la misma. A partir de este estudio, la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en el año 2019 inicia a

recomendar cuidadosa consejería a la paciente, acerca de los riesgos oncológicos y los beneficios de cada uno de los abordajes quirúrgicos (20). La guía NCCN del año 2023 propone la siguiente modalidad de tratamiento para el cáncer de cérvix (20):

Estadio IA1

Las opciones terapéuticas dependen si la paciente tiene deseo de fertilidad, es técnicamente operable o tiene invasión linfovascular histológica. Aquellas con deseo de preservar su fertilidad pueden optar por conización cervical. El objetivo es obtener márgenes negativos para enfermedad invasora. En caso de no lograrlo, se puede plantear una reconización o una traquelectomía radical.

Para pacientes con estadio IA1 con invasión linfovascular, la conización o traquelectomía radical más linfadenectomía pelviana laparoscópica es una opción razonable. El agregado de la linfadenectomía se debe a que la invasión linfovascular supone un riesgo cercano al 5% de metástasis linfática.

En las mujeres con paridad cumplida, sin invasión linfovascular, la histerectomía total extrafacial simple (Tipo A según Querleu and Morrow), será el tratamiento. En caso de estar presente esta última, deberá realizarse histerectomía radical modificada con biopsia de ganglio centinela/linfadenectomía pelviana. En pacientes con contraindicaciones quirúrgicas puede ser utilizada la braquiterapia.

Estadio IA2

En este estadio también se tendrá en consideración el deseo de fertilidad de la mujer. A diferencia del estadio IA1, en estos casos deberá realizarse la linfadenectomía pelviana/ganglio centinela por el riesgo de metástasis linfática. Para pacientes que deseen preservar su fertilidad se recomienda traquelectomía radical con linfadenectomía pelviana. La técnica de marcación de ganglio centinela puede ser considerada. Otra de las opciones es la conización y observación, siempre y cuando los márgenes y la linfadenectomía pelviana/técnica de ganglio centinela sean negativos.

Para pacientes operables que no deseen conservar su fertilidad la opción quirúrgica recomendada es la histerectomía radical con linfadenectomía pelviana/técnica de ganglio centinela. Procedimientos quirúrgicos menos radicales para estadio IA2 están sujetos a investigación.

Una opción terapéutica para pacientes inoperables o que se rehúsan a cirugía es la radioterapia pélvica externa (EBRT) con braquiterapia (70-80 Gy dosis total). Estas dosis son las recomendadas en base a la suma entre la fracción de radioterapia externa y los equivalentes de braquiterapia a baja dosis.

Estadíos IB1, IB2 y IIA1

Existen dos modalidades de tratamiento radical: quirúrgica y radiante. La realización de PET/CT puede considerarse para descartar enfermedad extrapélvica antes de decidir el tratamiento.

- Quirúrgica: Histerectomía radical tipo C con linfadenectomía pelviana. La cirugía con preservación de fertilidad solo puede ser considerada para pacientes seleccionados con estadio IB1 (menores de 2 cm).

- Radiante: Radioterapia externa + braquiterapia (70-85 Gy al punto A) con quimioterapia concurrente con cisplatino.

Ambas terapéuticas ofrecen la misma tasa de sobrevida, como lo demuestra el clásico trabajo prospectivo randomizado de Landoni de 1997 y la revisión actualizada del 2013 de Cochrane Database (21-22).

La modalidad elegida deberá adecuarse a:

- Condiciones de la paciente: se preferirá la cirugía excepto en pacientes añosas y/o con contraindicaciones quirúrgicas o comorbilidades.
- Condiciones de la enfermedad: ante la existencia de factores tumorales de mal pronóstico, se preferirá la quimioradioterapia ya que en esos casos el tratamiento radiante complementario postquirúrgico duplicaría el riesgo de complicaciones propio de cada modalidad de tratamiento.
- Condiciones del centro tratante: disponibilidad de equipamiento, experiencia en cirugía radical.

Conservación de la fertilidad

Los estadíos IB1 con tamaño tumoral hasta 2 cm son pasibles de tratamiento conservador de la fertilidad, siempre y cuando el tumor cervical sea exofítico, los ganglios linfáticos sean informados histológicamente negativos en la congelación y exista un consentimiento informado con solicitud de la paciente para efectuar este tipo de cirugía. La opción terapéutica es la traquelectomía radical, que consiste en la extirpación del cuello uterino con o sin conservación de la arteria uterina (TRAPAU ó UNGAR respectivamente) con extirpación de los parametrios y linfadenectomía pelviana. El margen superior de la resección del cuello uterino debe ser examinado microscópicamente por congelación en el acto quirúrgico, dado que si resultara positivo, se suspende el tratamiento conservador y se procede a la cirugía radical convencional.

Los tumores entre 2 cm y 4 cm deben ser cuidadosamente seleccionados para cirugías con preservación de fertilidad dado que muchas de estas pacientes requieren adyuvancia post-operatoria producto de factores de riesgo patológicos. Sin embargo, algunos cirujanos sugieren un límite de 2 cm para traquelectomia vaginal y 4 cm para traquelectomia abdominal. Puede ser considerada la neoadyuvancia en algunos casos para reducir el tamaño tumoral.

En un estudio (23), los resultados oncológicos luego de 4 años fueron similares cuando compararon traquelectomía radical con histerectomía radical en pacientes con estadio IB1. Los tipos neuroendocrinos, adenocarcinoma tipo gástrico y adenoma maligno no son considerados aptos para cirugía con preservación de fertilidad.

En mujeres premenopausicas (<45 años) tener en consideración que en los estadíos tempranos de cáncer de cérvix escamoso la tasa de metástasis ovárica es baja, por ende puede hacerse la preservación de los mismos, en caso de ovarios macroscópicamente sanos.

Estadíos IB3 y IIA2

El tratamiento de elección es la quimiorradiación concurrente. Cuando no existen las condiciones para garantizar una adecuada quimiorradiación concurrente o se trate de una situación especial, las opciones terapéuticas incluyen:

- Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical (Histerectomía radical tipo C1 según Querleu and Morrow). De uso tradicional en muchos centros del país (Hospital de Clínicas, Hospital Piñero, Hospital Fernández, Hospital Maria Curie, Hospital Penna, Hospital Bocalandro, Hospital Español, Hospital Provincial de Formosa). Un meta-análisis de pacientes con estadíos IB1 a IIA de cáncer cervical encontró que la quimioterapia neoadyuvante puede reducir la necesidad de radioterapia adyuvante al reducir el tamaño del tumor y las metástasis, pero falló en mostrar una mayor sobrevida global. Sin embargo, los datos de un segundo meta-análisis sugieren que la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es un fuerte factor pronóstico para performance status y sobrevida global. Fuera de un estudio clínico, el panel del NCCN no recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante.

- Radioterapia externa más braquiterapia.

Estadíos IIB, IIIA , IIIB, IIIC, IVA

Este grupo de pacientes no son candidatas a cirugía. El tratamiento estándar es la radioterapia externa más braquiterapia con quimioterapia concomitante. Se indica cisplatino concurrente 40 mg/m2 semanal para pacientes con adecuada función renal. Caso contrario, considerar otros agentes radiosensibilizantes como carboplatino, paclitaxel, fluorouracilo o gemcitabina semanal. Se aconseja hemograma completo semanal lo cual es particularmente importante en pacientes que realizan el campo extendido, porque conlleva un volumen mayor de médula ósea expuesta. En relación al uso de quimioterapia y braquiterapia de Alta Tasa, se considera que las dosis del quinto y sexto ciclos de quimioterapia pueden coincidir con el inicio de la braquiterapia. Se recomienda no administrar quimioterapia en el mismo día de la braquiterapia, pero sí se puede administrar en el día de la radioterapia externa.

La anemia es una característica principal en pacientes con cáncer de cuello uterino. La anemia disminuye la efectividad y resultado de la radioterapia debido a la radioresistencia de las células tumorales hipóxicas. Se acepta el valor de 12 g/dL de hemoglobina como valor óptimo y se recomienda transfundir con niveles por debajo de 10 g/dL.

Estadio IVB

Las pacientes con enfermedad para-aórtica por imágenes tienen un peor pronóstico. Los porcentajes de cura oscilan entre un 10 a 30% con radioterapia de campo extendido y quimioterapia; sin embargo cabe reconocer que este tratamiento está asociado a toxicidad Grado 3 o mayor en aproximadamente un 30% de los casos. En presencia de enfermedad pelviana avanzada, dadas las bajas tasas de control local, se considerara válido tratar sólo la pelvis y de acuerdo a la respuesta considerar el agregado de la región para-aórtica. Los factores pronóstico más significativos incluyen: el tamaño de los ganglios, extensión de la enfermedad pelviana y el performance status.

Ante la presencia de enfermedad metastásica extrapelviana la cura es muy difícil y el tratamiento en la mayoría de los casos es paliativo. En pacientes con adecuado performance status y adecuadas funciones orgánicas se debe considerar quimioterapia.

Tratamiento Adyuvante

El tratamiento adyuvante está indicado posteriormente al tratamiento quirúrgico, dependiendo de los hallazgos quirúrgicos y el estadio de la enfermedad. La observación es apropiada para pacientes con estadíos IA2, IB o IIA1 con ganglios negativos, márgenes negativos, parametrios negativos, y sin factores de riesgo cervical posterior a la histerectomía. La radioterapia pelviana externa es recomendada (nivel de evidencia I) con (o sin) quimioterapia con platino concurrente (nivel de evidencia IIB) para pacientes con estadio IA2, IB o IIA1 que no tengan afectación linfática posterior a la cirugía pero que sean tumores grandes, invasión estromal profunda y/o invasión linfovascular.

La radioterapia pelviana adyuvante fue evaluada frente a la observación en un estudio randomizado (24) para pacientes seleccionadas con estadio IB sin afectación ganglionar posterior a histerectomía y linfadenectomía pelviana. Las pacientes fueron consideradas que tenían "riesgo intermedio" y fueron elegibles para este estudio si tenían al menos 2 de los siguientes factores de riesgo (comúnmente denominados Criterios de Sedlis) (Figura 1): más de un tercio de invasión estromal, compromiso del espacio linfovascular, o diámetro del tumor cervical mayor de 4 cm. A los 2 años, la tasa libre de recurrencia fue 88% para el grupo de radioterapia vs 79% para el grupo de observación. El rol del uso concurrente de cisplatino/radioterapia en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio está siendo evaluado actualmente en un estudio randomizado internacional en Fase III (25).

Figura 1: Criterios de Sedlis (24).

LVSI	Stromal Invasion	Tumor Size (cm) (determined by clinical palpation)
+	Deep 1/3	Any
+	Middle 1/3	≥2
+	Superficial 1/3	≥5
-	Middle or deep 1/3	≥4

LVSI: Lymphovascular space invasion

Debemos tener en cuenta que los factores de riesgo potencialmente importantes para recurrencia no se deben limitar a los Criterios de Sedlis. Otros factores de riesgo a considerar incluyen la histología tumoral (ej.: componente adenocarcinomatoso) como también márgenes quirúrgicos positivos (20).

Ganglio Centinela

Durante siglos se ha estudiado la diseminación linfática de los tumores sólidos y su implicancia en el pronóstico de las pacientes. Fue Virchow quien a mediados del siglo XIX describió el sistema linfático y como en presencia de infecciones o tumores, estos ganglios se encontraban infiltrados (26).

El término de ganglio centinela se basa en la teoría de Halsted sobre la diseminación secuencial del cáncer de mama teniendo como principio básico: la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible, de forma que la incidencia de las llamadas "skip metastasis" (metástasis saltadoras) se encontrarían solo en el 1,6% (26).

En un intento de diagnosticar y resecar las posibles metástasis ganglionares, se incorporó la linfadenectomía regional completa como parte fundamental de la estadificación y tratamiento de algunos cánceres, observándose una alta tasa de complicaciones tanto agudas como crónicas.

El concepto de ganglio centinela surgió en un intento de disminuir la morbilidad quirúrgica, sin sacrificar el pronóstico de los pacientes. Otros beneficios son la capacidad para identificar ganglios fuera del campo habitual de la linfadenectomía y la detección de metástasis de bajo volumen a través de la ultraestadificación (27).

Las recomendaciones internacionales actuales para el manejo clínico de las pacientes con cáncer de cérvix establecen la posibilidad de realizar biopsia de ganglio centinela únicamente, sin linfadenectomía sistemática, pero varían en sus indicaciones.

La guía NCCN del año 2023 (20) sugiere que la biopsia de ganglio centinela en cáncer de cérvix puede ser útil para disminuir la necesidad de realizar linfadenectomía pélvica en pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana, menores o iguales a 4 cm y con excepción del estadio IA1 sin invasión linfovascular.

Las guías europeas que fueron desarrolladas conjuntamente por tres sociedades médicas (*European Society Gynecologic Oncology, European Society for Radiotherapy and Oncology- European Society of Pathology ESGO-ESTRO-ESP*) recomiendan la realización de ganglio centinela en estadíos iniciales como ser: IA1 con invasión linfovascular positiva, IA2, IB1 y IB2 (28).

Definición de Ganglio Centinela

Se define como el primer ganglio de drenaje de un tumor sólido, reflejando el estado de afectación ganglionar regional. Este concepto se aplica a tumores con drenaje linfático secuencial y baja tasa de afectación ganglionar. La biopsia selectiva de estos ganglios centinela tienen como objetivo asegurar la ausencia de diseminación tumoral linfática en el primer ganglio de drenaje y así predecir la ausencia de metástasis linfáticas a distancia en los ganglios secundarios. La biopsia del ganglio centinela es una muestra dirigida que debe proporcionar la misma información diagnóstica que la linfadenectomía pélvica con menor morbilidad y sin comprometer los resultados oncológicos (29).

Para llevar a cabo esta técnica se deben tener en cuenta ciertas herramientas para la disminución de los factores limitantes en el mapeo de ganglio centinela, como ser (29):

- Datos preoperatorios: estadio clínico, imagen preoperatoria (preferentemente resonancia magnética abdominopélvica) indicando tamaño tumoral, parametrios intactos, sin ganglios pélvicos o paraaórticos sospechosos, como también la capacitación adecuada para la inyección cervical de trazadores.
- Datos quirúrgicos: entrenamiento para la inyección cervical de trazadores, entrenamiento en la exploración y disección de ganglio centinela.
- Datos histopatológicos: capacitación en la sección congelada del ganglio centinela y en su ultraestadificación.

Indicación

En nuestro servicio utilizamos como guía de nuestros protocolos las guías NCCN, quienes recomiendan que se considere la técnica de ganglio centinela para pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino menor o igual a 4 cm, estadio IA1 (con invasión linfovascular), IA2, IB1 y IB2; considerando que los mejores resultados se obtienen en los tumores con tamaño menor a 2 cm (20).

Método de detección

En la última edición del NCCN se recomienda que el sitio de inyección del trazador sea en el cuello uterino en las horas 3 y 9 en punto o a las 3, 6, 9 y 12 en punto o 45◦ de rotación en los cuatro puntos anteriores (20).

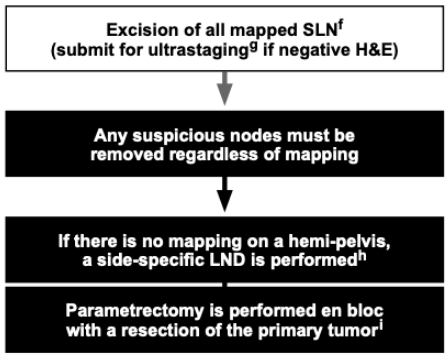
La dilución a indicar es según trazador seleccionado.

- Tecnecio 99: Se inyectan alrededor de 0,5 ml por vía submucosa cada vez, con una actividad media de 0,5 mci.
- Colorante azul: se indican 2 ml a 1 cm y 2 cm de profundidad, diluidos en 2 ml de solución salina.
- Verde de indocianina: la concentración es 1,25 mg/ml, la cual se logra al diluir la ampolla de 25 mg de verde en 20 ml de agua destilada estéril. Se prefiere el agua destilada a la solución fisiológica por reportes de precipitados de la solución que podrían causar efectos adversos. Con un total de 4 ml se inyecta en los puntos previamente mencionados, 1 ml superficial y 1 ml profundo (30).

Aunque la detección se ha utilizado para tumores mayores a 4 cm, la guía NCCN recomienda un tamaño tumoral óptimo menor a 2 cm. En caso de tumores grandes y cuello uterino voluminoso, la técnica de inyección del trazador es más difícil debido a la presencia frecuente de un núcleo central denso y necrótico que puede inhibir la difusión del trazador (20).

La clave para un mapeo exitoso del ganglio centinela es la adherencia al algoritmo propuesto por la bibliografía, que requiere la realización de una linfadenectomía pelviana del lado específico en casos de mapeo fallido y la extracción de cualquier ganglio sospechoso o aumentado de tamaño, independientemente del mapeo (20). (Figura 2)

Figura 2: Algoritmo de mapeo en ganglio centinela.



Se han descrito con gran detalle el drenaje linfático del cuello uterino. La ruta más importante discurre a lo largo del parametrio lateral hasta el nervio obturador, los ganglios linfáticos ilíacos comunes e ilíacos externos e internos. Un canal anterior corre a través del ligamento vesicouterino hacia los ganglios linfáticos ilacos internos y termina en los ganglios linfáticos ilíacos externos. Los conductos linfáticos posteriores siguen el ligamento uterosacro y drenan en los ganglios linfáticos ilíaco común, sacro y paraaórtico. El patrón de drenaje linfático predicho es una progresión escalonada desde el estroma cervical y los linfáticos serosos hasta los grupos ganglionares en el parametrio y la pelvis, aunque puede haber variaciones significativas. El cáncer de cuello uterino se disemina localmente al invadir tejidos vecinos (vagina, parametrio, cuerpo uterino, vejiga, recto) y/o regionalmente al hacer metástasis primero a los ganglios de la cadena ilíaca externa y luego a los ganglios ilíacos comunes o paraaórticos (27).

En el estudio publicado por Bayala se analizaron dos ensayos multicéntricos prospectivos (SENTICOL I y II) con el propósito de describir la topografía de los ganglios linfáticos centinela en pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana y determinar los factores asociados con una vía de drenaje linfático atípica (31).

La topografía del ganglio centinela en el 83,7% de los casos había sido en áreas clásicas de la pelvis (obturador, ilíaco externo e ilíaco interno), y en el 6,6% en el área ilíaca común. La topografía del ganglio centinela atípica fue solamente del 9,7% siendo: 3,9% en el parametrio, 1,6% en el área del promontorio, 1,5% en el área paraaórtica y 0,5% en otras áreas (31). Este hallazgo podría explicar en parte el 12-15% de recurrencias notificadas con linfadenectomía pélvica negativa para metástasis.

Una de las principales preocupaciones cuando se usan radiocoloides es la alta concentración de tecnecio en el cuello uterino provocando que no se identifiquen correctamente los ganglios centinela en la región parametrial con gammagrafía. Sin embargo, si los parametrios contienen ganglios linfáticos metastásicos, los ganglios se extirpan y analizan en bloque con la muestra cervical en la histerectomía radical o la traquelectomía radical.

Trazadores en Ganglio Centinela

Para la detección del ganglio centinela se utilizan trazadores, los cuales permiten la observación directa o indirecta de un proceso biológico (drenaje linfático) que usualmente resulta invisible. El trazador inyectado en el tumor se desplaza hacia los ganglios por el mismo camino que las células tumorales. En la actualidad, los colorantes más utilizados en tumores ginecológicos son la solución de azul patente, el verde de indocianina y el trazador tecnecio 99 (Tc99):

- Tinte azul: Las dos sustancias más comúnmente utilizadas son el azul de metileno y el azul de isosulfán (denominado también azul patente). Las sustancias son funcionalmente intercambiables cuando se usan como biotrazadores y con igual eficacia; sin embargo, sus diferentes estructuras químicas explican las diferencias críticas entre los elementos. El azul de metileno es una sal de cloruro orgánico con una masa molecular de 319,8 g/mol. Puede que no sea un trazador ideal porque se absorbe muy poco cuando se inyecta por vía intradérmica y se difunde fácilmente en el tejido circundante, lo que provoca una tinción sustancial del tejido sin dirigirse específicamente al ganglio centinela. Sin embargo, algunos afirman que entre sus beneficios es más económico, más disponible y tiene un mejor perfil de efectos secundarios. El otro agente de esta categoría es el azul de isosulfán. Tiene una masa molecular de 566,7 g/mol y es un isómero del ácido 2,5-disulfónico de azul patente. Aproximadamente el 50 % del azul de isosulfán se une débilmente a las proteínas séricas y se transporta rápidamente a través de los vasos linfáticos después de la inyección intradérmica, lo que hace que sea menos probable que se difunda al tejido circundante. La estructura de ambos colorantes azules contiene regiones hidrofóbicas e hidrofílicas. Uno de los mayores beneficios es que los tintes azules se pueden ver en el espectro de luz visible. Esta diferencia contribuye a la accesibilidad general y al bajo costo de la tecnología de tinte azul (28). Un estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center reportó una tasa de reacción alérgica de 1.6% entre 2392 pacientes que recibieron tinte azul patente como parte del procedimiento BGC. Dentro de los efectos adversos publicados se encontró en mayor porcentaje la urticaria (69%). Otras reacciones alérgicas graves incluyeron hipotensión, broncoespasmo y compromiso respiratorio (26).
- Verde indocianina: es un tinte de tricarbocianina soluble en agua, aniónico y estéril que muestra una fluorescencia difusa en el espectro infrarrojo cercano cuando se ilumina con luz de 806 nm. Su vida media biológica es de 150 a 180 segundos. Es inodoro, inestable en solución, soluble en agua y metanol, e insoluble en todos los demás solventes orgánicos. El verde de indocianina emite luz con una longitud de onda que se captura usando un dispositivo de cámara de video específico que permite mostrarla en el espectro de luz visible. En cuanto a su metabolismo no tiene circulación extrahepática ni enterohepática. La administración intravenosa y submucosa son las dos vías principales disponibles. El verde de indocianina intracervical se distribuye en el sistema

linfático, donde se une a las lipoproteínas y drena a través de los canales y ganglios linfáticos. Actualmente no hay consenso con respecto a la concentración y el volumen de marcador a infundir. Estos varían de 1,25 mg a 5 mg para las dos vías de inyección. No obstante, la dosis máxima nunca debe exceder los 2 mg/kg (intravenosa) o los 5 mg (intersticialmente). La dosis estándar comúnmente administrada en la práctica clínica (0,1-0,5 mg/mL/kg) está muy por debajo del nivel de toxicidad (26).

- Coloides y linfogammagrafía: La gammagrafía rastrea un marcador radiactivo en un cuerpo vivo y proporciona una vista de la posición y concentración de un radioisótopo dentro del cuerpo. El Tc99 es responsable de más del 80% de las aplicaciones en medicina nuclear. Los radiofármacos marcados con Tc99 se utilizan debido a los siguientes beneficios:
    - Tiempo de vida media de aproximadamente 6 horas. Esta vida media más corta permite la captura de un mayor número de emisiones durante un período corto, creando una densidad de emisión que puede formar imágenes de alta resolución.
    - Generan pequeñas partículas que fluyen hacia los ganglios linfáticos más rápidamente, lo que permite identificar un mayor número de estos.
    - La energía de emisión de fotones gamma de 140 keV es ideal tanto para la detección mediante imágenes de cámara gamma de diagnóstico como para la detección con sonda gamma.
    - Baja dosis de radiación absorbida por el paciente, lo que minimiza la exposición del paciente a dosis de radiación dañina. Aunque la vida media es relativamente corta, la dosis es suficiente para detectar ganglios positivos más de 24 horas después de la inyección.
    - La disponibilidad de medicamentos basados en radioisótopos, así como los costos de producción, transporte y almacenamiento, influyen significativamente en el uso.
    - Bajo costo y amplia disponibilidad comercial.

  La detección intraoperatoria se basa en la evaluación del coloide radiactivo en el ganglio centinela, o “ganglio caliente”, a través de la ayuda de dispositivos de detección que se utilizan intraoperatoriamente, como son: las sondas gamma quirúrgicas y cámaras gamma de imagen portátiles (26).

  La principal ventaja de usar radiocoloide y linfogammagrafía es la mejora en la detección de ganglios linfáticos que están fuera de los puntos de referencia anatómicos habituales de la disección y, de esta forma, reducir de la tasa de fracaso en la identificación del centinela (26).

  Existen al menos tres protocolos para la identificación del ganglio centinela con la utilización de radiocoloide. Los protocolos largos consisten de inyección cervical del trazador 20-24 horas antes de la cirugía. Las dosis habituales son altas porque la vida media del isótopo es de

aproximadamente 6 horas. En protocolos cortos el radiocoloide se inyecta 2-4 horas antes de la cirugía. Posteriormente, por lo general se realiza una linfogammagrafía a los 20 a 30 minutos para mostrar la progresión del flujo linfático y localizar los ganglios centinelas. Finalmente, los protocolos ultracortos comprenden inyección del coloide en el quirófano, después de la inducción de la anestesia (en combinación con tinte azul o no). En este último caso no se realizan imágenes preoperatorias.

Técnica combinada

En un estudio de 211 mujeres, Roy et al. encontró que la técnica combinada, de colorante azul y Tc99, tiene una tasa de detección del 99,1%, en comparación con una tasa del 92,8% con el tinte azul solo. Es interesante señalar que 35 pacientes del total (16,6%) presentaban al menos un ganglio centinela en una cuenca ganglionar no muestreada de forma rutinaria (32).

En una serie de 227 casos recopilados por tres instituciones estadounidenses, Jewel et al. demostraron una tasa de detección global con verde de indocianina del 95%, y de detección bilateral del 79%. Cuando se compararon los resultados de detección global con el uso conjunto de tinte azul y verde de indocianina la tasa en ellos fue del 93%. Concluyendo que el uso combinado de estos colorantes es innecesario (33).

Un metaanálisis reciente de Ruscito et al. demostró que el verde indocianina parece ser equivalente a la combinación de tintes azules y Tc99 en términos de tasas de detecciones generales y bilaterales en neoplasias cervicales y endometriales. (34)

No se han reportado eventos adversos significativos con verde de indocianina, excepto en raras reacciones anafilácticas durante su uso oftálmico o cardiológico. (35, 36)

Numerosos estudios han señalado que el tamaño del tumor es relevante para la detección del ganglio centinela. Rob y col. presentó un análisis de 15 estudios publicados sobre biopsia de ganglio centinela en cáncer de cuello uterino en estadíos tempranos, en los que se utilizó colorante azul y/o Tc99, reportando una tasa de detección del 95% para tumores menores de 2 cm, mientras que para tumores más grandes, el mismo parámetro se redujo a 80% (37).

En una revisión posterior, Tax et al. ha revelado que la técnica combinada de tinte azul y Tc99 muestra una tasa de detección bilateral de 87% y 83% en pacientes con un diámetro tumoral de <2 cm y <4 cm, respectivamente (38). Como se hará hincapié luego, el drenaje linfático habitual puede estar alterado en tumores mayores a 2 cm. Los vasos linfáticos pueden estar obstruidos por células cancerosas y puede resultar en una modificación del drenaje linfático del tumor. Además, los tumores grandes pueden presentar una parte central necrótica que puede alterar la difusión de los trazadores colorimétricos y/o radiocoloides.

Está claro que el uso combinado de una inyección de radioisótopo y colorante azul para el mapeo linfático en pacientes con cáncer de cuello uterino da como resultado la tasa más alta de detección de ganglio centinela,

en comparación de ambos por separado. En cuanto al marcador verde de indocianina, según la evidencia, es el agente de elección por su alto perfil de seguridad, su facilidad de uso y su rendimiento.

Tanto las guías ESGO y NCCN recomiendan que la técnica de ganglio centinela se realice mediante una técnica combinada de colorante azul con Tc99 o mediante el uso de verde de indocianina. (28, 20)

La elección del marcador según experiencia y disponibilidad nos brinda la posibilidad de centrar la atención en áreas que normalmente no se exploran con la linfadenectomía pélvica y permite la identificación de ganglios centinela en lugares no tan habituales conduciendo a una mejor selección de tratamiento en pacientes con cáncer de cuello uterino temprano.

Rendimiento

A pesar de todos estos datos, la biopsia de ganglio centinela por sí sola aún no se considera el "Gold Standard" para la estadificación linfática. El criterio de valoración fundamental es la supervivencia a largo plazo de las pacientes con ganglio centinela negativo en ambas hemiplevis y que no recibieron tratamiento adyuvante. En el cáncer de cuello uterino, se han realizado tres ensayos prospectivos que han demostrado la seguridad y la viabilidad del mapeo del ganglio centinela.

El primer ensayo prospectivo publicado fue del Grupo de Estudio AGO publicado en el año 2008 que evaluó la tasa de detección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadíos tempranos. La tasa de detección en pelvis fue significativamente mayor para la combinación de Tc99 y azul patente (93,5%; IC del 95%, 90,3% a 96,0%). Desafortunadamente, la sensibilidad de detección general del procedimiento fue solo del 77%. Sin embargo, al limitar el procedimiento en tumores menores 2 cm de tamaño, la sensibilidad fue del 91% (39).

El principal estudio que evaluó la eficacia así como las complicaciones derivadas de la linfandenectomía en comparación con la biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de cérvix fue el estudio SENTICOL. El estudio SENTICOL en 2011 fue diseñado para evaluar el valor de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer cervical en estadíos tempranos demostrando alta sensibilidad para la detección (92%) y un alto valor predictivo negativo (98,2%) (40).

SENTICOL II es un estudio multicéntrico aleatorizado prospectivo que tiene como objetivo principal evaluar morbilidad quirúrgica. Si evaluamos sus datos, aún preliminares, se aleatorizaron un total de 206 pacientes: 105 fueron asignados al grupo "solo ganglio centinela" (brazo A) y 101 pacientes fueron asignado al grupo completo con linfadenectomía pélvica (brazo B). La morbilidad relacionada con la disección de los ganglios linfáticos fue significativamente reducido en el brazo A: 33 casos (31,4%) versus 52 casos (51,5%) en el brazo B (P = 0,0046). La biopsia de ganglio centinela indujo menos morbilidad linfovascular en comparación con la asociación de linfadenectomía pélvica. También se describió menores síntomas neurológicos postoperatorios en el grupo A (41).

Actualmente se está desarrollando el estudio SENTICOL III , en el cual su objetivo es comparar la sobrevida libre de enfermedad a 3 años y la calidad de vida posterior a la biopsia de ganglio centinela versus linfadenectomía pelviana completa (42).

Otro de los estudios que está en desarrollo es el SENTIX, un ensayo multicéntrico prospectivo, no randomizado, liderado por David Cibula, que tiene como criterio de valoración principal la tasa de recurrencia y como criterio de valoración secundario las complicaciones post-operatorias (43).

El impacto más importante lo tiene la experiencia adquirida en la mejora de la detección de ganglios centinela en subgrupos de pacientes con mayor riesgo de falla en la detección, como pacientes con un tamaño tumoral más grande y pacientes obesas. Más experiencia es probablemente la razón por la cual el estudio SENTICOL II alcanzó una mejor detección en comparación con el estudio anterior SENTICOL I (26).

Limitaciones de la técnica de ganglio centinela

El principal desafío actual de la técnica del ganglio centinela es lograr la máxima sensibilidad y las tasas más bajas de falsos negativos. Este objetivo es de suma importancia ya que la mayoría de los pacientes con ganglios negativos no recibirían tratamiento adyuvante, considerando que la recurrencia ganglionar empeora severamente el pronóstico. Con base en criterios simples como estadio temprano, ganglios linfáticos no sospechosos antes y después de la cirugía y ganglios centinela negativos bilaterales después de la ultraestadificación, la tasa de falsos negativos puede ser muy baja, siendo del 0,08 % (29).

En una gran cohorte prospectiva de 405 pacientes, la tasa más baja de detección de ganglio centinela bilateral se asoció principalmente con tres situaciones (44):

En primer lugar se asoció con el índice de masa corporal mayor de 30 kg/m2. En pacientes obesas la capa de tejido adiposo no permite la visualización de los canales y ganglios linfáticos retroperitoneales y presentan un drenaje linfático más lento. Sin embargo, el colorante verde de indocianina puede revertir el efecto negativo de la obesidad en el mapeo de ganglio centinela. Dicho colorante permite una visualización más profunda del ganglio centinela a través del tejido adiposo con una penetración de 1 cm. Para mejorar la detección de centinela en pacientes obesas, este trabajo recomienda la búsqueda del centinela mediante el método de fluorescencia en lugar de una técnica combinada.

En segundo lugar el tamaño tumoral mayor de 20 mm disminuyó significativamente la tasa de detección. El tamaño tumoral es un factor de riesgo bien conocido para el fracaso del mapeo de ganglio centinela. En estos tumores la técnica de inyección del trazador es más difícil debido a la presencia frecuente de un núcleo central denso y necrótico que puede inhibir la difusión del trazador. Además de eso, un tumor más grande con crecimiento exofítico puede ocultar el sitio habitual de inyección del marcador. También puede tener impacto en el drenaje linfático porque la probabilidad de invasión del espacio linfovascular y la afectación de los ganglios linfáticos son mayores en los tumores más grandes, lo que puede conducir a una oclusión de los canales linfáticos que limita la propagación del marcador (44, 20).

En tercer lugar describen la edad mayor o igual a 70 años. Esto ha demostrado ser un factor de riesgo independiente en el fracaso del mapeo de ganglio centinela. Puede explicarse por la modificación, con el aumento de la edad, del drenaje linfático debido a la esclerosis de los canales linfáticos que implica una menor concentración de marcadores en los ganglios centinela (44).

Otro factor, quizás el más esencial, es la curva de aprendizaje por parte del cirujano y contar con el manejo interdisciplinario adecuado. En un análisis auxiliar de las cohortes de SENTICOL I y SENTICOL II, la tasa de detección bilateral fue significativamente más alta en la cohorte de SENTICOL II (2009-2012) que en la cohorte de SENTICOL I (2005-2007), 83,5 % frente a 75 %, respectivamente, P = 0,04 (45).

Análisis histológico

La búsqueda del ganglio centinela cambió el paradigma de la evaluación de los ganglios linfáticos de una estadificación quirúrgica intensiva a una estadificación patológica intensiva. La ultraestadificación aumentó la tasa de detección de metástasis ganglionares debido a los múltiples cortes en el examen patológico de los ganglios centinela. Principalmente, aumenta la probabilidad de detectar metástasis de bajo volumen como micrometástasis y células tumorales aisladas. Es una técnica segura y precisa que aumenta las tasas de detección de ganglios metastásicos aproximadamente en un 3,5% (46).

Los ganglios centinela deben someterse a una ultraestadificación que consiste en el corte en intervalos de 2 mm. Actualmente, no existe un protocolo universal de ultraestadificación. Sin embargo, todas las instituciones que realizan exámenes de ganglios linfáticos centinela deben contar con un procedimiento estandarizado. El protocolo publicado por el Colegio Americano de Patólogos propone: para cualquier sección que sea negativa en la sección H&E inicial, se toman 2 secciones de cada uno de los dos niveles separados por 50 µm, una para H&E y la segunda para inmunohistoquímica (47).

Según definición hablamos de micrometástasis cuando la metástasis mide de 0,2 mm a 2 mm y de células tumorales aisladas cuando se trata de células individuales o pequeños grupos de células de no más de 0,2 mm en su dimensión mayor, o células individuales o grupos de células menores o iguales a 200 células en una sola sección transversal de ganglio linfático. Actualmente deben codificarse como “N0(i+)” (47).

La ultraestadificación del ganglio centinela es una práctica más costosa y que consume más tiempo en comparación con la evaluación rutinaria de la linfadenectomía; sin embargo, permite la identificación de un subgrupo adicional de alrededor del 10 % de los pacientes con micometástasis que, de otro modo, se perderían (26).

En un estudio retrospectivo Cibula et al. incluyeron 226 pacientes con cáncer de cérvix en estadíos iniciales, que se les realizó biopsia de ganglio centinela con ultraestadificación, y se demostró que la presencia de micrometástasis se asoció con una disminución en la sobrevida global y la sobreviva libre de enfermedad, por lo que, tanto las micrometástasis como las macrometástasis deben manejarse de manera similar (48).

En una cohorte retrospectiva multicéntrica de 645 pacientes, Cibula et al. encontraron que la presencia de células tumorales aisladas no tuvieron impacto en la supervivencia general. Actualmente hay pocos datos disponibles sobre el valor pronóstico de las células tumorales aisladas, pero parecen no tener impacto en los resultados y no cambian el manejo oncológico (49).

La importancia clínica de las metástasis de bajo volumen, micrometástasis y células tumorales aisladas, sigue sin ser clara. De acuerdo con la clasificación FIGO 2018, la presencia de micrometástasis se clasifica como Estadio IIIC, mientras que las células tumorales aisladas no modifican la estadificación pero debe registrarse su presencia (50).

Otro protocolo a tener en cuenta es el examen intraoperatorio del ganglio centinela, que tiene como objetivo disminuir la morbilidad grave debido a la combinación de cirugía radical y radioterapia pélvica, en las pacientes con metástasis. El análisis histológico intraoperatorio del ganglio centinela consiste en la realización de una evaluación macroscópica mediante corte por congelación y tinción con H&E. El inconveniente del análisis histológico intraoperatorio es que presenta una baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares, especialmente para detectar depósitos tumorales de bajo volumen. Un protocolo de un solo paso como este está obviamente limitado por la alta cantidad de falsos negativos en la evaluación del ganglio centinela intraoperatorio.

Un mayor número de secciones prolongaría la cirugía y podría resultar en la pérdida de una parte sustancial del tejido del ganglio centinela para una ultraestadificación adicional. Por lo tanto, el factor clave que influye en la sensibilidad de la técnica de sección congelada es la calidad del procesamiento final del ganglio centinela. Cuanto menos intensivo sea el protocolo de ultraestadificación, menor será la posibilidad de detectar metástasis más pequeñas.

En el reciente estudio retrospectivo de Cibula, se evaluó el impacto de la biopsia por congelación del ganglio centinela, concluyendo que el protocolo de “un solo paso” (que implica la positividad para metastasis en la congelación intraoperatoria para evitar doble tratamiento) presentó una baja sensibilidad en la detección de micrometástasis y macrometástasis (51). En el estudio de Roy et al., el análisis intraoperatorio pasó por alto el 42% de las metástasis en la biopsia del ganglio centinela (32). Estos estudios indican que el rendimiento del análisis de ganglio centinela intraoperatorio en el cáncer de cuello uterino no es suficientemente óptimo, pero destacan la recomendación de la evaluación de ganglios macroscópicamente alterados y tejidos en los que se presenten dudas, como ser en el caso del tejido adiposo, para minimizar riesgos.

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE EMERGENCIAS DR. CLEMENTE ÁLVAREZ

Diseño metodológico

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo con el objetivo principal de evaluar la biopsia selectiva de ganglio centinela, con la técnica combinada de inyección cervical de Tc99 y azul patente, en comparación con la linfadenectomía pélvica, en pacientes con cáncer de cérvix en estadíos iniciales de la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia 2018, tratadas quirúrgicamente en nuestro servicio.

Materiales y métodos

Desde abril de 2014 a noviembre de 2021, se reclutaron 56 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix, operadas en el Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez de Rosario (HECA) y controladas en el Centro de Especialidades Médicas Ambulatoria de Rosario (CEMAR), que se encontraban en estadíos iniciales de la enfermedad, incluyendo los estadíos de FIGO IA1, IA2, IB1 y IB2. Luego de aplicar los estrictos criterios de selección, 31 pacientes fueron incluidas para el análisis final. (Gráfico 1)

Luego de la aprobación por parte del Comité de Ética de nuestro efector, se realizó la búsqueda de informes patológicos con diagnóstico definitivo de cáncer de cuello uterino, y luego se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas para caracterizar a la población en estudio, utilizando una base de datos Excel para la recolección de los datos.

No se ha realizado de manera rutinaria la sección congelada de los ganglios centinela, como estrategia de preservación del tejido para la ultraestadificación. Todos los ganglios linfáticos con aumento de tamaño o sospechosos de enfermedad metastásica se evaluaron intra-cirugía junto al equipo de Anatomía Patológica para una sección congelada, y de esta forma cambiar conducta terapéutica en el caso de que se detectara enfermedad metastásica ganglionar, interrumpiendo conducta quirúrgica radical.

Todos los cirujanos eran cirujanos oncológicos ginecológicos con experiencia y certificados.

La indicación quirúrgica fue la Histerectomía Radical (Según clasificación *de Piver y Querleu-Morrow*) por vía laparotómica con biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía pelviana. Se realizó el procedimiento quirúrgico completo en todas las pacientes, a excepción de dos casos.

Una de ellas era una paciente de 26 años con deseo de preservación de fertilidad, con diagnóstico de cáncer de cérvix por conización cervical, con invasión linfovascular e histología escamosa, estadio Ib1, tamaño tumoral 1,10 cm. El plan prequirúrgico primario era la traquelectomia radical con biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía pelviana. Se realizó la sección de congelación del ganglio centinela arrojando como resultado

macrometástasis por lo que modificó el tratamiento final en: Biopsia de ganglio centinela (BGC) + linfadenectomía pélvica.

La segunda paciente presentaba 58 años al diagnóstico de cáncer de cérvix por biopsia cervical, estadio Ib2 con tamaño tumoral de 3 cm, sin dato sobre invasión linfovascular e histología escamosa, que a la apertura del retro-peritoneo se evidenciaron ganglios macroscópicamente comprometidos, con congelación positiva para macrometástasis.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de cérvix en estadio IA1 con permeación linfovascular, IA2, IB1, IB2.
- Cirugía radical con linfadenectomía pelviana y biopsia de ganglio centinela.
- Performance status (PS) 0 a 2 escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Criterios de exclusión

- Tratamiento previo (radioterapia, quimioterapia).
- Contraindicación para sustancias de marcación (Tc99 – azul patente).
- Embarazo.

Variables

Edad de las pacientes

Estadificación según FIGO 2018

Antecedente de conización o biopsia cervical

Histología tumoral

Invasión linfovascular en biopsia histológica

Detección de centinela (unilateral o bilateral)

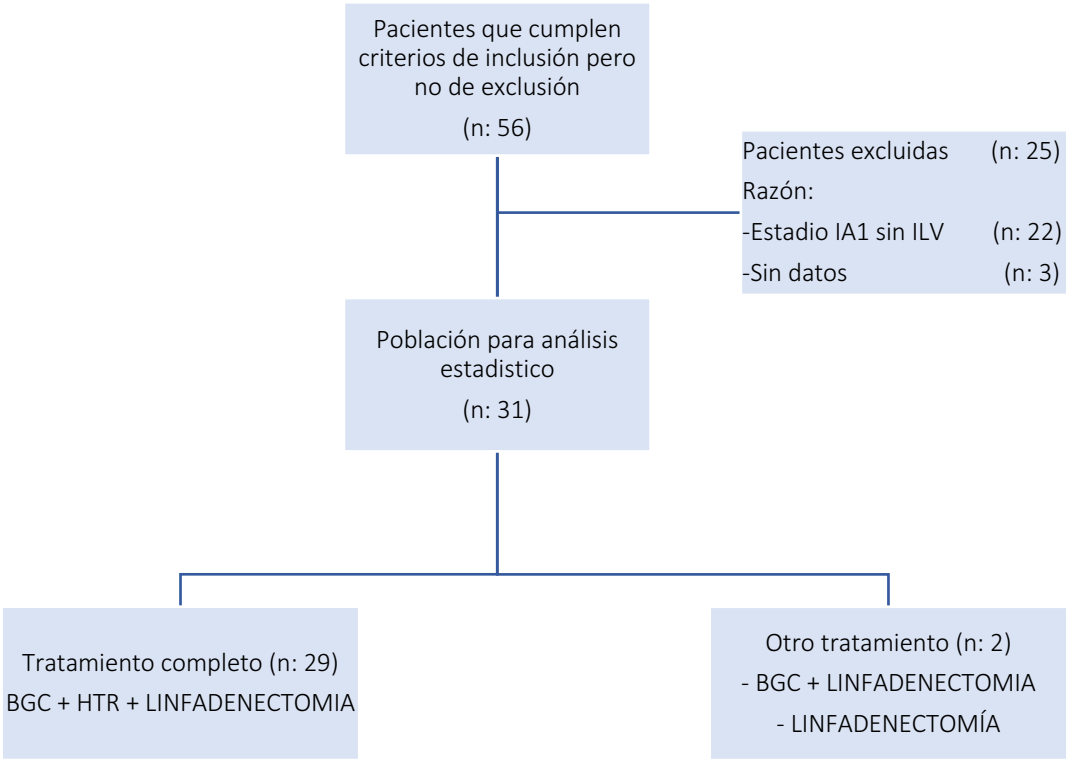
Detección positiva para marcador azul, Tc99 o ambos

Localización anatómica de ganglios linfáticos

Número de ganglios linfáticos resecados

Tamaño de metástasis (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis)

Gráfico 1. Distribución de pacientes elegibles para el análisis estadístico



ILV: invasión linfovascular. BGC: biopsia de ganglio centinela. HTR: Histerectomía radical.

Técnica de marcación

Un radiofármaco es un compuesto radiactivo utilizado para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. En Argentina, el 95 % de los radiofármacos utilizados en medicina nuclear son de diagnóstico, mientras que aproximadamente un 5 % se utilizan para terapia (52). Tanto el cirujano como su equipo médico no se consideran como personal con exposición ocupacional. Por ello, el límite de dosis de exposición anual que les corresponde es el de público general: 1mSv/año (53, 54). Es decir, un médico cirujano podría realizar 204 intervenciones de una hora de duración, por un año, sin llegar al límite esperado para su categoría. De esta forma se justifica el no uso de chaleco plomado, protectores tiroideos o algún otro tipo de elemento de protección (54).

En nuestra experiencia, junto al equipo de medicina nuclear, se utilizaron los siguientes marcadores:

- Tecnecio 99: 3,5 mcu (milicurie) diluido en agua destilada (1ml total), inyectado en cuello uterino en hora 3 y hora 9.
- Azul patente: 1 ml inyectado en cuello uterino en hora 3 y hora 9 (0,5 ml superficial – 0,5ml profundo).

La técnica intraoperatoria de inyección del marcador se realizó de manera sistematizada: con la paciente bajo anestesia (raquídea o general) en posición de Westein, se realizó especuloscopía para semiología y realización de técnica de asepsia y antisepsia de cérvix y vagina. Con pinza de Pozzi y técnica estéril, se tomó labio anterior de cuello uterino, y se realizó marcación con Tc99 con jeringa de 1 ml en hora 3 y hora 9. Posteriormente, luego de retirar pinza de Pozzi y espéculo, se realizó técnica de asepsia y antisepsia del campo quirúrgico, colocando campo estéril y sonda vesical respectivamente, continuando con el inicio de la cirugía comenzando por la apertura de pared abdominal. Se realizó nuevamente especuloscopía y colocación de pinza de Pozzi, inyectando marcador azul patente 1 ml en hora 3 y hora 9, inyectando 0,5 ml de manera superficial y 0,5 ml de manera profunda.

Estudio anatomopatológico de Ganglio Centinela

El departamento de Anatomía Patológica de nuestro hospital utiliza el siguiente protocolo de evaluación anatomopatológica de Ganglio Centinela, según la Sociedad Argentina de Patología (55).

Estudio diferido de ganglio centinela (ultrastaging):

Procesamiento macroscópico

Se hemisecciona en rodajas de 2-3 mm de espesor y se incluye en su totalidad.

Procesamiento histológico:

- Todas las rodajas obtenidas en el procesamiento macroscópico deben ser incluidas en parafina; se recomienda estudiar una sección histológica completa de cada rodaja con técnica de rutina (coloración con H&E) y conservar el resto del material para eventuales estudios adicionales.
- Tinción de inmunohistoquímica en los ganglios que fueron negativos en la primera tinción.
- En el informe histopatológico deben constar todos los elementos morfológicos necesarios para estadificar a la paciente según TNM vigente.
- Existen 3 tipos de compromiso ganglionar por células tumorales:
    - Macrometástasis: son aquellas metástasis > 2 mm y se estadifica como pN1.
    - Micrometástasis miden > 0,2 mm, pero no más de 2 mm y/o están constituidas por >200 células y corresponden a la categoría de pN1mi o pN 1mi (gc).
    - Células tumorales aisladas: tienen un tamaño menor o igual a 0,2 mm o están constituidas por menor o igual a 200 células, son generalmente detectadas por inmunohistoquímica y se consignan como pN0(i+).

El tamaño de la metástasis tumoral está determinado por la dimensión de cualquier grupo de células tumorales contiguas. No importa si la misma está confinada al ganglio linfático, se extiende por fuera del ganglio (extensión extranodal), está totalmente fuera del ganglio linfático e invade el tejido adiposo, o si está dentro de un linfático adyacente al ganglio.

Cuando se observan múltiples depósitos tumorales en el ganglio linfático, micrometástasis o células tumorales aisladas, se utiliza el tamaño del foco contiguo más grande para clasificarlo. No se utiliza la suma de los depósitos tumorales individuales, ni el aérea en la cual los mismos están distribuidos.

Examen intraoperatorio (congelación):

En la actualidad no se considera indispensable el examen intraoperatorio del mismo. Hay falta de guías estandarizadas para determinar su realización. De ser considerado necesario el estudio intraoperatorio del ganglio centinela por el grupo de trabajo, es recomendable la presencia del patólogo en el quirófano.

- En la mayoría de los casos se utiliza la impronta citológica como método para este estudio intraoperatorio, con el ganglio hemiseccionado o seccionado en rodajas de 2-3 mm de espesor, según el tamaño del mismo.
- Impronta de todas las caras de dichas rodajas, con fijación en alcohol 96° y coloración con H&E. La elección de esta metodología de trabajo resulta útil para este tipo de estudio y, además, preserva el material.

Cualquiera sea el método elegido, se aconseja no exceder el número de 3 ganglios para el estudio intraoperatorio. Es importante aclarar que el estudio intraoperatorio de un ganglio centinela, como toda biopsia intraoperatoria, está sujeto a su confirmación en el estudio diferido.

Resultados

Luego de aplicar los estrictos criterios de selección, 31 pacientes fueron incluidas para el análisis final. La mediana de la edad de las pacientes del estudio fue de 41,1 años, con un rango de 26-61 años. El 58% de las pacientes (n: 18) incluidas en el estudio eran menores de 40 años. (Tabla 1) (Gráfico 2)

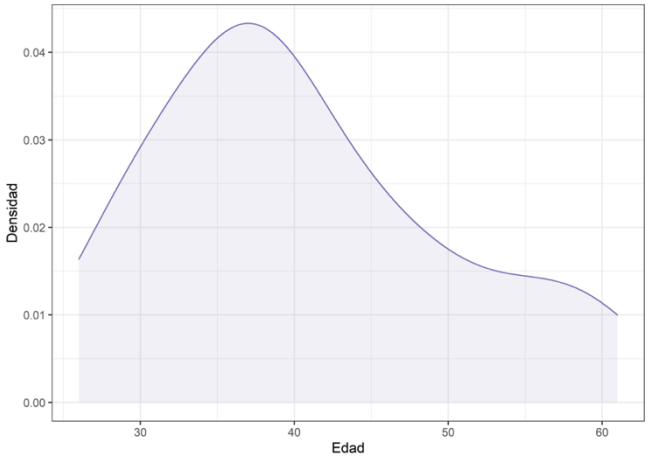
El diagnóstico de cáncer de cérvix se confirmó con una muestra histológica en todos los casos, realizándose mediante biopsia cervical dirigida por colposcopia en el 35,48% de los casos (n: 11), y mediante conización cervical en el 64,52% restante (n: 20). (Tabla 1)

En cuanto al estadio según clasificación de FIGO, una de las pacientes presentó el diagnóstico de cáncer de cérvix estadio IA1 con invasión linfovascular en análisis histológico en pieza de conización, representando el 3% del total. 10% de las pacientes (n: 3) presentaron el diagnóstico de cáncer de cérvix estadio IA2, en el 58% (n: 18) las pacientes fueron estadificadas como IB1, y en un 29% (n: 9) del total las pacientes se encontraban en un estadio IB2. (Tabla 1)

Tabla 1. Características principales de las pacientes estudiadas.

Característica		*Medidas de resumen*
Edad		
	Media	41,1
	Rango	26-61
Estadio FIGO		
	IA1 con ILV	3 % (n: 1)
	IA2	10% (n: 3)
	IB1	58% (n: 18)
	IB2	29% (n: 9)
Antecedente de Conización		
	SI	64,52% (n: 20)
	NO	35,48% (n: 11)
Invasión Linfovascular		
	SI	25,80% (n: 8)
	NO	61,29% (n: 19)
	NO INFORMADO	12,90% (n: 4)
Histología		
	ADENOCARCINOMA	9,67% (n: 3)
	ADENOESCAMOSO	6,45% (n: 2)
	ESCAMOSO	83,87% (n: 26)

Gráfico 2. Densidad estimada según Kernel de edad.



Con respecto a la presencia de invasión linfovascular en el 25,80% de los casos (n: 8) estaba presente en el diagnóstico histológico, en el 61,29% de los casos (n: 19) era negativa y en el 12,90% (n: 4) no se encontró detallado en el informe anatomopatológico. (Tabla 1)

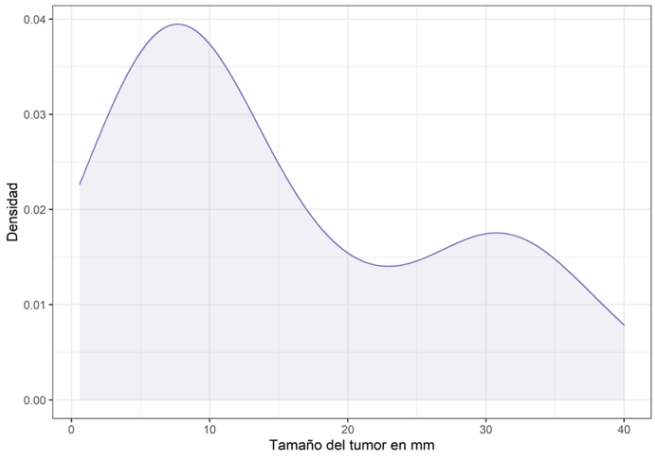
En cuanto a las características histológicas, el 83,87% de las pacientes (n: 26) presentaron carcinoma escamoso, el 9,67% (n: 3) adenocarcinoma, y en el 6,45% de los casos (n: 2) presentaban el diagnóstico de carcinoma adenoescamoso. (Tabla 1)

La conducta quirúrgica fue la Histerectomía Radical Modificada tipo B en tres pacientes, representando el 10% del total. Las mismas fueron diagnosticadas con conización cervical y estadificadas como IA1 con ILV y dos de ellas con estadio IA2. Se realizó Histerectomía Radical Modificada tipo C1 con preservación nerviosa en el 90% restante (n: 26).

Otra variable descriptiva es el tamaño tumoral. El promedio en milímetros de dimensión tumoral en nuestra población fue de **16 mm,** que se correlaciona con el estadio mayormente diagnosticado: IB1.

Si realizamos una estimación de la distribución del tamaño tumoral en nuestra cohorte a través de un gráfico de densidad de Kernel, podemos observar que contamos con una muestra asimétrica debido a que encontramos mayor distribución de pacientes por debajo de los 20 mm. (Gráfico 3)

Gráfico 3. Densidad estimada según Kernel de tamaño tumoral.



Detección de ganglio centinela

Se realizó la técnica de ganglio centinela con inyección cervical de colorante azul patente en el 33.3% de las pacientes (n: 10) y método de técnica combinada (azul patente y Tc99) en el 66.7% de las pacientes restantes (n: 21).

La sensibilidad de detección de la técnica de ganglio centinela en nuestra cohorte fue del 94%. En la mayoría de los casos se detectó 1 ganglio centinela por hemipelvis en cada paciente. Durante la linfadenectomía pelviana se resecaron en total 309 ganglios linfáticos, obteniendo un promedio de 10 ganglios por paciente.

En cuanto a la detección de ganglio centinela, se obtuvieron los resultados que se detallan a continuación:

- Detección bilateral: se detectaron ganglios centinela en ambas hemipelvis en el 71% de las pacientes (n: 21).
- Detección unilateral: se detectaron ganglios centinelas en una sola hemipelvis en el 26% de las pacientes (n: 9).
- No se detectaron ganglios centinelas en ninguna hemipelvis en la paciente mencionada con anterioridad, con ganglios macroscópicamente sospechosos con posterior evaluación de positividad (3,22%).

En cuanto a la relación entre marcadores y detección por hemipelvis, se pudo observar que con la técnica combinada se obtuvo un mayor porcentaje de detección bilateral en un 75% (n: 15) de los casos y detección unilateral en un 25% (n: 5) de los casos. En las pacientes que solo se utilizó azul patente, la detección de forma bilateral fue del 60% (n: 6) y del 40% (n: 4) para la detección unilateral. (Tabla 2)

Tabla 2. Detección ganglio centinela según marcadores.

Marcador	Unilateral	Bilateral
A	4 (40.0%)	6 (60.0%)
A + T	5 (25.0%)	15 (75.0%)

A: marcador azul patente. A + T: marcadores azul patente y tecnecio 99.

Si analizamos detección por técnica de marcación observamos que en 20 pacientes se utilizó técnica combinada de Tc99 y azul patente. De esas 20 pacientes se detectaron con la doble técnica el 80% (n: 16) de los casos, solo se detectó Tc99 en el 20% de los casos (n: 4) y en ninguna de estas pacientes solo se detectó azul patente como único marcador. (Tabla 3)

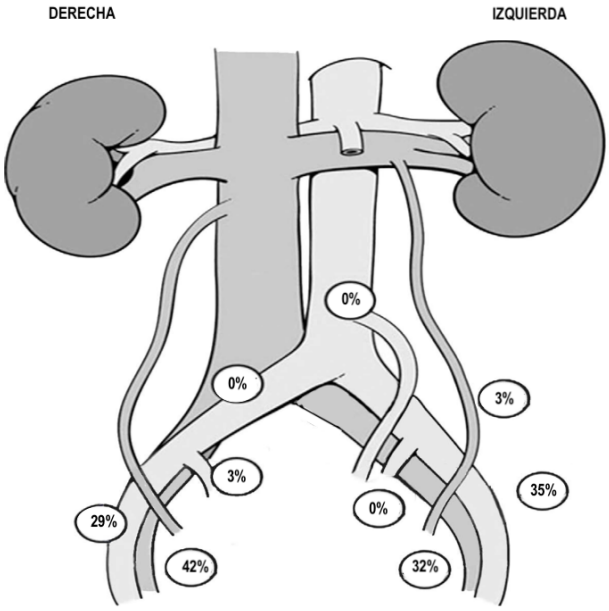
Tabla 3. Relación entre técnica combinada y detección de Ganglio Centinela.

Marcador	A + T	T	A
A + T (n: 20)	16 (80%)	4 (20%)	0

A: marcador azul patente. A + T: marcadores azul patente y Tc99.

En las 30 cirugías donde se realizó la técnica de detección en total se resecaron 45 ganglios centinela, siendo la distribución anatómica la siguiente: 44% iliacos externos, 2% iliacos internos, 2% ilíacos primitivos y 23% obturatrices (Gráfico 4). En 3 pacientes no se cuenta con la localización anatómica en la descripción de la cirugía.

Gráfico 4. Localización anatómica de ganglios centinela.



Derecha: 0% iliacos primitivos. 3% iliacos internos. 29% iliacos externos. 42% obturatrices. Izquierda: 3% iliacos primitivos. 0% iliacos internos. 35% iliacos externos. 32% obturatrices.

Positividad ganglionar

De las 30 pacientes donde se realizó la detección de ganglio centinela, el 17% (n: 5) presentó metástasis en el informe definitivo (Tabla 4). En dos pacientes el diagnóstico final fue de macrometástasis. La primera de ellas estadificada según FIGO como Ib1, tamaño tumoral de 0,8 cm, con histología escamosa y con invasión linfovascular positiva. La otra paciente fue estadificada según FIGO como Ib2, tamaño tumoral de 4 cm, con histología escamosa e invasión linfovascular negativa con diagnóstico definitivo de macrometástasis en ambas hemipelvis.

En tres pacientes el diagnóstico fue de micrometástasis, dos de ellas estadificadas como Ib1 e histología escamosa sin invasión linfovascular, y la tercera paciente estadificada como Ib2, con tamaño tumoral de 3 cm, histología escamosa e invasión linfovascular negativa. (Tabla 4)

Tabla 4. Diagnóstico histológico - Ultrastaging.

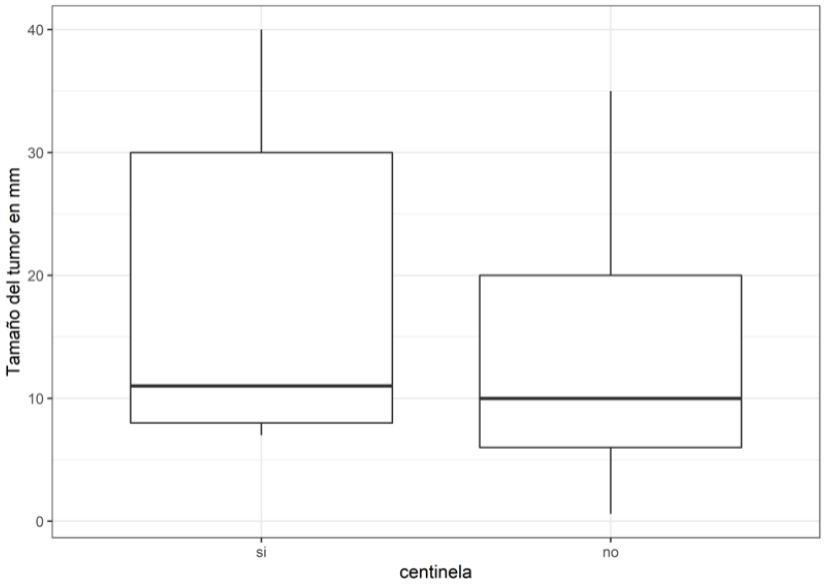
Paciente	*Estadio*	*Histología*	*ILV*	*Tipo de metástasis*	*Hemipelvis*
1	Ib1	Escamoso	Si	Macrometástasis	Izquierda
2	Ib1	Escamoso	No	Micrometástasis	Derecha
3	Ib2	Escamoso	No	Macrometástasis	Ambas
4	Ib1	Escamoso	No	Micrometástasis	Derecha
5	Ib2	Escamoso	No	Micrometástasis	Derecha

En cuanto al diagnóstico histológico de la linfadenectomía pelviana, ninguno de los 309 ganglios linfáticos presentaron enfermedad metastásica.

Con respecto al análisis de tamaño tumoral 73% (n: 22) de las pacientes tenían el diagnostico de tamaño tumoral menor o igual a 20 mm. En el 26% (n: 8) las pacientes presentaron un tamaño tumoral mayor a 20 mm. Si analizamos la tasa de detección general del ganglio centinela en nuestra muestra, podemos concluir que la misma fue del 94%, pero si analizamos este dato por hemipelvis y tamaño tumoral observamos que en tumores menores o iguales a 20 mm la detección bilateral fue del 62% (n: 21), y en tumores mayores a 20 mm la detección bilateral fue del 88% (n: 9). Como se detalló con anterioridad esta variable representa una distribución no uniforme de nuestra muestra, lo que conlleva a un dificultoso análisis final de la información.

Si analizamos la positividad del ganglio centinela según tamaño tumoral, podemos concluir que en nuestra cohorte no hay evidencia estadística que sugiera que el resultado del test de ganglio centinela esté asociado al tamaño tumoral (p-value = 0.5379). (Gráfico 5)

Gráfico 5. Relación de tamaño tumoral y resultado histológico del ganglio centinela.



Y: Tamaño tumoral en mm. X: resultado histológico de la biopsia de ganglio centinela.

Si analizamos la tasa de positividad de la biopsia de ganglio centinela en relación con marcador tumoral, podemos concluir que en nuestra cohorte este resultado fue dos veces mayor en los casos donde se utilizó la técnica combinada de azul patente y Tc99. (Tabla 5)

Tabla 5. Relación entre marcador tumoral y positividad del ganglio centinela

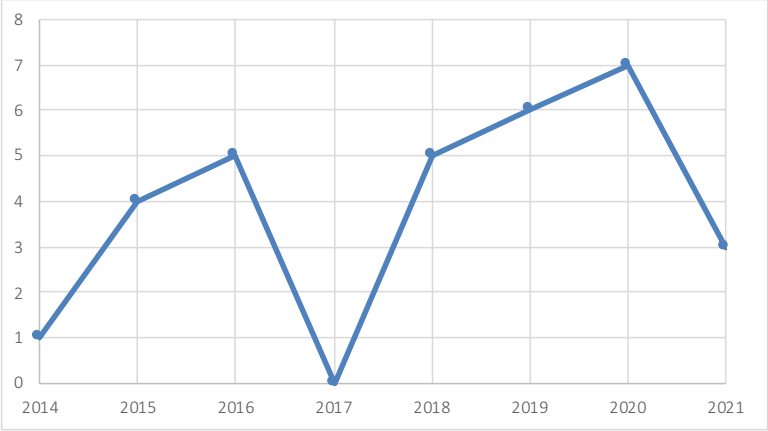
Marcador	Si	No
A	1 (10.0%)	9 (90.0%)
A + T	4 (20.0%)	16 (80.0%)

A: marcador azul patente. A + T: marcadores azul patente y tecnecio 99. Si: positivo. No: negativo.

Otro dato importarte observado es la positividad del ultrastaging en relación con la marcación de trazadores. En dos de las pacientes positivas en la ultraestadificación para micrometástasis y macrometástasis se utilizó la técnica combinada de trazadores azul patente y Tc99. En ambos casos el ganglio centinela fue detectado solo con el trazador Tc99, lo que evidenció que si no se utilizaba técnica combinada en estos dos casos quizás no se hubiera llegado al diagnóstico final.

En cuanto a la experiencia en nuestro efector a lo largo del tiempo en esta técnica quirúrgica, podemos observar un crecimiento en número de cirugías desde el primero hasta el último caso incluido en nuestro análisis final. (Gráfico 6)

Gráfico 6. Relación de número de prácticas quirúrgicas en BGC por año.



Y: número de prácticas quirúrgicas. X: años.

Discusión

En el presente estudio se analizaron de manera retrospectiva 31 pacientes operadas por diagnóstico de cáncer de cérvix en estadíos iniciales, en un solo centro, en 7 años. En los diferentes estudios analizados a lo largo del presente trabajo, se ha puesto en evidencia que la infiltración tumoral ganglionar es el factor pronóstico independiente de mayor importancia, y su hallazgo es un factor determinante en el manejo terapéutico.

En nuestro estudio se ha utilizado la técnica combinada de inyección de los marcadores Tc99 y azul patente y solo azul patente, observando una tasa de detección general de ganglio centinela del 94%. También ha demostrado altas tasas de detección bilateral como se expone en la bibliografía. El cérvix es un órgano medial que presenta un drenaje linfático complejo y bilateral, recalcándose en múltiples estudios la importancia de la detección bilateral de ganglios centinela, debido a que la detección unilateral es menos precisa y aumenta la tasa de falsos negativos.

La técnica de ganglio centinela con la utilización de marcadores no es inocua pudiendo presentar efectos adversos como fue detallado con anterioridad. En nuestra cohorte no se ha descrito ninguna reacción adversa tras la inyección de Tc99 y azul patente. Otro factor a tener en cuenta es el tiempo trascurrido entre la inyección del radiotrazador y la detección quirúrgica del ganglio centinela. En nuestra muestra se utilizó el protocolo de inyección en quirófano, con la paciente anestesiada previo al inicio del procedimiento, lo que significa menor dosis de administración y menor exposición al radiofármaco.

En nuestra población se han utilizado distintas pruebas de imagen preoperatorias para ayudar a la localización intraoperatoria de los ganglios centinela, principalmente la utilización de la Resonancia Magnética Nuclear con relleno vaginal. Una de las debilidades de este trabajo fue la falta de la totalidad de los informes de las imágenes pre-operatorias realizadas en las carpetas de las pacientes, por lo que no se pudo obtener este dato para el análisis final.

En nuestra cohorte como en la bibliografía actual, la ubicación anatómica del ganglio centinela más frecuente fue en las cadenas ganglionares iliacas externas y obturatrices. En ninguno de los casos estudiados se encontró una localización atípica.

El análisis histológico intraoperatorio de los ganglios centinela presenta una baja sensibilidad y una alta tasa de falsos negativos, a expensas mayoritariamente de la incapacidad para diagnosticar depósitos tumorales de bajo volumen. En nuestro estudio no se utilizó la evaluación intraoperatoria protocolizada. Se evaluaron los ganglios que eran sospechosos de malignidad intraoperatoriamente, fue el caso de una de las pacientes que se describió con anterioridad. Al momento de evaluar la sensibilidad y especificidad de la técnica, nos encontramos en desventaja por no contar con la relación entre el estudio intraoperatorio del ganglio centinela en comparación con el ultrastaging y posteriormente la linfadenectomía pélvica sistemática.

En cuanto a la técnica de marcación combinada con Tc99 y azul patente pudimos analizar que en el 20% de los casos (n: 4) el ganglio centinela solo se detectó con Tc99, de las cuales dos de estas pacientes presentaron

en el informe definitivo del ultrastaging enfermedad metastásica. Esta información nos da a concluir que si no contábamos con la doble técnica en estas 4 pacientes, no se hubiera detectado la BGC con la necesidad de realizar una linfadenectomía pélvica evitable y en dos de ellas quizás no se hubiera detectado la enfermedad metastásica de bajo volumen.

Si observamos la detección por hemipelvis podemos concluir que fue dos veces mayor en los casos donde se utilizó la técnica combinada de trazadores.

En nuestro estudio cinco pacientes (17%) presentaron positividad del ganglio en el ultrastaging para enfermedad metastásica, en dos de ellas con diagnóstico de macrometástasis y en tres con diagnóstico de micrometástasis. El informe anatomopatológico final de la linfadenectomía pélvica de las 30 pacientes arrojó resultado negativo inclusive en las pacientes positivas de enfermedad en el ultrastaging.

Con respecto a las variables relacionadas con la disminución significativa en la detección del ganglio centinela como se señala en la bibliografía, en nuestro análisis de datos nos encontramos con la limitante de falta de información relacionado con el Índice de Masa Corporal, no pudiendo desarrollar esta variable. Por otra parte como se destacó con anterioridad, nuestro efector muestra una curva de aprendizaje creciente relacionada con la técnica quirúrgica de biopsia de ganglio centinela en cáncer de cérvix en estadíos iniciales. Por ultimo en cuanto a la relación entre tamaño tumoral y detección del ganglio centinela no se encontró semejanza entre nuestra cohorte y la bibliografía actual, probablemente esto de deba al número de casos recolectados y a la distribución asimétrica de nuestra muestra.

Si analizamos la positividad del ganglio centinela según tamaño tumoral, podemos concluir que en nuestra cohorte no hay evidencia estadística que sugiera que el resultado del test de ganglio centinela esté asociado al tamaño tumoral (p-value = 0.5379).

Por último, una de las limitantes más importantes fue la falta de datos en seguimiento y control de las pacientes, no pudiendo obtener datos de Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Enfermedad en el total de nuestra población.

Conclusión

Este análisis muestra el manejo quirúrgico de este tipo de tumores en dos hospitales de Rosario (HECA-CEMAR), obteniendo en general resultados similares a lo publicado científicamente hasta ahora, siguiendo las guías estipuladas para los mismos.

La problemática actual es si es el momento de sustituir la linfadenectomía pélvica por la biopsia selectiva de ganglio centinela en la estadificación del cáncer de cérvix en estadíos iniciales. En nuestro estudio pudimos demostrar que en el 17% del total de la muestra los ganglios centinela fueron positivos junto a linfadenectomías pélvicas sistemáticas negativas, teniendo en cuenta que se podía haber evitado la linfadenectomía pélvica sistemática en el 100% de las pacientes, lo que conlleva a una reducción de riesgos clínicos e quirúrgicos.

Se evidenció que la biopsia selectiva de ganglio centinela es una técnica precisa y segura para la detección de metástasis ganglionares en estadíos iniciales de cáncer de cérvix. Es necesario para ello contar con un equipo multidisciplinario adecuado: ginecólogos oncólogos con manejo quirúrgico adecuado, servicio de Anatomía Patológica entrenado y personal de medicina nuclear disponible.

Resultaría interesante la realización de un estudio prospectivo que pueda evaluar la biopsia de ganglio centinela intraoperatoriamente junto al ultrastaging, y de esta manera evaluar la sensibilidad y especificidad de la técnica.

Por último, la historia natural del cáncer de cérvix, así como también su estrategia de prevención y tratamiento son bien conocidas, por lo tanto, cada muerte por cáncer de cérvix debe considerarse innecesaria y prevenible. Un abordaje quirúrgico adecuado con reducción de factores de riesgo evitables, como se pudo demostrar en este trabajo, es la estrategia adecuada para la reducción de la morbimortalidad en pacientes que se encuentran en estadíos iniciales.

BIBLIOGRAFÍA

1- Consenso nacional inter-sociedades sobre cáncer de cuello uterino. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Agosto 2015.

2- Neerja B, Jonathan S. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. J Gynaecol Obstet 2019 Apr;145(1):129-135.

3- Barranger E, Cortez A, Commo F, Marpeau O, Uzan S, Darai E, et al. Histopathological validation of the sentinel node concept in cervical cancer. AnnOncol 2004;15(6):870e4.

4- Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. Int J Clin Oncol 2007;12: 165e75.

5- P A Cohen, Anjua J, Ana O, Lynette D. Cervical Cancer. Lancet 2019; 393: 169–82.

6- Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of incident cases World, females, all ages (excl. NMSC). 2020.

7- Curso Virtual Introducción a la Prevención de Cáncer Cervicouterino para equipos de APS. XI Edición. 1era Edición 2022. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC). Argentina.

8- Arrossi S, Paolino M. Proyecto para el mejoramiento del Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino en Argentina: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. Buenos Aires: OPS; 2008.

9- Bianchi, F. Bover, M. Di Giulmi, J. Gorosito, F. Odetto, D. Consenso de Ginecología SOGIBA 2019 “Tratamiento Quirúrgico del Cáncer de Cuello Uterino”.

10- L R Eiriksson, A Covens. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future?. BJOG. 2012 Jan;119(2):129-33.

11- Landoni, F. Maneo, A. Colombo, A. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997 Aug 23;350(9077):535-40

12- Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. F.A.S.G.O. 2017. “Manejo Terapéutico del Carcinoma de cuello uterino”. Presidente: Dr. Roberto Castaño.

13- Chunga, H. Parka, N. Role of Integrated PET-CT in Pelvic Lymph Node Staging of Cervical Cancer before Radical Hysterectomy. 2009;67(1):61-6

14- L Gortzak. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard?. Gynecol Oncol 2010 Jan;116(1):28-32.

15- Minig, L. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIB. World J Clin Oncol. 2014 May 10; 5(2): 86–92.

16- Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014.

17- Querleu D, Morrow C. Classification of radical hysterectomy. Gynecol Oncol 2009 Nov;115(2):314-5; author reply 315-6.

18- Cibula D, Abu-Rustum N. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. Gynecol Oncol 2011 Aug;122(2):264-8.

19- Ramírez P. T. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med 2018; 379:1895-1904

20- National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Version 1.2023. January, 2023.

21- Colombo A, Landoni F, Concurrent carboplatin/5FU and radiotherapy compared to radiotherapy alone in locally advanced cervical carcinoma: a case-control study. Tumori 1997 Nov-Dec;83(6):895-9.

22- Baalbergen A, Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jan 31;2013(1).

23- DiSaia, PJ. Creasman, WT, editors. Invasive Cervical Cancer. Clinical Gynecologic Oncology. 6. 2002. p. 35-112.

24- Sedlis A. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1999 May;73(2):177-83.

25- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:169-176.

26- Levenback, C. Clinical Lymphatic Mapping in Gynecologic Cancers Second Edition. J Clin Oncol 2011 May 1;29(13):1686-91.

27- Ouldamera, L. Marreta, H. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: A review. 2012 Sep;21(3):e153-7.

28- Marth, C. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28: iv72–iv83, 2017.

29- Balaya, V, Guani, B. Sentinel lymph node in cervical cancer: time to move forward. 2021 Apr;10(2):18.

30- Abu-Rustum, N. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma?. 2009 May;113(2):163-9.

31- Bayala, V. Predictive factors of unexpected lymphatic drainage pathways in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2019 Jul;154(1):102-109

32- Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. Gynecol Oncol 2011;122(August (2)):269–74.

33- Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. Gynecol Oncol 2014;133(May (2)):274–7.

34- Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes – a meta-analysis. Ann Surg Oncol 2016;23 (October (11)):3749–56.)

35- Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. Int J Biomed Imaging 2012;2012:1–26

36- XD L, Beauvoit B, White R. Tumor localization using fluorescence of indocyanine green (ICG) in rat models. Optical tomography, photon migration, and spectroscopy of tissue and model media: theory, human studies, and instrumentation. International Society for Optics and Photonics, 1995: 2359. 789–97.

37- Rob L, Robova H, Halaska Michael J, Hruda M, Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2013;13(July (7)):861–70.

38- Tax C, Rovers MM. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. Gynecol Oncol 2015;139(December (3)):559–67

39- Altgassen C, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. J Clin Oncol 2008;26:2943–51.

40- Lecuru, F. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1686-91.

41- Mathevet P, et al. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: results of a randomized prospective, multicenter study (SENTICOL 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only. Gynecol Oncol 2017;145:2–3.

42- Lecuru, R. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study.

43- Cibula, D. A prospective multicenter trial on sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage cervical cancer (SENTIX). Int J Gynecol Cancer. 2019 Jan;29(1):212-215.

44- Bayala, V. Risk factors for failure of bilateral sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2020 Jan;156(1):93-99.

45- Cibula, D . Sentinel node biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2009 Oct;115(1):46-50

46- Cormier, B. Establishing a Sentinel Lymph Node Mapping Algorithm for the Treatment of Early Cervical Cancer. Gynecol Oncol 2011 Aug;122(2):275-80.

47- Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Uterine Cervix Version: 5.0.1.3. College of American Pathologists.

48- Kocian, R. Micrometastases in Sentinel Lymph Nodes Represent a Significant Negative Prognostic Factor in Early-Stage Cervical Cancer: A Single-Institutional Retrospective Cohort Study. Cancers (Basel). 2020 May 31;12(6):1438

49- Cibula D, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. Gynecologic Oncology 127 (2012) 462–466.

50- Bhatla, N. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018; 143 (Suppl. 2): 22–36.

51- Dostalek, L. Cibula, D. Impact of sentinel lymph node frozen section evaluation to avoid combined treatment in early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2020;0:1–5.

52- Chain, Y. Illanes, L. Radiofármacos en Medicina Nuclear, fundamentos y aplicación clínica, Facultad de Ciencias Exactas. Universidad de la PLATA 2015.

53- Autoridad Regulatoria Nuclear. (2016) - Norma básica de seguridad radiológica. República Argentina.

54- Universidad Nacional de Córdoba Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales Ingeniería Biomédica. Proyecto Integrador. Prototipo de Detector de Ganglio Centinela. 2016

55- Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas 2014.