

DETECCION DE GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO EN ESTADIO TEMPRANO

Riege M , Costa J , Dominguez M, Santillan G, Passarell R

Introducción

En el cáncer de cuello en estadio iniciales (Estadios IA-IB) según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se considera que hasta un 27% de las pacientes presentaran metástasis en ganglios linfáticos pelvianos y para-aórticos. ¹⁻²⁻³⁻⁴

La presencia de metástasis ganglionares es uno de los factores pronósticos más importantes ya que el estado ganglionar es usado para seleccionar a aquellas pacientes que probablemente puedan beneficiarse de un tratamiento postquirúrgico adyuvante. ⁵

El ganglio centinela (GC) por definición es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de una región anatómica determinada.⁶ El concepto de ganglio centinela se basa en la teoría de Halsted sobre la diseminación secuencial del cáncer de mama y tiene dos principios básicos: primero, la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible, de forma que como menciona Rosen⁷ en su trabajo, en los estadios iniciales de la enfermedad la incidencia de las llamadas "skip metastases" (metástasis saltadoras) es solo del 1,6%; y el segundo, la existencia de células tumorales que funcionan como filtro en un primer relevo ganglionar.⁸

La utilización de GC, se ha propuesto para pacientes con cáncer de cuello en estadios tempranos.⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴. Para poder utilizar de modo adecuado este método en la práctica, debe tener alta Sensibilidad (S), así como un elevado Valor Predictivo Negativo (VPN). Esto debido a que la posibilidad de pasar por alto una metástasis ganglionar debe ser insignificante, dado el riesgo de recurrencia asociado a las mismas.¹⁵ A su vez, el no diagnosticar una metástasis ganglionar, puede determinar el subtratamiento de la paciente por considerarla en un menor estadio al que realmente presenta.¹⁶ La técnica del "ultrastaging" del GC aumenta la detección de micrometástasis en el carcinoma de cuello uterino en hasta un 19% más que en comparación con la determinación histológica por estudio seriado obtenida a través de una linfadenectomía completa.¹⁷

El objetivo primario de este estudio es analizar la técnica de detección, identificación y ubicación del Ganglio Centinela (GC) en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios quirúrgicos. Y como objetivos secundarios evaluar la sobrevida libre de enfermedad (SLE), la sobrevida global (SG), recurrencias y la morbilidad de la técnica descripta.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo observacional descriptivo de pacientes con diagnóstico de carcinoma de cérvix estadios quirúrgicos en las cuales se les realizó, como parte de su tratamiento quirúrgico, la detección de Ganglio Centinela entre enero de 2002 y diciembre de 2016, en el Instituto de Ginecología de Rosario y el Grupo Gamma, Rosario provincia de Santa Fe.

La técnica de marcación que se utilizó fue la inyección intracervical con 2 marcadores: Tecnecio 99 (Tc-99m) y Azul Patente al 2%. La inyección del radiotrazador Tc-99mm (1 Mcurie) fue durante inducción anestésica y el Azul Patente al 2% fue de 1 cc sin dilución en hora 3 y 1 cc en hora 9. El momento de aplicación fue una vez disecado y abierto el peritoneo parietal en las cirugías convencionales o luego de colocados todos los trócares en las cirugías videolaparoscópicas. Se consideró todo lo marcado con Azul Patente y/o caliente con el uso de Gamma Probe intraoperatorio y los ganglios con los conductos aferentes teñidos y palpables en cirugías convencionales

Los ganglios centinelas fueron estudiados de modo seriado con tinción de Hematoxilina y Eosina (H y E) por congelación en forma intraoperatoria y luego por su estudio diferido. En caso de presentar metástasis, se los clasificó según el tamaño de las mismas en macrometástasis cuando fueron mayores a 2 mm, micrometástasis cuando fueron de 2 a 0.2 mm, e ITC menores de 0.2.mm.

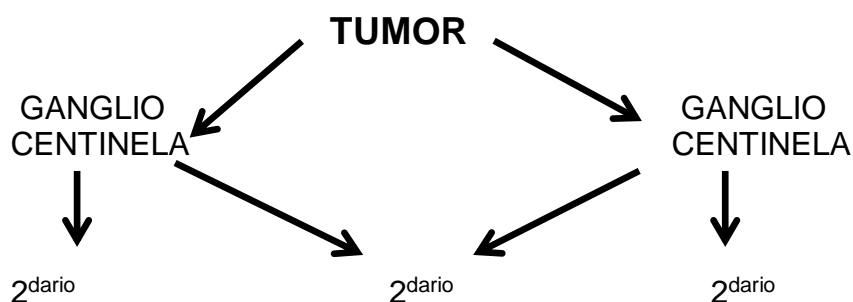


Figura 1- Detección de ganglio centinela

Se realizó una revisión de las fichas de anatomía patológicas en la institución y de las historias clínicas informatizadas en base al seguimiento de las pacientes teniendo en cuenta como período mínimo de seguimiento 12 meses. Aquellas en las que no había registro informatizado se las contacto en forma telefónica y se las citó para un nuevo control clínico. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado avalado por el comité de ética de la Provincia de Santa Fe y por el comité de ética del Grupo Gamma.

Resultados

Tabla 1- Características de pacientes, Estadios de FIGO, Histología	
Edad , mediana, años	43 (rango 25-81)
Estadios de FIGO, clínico, (%)	
Estadio IA1	23.0
Estadio IA2	12.3
Estadio IB1	54.9
Estadio IB2	9.8
Tipo Histológico, (%)	
Epidermoide	73.8
Adenocarcinoma	23
Otros	3.2
Tamaño Tumoral, pT cm (%)	
<= 1.0	33.7
1.0 – 2.0	33.7
2.0 – 3.0	16.2
3.0 – 4.0	8.2
> 4.0	8.2
Invasión Linfovascular (LVSI), (%)	28.6
Conización , (%)	60.2

pT: tamaño por anatomía patológica

Se incluyeron en este estudio 127 pacientes (n=127), a las que se les realizó la detección de ganglio centinela como parte del procedimiento quirúrgico. Se logró el seguimiento 113 de ellas (89%).

Del total de las pacientes incluidas, 28 (23.0%) fueron estadio de FIGO IA1, 15 (12.3 %) estadio IA2, 67 (54.9 %) estadio IB1, 12 (9.8 %) estadio IB2 y 5 pacientes fueron excluidas ya que no constaba el estadio clínico en las historias revisadas. Si se las considero para la evaluación ya que sí contábamos con la información respecto a los objetivos primarios de nuestro trabajo.

Se encontraron 93 pacientes (73.8%) con carcinoma de tipo epidermoide, 29 pacientes (23%) con adenocarcinoma, 4 pacientes (3.2%) con otros tipos histológicos y 1 paciente fue excluida por información no disponible para su descripción histológica, sin embargo si se la considero para la detección del GC. En cuanto al tamaño tumoral (pT), 33 pacientes (33.7 %) tuvieron tumores de menos de 1 cm, 33 pacientes (33.7%) tuvieron tumores entre 1 y 2 cm, 16 pacientes (16.2%) tumores entre 2 y 3 cm, 8 pacientes (8.2%) tuvieron tumores entre 3 y 4 cm, 8 pacientes con tumores mayores a 4 cm (8.2 %). En 29 pacientes se presentó la dificultad para determinar el tamaño anatomopatológico en base a la fuente de información.

Se encontró invasión linfovascular en el 28.6% de las pacientes.

Se detectaron un promedio de 2.7 ganglios centinela por paciente. La localización fue del 96% en ganglios pelvianos (obturador e ilíacos). La detección unilateral fue del 100% y bilateral 76%. En aquellas pacientes que se encontró GC unilateral se realizó vaciamiento ganglionar contralateral. En 113 pacientes (89%), no hubo metástasis ganglionares, mientras que 10 (7.9%), sí presentaron metástasis; no encontrándose falsos negativos en las pacientes que se completó la linfadenectomía.. Se encontraron 3 pacientes con micrometástasis, y 1 paciente con células tumorales aisladas (ITC).

Tabla 2 – Resultado de anatomía patológica diferido

A.P.	N	%
Negativo	113	89
Macrometástasis	10	7.9
Micrometástasis	3	2.3
ITC	1	0.8

Se pudo determinar que 100 pacientes (88.5%) se encontraban vivas sin evidencia de enfermedad (VSEE), 5 pacientes (4.4%) vivas con enfermedad (VCE), 5 pacientes (4.4%) muertas por enfermedad y 3 pacientes (2.7 %) muertas por otra causa. Solo 9 pacientes (8.0%) presentaron recurrencia de la enfermedad y 1 paciente (0.9%) se encontraba con progresión de enfermedad al momento del último control. El resto de las pacientes que se tuvieron en cuenta no cumplían los 12 meses de seguimiento por lo tanto no fueron incluidas en el análisis para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Tabla 3 – Estado actual de las pacientes

	N	%
Vivo sin enfermedad	100	88.5
Vivo con enfermedad	5	4.4
Muerta por enf.	5	4.4
Muerta por otra causa	3	2.7
Recurrencias*	9	8.0
Progresión enf,	1	0.9

* Cúpula vaginal – G.retroperitoneales – Mediastino

Tabla 4 – Pacientes con recurrencia

Estadio FIGO	Tipo Histológico	Cirugía	GC	Linfadenectomia	Sitio de recurrencia	Tratamiento de recurrencia
IB1	Epidermoide	WM	1	SI	Ganglios Retroperitoneales	QT y RT
IB1	Epidermoide	WM	2	SI	Cúpula Vaginal	Cirugia
IB2	Epidermoide	Traquelectomía	2	NO	Cúpula Vaginal	Cirugia
IB1	Adenocarcinoma	WM	4	SI	Mediastino	Braquiterapia
IB1	Epidermoide	WM	6	SI	Cúpula Vaginal	QT y RT
IB1	Adenocarcinoma	WM	5	SI	Cúpula Vaginal	QT y RT
IB1	Epidermoide	WM	6	SI	Cúpula Vaginal	QT y RT
IB1	Adenocarcinoma	WM	5	SI	Cúpula Vaginal	QT y RT
IB1	Epidermoide	WM	6	SI	Cúpula Vaginal	QT y RT

WM: Werthein-Meiggs, QT: Quimioterapia, RT: Radioterapia

Las complicaciones que se presentaron en cuanto a la técnica utilizada fueron durante la inyección de Tc-99mm y/o Azul Patente: 1 paciente presentó hipotensión al momento de inyección del Tc-99mm y 5 pacientes mostraron cambios en la oximetría luego de la inyección de Azul Patente en forma intraoperatoria. Las mismas no impidieron la realización del procedimiento ni la suspensión de la intervención. En cuanto a las complicaciones observadas en aquellas pacientes en las que se realizó la linfadenectomia, 2 pacientes presentaron linforragia y 1 paciente lesión del nervio obturador.

El 90% de las pacientes estaban VSEE a los 60 meses de seguimiento (SLE), coincidiendo con la SG. Un dato a destacar es que del total de pacientes con recurrencia, 8 de ellas se presentaron dentro de los primeros 12 meses de seguimiento.

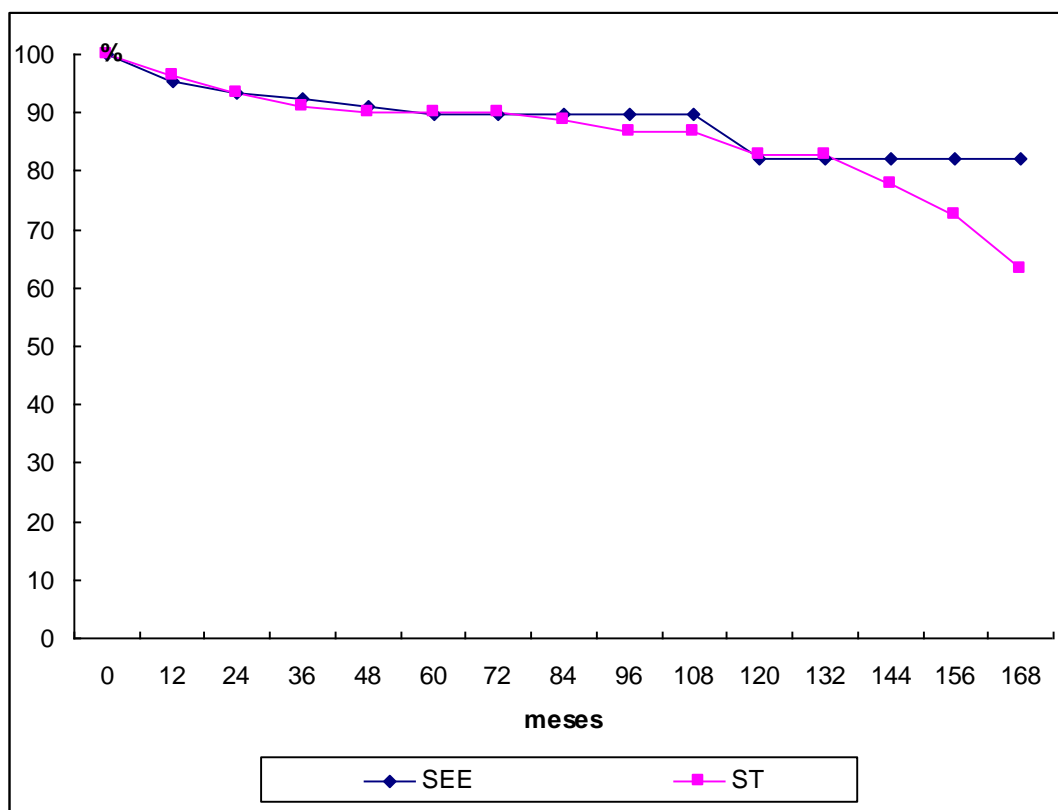


Figura 2 – Curvas de tiempo libre de enfermedad y sobrevida global

Discusión

El ganglio centinela es el primer ganglio de la cadena linfática el cual drena la linfa de una región u órgano y por lo tanto debería ser el primero en donde asientan las células tumorales al producirse una metástasis. De acuerdo a esta teoría, si el ganglio centinela no presenta metástasis el resto de los ganglios regionales tampoco deberían hacerlo.¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹. El método usual de detección ganglionar previo a la cirugía suele ser a través de métodos por imágenes tales como la Tomografía Computada (TC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y hasta inclusive Tomografía por Emisión de positrones (PET). Sin embargo, Selman ²²en una revisión sistemática sobre la utilidad del ganglio centinela en carcinoma de cérvix determinó que la detección del GC era superior que el PET y la RMN.

Diferentes estudios publicados describieron la seguridad y la tasa de detección del GC en carcinoma de cérvix. Hauspy et al²³ realizó una revisión sistemática y demostró una tasa general de detección de 84% en 824 pacientes, siendo 66%

en forma bilateral. En nuestro estudio se logró detectar más de los 2 ganglios centinela en la totalidad de las pacientes siendo bilaterales en el 76% de los casos. En nuestra serie el 89% de los ganglios centinelas detectados fueron negativos para malignidad en su estudio anatomopatológico, lo que nos lleva a pensar que aplicando esta técnica evitaríamos someter a las pacientes a una linfadenectomía innecesaria.

La utilización de GC, puede aumentar la posibilidad de identificar la presencia de micrometástasis, que posiblemente hubieran pasado desapercibidas de no realizar el estudio seriado del mismo. También puede permitir la identificación de patrones de drenaje ganglionar inusuales, tales como la presencia de ganglios lateroaórticos.²⁴ De esta manera existe la posibilidad de pensar que nuestros tratamientos radicales pudieran hacerse sin linfadenectomía; mientras que en los casos con afección confirmada nos permitiría cambiar la estrategia terapéutica intra y postoperatoria.

Otro dato interesante, es que algunos estudios hacen referencia a las metástasis ganglionares en los parametrios, y la dificultad de evaluarlas dada la proximidad con el sitio de inyección y la presencia del ruido de fondo vinculado al radioisótopo. En estos casos resulta de gran importancia la utilización de la doble marcación (Azul Patente y Tc 99m)²⁵⁻²⁶ La detección de los GC parametriales podría ser de mucho interés, dado que se describen en el 5 al 22% de los cánceres en estadio IB y IIA. No obstante, existen estudios que revelan ausencia de compromiso parametrial cuando los centinelas pelvianos son negativos²⁷⁻²⁸ lo que pudiera tener una implicancia al momento de decidir la radicalidad de la histerectomía.²⁹ Inclusive, y quizás más importante, hay trabajos que demostraron un salteo de los ganglios parametriales hacia los pelvianos, en los cuales el ganglio centinela pelviano estaba comprometido y sin estar afectado ningún ganglio parametrial.²⁹⁻³⁰ En nuestra serie el lugar de detección fue predominantemente pelvianos y en ningún caso fue a nivel de los parametrios.

La utilización del GC ha permitido una mejor evaluación del estado ganglionar cuando se utiliza su estudio intraoperatorio.³¹⁻³²⁻³³ De esta manera se puede seleccionar mejor el tratamiento de las pacientes, ya que de encontrarse ganglios positivos es posible modificar la estrategia terapéutica.³⁴ A su vez

también esta técnica resulta de especial interés en los casos de pacientes candidatas a cirugía conservadora de la fertilidad.³⁵

En cuanto al seguimiento de las pacientes en nuestra serie, hemos podido ver el porcentaje de recurrencias 8%, siendo estas en su mayoría en estadio de FIGO IB (8 pacientes con estadio IB1 y 1 pacientes en estadio IB2). En todas las pacientes recaídas se habían detectado ganglios centinela y todos habían sido negativos, tanto en su estudio por congelación intraoperatoria como en su resultado diferido anatomopatológico. Las tasas de tiempo libre de enfermedad y sobrevida global en nuestra serie fueron del 90% a 60 meses.

Conclusión

Se pudo detectar más de 2 ganglios centinela en la totalidad de las pacientes siendo bilaterales en el 76% de ellas. En las pacientes con vaciamiento ganglionar más GC unilateral no se encontraron falsos negativos de la técnica. Este método ha demostrado ser altamente sensible y su adecuada identificación permite un manejo más racional de las pacientes. Por no presentar falsos negativos y permitir la detección de un mayor porcentaje de micrometástasis e ITC consideramos una técnica que nos aporta mejor información, nos ha permitido modificar nuestra conducta intraoperatoria y por ello nos induce a continuar estudiando su aplicación.

¹ Van de Lande J, Torrenga B, Raijmakers PGHM, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecology Oncol.* 2007; 106: 604-613

² Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, et al. A prospective surgical pathological study of stage 1 squamous carcinoma of cervix : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecology Oncol.* 1989; 35: 314-320

³Landoni F, Manco A, Columbo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage 1b-2a cervical cancer. *Lancet* . 1997; 35: 535-540

⁴ Michel G, Morice P, Castaigne D, et al. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 360-363

⁵ Devaja O, Mehra G, et al. A Prospective single- center study of sentinel lymph node detection in cervical carcinoma. 2012. DOI 10.1097

⁶ Antonio Piñero, Julia Giménez, Belén Merck, Carlos Vázquez y Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Patol* 2007; 40 (2): 91-95

⁷ Rosen P.P., Lesser M.L., Kinne D.W., Beattie E.J.: Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983; 197: 276-283

⁸ Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers Ejth, Kron BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Br Can Res* 2001;3:109-12.

⁹ Dargent D, Martin X, Mathevet P: Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 79:411-415, 2000.

¹⁰ Malur S, Krause N, Köhler C, et al: Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 80:254-257, 2001.

¹¹ Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, et al: Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 96:135-138, 2000.

¹² Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al: Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 20:688-693, 2002.

¹³ Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, et al: Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: Prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol* 89: 84-87, 2003.

¹⁴ Bats AS, Clément D, Larousserie F, et al: Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105:189-193, 2007.

¹⁵ Poolkerd S, Leelahakorn S, Manusirivithaya S, et al: Survival rate of recurrent cervical cancer patients. *J Med Assoc Thai* 89:275-282, 2006.

¹⁶ Lécuru F, Mathevet P, et al. Bilateral Negative Sentinel Nodes Accurately Predict Absence of Lymph Node Metastasis in Early Cervical Cancer: Results of the SENTICOL Study. *Journal Clinical Oncol.* 2011. DOI 10.1200

¹⁷ Marchiole P, Buenerd A, Scoazec JY et al. Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer.* 2004: 100:2154-2159

¹⁸ Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al: Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996, 62:19-24.

¹⁹ Ho CM, Chien TY, Huang SH, et al: Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004, 93:458-464.

²⁰ Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al: Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002, 81:1144-1151.

²¹ Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature Ali Ayhan, Husnu Celik and Polat Dursun.

²² Selman TJ, Mann C, Zamora J, et al. Diagnostic accuracy of test for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178;855-861.

-
- ²³ Hauspy J, Beiner M, Harley I, et al. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol oncol*. 2007; 105:285-290.
- ²⁴ Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, et al: Molecular quantification and mapping of lymphnode micrometastases in cervical cancer. *Lancet* 357:15-20, 2001
- ²⁵ M. Frumovitz, E.D. Euscher, M. T. Deavers, P. T. Soliman et al. "Triple injection" lymphatic mapping technique to determine if parametrial nodes are the true sentinel lymph nodes in women with cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 127 : 467–471.
- ²⁶ Devaja O, Mehra G, et al. A Prospective single- center study of sentinel lymph node detection in cervical carcinoma. 2012. DOI 10.1097
- ²⁷ Van Meurs H, Visser O, Buist M, Ten Kate F, Van der Velden J. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial Involvement in stage IA2 Cervical Cancer. *Int J. Gynecol Cancer* 2009; 19:21-26.
- ²⁸ Selman T, Mann C, Zamora J, Appleyard TL and Khan K. Diagnostic accuracy of test for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178 (7):855 – 862.
- ²⁹ Darai E, Lavoué V, Rouzier R, Coutant Ch, Barranger E, Bats A. Contribution of the sentinel node procedure to tailoring the radicality of hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 251-256.
- ³⁰ Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002; 84:145-9.
- ³¹ Euscher ED, Malpica A, Atkinson EN, Levenback CF, Frumovitz M, Deavers MT. Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1336-43.
- ³² Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikan M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124:496- 501.
- ³³ Cormier B, Diaz JP, Shih K, Sampson RM, Sonoda Y, Park KJ, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122:275-80.
- ³⁴ Cibula D, Kuzel D, Slama J, Fischerova D, Dundr P, Freitag P, et al. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;115:46-50.
- ³⁵ Du XL, Sheng XG, Jiang T, Li Q, Yu H, Pan C, et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2011;11:157.