

TECNICA Y DETECCION DEL GANGLIO CENTINELA (GC) EN CANCER DE CUELLO UTERINO

AUTORES: RM Riegé, J Costa, SO Rosatelli, MG Santillán.

INSTITUCIÓN: Instituto de Ginecología – Sanatorio Los Arroyos. Rosario, Santa Fe.

Objetivo: Evaluar la tasa de detección de ganglio centinela en pacientes con cáncer de cuello uterino y sus hallazgos.

Material y método: Estudio descriptivo. Se incluyeron 81 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, estadios I. Se realizó detección con Tc⁹⁹ y Azul patente por inyección intracervical en los 4 cuadrantes.

Resultados: Se identificó al menos 1 ganglio centinela en 80 pacientes (Tasa de detección: 98.8%). Unilaterales fueron el 23.7% y bilaterales el 76.3%.

La mayoría de los ganglios centinelas hallados fueron ilíacos internos y obturadores.

Hubo 9 pacientes con metástasis ganglionar (11.1%), en 8 de ellas el ganglio centinela fue positivo, 3 de las cuales presentaron como único ganglio positivo el centinela. Se completaron 54 vaciamientos ganglionares. Las metástasis encontradas se clasificaron en: micrometástasis (55.6%), macrometástasis (33.3%) y 1 caso (11.1%) de células tumorales aisladas.

La sensibilidad de GC fue de 97.6% con una tasa de falsos negativos del 2.5%.

Conclusión: Se pudo detectar al menos un Ganglio Centinela en casi la totalidad de las pacientes. Este método ha demostrado ser altamente sensible y con pocos falsos negativos, por lo que posiblemente permita en el futuro dar la confianza y seguridad necesaria a medida que se vaya estandarizando la técnica para realizar cirugías menos agresivas.

Introducción

El cáncer de cérvix se estadifica utilizando el sistema de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO). Dicho sistema no incluye la evaluación del compromiso de los ganglios linfáticos, ni los resultados de estudios por imágenes como Resonancia Magnética o Tomografía con Emisión de Positrones, ya que se trata de una estadificación basada en hallazgos clínicos. La metástasis ganglionar es uno de los factores más importantes para definir la necesidad de tratamiento adyuvante así como el pronóstico de las pacientes¹

La disección del Ganglio Centinela (GC), es un método de diagnóstico para determinar el estado locoregional de los ganglios en tumores sólidos, con la toma de una muestra, en lugar de realizar una linfadenectomía completa. Este método, fue utilizado por primera vez en el cáncer de pene,² luego se desarrolló para melanoma³, y más tarde fue validado para el cáncer de mama.^{4,5} En ginecología, el GC se utiliza en el cáncer de vulva.⁶

La utilización de GC, se ha propuesto para pacientes con cáncer de cuello en estadios tempranos.^{7,8,9,10,11,12} Esta técnica puede evitar una linfadenectomía innecesaria así como sus complicaciones.¹³ 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.¹⁴ 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.

Materiales y Métodos

Previa aceptación y firma de consentimiento informado, se evaluaron 81 pacientes con carcinoma de cérvix estadio clínico I, en las cuales se realizó la detección de Ganglio Centinela como parte del procedimiento quirúrgico entre enero de 2001 y diciembre de 2012.

Los ganglios centinelas fueron estudiados de modo seriado con tinción de Hematoxilina y Eosina (H y E). En los casos de metástasis, se los clasificó según el tamaño de las mismas en Macrometástasis cuando fueran mayores a 2 mm, micrometástasis cuando fueron de 0,2 a 2 mm y como Células Tumorales Aisladas (ITC) cuando fue menor a 0,2 mm. En los casos en los que se realizó linfadenectomía, se hizo una comparación adicional con la presencia de metástasis en otros ganglios no centinelas.

La técnica de marcación que se utilizó fue la inyección intracervical en 4 cuadrantes con 2 marcadores, Tecnecio 99 y Azul Patente al 2%. La inyección del radiactivo se realizó de dos modos diferentes según el período. Hasta el año 2008 en día previo a la intervención, en promedio 12 horas antes de la cirugía. A partir de ese año cambiamos la metodología de inyección del Tc 99 para homologar la técnica al protocolo internacional del MD Anderson Cancer Center (Protocolo 2008-0118). La nueva modalidad de inyección fue en quirófano, una vez colocada en posición de litotomía dorsal la paciente, a razón de 1 mCU por cuadrante (horas 12, 3, 6 y 9).

El Azul Patente al 2%, se colocó 1 cc sin dilución en cada uno de los 4 cuadrantes. El momento de aplicación fue una vez abierto el peritoneo en las cirugías convencionales o luego de colocados todos los trócares en las videolaparoscopías.

En los casos en donde había indicación para una linfadenectomía y la detección de GC fue sólo unilateral, se completó la misma de modo sistemático. También hubo casos, Estadios IA1 sin invasión linfática, que si bien no tienen indicación de linfadenectomía, se realizó la histerectomía como tratamiento y la disección del GC, previa firma de consentimiento informado específico para el caso (Aprobado por el comité de ética Instituto de Oncología de Rosario), para poner a punto la técnica y mejorar la curva de aprendizaje.

Resultados

Se analizaron 81 pacientes con carcinoma de cérvix epidermoide, adenocarcinoma y adenoescamoso. El promedio de edad de las pacientes fue de 44 años (r:28-81). La Tabla 1 muestra las características de las pacientes ingresadas. El 71.6% fueron estadio IB. Sólo el 17.3% presentó invasión vascular y el 16% invasión linfática.

Tabla 1. Características de las pacientes, estadios FIGO y detalles histológicos

Edad media	44 (r: 28-81)
Estadios FIGO	
Estadio IA1	18 (23.4%)
Estadio IA2	4 (4.9%)
Estadio IB1	45 (55.6%)
Estadio IB2	13 (16.0%)
Invasión Vascular / Linfática presente	14 (17.3%)
Grado diferenciación	
Poco diferenciado	14 (17.3%)
Semi-diferenciado	47 (58.0%)
Bien diferenciado	20 (24.7%)

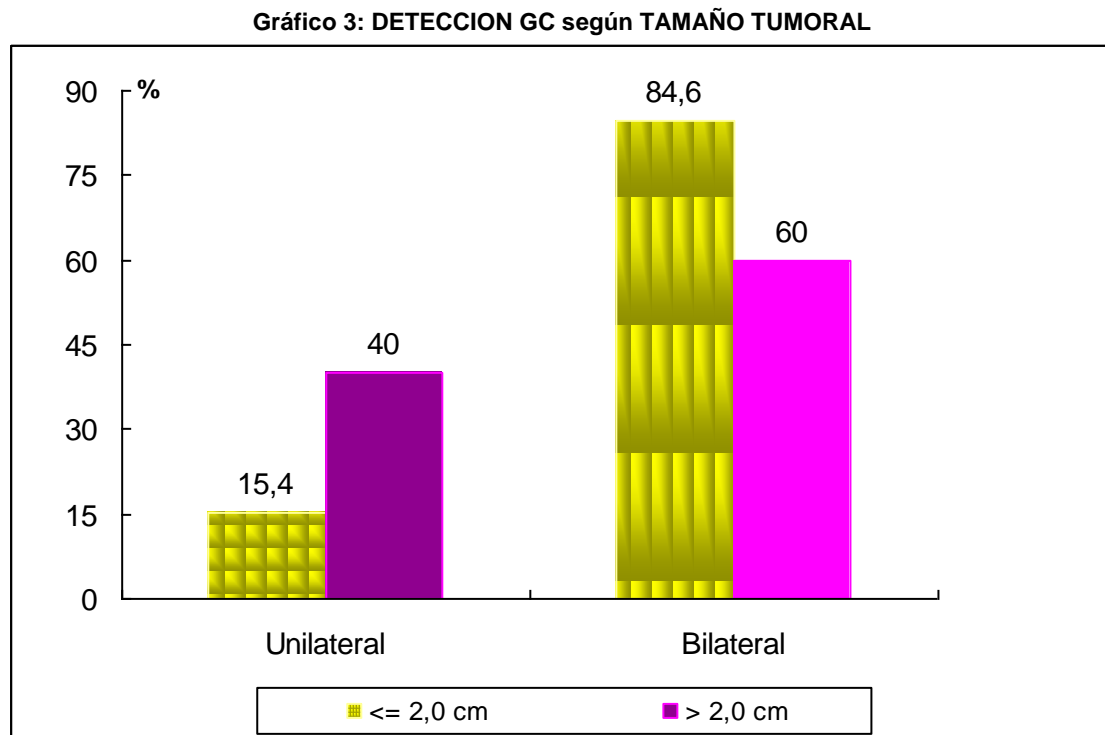
Si bien el tipo de cirugía no modifica la detección del GC, es importante mencionar que no todas las pacientes recibieron la misma intervención (Tabla 2) ya que se realizaron conizaciones, traquelectomías abdominales radicales, cirugía de Wertheim Meigs e incluso en 8 pacientes estadios IB2 se realizó neoadyuvancia.

Tabla 2. Tipo de cirugías del tumor primario

Conización con GC	3 (3.7%)
Traquelectomía Radical	4 (2.5%)
Histerectomía con GC	21 (25.9%)
Neoady +Traquelectomía	1 (1.2%)
Neoady.+Wertheim Meigs	7 (8.6%)
Wertheim Meigs	45 (55.5%)

Al menos un GC fue detectado en 80 casos (98.8%), siendo en 18 pacientes unilateral y en 59 bilateral (23.7 y 76.3% respectivamente). En la paciente en la cual no se detectó GC se realizó Linfadenectomía, encontrándose 20 ganglios ninguno de ellos presentaba metástasis.

La detección bilateral, fue significativamente mayor en los casos de tumores menores de 2 cm. (Gráfico 3).



Hay diferencia significativa según el tamaño tumoral ($p=0.02$)

La mayoría de los ganglios centinelas hallados fueron ilíacos internos y obturadores. Se encontró un caso de centinela bilateral en latoroaórtico, siendo los mismos negativos en el estudio seriado.

Las pacientes que presentaron metástasis ganglionar fueron en total 9 (15,8%) (Tabla 3).

Tabla 3: Metástasis ganglionar

	N	%
Micrometástasis	5	8.8
Submasiva	3	5.3
CTA	1	1.8

En 8 de las 9 pacientes, el ganglio centinela fue positivo, siendo además el único ganglio positivo en 3 de ellas.

Considerando a las 54 pacientes que recibieron además linfadenectomía, la sensibilidad y Valor Predictivo Negativo del GC fueron de 96,8%. El 2,5% fueron falsos negativos.

Discusión

El ganglio centinela es el primer ganglio de la cadena linfática y por lo tanto donde primero asientan las células tumorales que producen metástasis. De acuerdo a esta teoría, si el ganglio centinela no presenta metástasis el resto de los ganglios regionales tampoco deberían tenerlas.^{15,16,17,18}

La histerectomía radical y la linfadenectomía pélvica han sido aceptados ampliamente como el tratamiento primario en los estadios iniciales del cáncer de cérvix. El compromiso metastásico de ganglios pelvianos se detecta en 10 al 35% de los estadios I - II y, por lo tanto, la mayoría de los ganglios son disecados innecesariamente como método para descubrir dicha afectación.¹⁹

Un método exacto que pueda reflejar el estado de los ganglios locoregionales, evitaría la extirpación de los mismos en aquellos casos sin compromiso. Más aún, en nuestra serie de las 9 pacientes con metástasis ganglionar en 3 el único ganglio comprometido fue el centinela. La utilización de GC, puede aumentar la posibilidad de identificar la presencia de micrometástasis y células tumorales aisladas (CTA), que posiblemente hubieran pasado desapercibidas en un estudio histológico convencional, pero que afectaría el pronóstico de la paciente. También pueden permitir identificar patrones de drenaje ganglionar inusuales.²⁰ De esta manera existiría la posibilidad de un tratamiento radical sin linfadenectomía; mientras que en los casos con afección confirmada se administrará tratamiento adyuvante.¹⁹

La precisión diagnóstica del GC en cáncer de cuello permanece poco clara, ya que los estudios disponibles fueron en su mayoría realizados en centros únicos, con una gran variedad de protocolos para el mapeo ganglionar (por Ej: tipo y número de trazadores utilizados, utilización de linfocentellografía previa), no tuvieron un método anatomopatológico estandarizado (Ej: número de cortes, utilización de Inmunohistoquímica), así como diferentes definiciones para la falla de detección y por lo tanto en las tasas de Falsos Negativos (FN).²¹

Nuestros resultados se asemejan a los de otros estudios en cuanto a las buenas tasas de detección. Encontramos diferencias según el tamaño tumoral para la detección uni o bilateralidad, siendo mayor esta última para los tumores más pequeños. Esto se correlaciona con otros trabajos en donde se informa una ventaja significativa, especialmente cuando se tiene en cuenta la bilateralidad.²²

Los ganglios centinelas se situaron en la mayoría de casos en la fosa obturatriz e ilíacos internos, coincidiendo con los hallazgos de Marnitz²³ quién en su serie de 151 pacientes, ubicó el 73,5% de los ganglios centinelas en la región interilíaca. Las otras localizaciones son menos frecuentes pero no menos importantes. La localización lumboaórtica es rara y varía según los estudios entre un 9 a 22% de los casos, dependiendo del estadio.^{22,24,25}

Algunos estudios ponen en evidencia metástasis ganglionares en los parametrios, sin embargo la detección en ésta región es muy difícil de determinar dada la proximidad con el sitio de inyección y la presencia del ruido de fondo vinculado al radioisótopo.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 negativos^{27,28} lo que pudiera tener una implicancia al momento de decidir la radicalidad de la histerectomía.²⁹ Inclusive, y quizás más importante, hay trabajos que demuestran 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.^{26,30}

La utilización del GC, ha permitido una mejor evaluación del estado ganglionar cuando se utiliza el estudio seriado de los GC.^{31, 32, 33} de esta manera se puede seleccionar mejor el tratamiento de las pacientes entre cirugía o radioterapia,³⁴ facilitando incluso la selección de pacientes candidatas a cirugía conservadora de la fertilidad.³⁵

En oncología muchas veces nos planteamos ¿Es la linfadenectomía terapéutica? Evidentemente no lo es, ya que de lo contrario NO discutiríamos su realización.

Con la técnica de colorante vital y tecnecio implementada, tuvimos muy buena tasa de detección. La utilización de una técnica estandarizada en lo concerniente a la identificación del ganglio y al estudio anatomopatológico del mismo, podríamos avanzar en estudios más ambiciosos en los que puedan participar distintos centros.

La adecuada y correcta identificación del ganglio centinela junto a la certificación de su compromiso permitiría un manejo más racional y con menor morbilidad en este grupo de pacientes.^{36,37,38}

Referencias

- ¹ Fuller AF Jr, Elliott N, Kosloff C, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33:34–39.
- ² Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39:456-466, 1977.
- ³ Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Sentinel node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355:1307-1317, 2006.
- ⁴ Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-402, 1994.
- ⁵ Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349:1864-1867, 1997.
- ⁶ Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al: Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26:884-889, 2008.
- ⁷ Dargent D, Martin X, Mathevet P: Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 79:411-415, 2000.
- ⁸ Malur S, Krause N, Köhler C, et al: Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 80:254-257, 2001.
- ⁹ Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, et al: Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 96:135-138, 2000.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² Bats AS, Clément D, Larousserie F, et al: Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105:189-193, 2007.
- ¹³ Conte M, Panici PB, Guariglia L, et al: Pelvic lymphocele following radical paraaortic and pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: Incidence rate and percutaneous management. *Obstet Gynecol* 76:268-271, 1990.
- ¹⁴ Poolkerd S, Leelahakorn S, Manusirivithaya S, et al: Survival rate of recurrent cervical cancer patients. *J Med Assoc Thai* 89:275-282, 2006.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.

-
- ¹⁸ Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature Ali Ayhan, Husnu Celik and Polat Dursun.
- ¹⁹ Beyersdorff D, Bahnsen J, Frischbier HJ. Nodal involvement in cancer of the uterine cervix: value of lymphography and MRI. *Eur J Gynecol Oncol* 1995; 16: 274-7.
- ²⁰ Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, et al: Molecular quantification and mapping of lymphnode micrometastases in cervical cancer. *Lancet* 357:15-20, 2001.
- ²¹ Hauspy J, Beiner M, Harley I, et al: Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105:285-290, 2007.
- ²² D. Cibula, N. R. Abu-Rustum, L Dusek, et al: Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 127: 462–466, 2012.
- ²³ Marnitz S, Kohler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A, German Association of Gynecologic Oncologists(AGO). Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:35-44.
- ²⁴ Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:254-. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:254-7.
- ²⁵ Levenvack 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* 2002; 20:688-93.
- ²⁶ 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.
- 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.
- ³⁶ Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique - preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(3):305-10.
- ³⁷ Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2007; 104 (3).
- ³⁸ Rob L, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98(2):281–8.