

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

**MAPEO LINFATICO Y DISECCION DE  
GANGLIO CENTINELA EN CARCINOMA  
CERVICOUTERINO ETAPAS INICIALES**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE  
CIRUGIA ONCOLOGICA**

**PRESENTA**

***DR. JOSE MANUEL AGUILAR PRIEGO***

**ASESORES**

**DR. GUSTAVO CORTES MARTINEZ  
DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ  
DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA**

**MEXICO D.F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Gustavo Cortes Martínez.**

Asesor Clínico

Jefe de Servicio Ginecología Oncológica

Hospital Oncología CMN Siglo XXI IMSS

**Dr. Antonio Maffuz Aziz**

Asesor Clínico

Medico adscrito Ginecología Oncológica

Hospital Oncología CMN Siglo XXI IMSS

**Dr. Gabriel González Ávila**

Asesor Metodológico

División de educación en salud

Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS

**Dr. Pedro Escudero de los Ríos.**

Director Médico

Hospital Oncología CMN Siglo XXI IMSS

**Dr. Marco Gutiérrez de la Barrera.**

Dirección de Educación en salud

Hospital Oncología CMN Siglo XXI IMSS

**Dr. Pedro Luna Pérez**

Profesor titular del curso de cirugía oncológica

Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS

Gracias a Dios por Ser.....

A mis padres por estar en todo momento.....

A Angélica mi gran amor.....

A mis maestros por su enseñanza.....

<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>8</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>12</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>MATERIAL, PACIENTES Y METODOS</b>	<b>15</b>
<b>CONSIDERACIONES ETICAS</b>	<b>18</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>22</b>
<b>TABLAS</b>	<b>23</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>26</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** El estado ganglionar es el factor pronóstico principal en carcinoma cervicouterino y útil para decidir sobre tratamiento adyuvante con radioterapia. En etapas iniciales, si se detectan metástasis ganglionares se evita un tratamiento quirúrgico radical innecesario (linfadenectomía) y envía a tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia concomitante.

**Objetivo:** Evaluar la certeza en la detección del ganglio centinela y determinar su valor predictivo negativo en etapas IA2 a IIA.

**Ubicación:** Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS.

**Diseño:** Transversal prolectivo

**Sujetos:** Once mujeres con edad promedio de 42 años, con diagnóstico de cáncer cervicouterino en etapas clínicas IA2 a IIA no voluminosas (< 4 cm.), programadas para histerectomía radical o etapificación quirúrgica.

**Intervenciones:** Mapeo linfático con técnica doble intraoperatoria (radioisótopo y colorante), linfadenectomía pélvica y muestreo retroperitoneal. Evaluación histológica independiente y a ciegas.

**Mediciones y resultados principales:** Nueve mujeres en etapa IB1 y dos en IIA, con histología epidermoide en 8 de los casos y adenocarcinoma en 3. Se identificaron 31 ganglios centinelas en 9 pacientes (media de 3). Los ganglios que fueron azules y calientes solo estuvieron presentes a nivel pélvico mientras que los identificados en retroperitoneo fueron solo calientes. En dos de los casos (18%) no fue posible la identificación del ganglio centinela. En dos pacientes se reporto al menos un centinela positivo. El VPN 100%, especificidad 77%.

**Conclusión:** Es un procedimiento factible, con un valor predictivo negativo del 100%, se recomienda doble técnica, es un procedimiento aun en validación y no debe considerarse un estándar de tratamiento.

**Palabras clave:** cáncer cervicouterino, mapeo linfático, ganglio centinela

## ANTECEDENTES

El carcinoma cervicouterino es una de las principales neoplasias ginecológicas a nivel mundial presentándose 471,000 casos nuevos al año con 233,000 muertes. (1). En el Instituto Mexicano del Seguro social se reportaron a nivel nacional en el año 2004, 1057 muertes debidas a este padecimiento con una tasa de 6.1 x 100,000 personas adscritas a unidad de medicina familiar, y en el año 2006 se presentaron 218 muertes registradas de enero a marzo. (2) Es la primera causa de mortalidad por cáncer ginecológico.

El tratamiento adecuado en pacientes con carcinoma cervicouterino depende de una etapificación adecuada de la enfermedad. La etapificación del cáncer del cuello uterino depende de su valoración clínica, preferentemente confirmada con la paciente bajo anestesia, y de ciertos estudios paraclínicos. El sistema propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es uno de los métodos de evaluación mas aceptados y utilizados a nivel mundial, (3). Sin embargo existe orto grupo de autores que consideran que debe incluirse la etapificación quirúrgica para evaluar la extensión real de la enfermedad, en esta se integra el estado patológico de los ganglios pélvicos y periaórticos, es por eso que la clasificación propuesta por la *American Joint Comité on Cancer* ( AJCC) varía de la utilizada por la FIGO,(4).

El estudio ganglionar constituye el principal factor pronóstico en carcinoma cervicouterino y es tomado en cuenta para decidir sobre la necesidad de tratamiento adyuvante con radioterapia. (5,6) La frecuencia de metástasis ganglionar en etapa I y II de acuerdo a la FIGO a nivel pélvico es de 15.4 y 28.6 respectivamente, y de 6.3 y 16 en ganglios peri aórticos. (3). La histerectomía radical, linfadenectomía pélvica con o sin linfadenectomía periaórtica es el tratamiento quirúrgico definitivo más utilizado en pacientes con carcinoma cervicouterino en etapas tempranas (IA, IB, IIA no voluminoso).

En etapas iniciales la probabilidad de encontrar metástasis en ganglios pélvicos es de 10-15%, si se realiza la detección de metástasis ganglionares intraoperatoria se evita un tratamiento quirúrgico radical innecesario (linfadenectomía) a la gran mayoría de las pacientes y envía a tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia concomitante, (6,7).

La linfadenectomía aumenta el tiempo quirúrgico, hemorragia intraoperatoria, riesgo de infección, además de presentarse linfedema a nivel de miembros inferiores en 5 a 10 % de pacientes y/o linfoquiste, (7).

El concepto de ganglio centinela representa uno de los avances más significativos en la cirugía oncológica de los últimos años. El ganglio centinela (GC) se define como el primer sitio de drenaje linfático de una región anatómica. Si se presentara metástasis, el GC se ve envuelto inicialmente, por lo que la ausencia de metástasis en GC puede predecir la ausencia de metástasis en el resto de la cadena ganglionar, en caso contrario la metástasis en GC nos manifiesta el riesgo de que este presente en el resto de los ganglios no centinelas, (8,9).



Clark, al final del siglo XIX, fue el primero de aplicar el principio Halstediano de cirugía radical al manejo del carcinoma del cuello uterino. En la primera histerectomía radical realizada, los ganglios linfáticos fueron resecados junto con el útero así como estructuras circundantes: los parametrios. Desde esa época la realización sistemática de linfadenectomía ha prevalecido. (10). Los anatomistas han apoyado el concepto de que el drenaje linfático es predecible, de esta manera la identificación de GC como indicador de enfermedad metastásica cervical puede ser útil para mejorar la detección de la diseminación celular y disminuir la morbilidad y mortalidad relacionada con el procedimiento de identificación.

La técnica de mapeo linfático consiste en la inyección de un colorante vital, un radioisótopo, o ambos, en el tejido circundante al tumor primario. El material se absorbe, transporta por los vasos linfáticos regionales y concentra en el GC. En algunas ocasiones existen uno o más vasos linfáticos, uni o bilaterales en la región del tumor primario y corren hacia dos o más ganglios linfáticos en cada lado. En otras ocasiones, el GC puede ser un falso negativo, significando que el GC resecado es histológicamente negativo pero que el tumor se encuentra presente en el otro(s) ganglios.

El término de ganglio centinela fue descrito en 1960 por Gould para el carcinoma de la glándula parótida, (11). Este término y la técnica de mapeo linfático fue utilizado por primera vez por Ramón Cabañas en 1977, quién sugirió que el cáncer de pene drena inicialmente a un ganglio linfático en la ingle el cual se podía identificar por su posición anatómica constante. (12). En los años 80's, Donald Morton propuso y utilizó el concepto de mapeo linfático y GC en pacientes con melanoma cutáneo. (13). La detección del ganglio centinela es actualmente un procedimiento estándar en el manejo quirúrgico del melanoma y del cáncer de mama, y una técnica prometedora en pacientes con cáncer de vulva y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, próstata, cáncer gástrico y colorectal. En carcinoma cervicouterino el mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela (BGC) es más reciente, el primer reporte fue realizado por Echt en 1999. (14).

La fisiología del drenaje linfático del cuello uterino has sido ampliamente descrito pero no bien establecido. Algunos autores han encontrado la existencia de un primer sitio de drenaje linfático con la posibilidad de realizar GC, en cambio otros autores sugieren que las metástasis linfáticas en carcinoma cervicouterino es un evento al azar debido a que cualquier ganglio pélvico puede ser el sitio inicial de drenaje, (15). Los procedimientos de mapeo linfático son bien tolerados y agregan poco tiempo extra al procedimiento quirúrgico planeado.

Diferentes razones hacen al carcinoma cervicouterino en etapas iniciales un buen candidato para mapeo linfático con BGC:

Primero.- El estado ganglionar es un factor pronóstico mayor para pacientes con carcinoma cervicouterino, y un parámetro para valorar la necesidad de

radioterapia adyuvante, y desafortunadamente la etapificación de la FIGO no incluye el involucro ganglionar, ya que no puede establecerse en forma clínica.

Segundo.- La incidencia de ganglios positivos en etapas iniciales que en teoría sería beneficiados con una linfadenectomía es aproximadamente 6% en etapa IA2, 15% para IB1, y 26% para etapas IIA no voluminosas. Esto significa que la mayoría de pacientes que se someten a linfadenectomía no tienen beneficio del procedimiento y se agrega tiempo quirúrgico, pérdida sanguínea y aumenta el riesgo de linfocistitis y linfedema.

Tercero.- La linfadenectomía completa puede ser innecesaria en pacientes con involucro ganglionar; este subgrupo de pacientes debe ser tratado con quimioterapia y radioterapia únicamente.

Cuarto.- El cervix es una estructura central con un drenaje linfático complejo; por lo que se requiere la realización de linfadenectomía extensa bilateral para una adecuada valoración.

Por último, las técnicas de imagen convencionales (linfografía, tomografía computada, imagen por resonancia magnética) no han mostrado eficacia para la identificación de metástasis ganglionares.

Por lo tanto, la finalidad de realizar mapeo linfático y BGC en el carcinoma cervicouterino es identificar pacientes con metástasis ganglionares para evitar la linfadenectomía completa o la realización de histerectomía radical innecesaria y tratar a este grupo con quimioradioterapia. La morbilidad que se origina por sumar dos procedimientos radicales, el quirúrgico y radioterapia, es mayor y no muestra aumento en el beneficio. Los pacientes con ganglio centinela negativo se benefician de la realización de histerectomía radical únicamente. Los pacientes con ganglio centinela positivo pélvico deben ser sometidos a evacuación de ganglios periaórticos, debido a que si son positivos es necesaria la radioterapia extendida. (18-21).

Para la realización de biopsia de ganglio centinela se tienen que llevar a cabo ciertos procedimientos:

- Linfogramagrafía preoperatoria.
- Mapeo linfático intraoperatorio.
- Identificación del ganglio centinela.
- Valoración histológica.

La linfogramagrafía preoperatoria se realiza con inyección de 200 milicurios de un radioisótopo Tc-99 en el cervix, en 4 sitios perilesionales en el radio de las 12, 3, 6 y 9 de las manecillas del reloj. El procedimiento se realiza con aguja 25 – 27. En la mayoría de los casos la linfogramagrafía se obtiene a los 30 minutos de la inyección, realizando vista antero-posterior y lateral. No se han reportado efectos secundarios por su aplicación, (22,23).

El día de la cirugía y posterior a la inducción de anestesia general, posición de litotomía, se coloca espejo vaginal e infiltra 2 a 4 ml de azul patente en el cervix en cuatro cuadrantes a .5 a 10 mm de profundidad. Se realiza exploración de

espacio para-vesical, para-rectal, retroperitoneo en búsqueda de ganglios macroscópicamente positivos los cuales se debe descartar en cortes por congelación para proseguir. Las reacciones adversas al colorante son infrecuentes, los efectos secundarios que más se presentan son desaturación detectada en oxímetro de pulso y reacción anafiláctica. (24-27). La identificación intraoperatoria del GC se realiza buscando cualquier ganglio azul (considerándolo centinela sin importar en número) y midiendo la radioactividad con sonda gamma in vivo y ex vivo, si el conteo es al menos diez veces al conteo base se considera centinela caliente. Se identifica los ganglios tales como *azul, caliente, o azul y caliente*.

El ganglio centinela se envía a valoración por el patólogo por medio de dos procedimientos: impronta o análisis en cortes por congelación.

En la actualidad existen múltiples series de realización de ganglio centinela en carcinoma cervicouterino desde su inicio en 1992, no se ha realizado metanálisis de los mismos debido a que no son grupos homogéneos, pero se cuenta con los siguientes resultados, (6).

El índice de detección de ganglio centinela puede verse modificado por los siguientes factores:

- Primero: Tipo de marcador usado: se utilizaron colorantes con una certeza de detección de GC baja de aproximadamente 67%. El uso de radioisótopos produjo que se elevara la detección hasta el 80%. La combinación de técnicas logra los mejores resultados (80-100%) promedio 93%.
- Segundo: Cantidad de marcador, los errores en identificación se relacionan con pequeñas cantidades de colorantes. La cantidad óptima de colorante o radioisótopo es probablemente 4 a 5 ml.
- Tercero: Sitio y número de punciones: La mayoría de autores prefieren 4 punciones intracervicales. La realización de cono previo no influye en los resultados del procedimiento.

## **JUSTIFICACION**

Entre los principales factores pronósticos del carcinoma cervicouterino se encuentra el tamaño, la profundidad de invasión, invasión linfovascular, estudios recientes han mostrado claramente que el estado ganglionar es un factor pronóstico independiente.

La certeza en la etapificación clínica en pacientes con carcinoma cervicouterino de acuerdo a la clasificación de la FIGO disminuye conforme avanza la etapa, es decir, el porcentaje de falla en la etapificación en etapa I de la FIGO es de 25% y aumenta hasta 65-90% en etapa III.

El manejo actual en etapas iniciales tales como I y IIA no voluminosas es la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y/o retroperitoneal. Si tomamos en cuenta que la incidencia de ganglios positivos es de 6% en IA2, 15% para etapa IB1, y 26% para IIA no voluminoso, y no existe ningún procedimiento clínico o de imagen para predecirlo, esto significa que estamos sobretratando a 85-95% de pacientes en esas etapas y ofreciendo un procedimiento que aumenta en tiempo quirúrgico, sangrado transoperatorio y posibilidad de linfocistitis y linfedema.

El beneficio de la realización de mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela parece claro, pero debido a que es una técnica relativamente nueva, las consecuencias a largo plazo no han sido determinadas, y los riesgos médicos legales se desconocen. Las instituciones tienen que iniciar protocolos para la aplicación de la técnica y validar sus resultados previo a la utilización del procedimiento para normar conductas terapéuticas.

El propósito del presente estudio fue evaluar la certeza en la detección del ganglio centinela con técnica de doble técnica ( radioisótopo y colorante) y determinar el valor predictivo negativo de la prueba en pacientes con cáncer de cervix etapas IA2 a IIA no voluminosas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es el porcentaje de detección de ganglio centinela con doble técnica ( Tc -99 y azul patente) y cuál es la correlación histopatológica de este con el producto de muestreo linfático retroperitoneal y la linfadenectomía pélvica en pacientes con cáncer cervicouterino etapas iniciales tratadas en Hospital de Oncología CMN SXXI?.

## **OBJETIVOS**

### OBJETIVO GENERAL

Determinar el porcentaje de detección del ganglio centinela en pacientes con carcinoma cervicouterino en etapas iniciales( IA2 a IIA no voluminosa) mediante técnica de doble marcaje ( azul patente y Tc 99), y el valor predictivo negativo.

### OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo de la biopsia de ganglio centinela con técnica de doble marcaje como reflejo de la condición de los ganglios linfáticos pélvicos y retroperitoneales.

Valorar que factores intervienen en la no detección del mismo.

## MATERIAL Y METODOS

- **Tipo de estudio:**  
Transversal
- **Población en estudio:**  
Pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino en etapas clínicas IA2 a IIA no voluminosas (< 4 cm) valoradas en servicio de ginecología oncológica del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS.
- **Criterios de inclusión:**  
Diagnóstico de cáncer cervicouterino con corroboración histológica por biopsia.  
Etapas IA2 a IIA (< 4 cm) FIGO sometidas a histerectomía con linfadenectomía pélvica bilateral intervenidas por laparoscopia o abierta.
- **Criterios de exclusión:**
  - Embarazo
  - Antecedentes de cirugía pélvica (cesárea, rectal, vesical, etc.)
  - Antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica
  - Antecedentes de cáncer ginecológico en otra localización diferente al cervix.
  - Tratamiento previo al tumor primario (Quimioterapia, radioterapia o cirugía)
  - Tumor voluminoso que dificulte técnicamente la aplicación de los marcadores
- **Criterios de eliminación:**  
Pacientes en las que no se pudo completar el mapeo linfático y/o biopsia de ganglio centinela debido a problemas técnico-quirúrgicos.
- **Definición de Variables:**
  - Independiente:
    - Ganglio centinela: Primer relevo ganglionar al cual drena el tumor, identificado por la captación del radiofármaco (ganglio caliente) y/o del colorante (ganglio azul).
    - Medición:  
Se califica en base a detección del ganglio centinela por colorante ( azul) y detección del ganglio centinela con sonda gamma (caliente), o la no detección del mismo por ambas técnicas.  
Se califica el resultado transoperatorio del mismo en base a presencia o ausencia de metástasis en el mismo.
  - Dependientes:
    - Muestreo linfático retroperitoneal: Tejido linfático de localización paracaval, intercavaoártica o paraaórtica tomado

como biopsia del retroperitoneo por arriba de la bifurcación de la aorta y por debajo de las arterias renales.

Se califica como positivo ( con presencia de metástasis ganglionar) o negativo (sin metástasis ganglionar).

- Linfadenectomía pélvica: Disección del tejido linfático localizado en el trayecto de los vasos iliacos externos y fosa obturatriz.

Se califica como positivo ( con presencia de metástasis ganglionar) o negativo ( ausencia de la misma).

### Universales:

- Edad: Variable cuantitativa continua

- Etapa clínica: Estadio clínico de la enfermedad en la que se encontraba la paciente al momento de la exploración física en la consulta inicial y/o de acuerdo a los resultados de estudios paraclínicos cuanto lo ameritó. Variable cualitativa ordinal

- Tiempo quirúrgico: Tiempo transcurrido durante el procedimiento quirúrgico, medido desde el momento de incidir piel hasta el último punto para cerrar la herida quirúrgica. Variable cuantitativa continua

- Número de ganglios centinelas identificados: Ganglios identificados como centinelas durante el procedimiento. Variable cuantitativa discontinua. Correspondieron a 3 tipos:

- Ganglio azul: ganglio en localización parametrial, pélvica o paraaórtica que se haya teñido con el colorante (azul patente)
- Ganglio caliente: ganglio que presentó un conteo 10 veces mayor que los niveles de radiación del medio ambiente (“background”) con la sonda gamma
- Ganglio azul y caliente: ganglio que reúne las dos características anteriormente mencionadas.
- Número de ganglios resecaados en la linfadenectomía pélvica y paraaórtica: Ganglios encontrados mediante el estudio histopatológico reportados en el informe definitivo. Variable cuantitativa discontinua
- Número de ganglios centinelas positivos para metástasis: Ganglios centinelas con presencia de metástasis identificados por el método de hematoxicilina eosina. Variable cuantitativa discontinua
- Numero de ganglios de la linfadenectomía positivos para metástasis: Ganglios centinelas con presencia de metástasis identificados por el método de hematoxicilina eosina. Variable cuantitativa discontinua.



- **Procedimiento:**

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes sometidos a mapeo linfático con doble técnica, biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía pélvica, etapas iniciales IA2 a IIA no voluminoso, procedimiento que se inició en pacientes referidos a la consulta externa de oncología ginecológica del hospital de Oncología CMN SXXI IMSS desde 2004 a 2006.

- **Análisis:**

Los resultados se expresan en forma de porcentajes, analizando medianas y los rangos. Se evaluaron la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo negativo de la técnica como resultado final del presente estudio.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

Recursos humanos:

- Médicos adscritos y residentes del servicio de Ginecología Oncológica
- Médicos adscritos y técnicos del servicio de Medicina Nuclear

Recursos materiales:

- Expediente clínico.
- Formato de recolección de datos.

Recursos económicos:

- No se requirió.

## **ETICA**

En la serie de estudios similares reportados a nivel mundial no se han presentado complicaciones secundarias a la aplicación del marcador (ya sea radioisótopo o azul patente) o la identificación y resección de los ganglios centinelas; sin embargo, en algunos casos se han descrito algunas complicaciones secundarias a la linfadenectomía o complicaciones intraoperatorias.

Este tipo de complicaciones son inherentes al procedimiento quirúrgico programado como parte del protocolo de tratamiento del tumor de acuerdo al estadio y, por lo tanto, son independientes de la técnica de detección del ganglio centinela. Cabe mencionar, que toda paciente que fue sometida a intervención quirúrgica debe contar con hoja de consentimiento informado acerca de procedimiento y posibles complicaciones.

La investigación proyectada cuenta con el “Formato de aceptación para participar en la Investigación” (ver anexo 3), donde se detalla la técnica del procedimiento, el objetivo y los potenciales beneficios y complicaciones.

Esta investigación se ajusta a las Normas Éticas Institucionales y la Ley general de Salud en materia de Investigación en Seres Humanos y a la Declaración de Helsinki de 1975, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983.

## RESULTADOS

Se incluyeron para el estudio 11 mujeres con diagnóstico de carcinoma cervicouterino, de las cuales 9 en etapa IB1 programadas para realización de histerectomía radical y 2 en EC II programadas para etapificación quirúrgica laparoscópica. El promedio de edad fue de 42 años (intervalo de 28 a 74 años). La histología fue carcinoma epidermoide en 8 de los casos y adenocarcinoma en 3.

Se realizó linfogammagrafía preoperatoria marcando en piel un total de 11 ganglios en 10 pacientes (media de 1). En uno de los casos no se observó migración del radiocoloide posterior a su aplicación en cervix.

En el transoperatorio se identificaron un total de 31 ganglios centinelas en 10 pacientes (media de 3) 25 ganglios a nivel pélvico y 6 retroperitoneales, siendo 9 (29%) azules y calientes y 22 (71%) solo calientes. Los ganglios que fueron azules y calientes solo estuvieron presentes a nivel pélvico mientras que los identificados en retroperitoneo fueron solo calientes. En dos de los casos (18%) no fue posible la identificación del ganglio centinela durante el transoperatorio, en ambos la detección se intentó únicamente con azul patente debido a que no se pudo contar con la sonda gamma para el transoperatorio.

El 80.6% (n=25) de los ganglios centinelas se localizaron en la fosa del obturador y en trayecto de vasos iliacos, mientras que el 19.4% (n=6) lo hizo en retroperitoneo. No existieron ganglios centinelas paracervicales o en ligamento ancho. Se tuvo una media de 2 ganglios centinelas localizados a nivel pélvico y de 0 en retroperitoneo.

El total de ganglios obtenidos por linfadenectomía en 11 pacientes y del muestreo retroperitoneal fue de 180, 162 de estos ganglios disecados a nivel pélvico (media 14) y 18 a nivel retroperitoneal (media 1).

En dos pacientes se reportó al menos un ganglio centinela positivo para metástasis con la técnica de hematoxilina-eosina. En una de ellas, EC IIA programada para estadificación quirúrgica, se localizó un ganglio en la bifurcación de la iliaca primitiva derecha. En esta paciente se resecaron además 2 ganglios en el muestreo retroperitoneal y 5 en el producto de linfadenectomía, los que se reportaron como negativos para metástasis. En la otra paciente, EC IB1 programada para histerectomía radical tipo Piver III + linfadenectomía, se localizó un ganglio centinela a nivel de fosa del obturador izquierda el cual fue reportado como positivo para metástasis en estudio transoperatorio. En ella se localizaron además otros 4 ganglios centinelas (3 pélvicos y 1 en retroperitoneo) de los cuales 2 pélvicos fueron positivos para metástasis en el reporte de patología definitivo.

En las pacientes con ganglio centinela positivo no se encontraron metástasis en el resto de ganglios de la linfadenectomía pélvica y retroperitoneal. En una de las pacientes se encontró positivo 1 de los 3 ganglios centinelas y en la otra 3 positivos de los 5 ganglios centinelas identificados. No se presentaron

metástasis en el resto de ganglios de la linfadenectomía y muestreo ganglionar en pacientes con ganglio centinela negativo.

En base a lo anterior el valor predictivo negativo es del 100% con una especificidad del 77.7%.

## DISCUSION

La fisiología del drenaje linfático del cuello uterino ha sido ampliamente descrito pero no bien establecido. Algunos autores han encontrado la existencia de un primer sitio de drenaje linfático con la posibilidad de realizar GC, en cambio otros autores sugieren que las metástasis linfáticas en carcinoma cervicouterino es un evento al azar debido a que cualquier ganglio pélvico puede ser el sitio inicial de drenaje. Los procedimientos de mapeo linfático son bien tolerados y agregan poco tiempo extra al procedimiento quirúrgico planeado.

La literatura internacional reporta un índice de detección de ganglio centinela en 80 – 90% de pacientes con un valor predictivo negativo de 97%, con un promedio de 2 a 3 ganglios centinela a nivel pélvico y 2 a 3 paraórticos.

En nuestra serie se logró la detección de ganglio centinela en el 81% de los casos, en las pacientes con ganglio centinela positivo no se encontraron metástasis en el resto de ganglios de la linfadenectomía pélvica y retroperitoneal. En una de las pacientes se encontró positivo 1 de los 3 ganglios centinelas y en la otra 3 positivos de los 5 ganglios centinelas identificados. No se presentaron metástasis en el resto de ganglios de la linfadenectomía y muestreo ganglionar en pacientes con ganglio centinela negativo.

En base a lo anterior el valor predictivo negativo es del 100% con una especificidad del 77.7%, siendo la media de 2 ganglios los localizados a nivel pélvico y 0 en retroperitoneo.

La detección de ganglio centinela no se pudo realizar en 2 pacientes (19%) lo cual se atribuyo a realizar el mapeo linfático solo con azul patente por no contar con sonda gamma.

Una desventaja de la serie actual es el número reducido de pacientes y que en dos de ellas no se contó con sonda gamma para detección de radiocoloide intraoperatorio.

En el momento actual el mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela en carcinoma cervicouterino se encuentra en proceso de validación, para lo cual se requiere de series mas grandes que la nuestra, antes de poderse utilizar como procedimiento estándar.

Continuaremos realizando la biopsia de ganglio centinela junto con linfadenectomía pélvica con fines de validación y obtener un numero significativo de casos para poder ver la utilidad real.

**Tabla 1. GANGLIOS CENTINELAS, Y GANGLIOS OBTENIDOS EN LINFADENECTOMIA PELVICA Y RETREOPERITONEAL.**

Paciente	Centinela pélvicos (detectados)	Centinela retroperitoneales (detectados)	Linfadenectomía Pélvica (ganglios)	Muestreo Retroperitoneal (ganglios)	Centinela positivo
1	7	0	22	1	0
2	4	2	22	3	0
3	4	0	13	0	0
4	2	0	15	4	0
5	1	2	6	0	1
6	3	2	12	2	3
7	0	0	16	1	0
8	0	0	10	1	0
9	1	0	20	2	0
10	2	0	12	4	0
11	1	0	14	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>6</b>	<b>162</b>	<b>18</b>	<b>4</b>

**TABLA 2. CORRELACION ENTRE GANGLIO CENTINELA Y PRODUCTO DE LINFADENECTOMIA.**

<b>Ganglio centinela</b>	<b>Producto de linfadenectomia</b>	<b>Número de pacientes</b>
Positivo	Negativo	2
Negativo	Positivo	0
Positivo	Positivo	0
Negativo	Negativo	7

**TABLA 3.- GANGLIOS AZULES, CALIENTES A NIVEL PELVICO Y RETROPERITONEAL, CORRELACION CON LINFADENECTOMIA.**

Paciente	Ganglios calientes	Ganglios azules	Centinela pélvicos	Ganglios calientes	Ganglios azules	Centinela Retro-peritoneales	Ganglio centinela Positivo (eto)	Linfadenectomía positiva
1	7	1	7	0	0	0	0	0
2	4	1	4	2	0	2	0	0
3	4	1	4	0	0	0	0	0
4	2	1	2	0	0	0	0	0
5	1	1	1	2	0	2	1	0
6	3	1	3	2	0	2	3	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
9	1	1	1	0	0	0	0	0
10	2	1	2	0	0	0	0	0
11	1	1	1	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	25	9	25	6	0	6	4	0



## BIBLIOGRAFIA

1. Barrenger E. et al. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97:3003-9
2. DPM, Información estadística en Salud. IMSS 2006.
3. Capítulo 3. In: Di Saia, Creasman. *Oncología Ginecológica Clínica*. 6a Edición. Mosby 2002, pp.:273-292.
4. *AJCC Cancer Staging Manual* 6<sup>a</sup> Edition. 2002
5. Malur S. y cols. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80: 254-7.
6. Torné A. et al. The use of sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2004;16:57-64.
7. Hauspy J. y cols. Sentinel metastasis in the groin detected by technetium-labeled nannocolloid in a patient with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86:358-360
8. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The definition of a sentinel lymph node. *Surg Oncol* 2001;8(6):538-541.
9. Cody HS III. Clinical aspects of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001;3:104-8.
10. Clark JG. A more radical method of performing hysterectomy for cancer of the uterus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 6, 1896.
11. Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13:77-78.
12. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile cancer. *Cancer* 1977;39:456-466.
13. Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
14. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, et al. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine and vulvar malignancies. *South Med J* 1999;92(2):204-208.
15. Plentl A, Friedman E. Lymphatic system of the female genitalia. In: Plentl AFE (ed), *Lymphatics of the Cervix Uteri*. Vol. 2. Philadelphia, PA: Saunders;1971.
16. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-357.
17. Grisar DA, Covens A, Franssen E, et al. Histopathologic score predicts recurrence free survival after radical surgery in patients with stage IA2-IB1-2 cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97:1904-1908.
18. Levenback C, Coleman RL, Thomas W, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:688-693.
19. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, et al. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000;79:238-243.
20. Schneider A, Hertel H. Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:11-18.
21. Torné A, Puig-Tintoré LM. The use of sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:57-64.
22. 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.

23. Martínez-Palones JM, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente MA, et al. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):845-850.
24. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, et al. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7(5):361-6.
25. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95(2):385-8.
26. Sadiq TS, Burns WW 3rd, Taber DJ, et al. Blue urticaria: a previously unreported adverse event associated with isosulfan blue. *Arch Surg* 2001;136(12):1433-5.
27. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy- a common event. *Surgery* 2001;130(3):439-442.

## ANEXO I

### ETAPIFICACION CACU AJCC 2002.

#### Categoría T:

- Tx Tumor primario no puede ser valorado.
- T0 No evidencia de tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ.
- T1 Confinado al útero.
  - T1a Microscópico.
    - la1 Microscópico con ancho máximo de 7 mm y profundidad hasta 3 mm.
    - la2 Microscópico con ancho máximo de 7 mm y profundidad de 3 a 5 mm.
  - T1b Lesión visible confinada al cervix
    - lb1 Clínicamente aparente. Lesión con un diámetro máximo de 4 cm.
    - lb2 Clínicamente aparente. Lesión con un diámetro mayor de 4 cm.
- T2 Invade más allá del útero.
  - T2a Involucra los 2 tercios superiores de la vagina sin involucro de los parametrios.
  - T2b Hay involucro de los parametrios.
- T3 Tumor que se extiende al tercio inferior de la vagina y/o pared lateral de la pelvis y/o causa hidronefrosis.
  - T3a El tercio inferior de la vagina está involucrado, pero no la pared pélvica.
  - T3b La pared pélvica está involucrada o hay hidronefrosis o riñón no funcionando.
- T4
  - T4a La mucosa vesical o rectal está involucrada.
  - T4b Hay metástasis a órganos distantes. Incluyendo ganglios linfáticos paraaórticos.

#### Categoría N:

- Nx Ganglios linfáticos no valorables.
- N0 Ausencia de metástasis a ganglios linfáticos.
- N1 metástasis a ganglios linfáticos regionales.

#### Categoría M:

- Mx Metástasis a distancia no valorable
- M0 No metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

#### Estadios clínicos:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1a1	N0	M0
Estadio IA2	T1a2	N0	M0
Estadio IB1	T1b1	N0	M0
Estadio IB2	T1b2	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	Cualquier N	M0
Estadio IVA	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

## ANEXO II

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DETECCION DE GANGLIO CENTINELA EN CANCER CERVICOUTERINO

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
CEDULA: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de síntomas: \_\_\_\_\_  
Fecha y resultado de citología: \_\_\_\_\_  
Fecha y resultado de biopsia: \_\_\_\_\_  
Etapa clínica: \_\_\_\_\_  
Fecha y resultado de linfogammagrafia: \_\_\_\_\_

Fecha de cirugía: \_\_\_\_\_  
Cirugía programada: \_\_\_\_\_  
Tiempo quirúrgico \_\_\_\_\_.  
Motivo de no detección de ganglio centinela: \_\_\_\_\_.  
Resultado histopatológico:

	Total Ganglios	Positivos	Negativos
Linfa. Pélvica			
M. retroperitoneal.			

Ganglios marcados en piel:

	Localización anatómica	Conteo en piel
Ganglio 1		
Ganglio 2		
Ganglio 3		
Ganglio 4		

Conteo background: \_\_\_\_\_

Ganglios centinelas localizados:

	Sitio anatómico	Azul/Caliente	Conteo in vivo	Conteo ex vivo
Ganglio 1				
Ganglio 2				
Ganglio 3				
Ganglio 4				
Ganglio 5				
Ganglio 6				

## ANEXO III

### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMATO DE ACEPTACIÓN PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN.

**Correlación histopatológica entre el ganglio centinela y la linfadenectomía retroperitoneal y pélvica en pacientes con cáncer cervicouterino etapas clínicas iniciales.**

A quien corresponda:

Yo \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el proyecto de investigación titulado "**Correlación histopatológica entre el ganglio centinela y la linfadenectomía retroperitoneal y pélvica en pacientes con cáncer cervicouterino etapas clínicas iniciales**" en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuyos objetivos consistirán en determinar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo negativo de la técnica de detección de ganglio centinela con doble marcaje (radioisótopo y azul patente) en pacientes con cáncer cervicouterino etapas clínicas IA2 a IIA no voluminoso.

Tengo conocimiento que en la serie de estudios similares reportados a nivel mundial no se han presentado complicaciones secundarias a la aplicación del marcador (ya sea radioisótopo o azul patente) o la identificación y resección de los ganglios centinelas; sin embargo, en algunos casos se han descrito algunas complicaciones secundarias a la linfadenectomía o complicaciones transoperatorias. Este tipo de complicaciones son inherentes al procedimiento quirúrgico programado como parte del protocolo de tratamiento del tumor de acuerdo al estadio y, por lo tanto, son independientes de la técnica de detección del ganglio centinela.

Es de mi conocimiento además que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo decida. También de que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_.

Firma \_\_\_\_\_.

Dirección \_\_\_\_\_.

Fecha \_\_\_\_\_.

Testigo 1 \_\_\_\_\_.

Firma \_\_\_\_\_.

Fecha \_\_\_\_\_.

Testigo 1 \_\_\_\_\_.

Firma \_\_\_\_\_.

Fecha \_\_\_\_\_.