

Validación de la técnica de ganglio centinela en cáncer de cuello uterino en el Hospital de la Mujer

Validation of the sentinel lymph node technique in cervical cancer at the Women's Hospital

Validação da técnica do linfonodo sentinela em câncer de colo do útero no Hospital da Mulher

Sebastián Ben¹, María Fernanda Nozar², Diego Greif³, Josefina Tarigo⁴, Valeria Tolosa⁵, Nelson Martínez⁶, Lucía Castelgrande⁷, Gualberto Arribeltz⁸, Benedicta Caserta⁹

Resumen

Introducción: el cáncer de cuello (CC) uterino representa un problema de salud pública. En Uruguay ocupa el tercer lugar en incidencia en mujeres, provocando 133 fallecimientos anuales. La afectación ganglionar es uno de sus principales factores pronósticos y condiciona el tratamiento. El ganglio centinela (GC) en estadios precoces de cáncer cervicouterino es una técnica segura que permite una adecuada estadificación y reduce la morbilidad asociada a la linfadenectomía convencional.

Objetivo: validar la utilización de la técnica de la biopsia GC en estadios precoces de CC como estándar de tratamiento para la detección de metástasis ganglionares en el Hospital de la Mujer.

Material y método: se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, de casos. Se incluyó a 30 usuarias con CC en estadios iniciales, en el período comprendido entre enero de 2018 y noviembre de 2022. La marcación se realizó con tecnecio 99m (99mTc). En el mismo acto quirúrgico se realizó la linfadenectomía pélvica sistemática.

Resultados: se detectó GC de forma bilateral en 29 de 30 pacientes. Con una tasa de detección por región de 98,3%. En cinco pacientes se detectaron GC metastásicos, no encontrando ganglios no centinela positivos. Una de ellas correspondió a una micrometástasis detectada por ultraestadificación. La sensibilidad fue de 100%: IC95% (56,55 -100) con VPN 100% IC95% (86,68 - 100).

Conclusiones: de acuerdo con los resultados arrojados por el estudio, el equipo interdisciplinario del Hospital de la Mujer está en condiciones de utilizar la biopsia de GC de cérvix como estándar de tratamiento en el CC uterino en estadio precoz.

Palabras clave:

Cuello uterino

Cáncer de cuello uterino

Ganglio centinela

Estudio de validación

Validación de técnica diagnóstica

Key words:

Cervix

Cervical cancer

Sentinel lymph node

Validation study

Validation of diagnostic technique

Palavras chave:

Colo do útero

Câncer cervical

Linfonodo sentinela

Estudo de validação

Validação da técnica diagnóstica

1. Prof. Adj. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

2. Prof. Agda. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

3. Prof. Agdo. Clínica Ginecotocológica B. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

4. Prof. Adj. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

5. Asistente Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

6. Ginecólogo. Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital de la Mujer. Montevideo, Uruguay.

7. Residente. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

8. Ex Prof. Agdo. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

9. Prof. Agda. Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. Jefa del Departamento de Anatomía Patológica y Citología. Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi".

Correspondencia: Valeria Tolosa. Correo electrónico: valeriatolosa@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El presente trabajo no cuenta con ninguna fuente de financiación.

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentra disponible.

El artículo fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Recibido: 18/11/23

Aprobado: 25/11/23

Creative Commons - Attribution 4.0 International - CC BY 4.0

Introducción

El cáncer de cuello (CC) uterino representa un problema de salud pública, siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. Posee un impacto mayor en países en vías de desarrollo, evidenciando la distribución desigual de la enfermedad⁽¹⁾. En Uruguay, el CC ocupa en las mujeres el tercer lugar en incidencia y el quinto en mortalidad, con un aproximado de 311 casos nuevos y 133 fallecimientos anuales⁽²⁾.

El tratamiento del CC es guiado por la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), ajustado a medida de la paciente y en forma multidisciplinaria⁽³⁾.

El compromiso ganglionar metastásico es el factor pronóstico más importante en la sobrevida y crucial para determinar un tratamiento adecuado⁽⁴⁻⁶⁾. Si se identifican metástasis ganglionares en la cirugía primaria, la tasa de supervivencia a cinco años decrece de 85% a 50%⁽⁷⁾.

Clásicamente la valoración ganglionar se realizó mediante la linfadenectomía pélvica sistemática. Esta técnica asocia un considerable riesgo de complicaciones: linfedema de miembros inferiores, linfocèle pélvica, lesión vascular y afectación nerviosa^(8,9).

Actualmente la técnica recomendada por guías clínicas internacionales para el abordaje linfático en CC en estadios precoces es el ganglio centinela (GC) con el objetivo de evitar linfadenectomías innecesarias y realizar la detección más adecuada del compromiso ganglionar⁽¹⁰⁾.

La biopsia del GC linfático es un método de diagnóstico que se utiliza para determinar el estado de los ganglios linfáticos locales y regionales de los tumores sólidos al tomar una muestra específica en lugar de realizar una linfadenectomía completa⁽¹¹⁾. Suponiendo una progresión ordenada del flujo linfático, predice el estado de la cadena ganglionar. Si el GC es negativo, el resto de los ganglios linfáticos de la cadena homolateral debe estar libre de enfermedad, y no sería razonable realizar linfadenectomía completa⁽¹²⁾.

Se estima que entre 15% y 20% de las pacientes con CC uterino temprano presentan metástasis en los ganglios linfáticos, lo que significa que más del 80% de las pacientes se sometería a una linfadenectomía pélvica innecesaria^(12,13).

La técnica de GC demostró una sensibilidad de 92% y un valor predictivo negativo de 98,2%, con menor frecuencia de las complicaciones mencionadas^(8,9).

El GC se puede identificar durante la cirugía por linfogammagrafía con tecnecio 99m (99mTc), colorante azul, verde de indocianina (ICG), con posterior examen histopatológico de los ganglios detectados utilizando sección congelada, hematoxilina-eosina (H y E) o ultraestadificación con cortes en serie e inmunohisto-

química (IHQ) utilizando el anticuerpo anticitoqueratina⁽¹³⁾.

Otra de las ventajas del GC es estudiar los ganglios linfáticos con mayor probabilidad de albergar metástasis tumorales. El mapeo del GC permite identificar patrones inesperados de drenaje linfático que, de otro modo, se pasaría por alto por disección estándar, y realizar un examen patológico mejorado (ultraestadificación) que, de otra manera, sería impracticable en una linfadenectomía de rutina, aumentando la tasa de detección de metástasis, incluyendo la identificación de micrometástasis y células tumorales aisladas (ITC)^(8,12,14).

En cuanto a la curva de aprendizaje para optimizar las tasas de detección del GC, Fady Khoury-Collado y colaboradores demostraron que alcanzar un volumen quirúrgico de 30 casos de GC mejora las tasas de detección⁽¹⁵⁾.

El objetivo de este estudio es validar la técnica del GC en CC uterino en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), lugar de referencia nacional en patología ginecológica oncológica.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, de casos en el que se incluyó a usuarias con CC uterino en estadios iniciales, en el período comprendido entre enero de 2018 y noviembre de 2022.

Se planteó obtener 30 casos de GC más linfadenectomía sistemática en todos los casos de GC negativo, con una tasa de falsos negativos menores a 5% y una tasa de detección de más de 90%. Para los casos de GC positivo, no se completa la linfadenectomía pélvica y se reclasifica a la paciente como estadio avanzado para un correcto tratamiento.

La muestra fue de 30 casos, lo cual es considerado estándar de validación de la técnica.

Los criterios de inclusión fueron: usuarias con diagnóstico de CC primario mediante biopsia o cono biopsia, estadio clínico y paraclínico (examen clínico y resonancia nuclear magnética de pelvis) FIGO 2018: IA1 con invasión linfovascular, IA2, IB1, IIA1, que hayan aceptado participar del estudio previa información y firma del consentimiento informado.

Se excluyeron del procedimiento usuarias que hubieran recibido radioterapia o quimioterapia previa; que tuvieran como antecedente quirúrgico una linfadenectomía pélvica; que estuvieran cursando un embarazo, con terreno alérgico documentado; estudios de imagen con adenopatías sospechosas de compromiso metastásico, o que no acordaron participar del estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Las cirugías se realizaron en el Hospital de la Mujer por parte del equipo de ginecología oncológica de la Clínica Ginecotológica A de la Facultad de Medicina

y por la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital de la Mujer.

Los resultados se procesaron de manera anónima en la base de datos de la Clínica Ginecotocológica A y se procesaron con Open EPI.

Técnica

El marcado del GC se realizó con ^{99m}Tc , el día previo a la cirugía, inyectando 1 mCU del reactivo a nivel submucoso, con aguja de 27G, horas 12, 3, 6 y 9, lentamente (figura 1), obteniendo posteriormente imágenes de Spect TC para mejorar la localización de los ganglios calientes previo al procedimiento (figura 2).

En el intraoperatorio la identificación del o los GC se realizó con sonda detectora (Gammprobe), mediante introducción de ésta al campo operatorio, la cual marcó las zonas con mayor contaje radioactivo, permitiendo la identificación de ganglios en vistas a su extracción.

Se resecaron todos aquellos ganglios linfáticos con actividad mayor a 10% del ganglio de mayor marcación. Se resecaron, además, todos los ganglios sospechosos de compromiso clínico.

Una vez extraídos, se verificó la no existencia de actividad sospechosa a nivel del lecho quirúrgico.

Una vez realizado este procedimiento, en todos los casos se realizó linfadenectomía pélvica bilateral sistemática e histerectomía radical de acuerdo a la técnica planteada en cada caso (figura 3).

El procesamiento anatomopatológico fue llevado a cabo en el Laboratorio de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer, con amplia experiencia en el procesamiento de GC de mama, vulva y endometrio.

Se enviaron los GC extraídos en fresco, que fueron procesados de acuerdo a protocolo que incluye la obtención de dos láminas por ganglio teñidas con H y E, previa fijación corta con alcohol al 95% (esquema 1).

Los extendidos citológicos fueron analizados en el estudio intraoperatorio por dos patólogos entrenados.

El diagnóstico intraoperatorio fue informado de acuerdo a los siguientes criterios:

- Extendidos citológicos positivos: en casos en que fuera inequívoca la presencia de células epiteliales atípicas.

- Extendidos citológicos negativos: casos sospechosos y sin evidencias de células epiteliales atípicas.

Los ganglios no centinelas (GNC) se estudiaron en diferido con la misma metodología del estudio diferido del GC.

Para el diagnóstico diferido se utilizó la técnica de ultraestadificación (esquema 1).

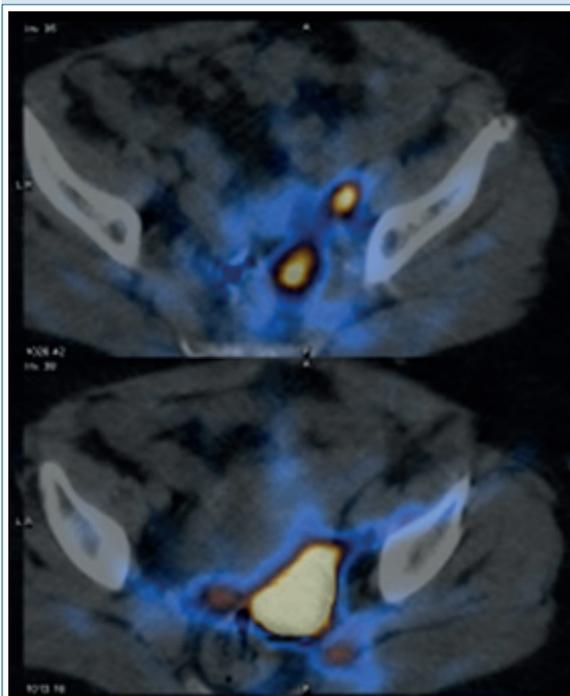
Al momento de corte, se obtuvieron tres láminas en cada nivel, una para tinción de rutina con H y E y dos en láminas silanizadas en blanco (sin teñir) para even-

Figura 1. Sitio de inyección del radio isótopo ^{99m}Tc en el cérvix uterino.



Extraído de National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Guidelines 2018 Cervix cancer.

Figura 2. Imagen de Spect TC obtenida previo al procedimiento.



Se evidencia imagen de SPECT TC posinyección de ^{99m}Tc a nivel del cérvix uterino que muestra GC izquierdo ilíaco interno.

tuales técnicas de IHQ. La IHQ fue realizada en casos de sospecha de micro o submicrometástasis.

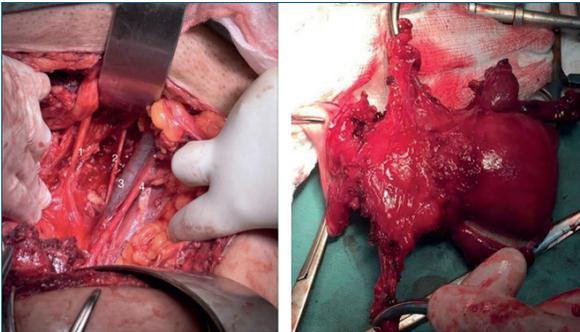
Criterios anatomopatológicos utilizados:

Macrometástasis o metástasis ganglionar: metástasis > 2 mm.

Micrometástasis: depósitos de tumor entre 0,2 y 2 mm.

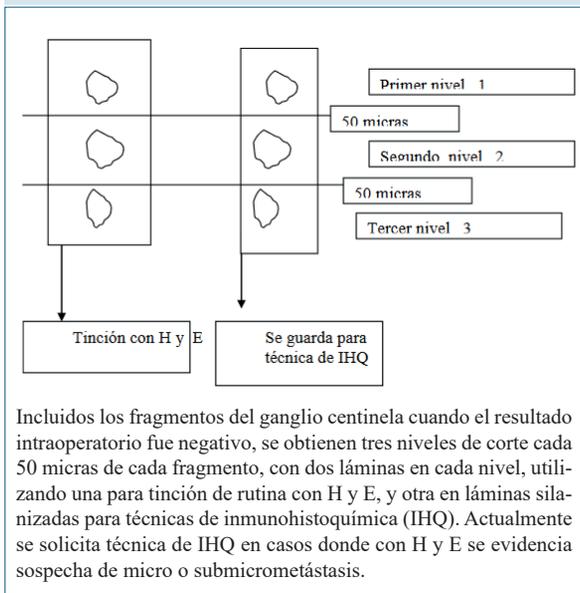
Submicrometástasis (células tumorales aisladas, células en tránsito): células aisladas o en grupos que mi-

Figura 3. Imagen de lecho de disección de linfadenectomía pélvica e histerectomía radical.



A. Imagen de lecho de linfadenectomía pélvica derecha con repere anatómicos. 1. Arteria umbilical obliterada. 2. Arteria iliaca interna. 3. Vena iliaca externa. 4. Arteria iliaca externa.
B. Imagen de histerectomía radical tipo C1.

Esquema 1. Procesamiento anatomopatológico del ganglio centinela, protocolo de estudio diferido. Departamento de Anatomía Patológica y Citología. Hospital de la Mujer “Dra. Paulina Luisi” (elaboración propia).



den menos de 0,2 mm de tamaño.

Falsos positivos: casos donde inicialmente en el estudio intraoperatorio se informó como positivo y en el estudio diferido no se encuentran células comparables a las células neoplásicas del tumor primario de cuello uterino, ya sea con técnicas convencionales o con técnicas de IHQ.

Cambio de estatus: casos donde no se observaron en el estudio intraoperatorio células neoplásicas y sí se encuentran tanto con técnicas convencionales como con técnicas de IHQ en el diferido del GC. También se incluyen casos con presencia de submicrometástasis confirmadas con técnicas de IHQ.

Normas éticas

Se presentó el protocolo de validación del GC, desarrollado por el equipo asistencial de la Clínica Ginecológica A de la Facultad de Medicina y el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer del CHPR, al Comité de Ética hospitalario recibiendo la aprobación correspondiente.

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado previo al procedimiento.

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes en el estudio. En la tabla 1 se muestra la caracterización de la población. Las edades de las pacientes incluidas oscilaron entre 25 y 59 años, con una media de 40 años. Dos pacientes fueron nuligestas y 28 presentaron uno o más partos. Dos pacientes presentaban como cofactor inmunosupresión por VIH. El tabaquismo activo o en abstinencia no estaba registrado en el 40% de los casos, lo que corresponde a 12 pacientes. De las que sí contamos con datos, el 77,7% era tabaquista.

En cuanto al tipo histológico, 93% se trató de carcinoma escamoso y el 7% de adenocarcinoma. Se constató un tamaño tumoral entre 0 y 20 mm para 20 pacientes y entre 20 y 40 mm para 10 pacientes.

Mapeo de nodos linfáticos

Las 30 pacientes recibieron inyección del radiotrazador ^{99m}Tc, según protocolo mencionado, obteniendo imágenes preoperatorias de SPECT TC (figura 2) y se les realizó biopsia de todos los GC detectados en el intraoperatorio.

Tasa de detección de ganglio linfático

Los hallazgos ganglionares se muestran en la tabla 2. El porcentaje de detección por región fue de 98,3%, con una media de dos GC resecados por región. En cuanto a los GNC se resecó una media de 5 GNC a derecha (máximo 14, mínima 1), y de 3 GNC a izquierda (máximo 8, mínima 1).

En cuanto a la performance diagnóstica de GC, los resultados se muestran en la tabla 3. De las 30 pacientes incluidas en el estudio, en 29 de ellas la detección fue bilateral, en una no se logró marcación a derecha, por lo cual se realizó la linfadenectomía como estaba previsto. La tasa de detección por paciente fue de 96,6% y por hemipelvis de 98,3%.

Fueron encontradas metástasis ganglionares en siete GC de cinco pacientes.

De los GC metastásicos, seis fueron macrometástasis, y uno correspondió a una micrometástasis a izquierda, habiendo un cambio de estatus vinculado a la micrometástasis detectada por ultraestadificación.

En los especímenes de linfadenectomía pélvica se

Tabla 1. Caracterización de la población de estudio (elaboración propia).

Variable	N
Edad (años)	Media 40 años (mín. 25 máx. 59)
Paridad	
Nuligesta	2
0-2	15
3 o +	13
Inmunodepresión/VIH	
Sí	2
No	27
s/d	1
Tabaquismo	
Sí	14
No	4
s/d	12
Cono quirúrgico previo	
Sí	15 (50%)
No	13
s/d	2
Tipo histológico	
Carcinoma escamoso	28 (93%)
Adenocarcinoma	2
Estadio FIGO prequirúrgico 2018	
IA1	3
IA2	2
IB1	25
Tamaño tumoral	
0-20 mm	20
20-40 mm	10

Tabla 2. Hallazgos ganglionares en la población estudiada (elaboración propia).

Pacientes	N = 30
Regiones detectadas	59/60
Nº de GC resecaos	121
Derechos	51
Izquierdos	70
Nº de GNC resecaos	276
Derechos	167
Izquierdos	109
Pacientes con al menos un GC detectado	30
Derecho	29
Izquierdo	30
Pacientes con detección bilateral de GC	29

identificaron 276 GNC. Ninguno de los GNC fue positivo, por lo que la tasa de falso negativo fue 0%.

No hubo complicaciones intraoperatorias severas.

El conjunto de datos que soportan estos resultados no se encuentra disponible.

Discusión

En ginecología oncológica se intenta lograr tratamientos más efectivos con menores efectos adversos, evi-

tando sobretratamiento, como es el caso del GC en CC.

En 1977, Cabanas describió la utilidad fisiológica del GC en pacientes con cáncer de pene, aportando que era el primer relevo linfático con mayor probabilidad de albergar metástasis, pudiendo ser el único ganglio involucrado^(16,17).

En este estudio se retoma el trabajo de validación en la técnica de GC iniciada en el año 2002 por investigadores uruguayos, ajustando los criterios de selección de pacientes según la evidencia actual⁽¹⁸⁾.

Se comprueba la viabilidad y utilidad diagnóstica del uso de la técnica de detección de GC con 99mTc en el CC uterino en estadio precoz.

La sensibilidad de la técnica de GC utilizando el radiotrazador 99mTc en nuestro estudio fue de 100% y el VPN fue de 100%. A nivel internacional se recomienda la utilización de 99mTc o verde de indocianina para la detección, siendo estos lo que logran mayor marcación. El azul patente puede ser utilizado de manera adicional al 99mTc, pero utilizándolo como único marcador es el de menor rendimiento. Las tasas de detección de GC arrojadas por nuestros resultados son similares a las reportadas en el estudio multicéntrico SENTICOL, uno de los estudios más grandes realizados hasta la fecha, que reportó una sensibilidad por paciente de 92,0% y un VPN de 98,2%, utilizando doble marcación⁽¹¹⁾.

En nuestro trabajo los niveles de detección fueron altos, con una tasa de detección de 98,33% por región, con una tasa de detección bilateral de 96,66%.

Si lo comparamos con hallazgos de otros centros, como los que reportan G. Salvo y colaboradores⁽¹⁹⁾, en el que la sensibilidad de la técnica de GC, luego de la marcación con 99mTc o azul patente, o ambos, fue de 96,4% (IC95% 79,8% - 99,8%) y VPN de 99,3% (IC95% 95,6% - 100%), con tasa de falsos negativos de 3,6%, los hallazgos son similares, por lo que planteamos que la marcación con 99mTc es altamente efectiva y adecuada para realizarse en nuestro centro.

No encontramos falsos negativos en este estudio, lo que es un punto clave en la seguridad de la técnica, es decir, ningún GNC fue positivo con el GC negativo. El estudio de Arribeltz y colaboradores presentó una tasa de falsos negativos elevada de 16%⁽¹⁸⁾. Es de destacar que los criterios de inclusión del estudio eran diferentes a los utilizados actualmente, siendo un factor determinante el tamaño tumoral.

El tamaño tumoral mayor a 4 cm y el compromiso imagenológico ganglionar son factores que aumentan los falsos negativos y son considerados actualmente criterios de exclusión.

Destacamos de nuestros hallazgos que uno de los GC positivos fue una micrometástasis detectada por ultraestadificación, lo cual provocó un cambio de estatus. Se trató de una paciente de 44 años portadora de un

Tabla 3. Performance diagnóstica de la técnica de GC con linfogammagrafía con 99mTc en pacientes con cáncer de cuello en estadio precoz (elaboración propia).

Diagnóstico de ganglios metastásicos	Linfadenectomía por paciente (GC+GNC)		
	Positivo	Negativo	Total
GC por paciente			
Positivo	5	0	5
Negativo	0	25	25
Total	5	25	30

Resultados obtenidos utilizando como método estadístico puntos de Wilson.
 Sensibilidad: 100% IC95% (56,55 - 100)
 Especificidad: 100% IC95% (86,68 - 100)
 Valor predictivo positivo: 100% IC95% (56,55 - 100)
 Valor predictivo negativo: 100% IC95% (86,68 - 100)
 Precisión de diagnóstico: 100% IC95% (88,65 - 100)

carcinoma escamoso de 25 mm que presentaba invasión del espacio linfovascular, estadio final FIGO 2018 IB2. Esta micrometástasis se detectó por ultraestadificación, pudiendo haber pasado por alto con técnicas convencionales, lo cual evidencia que la biopsia de GC aumenta la sensibilidad de la detección de metástasis ganglionares en estadios iniciales del CC.

Si comparamos la técnica de GC con la linfadenectomía convencional, es importante destacar que ésta es un procedimiento que aumenta el tiempo quirúrgico, es costoso, y está asociado a complicaciones que incluyen lesión vascular y nerviosa, quiste linfático, linfedema de las extremidades inferiores y fuga linfática⁽¹³⁾, con las consiguientes repercusiones en la rehabilitación y calidad de vida de las sobrevivientes.

GK Lenox y colaboradores analizaron la tasa de supervivencia libre de enfermedad, comparando biopsia de GC negativa y linfadenectomía pélvica negativa en pacientes con CC en estadio precoz. Realizaron un estudio prospectivo en el que se siguieron 1.188 pacientes por 31 años, de las cuales a 1.078 se les realizó linfadenectomía convencional y a 110 se les realizó biopsia selectiva de GC. Sus resultados demuestran que la biopsia negativa de GC no está asociada a una diferencia en la tasa de supervivencia libre de enfermedad cuando se compara con la linfadenectomía pélvica negativa en pacientes con CC en estadio precoz⁽²⁰⁾.

El estudio multicéntrico aleatorizado SENTICOL 2 comparó el efecto de la biopsia del GC con el de la biopsia de GC + linfadenectomía pélvica (PLND), determinando la morbilidad linfática posoperatoria en los dos grupos. La supervivencia libre de enfermedad después de cuatro años para el grupo biopsia GC y el grupo biopsia GC + PLND fue 89,51% y 93,1% ($p = 0,53$), similar en ambos grupos. El único factor estadístico asociado a recurrencia en el análisis univariante fue la radioterapia adyuvante. Ningún otro factor fue significativo en los análisis univariados o multivariados. Las

tasas de supervivencia global después de cuatro años en los grupos biopsia de GC y biopsia de GC + PLND fueron 95,2% y 96% ($p = 0,97$). Este estudio aleatorizado confirmó los resultados de SENTICOL 1 y respalda la técnica del GC como una técnica segura para su uso en pacientes con CC uterino en etapa temprana tratadas exclusivamente con biopsia de GC^(21,22). Evitar linfadenectomías innecesarias podría mejorar la calidad de vida en estas pacientes.

Analizando los factores que probablemente influyeron en nuestros buenos resultados, destacamos la experiencia del equipo quirúrgico en biopsia de GC, que se desarrolla en el CHPR en cáncer de mama y cáncer de vulva, habiendo previamente validado estas dos técnicas, y la amplia experiencia del laboratorio de Anatomía Patológica y Citología en el procesamiento de las muestras⁽²³⁾.

A partir de esta etapa de validación, la técnica de GC en CC se transforma en el estándar de tratamiento para el abordaje linfático en el Hospital de la Mujer, siendo el primer centro validado en Uruguay.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos, la biopsia de GC en estadios precoces de cáncer cervicouterino es una técnica segura y efectiva, y el equipo interdisciplinario del Hospital de la Mujer está en condiciones de utilizar la biopsia de GC de cuello uterino como estándar de tratamiento.

Abstract

Introduction: Cervical cancer (CC) is a public health problem. In Uruguay, it ranks third in incidence in women, causing 133 deaths annually. Lymph node involvement is one of its main prognostic factors and determines treatment. The sentinel lymph node (SLN) in early stages of cervical cancer is a safe technique that allows for adequate staging and reduces morbidity associated with conventional lymphadenectomy.

Objective: To validate the use of the SLN biopsy technique in early stages of CC as the standard treatment for detecting lymph node metastases at the Women's Hospital.

Method: A prospective, longitudinal case study was conducted. Thirty patients with early-stage cervical cancer between January 2018 and November 2022 were included in the study. The marking was done with Tc99. Systematic pelvic lymphadenectomy was performed in the same surgical procedure.

Results: Sentinel lymph nodes were detected bilaterally in 29 out of 30 patients. With a detection rate per region of 98.3%, metastatic SLNs were detected in 5 patients, with no positive non-sentinel nodes found.

One of them corresponded to a micrometastasis detected by ultra-staging. Sensitivity was 100% (95% CI 56.55,100) with a negative predictive value of 100% (95% CI 86.68, 100).

Conclusions: According to the results of the study, the interdisciplinary team at the Women's Hospital is in a position to use cervical SLN biopsy as the standard treatment for early-stage cervical cancer.

Resumo

Introdução: O câncer do colo do útero (CCU) representa um problema de saúde pública. No Uruguai, ocupa o terceiro lugar em incidência em mulheres, causando 133 mortes por ano. O acometimento dos linfonodos é um dos principais fatores prognósticos e condiciona o tratamento. O linfonodo sentinela (LS) em estágios iniciais do câncer do colo do útero é uma técnica segura que permite o estadiamento adequado e reduz a morbidade associada à linfadenectomia convencional.

Objetivo: Validar o uso da técnica de biópsia por LS em estágios iniciais do CCU como tratamento padrão para a detecção de metástases linfonodais no Hospital da Mulher.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo de caso prospectivo e longitudinal. Trinta usuárias com LS em estágio inicial foram incluídas no período de janeiro de 2018 a novembro de 2022. A marcação foi realizada com Tc99. A linfadenectomia pélvica sistemática foi realizada no mesmo ato cirúrgico.

Resultados: O LS foi detectado bilateralmente em 29 das 30 usuárias, com uma taxa de detecção por região de 98,3%. Em 5 pacientes foram detectados LS metastáticos e não foram encontrados nódulos não-sentinela positivos. 1 deles correspondia a uma micrometástase detectada por ultrassonografia. A sensibilidade foi de 100% CI 95% (56,55,100) com NPV 100% CI 95% (86,68, 100).

Conclusões: Com base nos resultados do estudo, a equipe interdisciplinar do Hospital da Mulher está em condições de usar a biópsia de LS cervical como padrão de tratamento no câncer cervical em estágio inicial.

Bibliografía

1. The International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/> [Consulta: 4 julio 2023].
2. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cancer. CHLCC, mayo 2002. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/SITUACION-EPIDEMIOLOGICA-DEL-URUGUAY-EN-RELACION-AL-CANCER-uc311>. [Consulta: 2 julio 2023].
3. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of

the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(1):129-35. doi: 10.1002/ijgo.12749.

4. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(1):64-84. doi: 10.6004/jnccn.2019.0001.
5. Ramirez PT. ESGO/ESTRO/ESP updated guidelines in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(5):667-8. doi: 10.1136/ijgc-2023-004523.
6. Holman LL, Levenback CF, Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(4):540-5. doi: 10.1016/j.jmig.2013.12.095.
7. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Durst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(18):2943-51. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8933.
8. Conte M, Panici PB, Guariglia L, Scambia G, Greggi S, Mancuso S. Pelvic lymphocele following radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: incidence rate and percutaneous management. *Obstet Gynecol* 1990; 76(2):268-71.
9. Togami S, Kubo R, Kawamura T, Yanazume S, Kamio M, Kobayashi H. Comparison of lymphatic complications between sentinel node navigation surgery and pelvic lymphadenectomy in patients with cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(5):543-7. doi: 10.1093/jjco/hyaa001.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer, Version 1.2024. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426> [Consulta: 12 abril 2023].
11. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the senticol study. *J Clin Oncol* 2011; 29(13):1686-91. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0432.
12. Cea García J, de la Riva Pérez PA, Rodríguez Jiménez I, Márquez Maraver F, Polo Velasco A, Jiménez Gallardo J, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de cérvix: experiencia en fase de validación. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018; 37(6):359-65. doi: 10.1016/j.remnm.2018.04.003.
13. Zhang X, Bao B, Wang S, Yi M, Jiang L, Fang X. Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: a meta-analysis. *Cancer Med* 2021; 10(8):2590-600. doi: 10.1002/cam4.3645.
14. O'Byrne JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000; 79(2):238-43. doi: 10.1006/gyno.2000.5930.
15. Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol* 2009; 115(3):453-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.08.026.
16. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39(2):456-66. doi: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cncr2820390214>3.0.co;2-i.

17. Morales PE, Navarro BC, Monsalve LE. Historia del ganglio centinela. RFM 2007; 30(1):100-2. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692007000100016&lng=es [Consulta: 3 setiembre 2023].
18. Arribelz G, Ben M, Dabezies L, de Freitas M de L, Regules E, Caserta B, et al. Investigación del nodo centinela en cáncer de cuello uterino. Gran premio nacional de medicina, Uruguay. Montevideo, 2002.
19. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2017; 145(1):96-101. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.005.
20. Lennox GK, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? Gynecol Oncol 2017; 144(1):16-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.33.
21. Favre G, Guani B, Balaya V, Magaud L, Lecuru F, Mathevet P. Sentinel lymph-node biopsy in early-stage cervical cancer: the 4-year follow-up results of the senticol 2 trial. Front Oncol 2021; 17:10:621518. doi: 10.3389/fonc.2020.621518.
22. Zanagnolo V, Zahl Eriksson AG, Hudson E, Ferron G, Plante M. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. Int J Gynecol Cancer 2019; 29(4):829-34. doi: 10.1136/ijgc-2019-000332.
23. Ben S, Greif D, Nozar MF, Arribelz G, Caserta B. Validación de la técnica de Ganglio Centinela en cáncer de vulva en el Hospital de la Mujer. Arch Ginecol Obstet 2022; 60(2): 93-150. doi: 10.54638/60.2.1.

Contribución de autores

Sebastián Ben: investigador responsable, concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

María Fernanda Nozar: diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, revisión crítica.

Diego Greif: diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.

Josefina Tarigo: ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Valeria Tolosa: ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Nelson Martínez: diseño, ejecución, interpretación de los resultados.

Lucía Castelgrande: interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Gualberto Arribelz: diseño, ejecución, análisis.

Benedicta Caserta: diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.

ORCID

Sebastián Ben: 0000-0001-7664-4687

María Fernanda Nozar: 0000-0003-2820-2141

Diego Greif: 0000-0003-1332-4314

Josefina Tarigo: 0000-0003-0440-0581

Valeria Tolosa: 0009-0005-3684-0321

Nelson Martínez: 0009-0003-1742-0247

Lucía Castelgrande: 0009-0008-8352-4921

Gualberto Arribelz: 0000-0002-5427-6788

Benedicta Caserta: 0000-0001-7901-9692