

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CÁNCER GINECOLÓGICO Y GANGLIO CENTINELA:
PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE
GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER TEMPRANO DE ENDOMETRIO, CÉRVIX Y
VULVA EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL
CALDERÓN GUARDIA

Tesis sometida a la consideración de la Comisión de Estudios de Posgrado de
Especialidades Médicas para optar al título de Especialista en Ginecología Oncológica.

ADRIANA VANESSA VALLEJOS PEÑA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

2020

Agradecimiento

Agradezco a Dios por protegerme siempre, por darme las fuerzas para superar cada
obstáculo y dificultades.

A mis padres por el eterno apoyo, amor y comprensión.

A mis maestros y compañeros por su apoyo, enseñanzas, palabras de aliento,
paciencia y cariño.

"Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica como requisito para optar al grado y título de Especialidad en Ginecología Oncológica"



Dr. Jorge Navarro Cruz

Asesor




Dra. Lucrecia Araya Fallas

Lectora



Dra. Aleida Velásquez Calderón

Lectora



Dr. Manuel Araya Vargas

Director de Tesis/ Coordinador Programa de Posgrado en Ginecología Oncológica



Dra. Adriana Vanessa Vallejos Peña

Candidata

TABLA DE CONTENIDOS

Agradecimientos.....	2
Lista de figuras.....	9
Lista de cuadros.....	10
Lista de abreviaturas.....	11
Capítulo I: Introducción.....	12
1. Introducción.....	12
1.1 Planteamiento del problema.....	13
1.2 Hipótesis.....	16
1.3 Objetivos.....	16
1.3.1 Objetivo General.....	16
1.3.2 Objetivo Específico.....	17
1.4 Justificación.....	17
Capítulo II: Marco Referencial.....	19
2. Cáncer de endometrio.....	20
2.1 Generalidades.....	20
2.1.1 Epidemiología.....	20
2.1.2 Etiología y Factores de Riesgo.....	20
2.1.3 Histopatología.....	24
2.1.4 Estadiaje.....	25
2.2 Manejo del Cáncer endometrial.....	26

2.2.1	Importancia de conocer el estatus ganglionar.....	27
2.2.2	Valoración del Estatus Ganglionar.....	28
2.2.3	Alternativas a la Linfadenectomía Pélvica Bilateral.....	30
2.2.3.1	Uso de imágenes.....	30
2.2.3.2	Protocolo de Biopsia Transquirúrgica.....	31
2.2.3.3	Ganglio Centinela.....	32
2.3	Ganglio Centinela en cáncer Endometrial.....	32
2.3.1	validación de la técnica.....	32
2.3.2	Técnica y Marcaje del Ganglio Centinela.....	33
2.3.2.1	Sitio de inyección.....	34
2.3.2.2	Trazador.....	35
2.3.2.3	Ultraestadiaje.....	37
2.3.3	Protocolización de la técnica.....	37
2.3.4	Valoración Nodal Para Aórtica.....	38
2.3.5	Ganglio Centinela en Histologías de Alto Riesgo.....	39
2.3.6	Limitantes y Dificultades de la técnica.....	39
3.	Cáncer de Cérvix.....	41
3.1	Generalidades.....	41
3.1.1	Epidemiología.....	41
3.1.2	Etiología y Factores de Riesgo.....	43
3.1.3	Subtipos histológicos.....	44
3.2	Estadificación del Cáncer Cervical.....	44
3.2.1	Estadiaje.....	44

3.2.2	Importancia de conocer el estatus ganglionar.....	46
3.2.3	Valoración Clínica/radiológica del estatus ganglionar.....	47
3.2.3.1	Situaciones a considerar.....	50
3.3	Valoración Quirúrgica del estatus ganglionar.....	51
3.3.1	Linfadenectomía Pélvica y Para Aórtica.....	51
3.3.2	Valoración quirúrgica del estatus ganglionar con ganglio Centinela.....	52
3.3.3	Valoración Histopatológica del Ganglio centinela.....	55
3.3.4	Protocolización de la técnica de Ganglio Centinela.....	56
3.3.5	Limitantes y dificultades de la técnica.....	57
3.3.6	Valoración quirúrgica del estatus ganglionar: compromiso paraaórtico.....	59
3.4	Rol de la cirugía Mínimamente Invasiva.....	61
4.	Cáncer de Vulva.....	66
4.1	Generalidades.....	66
4.1.1	Epidemiología.....	67
4.1.2	Etiología y Factores de Riesgo.....	67
4.1.3	Subtipos histológicos.....	69
4.1.4	Estadaje del cáncer vulvar.....	70
4.2	Manejo del cáncer Vulvar.....	72
4.2.1	Abordaje de la lesión tumoral primaria.....	73
4.2.2	Valoración del compromiso nodal.....	74
4.2.2.1	Importancia de conocer el estatus nodal.....	74

4.2.2.2 Principios del compromiso nodal.....	75
4.2.2.3 Predictores del compromiso nodal.....	76
4.2.2.4 Métodos de Valoración del compromiso nodal.....	76
4.3 Ganglio Centinela en Cáncer Vulvar.....	78
4.3.1 Validación de la técnica.....	79
4.3.2 Factores asociados a tasa de falsos negativos.....	81
4.3.2.1 Valoración Histopatológica del Ganglio Centinela..	81
4.3.2.2 Tamaño tumoral.....	82
4.3.2.3 Localización del tumor.....	82
4.3.2.4 Experiencia del cirujano.....	83
4.3.2.5 Trazador utilizado para el marcaje.....	83
4.3.3 Protocolización de la técnica e incorporación a guías de manejo...	83
4.3.4 Limitantes y dificultades de la técnica.....	84
Capitulo III: Metodología.....	85
5. Materiales y Métodos.....	86
5.1 Diseño del estudio.....	86
5.2 Población.....	86
5.2.1 Cáncer Endometrial.....	86
5.2.2 Cáncer Cervical.....	87
5.2.3 Cáncer de Vulva.....	88
5.3 Protocolo del Estudio.....	89
5.3.1 Cáncer Endometrial.....	89
5.3.2 Cáncer Cervical.....	91

5.3.3 Cáncer de Vulva.....	92
5.4 Variables del Estudio a recolectar.....	94
5.5 Análisis Estadístico.....	95
Capítulo IV: Conclusiones.....	96
Capítulo V: Referencias Bibliográficas.....	101
Anexos.....	114
Anexo 1: Sitios de inyección del trazador más frecuentes en cáncer endometrial y Cervical.....	114
Anexo 2: Herramienta de recolección de datos.....	115

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Cáncer de endometrio: porcentaje de casos nuevos según grupo etario.....	21
FIGURA 2: Cáncer de endometrio: sobrevida a 5 años según estadio de diagnóstico.....	21
FIGURA 3: Cáncer de cérvix: sobrevida a 5 años según el estadio clínico al diagnóstico.....	42
FIGURA 4: Incidencia y Mortalidad por cáncer cervical en Costa Rica años 2000-2012.....	43
FIGURA 5: Cáncer de Vulva: sobrevida a 5 años según estadio al Diagnóstico.....	66.
FIGURA 6: Cáncer de Vulva: casos nuevos según grupo etario.....	67

LISTA DE CUADROS

CUADRO 1: Clasificación FIGO para Cáncer Endometrial 2009.....	26
CUADRO 2 : Estadiaje FIGO para Cáncer Cervical 2018.....	46
CUADRO 3: Estadiaje FIGO para cáncer de vulva 2009.....	71
CUADRO 4: Estatus nodal en pacientes con tumores de vulva T1 en relación con profundidad de la invasión.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

NCCN: Comprehensive Cancer Network

GC: Ganglio Centinela

HTA: Histerectomía

SOB: Salpingooforectomía Bilateral

LPB: Linfadenectomía Pélvica bilateral

TAC: tomografía axial computarizada

RM: Resonancia Magnética

VPN: Valor Predictivo Negativo



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Adriana Vallejos Peña, con cédula de identidad 503480751, en mi condición de autor del TFG titulado Cáncer Ginecológico y Ganglio Centinela: Propuesta de Protocolo para la Validación de la técnica de Ganglio Centinela

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO * []

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Adriana Vanessa Vallejos Peña

Número de Carné: A35387 Número de cédula: 503480751

Correo Electrónico: dravallejosp@gmail.com

Fecha: 03 agosto 2020 Número de teléfono: 88239511

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Manuel Araya Vargas

[Handwritten signature]

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer es un problema de salud pública importante a nivel mundial y en general, representa para la mayoría de los países la segunda causa de muerte. En Estados Unidos, según el censo de cáncer del año 2019 casi dos millones de personas fueron diagnosticadas con algún tipo de cáncer, de estos 380.270 corresponden a cáncer ginecológico (22% del total) lo que representa el 18% del total de muertes por causa oncológica (incluyendo el cáncer de mama). (1)

En nuestro país, según el Registro Nacional de Tumores para el año 2012, cuatro de los 10 cáncer más frecuentes en nuestra población eran ginecológicos: cáncer de mama en segundo lugar (incidencia de 42,25 por 100.000 mujeres), cáncer de cérvix en tercer lugar con una incidencia de 26,43 por 100.000 mujeres, cáncer de cuerpo uterino en séptimo lugar con 8,54 casos por 100.000 y el cáncer de ovario en noveno lugar con 3,88 casos por cada cien mil habitantes. Las tasas de mortalidad por problemas oncológicos ginecológicos siguen la misma tendencia ya que mama ocupa el primer puesto, cérvix el cuarto y ovario el décimo. (2)

Desde el punto de vista de manejo del cáncer ginecológico podemos decir que en general todos siguen la misma línea de abordaje una vez hecho el diagnóstico: mediante clínica y estudios radiológicos o de imágenes se determina el grado de extensión de la enfermedad para definir si se trata de un estadio temprano o avanzado (localmente o a distancia) y así poder definir el manejo. Para los 3 tumores que nos atañen (endometrio, cérvix y vulva) se realizará un abordaje quirúrgico primario cuando se encuentre en un estadio aparentemente temprano.

Para el manejo quirúrgico de estos cáncer ginecológicos es muy importante la valoración nodal ya que no solo es un elemento base para la determinación del estadio sino que es además uno de los principales factores pronósticos y de recurrencia a tomar en cuenta

para el resultado oncológico de las pacientes y así para la indicación del tratamiento adyuvante, también define en muchos casos la extensión de la cirugía (por ejemplo la realización de linfadenectomía paraaórtica en caso de sospecha de compromiso ganglionar o suspensión de un Histerectomía Radical en caso de ganglios pélvicos positivos por metástasis).

Dada la importancia de conocer el estatus nodal (pélvico, paraaórtico o inguinal según sea el caso) se ha realizado tradicionalmente una disección nodal exhaustiva; el problema de esta cirugía es la alta tasa de complicaciones tanto a corto como largo plazo. Se ha documentado un riesgo mayor de lesiones vasculares y nerviosas durante la realización de las linfadenectomías, mayor sangrado, íleo e infección, la incidencia de eventos tromboembólicos es mayor y genera un mayor tiempo quirúrgico y de estancia hospitalaria. (4) A largo plazo el linfedema y el linfocele son los que generan más complicaciones a la paciente.

El linfedema es una condición crónica y compleja que genera importante discomfort, dolor, morbilidad y una carga financiera para la paciente y los sistemas de salud; hasta un 51% de las pacientes que lo sufren reportan afección de su calidad de vida y también depresión, ansiedad y una imagen corporal negativa. Se define como el incremento unilateral de al menos un 5% en el volumen de una pierna y es el resultado del acúmulo de líquido intersticial que genera edema del tejido blando, inflamación crónica, fibrosis tisular reactiva y depósitos anormales de tejido adiposo. En general se reportan tasas de linfedema asociado a los procedimientos oncológicos ginecológicos hasta en un 25% de los casos, sin embargo lo encontramos en hasta un 70% de los pacientes con otros factores de riesgo. Varias condiciones encontradas frecuentemente en este grupo de mujeres vuelven más frecuente este problema: los altos índices de masa corporal (casi un 10% de las pacientes que serán operadas por cáncer de endometrio tienen linfedema prequirúrgico), la adyuvancia con radioterapia (que incrementa el riesgo hasta un 34%), las resecciones nodales más agresivas (existe una relación directa entre linfedema y número de ganglios removidos), la linfadenectomía paraaórtica, las metástasis ganglionares y la resección de los ganglios más distales en pelvis (alrededor de Vena Circunfleja) que incrementa el riesgo en hasta 3 veces. (4,5) El linfocele por otro lado

genera menos problemas a las pacientes dado que en la gran mayoría de los casos es asintomático (descubierto casualmente durante los controles de seguimiento) y tiene una menor incidencia (está reportado en la literatura hasta en un 38% de los casos). (3)

Tomando en cuenta la alta morbilidad asociada a la linfadenectomía, se han probado distintos métodos y variantes para intentar disminuir los riesgos: durante la linfadenectomía inguinal se evita la vena safena (disminuye el riesgo de linfedema de 38% a 11%), se probó con distintas versiones de la técnica de linfadenectomía (pero comprometiendo el resultado oncológico), se usó colgajos de omento y microcirugía en el mismo tiempo quirúrgico y se han hecho estudios clínicos con diferentes dispositivos y máquinas durante la cirugía que no han dado frutos. Actualmente la única técnica que ha demostrado disminuir el riesgo de linfedema y linfocele es la aplicación de Ganglio Centinela (GC) para la valoración nodal. En cáncer de cérvix la incorporación de GC disminuyó la incidencia de linfedema de un 42% a un 8,5%, en cáncer de vulva de 25% a 1,9% y en cáncer endometrial de un 18,1% a 1,3%. (5)

El Ganglio Centinela fue descrito por primera vez en 1960 en un caso de carcinoma de glándula paratiroides y posteriormente en los años 70s por el Dr Cabanas en pacientes con cáncer de pene. El concepto del GC está basado la teoría de Herbertsnow y William Halsted de 1890 que habían hipotetizado que el cáncer se dispersa de una manera ordenada primero a ganglios regionales y después a sitios distantes siendo así que el primer ganglio al que drena la linfa desde un tumor es denominado “centinela” y éste es representativo del estatus del resto de ganglios (en caso de estar negativo se asume que el resto de los ganglios de la cadena linfática no están involucrados y se evita la linfadenectomía completa). Para su realización se requiere la inyección de un trazador en la proximidad del tumor que viajará a través de los linfáticos y permitirá la identificación durante la cirugía. La técnica fue ampliamente investigada en el manejo del melanoma cutáneo y posteriormente en cáncer de mama y vulva. (6,7,8)

Múltiples investigaciones han demostrado la certeza diagnóstica y seguridad oncológica de la prueba en cáncer de endometrio, cérvix y vulva debidamente escogidos, siendo que inclusive su uso es recomendado por las guías de manejo americanas y europeas.

1.2 Hipótesis

- Los cánceres ginecológicos estudiados (cérvix, endometrio y vulva) son detectados la mayoría de las veces en estadios tempranos.
- Las mujeres diagnosticadas con cáncer ginecológico en nuestro servicio comparten características epidemiológicas con las de la literatura.
- La incidencia de compromiso ganglionar en los cánceres estudiados es muy baja en caso de diagnósticos tempranos.
- La técnica del Ganglio Centinela en cáncer ginecológico es un método válido y seguro para la valoración del estatus ganglionar con un valor predictivo negativo mayor al 96%.
- El uso dual de trazadores para marcaje del ganglio centinela genera las mejores tasas de detección y es el método ideal particularmente al inicio de la curva de aprendizaje.
- En el estudio prequirúrgico de los cánceres ginecológicos, la tomografía axial computarizada es un método adecuado para determinación de metástasis a distancia y compromiso nodal y es suficiente para orientar el abordaje quirúrgico.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Validar la propuesta de protocolo de la técnica de Ganglio Centinela en cáncer endometrial, vulvar y cervical temprano en el servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia.

1.3.2 Objetivos Específicos

Para cada cáncer ginecológico (endometrial, cervical y vulvar):

- Describir las variables epidemiológicas de las pacientes con cáncer ginecológico sometidas a cirugía en el servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia.
- Describir los sitios usuales de detección de los ganglios centinelas: pélvicos, paraaórticos o inguinales según corresponda.
- Reportar la tasa de detección de la técnica utilizando ambos trazadores y notar las diferencias percibidas entre ellas (centinelas detectados solo con azul, solo con Tecnecio, ambos o Verde Indocianina).
- Estimar la tasa de detección, sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y tasas de falsos negativos de la técnica.
- Determinar la sensibilidad de la Tomografía Axial Computarizada para enfermedad nodal y a distancia.
- Documentar la incidencia de metástasis paraaórticas en cáncer endometrial y cervical
- Crear la primera base de datos oncológica del servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia.

1.4 Justificación

El cáncer y sus complicaciones generan una importante carga social y económica para los sistemas de salud. Los cánceres ginecológicos representan aproximadamente un 20% del total de casos que se presenta por año en mujeres y en nuestro país sigue generando muchas muertes cada año.

El diagnóstico temprano de los tumores permite tener una mejor sobrevida, pero al mismo tiempo permite hacer uso de técnicas nuevas que generan un impacto positivo en el proceso de recuperación de las pacientes. El linfedema y el linfocele son las principales complicaciones crónicas de las linfadenectomías lo cual le genera a la mujer que lo sufre un importante deterioro de su calidad de vida. El uso de Ganglio Centinela como método de valoración del estatus ganglionar permite disminuir significativamente la tasa de presentación de estas complicaciones sin comprometer el resultado oncológico.

El objetivo de este protocolo es validar el procedimiento en nuestra población y con nuestras condiciones para así poder realizarlo rutinariamente en sustitución de la linfadenectomía (como se hace actualmente). Estudios previos han demostrado que antes de implementar la técnica del GC como estándar se debe comprobar: que nuestra población sigue el perfil de las pacientes en que se validó la técnica, que obtenemos un adecuado resultado oncológico (alta sensibilidad y Valor Predictivo Negativo), que los trazadores que tenemos a nuestra disposición son adecuados y que todos los cirujanos completen su curva de entrenamiento ya que se ha demostrado que es uno de los determinantes de éxito de la técnica.

CACPITULO II: MARCO REFERENCIAL

2. Cáncer de Endometrio

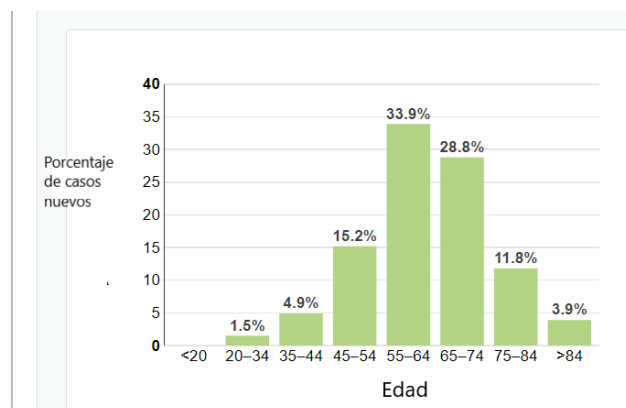
2.1 Generalidades.

2.1.1 Epidemiología

El cáncer de endometrio es el quinto cáncer más frecuente en mujeres a nivel global y representa la principal malignidad del tracto genital femenino. Durante el 2015 un total de 727. 200 mujeres convivieron con este diagnóstico en Estados Unidos; se estima que durante el 2018 aproximadamente 65. 620 nuevos casos serán diagnosticados y durante este año 12.590 mujeres fallecerán a causa de este. (9) En Costa Rica, según la página del Registro Nacional de Tumores, en el 2014 se registraron 211 casos de cáncer de cuerpo uterino y durante el 2016 se egresaron 88 mujeres con este diagnóstico del servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia. (2)

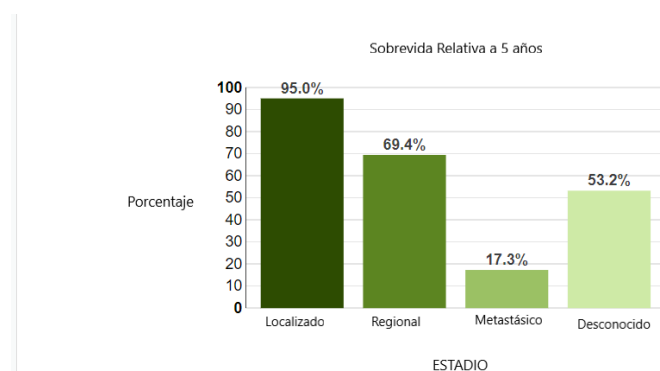
El riesgo de padecer esta malignidad a lo largo de la vida de la mujer es entre 0,6 y 1,6%. El mayor porcentaje de casos son diagnosticados en la etapa menopáusica siendo el pico promedio a los 63 años, solamente un 14% del total de casos se identifican en mujeres pre menopaúsicas (gráfico 1). (9,10)

FIGURA 1. Cáncer de endometrio: Porcentaje de casos nuevos según grupo etario. (9)



La mayor parte de los casos son diagnosticados en etapas tempranas (70%) mientras que un 20% con diseminación regional y aproximadamente un 10% con enfermedad a distancia. En general el pronóstico de la enfermedad es muy bueno debido a su diagnóstico precoz llegando a un 95% de sobrevida a 5 años en caso de estadios tempranos y disminuyendo a un 17% en caso de enfermedad metastásica (gráfico 2). (9,10)

FIGURA 2. Cáncer de endometrio: Sobrevida a 5 años según estadio al diagnóstico. (9)



En los últimos años se ha visto un incremento en su incidencia y esto viene asociado a la creciente prevalencia de sus factores de riesgo debido a los cambios históricos en estilo de vida: obesidad, edad avanzada, nuliparidad, diabetes mellitus, menopausia tardía, terapia de reemplazo hormonal y uso de tamoxifeno. (7)

2.1.2 Etiología y factores de riesgo.

El cáncer de endometrio se puede clasificar en 2 grandes grupos según su histología: el Adenocarcinoma Endometriode o tipo I, que corresponde al 80% del total de los tumores y los tipos II considerados como histologías de alto riesgo (tumor de células claras y tumor seroso papilar entre otros). (11)

El tipo más frecuente o endometriode está asociado a exceso de estímulo estrogénico sin adecuada oposición de progesterona, se asocia casi invariablemente a un proceso crónico de hiperplasia endometrial, engrosamiento endometrial y clínica de sangrados irregulares, abundantes o postmenopáusicos. Es frecuentemente diagnosticado en estadios tempranos debido a su sintomatología y como grupo tienen un buen pronóstico. Todas las situaciones que lleven a un incremento en la concentración libre de estrógenos sin oposición (sean endógenos o exógenos) generará un incremento en el riesgo de desarrollo de este tipo de malignidad:

- Terapia de Reemplazo Hormonal: específicamente al indicar estrógenos (por cualquier ruta de administración) sin progesterona se incrementa el riesgo de hiperplasia endometrial y consecuentemente de cáncer endometrial (incremento del riesgo relativo hasta en 10 veces según el tipo y duración del estímulo). (14,15)
- Obesidad: debido a la conversión de androstenediona a estrona y la aromatización de andrógenos, las mujeres con obesidad tienen una mayor concentración de estrógenos endógenos libres; además, suelen asociar menor concentración de Globulina Ligadora de Hormonas Sexuales (SHBG por sus siglas en inglés) lo que genera una mayor proporción de hormona libre activa.

Las mujeres obesas suelen tener además otros problemas metabólicos que han sido asociados con incremento en el riesgo de cáncer endometrial, a saber

alteraciones en la concentración del Factor de Crecimiento Asociado a la Insulina (IGF) y resistencia a la insulina. (12,15)

Se ha descrito una asociación entre el índice de masa corporal y el incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer endometrial: para sobrepeso (IMC 25-30) el Odds Ratio (OR) es de 1,5 mientras que para obesidad mórbida (IMC mayor a 40) el OR es de 7,1. (16).

- Anovulación crónica: la falta de ovulación conlleva a un estímulo persistente de estrógeno sin su contraparte de progesterona lo que ocasiona un crecimiento e hiperplasia endometrial que favorece la aparición de cáncer endometrial. (12)
- Menarquia temprana y Menopausia tardía: en general asociado a una mayor duración del estímulo estrogénico sobre el endometrio. (12,16)
- Tamoxifeno: un modulador selectivo del receptor de Estrógeno (SERM) utilizado en el tratamiento del cáncer de mama. Esta sustancia tiene tanto un efecto agonista como antagonista dependiendo del órgano: en endometrio de mujeres menopáusicas funciona como un agonista estrogénico lo que incrementa el riesgo de cáncer endometrial. (17)
- Diabetes e Hipertensión: a pesar de estar asociado a la obesidad como parte del síndrome metabólico se han identificado factores de riesgo independientes asociado a ellas: inflamación crónica y altas concentraciones de hormonas libres. (12)
- Factores Hereditarios: existe descrita varias condiciones hereditarias que elevan significativamente el riesgo de cáncer endometrial. El síndrome de Lynch por ejemplo es un desorden autosómico dominante asociado a una mutación de los genes reparadores de ADN que le confieren a la mujer un 60% de riesgo de padecer de cáncer de endometrio a lo largo de la vida (versus un 2,7% para la población general), representa casi un 5% de todos los casos de carcinoma endometrial.

Otros trastornos hereditarios que elevan el riesgo son el Síndrome de Cowden (o Síndrome de Hamartomas Múltiples) que es una mutación autosómica dominante del gen supresor tumoral PTEN y se asocia a un riesgo de desarrollar cáncer endometrial de hasta un 20% a lo largo de la vida. (12,15)

En el grupo II se incluyen los adenocarcinomas endometrioides grado 3 y aquellas histologías no endometrioides (células claras, serosas papilares, células mixtas, indiferenciados y carcinosarcoma). Debido a que su incidencia es significativamente menor existe menos información epidemiológica. Es diagnosticado más frecuentemente en mujeres de raza negra, multíparas y de mayor edad; no son considerados tumores estrógeno sensibles y generalmente se presentan en un lecho de endometrio atrófico. Son considerados de peor pronóstico probablemente asociado al diagnóstico tardío (un 70% de los serosos papilares y un 50% de los carcinomas de células claras son diagnosticados en estadios III-IV), una rápida progresión y mutación del gen p53. La obesidad es también considerada un factor de riesgo, aunque en mucho menor grado: el OR para sobrepeso es de 1,7 mientras que para obesidad mórbida es de 3.1 (4, 16)

2.1.3. Histopatología.

Los tipos histopatológicos reconocidos por la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica (WHO/ISGP por sus siglas en inglés) son: (18)

- Carcinoma endometriode y sus variantes: con diferenciación escamosa, variante secretoria y villoglandular y la variante de células ciliadas.
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma de células claras
- Carcinoma indiferenciado
- Tumores neuroendocrinos
- Carcinoma mixto (más de un tipo con al menos 10% de cada componente)

Se debe especificar además el grado de diferenciación de los adenocarcinomas (determinado por el porcentaje de crecimiento sólido o no morular del componente no escamoso), el grado de atipia nuclear (que podría elevar el grado del tumor) y la presencia de la Invasión Linfovascular

2.1.4. Estadiaje del Cáncer de Endometrio.

El estadiaje del cáncer de endometrio es quirúrgico. Actualmente se usa la versión 2009 de la Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). (18) Se debe realizar un abordaje quirúrgico siempre que la condición médica de base de la paciente y el estadio aparente de tumor lo permitan.

El estadiaje recomendado incluye posterior a la entrada a cavidad la realización de lavados peritoneales (que si bien es cierto no es parte del estadiaje sí es considerado un factor pronóstico que podría ayudar a determinar la adyuvancia), exploración de la pelvis y del abdomen superior. Se debe valorar con detenimiento la superficie del omento, el hígado, las superficies peritoneales y diafragmáticas; se explorará de igual manera el área retroperitoneal pélvica y para Aórtica para identificar adenopatías aumentadas de tamaño sospechosas. Se debe realizar mínimo una Histerectomía Total extra fascial con Salpingooforectomía bilateral y valoración del estatus nodal; se realizará además resección de toda la enfermedad visible y en tumores de alto riesgo histológico se completará con una valoración ganglionar para Aórtica de mínimo los nódulos aumentados de tamaño o sospechosos. (18) En la Tabla 1 encontramos el estadiaje FIGO para el carcinoma endometrial; en aquellas pacientes en las que no se pueda realizar abordaje quirúrgico se utilizará la clasificación FIGO clínica de 1971.

CUADRO 1. Clasificación FIGO actual para cáncer de endometrio. (18)

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 2009	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero (a)
IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
Estadio II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero (a) (b)
Estadio III	Extensión local y/o regional del tumor (c)
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o para aórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

(a) Tanto G1, G2 como G3.

(b) La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.

(c) La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio.

2.2 Manejo del cáncer endometrial.

Históricamente el tratamiento del cáncer de endometrio se ha basado en cirugía más tratamiento adyuvante indicado según los factores de riesgo de recurrencia y la histología de la pieza quirúrgica definitiva. Actualmente las guías recomiendan la realización de Histerectomía Total, salpingooforectomía bilateral y valoración del estado de los ganglios linfáticos como tratamiento primario de aquellas enfermedades aparentemente limitadas al útero; sin embargo, la decisión de si realizar la linfadenectomía o no y a que extensión (pélvica y/o para Aórtica, por arriba o debajo de la Arteria Mesentérica inferior, linfadenectomía completa o muestreo) es actualmente una de las áreas más controversiales en el manejo del cáncer de endometrio.(19)

Se ha probado que, para el manejo quirúrgico, los distintos abordajes tendrán la misma tasa de éxito siendo así que realizar la cirugía vía laparotomía, laparoscópica o robótica será una decisión para tomar según las condiciones del centro médico y de la paciente. (18)

2.2.1 Importancia del estatus ganglionar

La razón más importante para conocer el verdadero estatus de los ganglios de la pelvis es poder determinar el riesgo de recurrencia del tumor. El tratamiento adyuvante se indica según el riesgo estimado de recurrencia, de esta manera las pacientes son estratificadas en 3 grupos de riesgo según: grado tumoral, subtipo histológico, profundidad de invasión miometrial y presencia de enfermedad extrauterina (siendo ésta última el indicador pronóstico individual más importante). (8) La Sobrevida Libre de Recurrencia (SLR) a 5 años en ausencia de enfermedad ganglionar es de 90 % mientras que si tiene enfermedad en ganglios pélvicos la SLR a 5 años es de 75% y de 38% si la enfermedad se ubica en ganglios paraaórticos. (20)

Sabemos que hasta un 20% de pacientes con enfermedad aparentemente confinada al útero tiene metástasis ocultas en la patología final (21); desconocer el estatus de los ganglios llevará a una determinación inexacta de la adyuvancia lo que expone a las pacientes tanto a sobre tratamiento (con las secuelas a largo plazo que generan) como a tratamientos incompletos que comprometen su pronóstico oncológico. (22) En el 2011 Sharma publicó una revisión con 58 776 mujeres y demostró que aquellas mujeres a las que se le practicó linfadenectomía reciben con menos frecuencia radioterapia externa comparadas con aquellas que no fueron estudiadas y tienen dos veces el riesgo de tener que recibir radioterapia externa adyuvante (23).

Se comprobó también el beneficio de la quimioterapia adyuvante en caso de enfermedad nodal presente. Un metaanálisis publicado en 2014 documentó una mejoría en la Sobrevida Global y la Sobrevida Libre de Progresión en aquellas pacientes ganglios positivos que recibieron quimioterapia (no se ha documentado ningún beneficio en ausencia de enfermedad nodal y la cantidad de efectos secundarios y el detrimento de calidad de vida no justifican su uso en esa condición). (24)

2.2.2 Valoración del Estatus Ganglionar

Históricamente el tratamiento para el cáncer endometrial temprano era limitado a la Histerectomía con Salpingooforectomía bilateral (HTA+SOB). En 1987 el Grupo de Ginecología Oncológica (Gynecologic Oncology Group, GOG) demostró la importancia de las metástasis ganglionares en los estadios clínicos (EC) aparentemente tempranos del cáncer endometrial ya que previamente se consideraba que existía un “bajo riesgo” de metástasis. Este estudio (realizado en 222 mujeres) demostró que un 22% de los casos que aparentemente eran tempranos tenían enfermedad extrauterina. (21) Con esta información en 1988 FIGO cambió el estadiaje para incluir el estatus ganglionar, reconociendo así la importancia de este como factor pronóstico; desde entonces la linfadenectomía pélvica bilateral se incorporó al protocolo quirúrgico del cáncer endometrial. (18,21)

En los años siguientes dos estudios retrospectivos demostraron el beneficio terapéutico de las disecciones ganglionares probablemente relacionado a la remoción de enfermedad microscópica presente ganglionar y a la mayor probabilidad estadística de obtener un número suficiente de ganglios para estadiaje y determinación de adyuvancia. (25,26) En un estudio publicado en 2006 y que incluyó a 12.333 pacientes con cáncer endometriode sometidas a tratamiento quirúrgico entre los años 1988 y 2001 se documentó no solo el crecimiento exponencial de la realización de la linfadenectomía (incrementando un 41% en los 4 últimos años) sino además la mejoría en sobrevida específica a la enfermedad según la extensión de la resección nodal: la sobrevida a 5 años para las pacientes con tumores de riesgo intermedio o alto (EC IB grado 3, EC IC y del II al IV) a las que se le resecaron más de 20 ganglios fue de 86,8% comparado con las pacientes con 2-5 ganglios resecados cuya sobrevida fue de 81.5% ($P < .001$). En este mismo cohorte de pacientes se replicaron los datos del estudio de la GOG al encontrar enfermedad en 19% de los casos aparentemente tempranos. (26)

A raíz de lo anterior, las linfadenectomías pélvicas extensas se generalizaron lo que consecuentemente generó un aumento en la tasa de complicaciones: incremento de 4 veces en las complicaciones trans quirúrgicas y en 8 veces el riesgo de consecuencias

postquirúrgicas a largo plazo. Se describe un mayor tiempo quirúrgico (129 minutos versus 87 minutos), mayor pérdida sanguínea (391 versus 272 mL), mayor estancia hospitalaria y mayor riesgo de lesión vascular o nerviosa (7,8). El linfedema se presenta hasta en un 45% de las pacientes sometidas a linfadenectomía y los linfoquistes tienen una incidencia postquirúrgica de hasta un 58% en algunas series. La tasa de complicaciones es quizá mayor debido al grupo etario en el que se diagnostica esta malignidad (edad avanzada, obesidad, comorbilidades). (8)

Durante el 2008 y 2009 se publicaron dos estudios prospectivos aleatorizadas que demostraron que la linfadenectomía pélvica bilateral (LPB) carecía de beneficio terapéutico. El estudio ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer de 2009) agrupó a un total de 1408 mujeres de 85 centros médicos distintos en 4 países (Reino Unido, Polonia, Sudáfrica y Nueva Zelanda). Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio temprano fueron aleatorizadas a cirugía estándar (HTA+SOB) y el otro grupo a cirugía más LPB (linfadenectomía pélvica bilateral). Se realizó seguimiento por 37 meses y no se demostró diferencia significativa en sobrevida general ni sobrevida libre de recurrencia entre los 2 brazos: la diferencia en sobrevida general fue de un 1% ($p=0.83$) favoreciendo la cirugía estándar y de 6% para sobrevida libre de recurrencia a favor de la cirugía estándar ($p=14$). (27)

El estudio publicado en 2008 incluyó 514 mujeres provenientes de 30 centros italianos y 1 chileno entre el año 1996 y 2006. Se dividieron aleatoriamente en 2 grupos según si recibían o no LPB como parte de su tratamiento quirúrgico y se les dio seguimiento por 49 meses. En el grupo al que se le realizó la LPB se detectó un número mayor de pacientes con enfermedad extrauterina como era de esperarse, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a controles de sobrevida: sobrevida global a 5 años 90% para el grupo sin linfadenectomía y 86% para el grupo con linfadenectomía ($p=0,50$) y sobrevida libre de recurrencia de 81,7% y 81% respectivamente ($p=0,68$). (28)

A pesar de que ambos estudios han sido cuestionados por fallos en el diseño (aleatorización secundaria hacia radioterapia adyuvante independiente del estatus ganglionar y desproporción de pacientes de alto riesgo en ambos brazos) han aportado

la evidencia más contundente sobre la ausencia de beneficio terapéutico de la linfadenectomía y por tanto la imposibilidad de incorporarlo de manera rutinaria. A la vez viene a reforzar la importancia de la identificación de casos más agresivos o avanzados de enfermedad (que requerirán tratamiento loco regional o sistémico) debido al alto porcentaje de casos con enfermedad extrauterina que clínicamente correspondían a casos tempranos. (27,28)

2.2.3 Alternativas a la Linfadenectomía Pélvica Bilateral

Ante la demostrada ausencia de beneficio en sobrevida con la LPB, la severidad de las complicaciones asociados al mismo y la necesidad de conocer el estado ganglionar para dirigir la terapia adyuvante, se han planteado distintos métodos que tienen como objetivo abandonar el procedimiento: desde omitir la linfadenectomía en pacientes con aparente EC tempranos hasta protocolos para uso de imágenes y biopsias transquirúrgicas (que definan la necesidad y extensión de la resección ganglionar) y el uso del ganglio centinela más recientemente.(8)

2.2.3.1 Uso de imágenes

Los estudios de imágenes son parte de la valoración prequirúrgica. Tienen como objetivo tratar de delimitar la extensión de la enfermedad, definir grupos de riesgo para preparar el planteamiento quirúrgico y permitir comparar estrategias de tratamiento.

Se ha intentado realizar la valoración nodal usando algún estudio radiológico para sustituir la linfadenectomía, sin embargo hasta ahora no se han obtenido resultados positivos.

La resonancia magnética (RM) es considerada la mejor técnica de imágenes para realizar el estadiaje prequirúrgico sin embargo solamente un 70% de los casos son correctamente estadiados con ella, su valor cobra importancia en la determinación de

profundidad de invasión miometrial. La sensibilidad de la RM para determinación de compromiso nodal es de apenas 58,8% con una especificidad de 92,8%. (10,29)

La tomografía axial computarizada tiene particular valor en determinar la extensión extrauterina de la enfermedad; puesto que tiene poca diferenciación en tejidos blandos, su capacidad para establecer tamaño tumoral, compromiso cervical e invasión miometrial es muy limitada. (10,11) La Tomografía de Emisión de Positrones tiene una sensibilidad para determinación de compromiso ganglionar de 74,2% con una especificidad de 92,8% (29)

Algunos estudios sugieren que el ultrasonido vaginal realizado por una persona entrenada puede llegar a tener una exactitud diagnóstica similar a la de la resonancia magnética para determinación de profundidad de invasión y extensión a cervical sin embargo no puede determinar extensión extrauterina ni nodal con exactitud. (10)

Debido a la baja sensibilidad general de los estudios de imágenes su función se limita únicamente a hacer una “estadía aparente” prequirúrgico para orientar el procedimiento a realizar y no un método válido para la determinación del compromiso nodal. (22)

2.2.3.2 Protocolo de biopsia trans quirúrgica

El protocolo creado por la Clínica Mayo descrito originalmente en el año 2000 y validado en el 2011 en más de 600 mujeres, basa la decisión de realizar LPB o no según una estratificación de riesgo trans quirúrgica. La paciente es llevada a sala de operaciones para HTA + SOB y la pieza es enviada a patología para valoración. Son considerados de bajo riesgo de compromiso nodal (y por lo tanto no amerita LPB) aquellos pacientes con tumores menores de 2 cm, con menos o igual al 50% de invasión miometrial, histologías endometrioides grado 1 ó 2 y ausencia de enfermedad macroscópica extrauterina; en estas condiciones se probó que el algoritmo tiene un valor predictivo negativo de 98,2% (es decir que solo 2 de cada 100 pacientes se benefician de la linfadenectomía completa). (30)

El problema ha sido la baja concordancia entre los resultados patológicos trans y post quirúrgicos. Se demostró que hasta un 15% de pacientes catalogadas como de bajo riesgo tendrían un grado histológico mayor en la biopsia definitiva y hasta un 26% serían re estadiadas a tener más de 50% de invasión miometrial lo que le ha restado confianza al algoritmo dado que entonces casi un tercio del total de pacientes son infra estadiadas y consecuentemente no recibe la adyuvancia adecuada o deben ser llevadas en un segundo tiempo quirúrgico a sala de operaciones. (8,10)

2.2.3.3 Ganglio centinela

El ganglio centinela ha surgido como un punto medio entre la linfadenectomía completa y la ausencia de valoración quirúrgica nodal. A pesar de que su rol aún no ha sido completamente dilucidado, su uso es cada más generalizado y las guías de manejo tanto americanas como europeas lo consideran como parte del estadiaje quirúrgico para aquellas pacientes con aparente estadio clínico inicial.

2.3 Ganglio Centinela en cáncer endometrial

2.3.1 Validación de la técnica

La primera publicación de ganglio centinela en cáncer endometrial fue reportada en 1996 por el grupo del MD Anderson Cancer Center, describieron los patrones de diseminación linfáticas de 15 pacientes con tumores tempranos de alto grado histológico utilizando inyecciones de azul al cuerpo uterino; posterior a esto se empezaron a publicar pequeñas series retrospectivas de centros hospitalarios sobre la factibilidad y seguridad de la técnica. (32)

El primer estudio prospectivo multicéntrico fue realizado en Francia y contó con 125 pacientes de 9 centros hospitalarios diferentes; es conocido como SENTI-ENDO y fue

publicado en 2011. Todas las pacientes del estudio se encontraban en estadio FIGO I ó II y se incluyeron distintos grados histológicos; la sensibilidad fue reportada en 84% con un VPN de 97% (3 pacientes con resultados falsos negativos del ganglio centinela), tasa de detección global de 89% y para Aórtica de 5%. Los resultados de este estudio fueron hasta cierto punto decepcionantes al compararlos con los valores obtenidos de las series retrospectivas previas, sin embargo se consideraron suficientemente seguras para recomendar omitir la linfadenectomía en histologías de bajo riesgo únicamente. (22) En 2015 se publicó el seguimiento a largo plazo de las pacientes en el estudio SENTI-ENDO luego de un promedio de 50 meses, hubo casi un 15% de recurrencia independiente del estatus del ganglio centinela (positivo o negativo), se anota también la utilidad del estatus del centinela para la prescripción de la quimio radiación adyuvante. (33) Entre las principales críticas a este estudio es la pequeña población estudiada, el bajo conteo de ganglios obtenidos y la escasa cantidad de linfadenectomías para Aórticas realizadas. (22)

El estudio prospectivo multicéntrico más grande a la fecha es conocido como FIRES (Fluorescent Imaging for Robotic Endometrial cancer Sentinel lymph node biopsy) y fue publicado en 2017, se realizó en 10 centros de Estados Unidos e incluyó a 380 mujeres con cáncer endometrial estadio FIGO I de cualquier histología; las pacientes fueron operadas con abordaje robótico y se usó infrarrojo para la detección del centinela. La tasa de detección global fue de 86%, pero solo 58% para detección bilateral y 23% para para Aórticos; se reportó una sensibilidad de 97,2% y VPN de 99,6%. El estudio cita como fortaleza la capacidad de detección de ganglios en lugares atípicos (que hubieran pasado desapercibidos al estar fuera de los límites de la linfadenectomía) en un 20% de los casos y haber obtenido porcentajes de certeza diagnóstica similares a las de cáncer de mama y vulva que ya habían sido validados y eran ya considerados estándar de manejo. (34)

La información obtenida de SENTI-ENDO y FIRES fue apoyada por la obtenida de las revisiones sistemáticas de la literatura disponible publicados en 2017 y 2015 que recopilaron la información sobre la certeza diagnóstica de la técnica. El metaanálisis más reciente agrupa 55 estudios para un total de 4915 mujeres sometidas a distintos

protocolos de ganglio centinela y con distintos abordajes quirúrgicos. La tasa de detección global reportada en promedio fue de 81%, la detección bilateral en 50% y la detección de centinela en para Aórticos 17%, en general una sensibilidad para la técnica de 96% con un Valor Predictivo Negativo (VPN) de 99,7%. (35) Se ha considerado así que la técnica del Ganglio Centinela es suficientemente segura para considerarla equivalente a la linfadenectomía en el estadiaje del cáncer endometrial. (31)

2.3.2 Técnica y Marcaje con Ganglio Centinela

2.3.1.1 Sitio de Inyección:

El patrón del drenaje linfático del endometrio es complejo. Existen descritas dos vías de drenaje: la principal vía es la Paracervical Superior donde el canal linfático pasa ventral a los vasos uterinos y la A. Iliaca Interna antes de entrar a los ganglios del espacio obturador o la parte medial de la V. Iliaca Externa. La segunda vía es conocida como Paracervical Inferior y cruza cefálicamente (en vez de lateral) viajando profundo al canal ureteral y dirigirse a la zona pre sacra. Se ha descrito además una vía de comunicación a través del Ligamento Infundíbulo Pélvico que comunica directamente con los ganglios para Aórticos. (32)

La inyección del trazador se puede realizar en el cérvix, en el fondo uterino (corporal) durante la cirugía o en la periferia del tumor bajo visualización histeroscópica. La inyección corporal está asociada a bajas tasas de detección y con frecuencia no se puede realizar en caso de distorsión de la cavidad (debido al cáncer o a miomas, por ejemplo) además existe riesgo de fuga del medio a la cavidad abdominal lo que podría manchar el campo quirúrgico y hacer prácticamente imposible la determinación del centinela. El abordaje con histeroscopia es considerado en muchas ocasiones como el "ideal" debido a que la proximidad a la lesión podría ocasionar la mayor reproducibilidad del drenaje

linfático (sobre todo del para Aórtico) sin embargo, conlleva doble tiempo quirúrgico (la histeroscopia se suele realizar el día previo) y dificultades logísticas al tener que coordinar además personal de sala de operaciones, cirujano, equipo especial y demás. Se ha reportado también que en caso de tumores muy grandes o pequeños es técnicamente difícil colocar la inyección La vía cervical es la más accesible y no se ve afectada por la distorsión de la anatomía del útero, es altamente reproducible y no requiere procedimientos extras o complejos ni equipo, imágenes o habilidades adicionales. (19,32,36-38).

La tasa de detección general para la inyección cervical es de 62-100% y la corporal de 73 -95% (38). La inyección cervical aumenta la tasa de detección bilateral versus la corporal (37-80% vrs 37-49%) pero no es un buen método para marcaje de ganglios centinela para Aórticos ya que se describe hasta un 39% de detección con inyección corporal pero solo 2% con cervical. Se ha descrito una variante de la inyección cervical profunda (mayor o igual a 3 cm versus la superficial de 2 cm o menos) que puede resultar en incremento en las tasas de detección de ganglios para Aórticos (aumentando tasa de detección hasta 17%) sin embargo, no ha sido adecuada estudiada ni validada. (32,38)

Se ha descrito recientemente una técnica de inyección endometrial transcervical utilizando un catéter transcervical de 20 cm de longitud que tiene una aguja cubierta, se inyecta el trazador 1 mm de profundidad al sentir que la sonda llegó a fondo uterino. La técnica es descrita como fácil, reproducible y segura. Se documentó similar tasa de detección de centinelas pélvicos pero una mayor de centinelas para Aórticos (comparado con la inyección cervical rutinaria): 85% para este nuevo acceso y 80% para la cervical ($p < 0.001$) con igual sensibilidad y VPN. (39)

2.3.2.2. Trazadores

Se han utilizado coloides radioactivos (Tecnecio 99), tintas azules y verde de indocianina.

El tecnecio es un marcador radioactivo que emite 140.5 keV rayos gamma que pueden ser detectados fácilmente con una gamma sonda. La emisión de energía persiste por períodos de tiempo prolongados lo que facilita su colocación prequirúrgica. Su principal

desventaja es la necesidad de tiempo y personal médico adicional para su colocación, el cuidado y manejo de la sustancia radioactiva (que no la hace tan fácilmente disponible) y el reto de coordinar los múltiples procedimientos. (10,38)

Los tintes azules (azul isosulfán y azul de metileno) han sido utilizados con menor frecuencia como alternativa. Son fácilmente manipulables, de bajo costo, no requieren equipo especializado ni personal o tiempo extra dado que se inyectan justo antes del inicio de la cirugía. Entre sus principales desventajas está la variabilidad según el biotipo de paciente (difícil visualización en pacientes obesas), además conlleva un riesgo de eventos adversos como edema pulmonar, necrosis, reacciones adversas del sistema nervioso central y reacciones anafilácticas en casos aislados. (21,38) El azul de metileno específicamente es una alternativa válida. (40)

El verde Indocianina fue inicialmente descrito en cáncer de cérvix y posteriormente incorporado en el cáncer endometrial. Su principal desventaja es que al usar equipo infrarrojo para su visualización la disponibilidad es limitada al ser un equipo costoso y especializado aunque se describen menos eventos adversos y una pronta y prolija visualización de los canales linfáticos y ganglios centinelas. (32,38)

Se han hecho múltiples estudios comparando las tasas de detección de los distintos trazadores tanto solos como en combinación y en general las tasas de detección bilateral mejoran al combinar dos trazadores (38). Al comparar el verde indocianina con el azul se evidencia una amplia superioridad del verde indocianina: detección global de 96% versus 74% y detección bilateral de 78% versus 31%. Cuando el tinte azul se combina con el Tecnecio 99 las tasas de detección global son similares a las del verde indocianina solo, aunque las tasas de detección bilateral siguen siendo ligeramente menores: casi 96% para detección global y para bilateral 84% para Verde Indocianina y 74% para la combinación de azul y Tecnecio. (31,35) Se comparó también el Verde Indocianina con Tecnecio 99 versus Azul con tecnecio y se encontró similares tasas de detección global (93%) pero mejores tasas de detección bilateral con la combinación del Verde con el tecnecio (69% versus 41%). (41) Se valoró el potencial beneficio de usar los 3 trazadores al mismo tiempo y se obtuvo tasas de detección que son similares a las del verde indocianina solo. (32)

En este momento lo que sabemos es que es de contar con la tecnología necesaria se debe usar el verde indocianina como primera opción, en caso de no tenerlo la recomendación es el uso de trazadores duales (azul y tecnecio 99) y se desaconseja el uso de azul solo debido a la significativa menor tasa de detección bilateral. (20,32)

2.3.2.3 Ultra estadiaje

El ultraestadiaje es el proceso de valoración del ganglio centinela que consiste en el corte serial de la pieza y realización de inmunohistoquímica para citoqueratina cuando la tinción de Hematoxilina & Eosina sea negativa. Un metaanálisis publicado este año que incluye los 10 estudios más grandes de los últimos 10 años y un total de 1557 pacientes reporta tasas de re-estadiaje (“upstage”) entre un 10-44%. (42)

Casi todos los casos detectados por ultraestadiaje corresponden a enfermedad de pequeño volumen (micro metástasis con diámetros de 0,2-2 mm y células tumorales aisladas menores a 0,2 mm), el problema radica en que aún no se sabe cuál es la importancia clínica de esto ya que estudios retrospectivos han demostrado que el riesgo de compromiso del resto de los ganglios en caso de centinela positivo es de hasta 35% pero no se ha logrado dilucidar si lo mismo ocurre en caso de enfermedad de pequeño volumen. Se ha reportado que en caso de células tumorales aisladas la sobrevida libre de recurrencia es similar a la de los pacientes sin compromiso nodal (y superior a las que tienen micro metástasis) y también que las pacientes con micro metástasis que son manejadas igualas que las que sufren macro metástasis tienen similares tasas de sobrevida (38,42)

2.3.2 Protocolización de la Técnica de Ganglio Centinela

El Sloan Kettering Cancer Center ha llevado la batuta en cuanto a estudios de ganglio centinela en este grupo de pacientes. En 2012 Barlin et al logran disminuir las tasas de falsos negativos de un 15 a un 2% al aplicar un algoritmo desarrollado en la institución. (38,43)

Para el estudio se utilizó solamente tinta azul en inyección cervical. El algoritmo implica la evaluación de superficies peritoneales y de las serosas con lavado peritoneal, la evaluación retroperitoneal incluyendo la escisión de los ganglio centinela y cualquier ganglio que parezca sospechoso. En caso de no detectar un ganglio centinela en alguna de las hemipelvis se debe realizar linfadenectomía completa ipsilateral; el protocolo deja a discreción del cirujano la realización de la linfadenectomía paraaórtica. (43)

Actualmente se recomienda el apego a este protocolo para mapear satisfactoriamente a las pacientes. Inclusive las guías de la NCCN recalcan la importancia de esta ya que incrementa la sensibilidad de la técnica dándole una sensibilidad específica de 95% y un VPN de 99,2% (6,38,20)

2.3.4 Valoración nodal paraaórtica

Una de las mayores controversias en cáncer de endometrio es la valoración paraaórtica. En caso de linfadenectomía las guías siempre han dejado la valoración paraaórtica a discreción del cirujano y aún no está claramente definido si se debe hacer solo un muestreo o linfadenectomía completa y a qué nivel se debería llegar la disección. Para Ganglio Centinela las tasas de detección de centinelas para Aórticas son bastante bajas (39% para inyección peritumoral endometrial, 2% para cervical de rutina y 17% para cervical profunda). (38)

La adición rutinaria de linfadenectomía para Aórtica podría solamente agregar morbilidad sin tener verdaderamente un beneficio en sobrevida en la mayoría de los casos, particularmente porque aún no se definido el beneficio terapéutico de este procedimiento. Las metástasis a ganglios paraaórticos son fuertemente asociadas a la presencia de metástasis pélvicas, se calcula que hasta un 50% de las pacientes con compromiso nodal pélvico tienen compromiso paraaórtico. La presencia de compromiso paraaórtico en ausencia del pélvico (denominado metástasis paraaórticas aisladas) ronda el 2% pero podría ser tan alto como 16% en caso de características de alto riesgo (alto grado, invasión miometrial profunda e invasión linfovascular) por lo que es en este grupo específico de pacientes en las que se debe considerar la valoración quirúrgica nodal

paraaórtica en caso de fallo del centinela (se calcula en 0,8% el riesgo de metástasis paraaórticas en ausencia de compromiso nodal pélvico y de invasión miometrial). (10,32,35,44)

Actualmente la guía de la NCCN deja la decisión de hacer la linfadenectomía paraaórtica (muestreo o completa) a discreción del cirujano determinado por el beneficio clínico percibido en ese momento. (20)

2.3.5 Ganglio Centinela en Histologías de alto riesgo

En los estudios de validación originales siempre se anotaba como una limitante la imposibilidad de transpolar los datos a aquella población con tumores de alto riesgo histológico (adenocarcinomas endometrioides grado 3, carcinomas serosos papilares, células claras y carcinosarcoma). Varios estudios observacionales y prospectivos lograron demostrar la seguridad de la técnica en esta población. Se han reportado tasas de detección global de 89% y bilateral de 58% con tasa de falso negativo de 5% y sensibilidad global de 95%. (32) En este subgrupo de pacientes es de vital importancia cumplir el algoritmo mencionado ya que ha demostrado en series con poblaciones pequeñas (n=36) elevar el valor predictivo negativo de un 92% a un 100% inclusive. (45) Guías como la de la NCCN incluyen ya a las histologías de alto riesgo como candidatos a ganglio centinela. (20)

2.3.6 Limitantes y dificultades de la técnica

Los principales factores que podrían afectar el mapeo linfático incluyen la obesidad de la paciente (frecuente en mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio), miomatosis uterina que deforma la cavidad, cirugías previas que alteren el patrón del drenaje linfático tales como la miomectomía y la conización cervical. (19)

La experiencia del cirujano juega un papel importante en el éxito de la técnica, se ha asociado la tasa de detección bilateral con la experiencia del cirujano. El número exacto de casos o experiencia que debe tener cada médico para alcanzar el adecuado nivel de

pro-eficiencia no es conocido sin embargo ronda en la literatura entre 10 y 40 casos; es recomendable que cada uno establezca su propia tasa de detección y de fallos (realizando primero centinelas seguido de disecciones linfáticas completas) antes de dedicarse a hacer solo determinación de centinelas. (19,46)

No se describen con frecuencia reacciones secundarias al uso de los trazadores (su incidencia parece ser mayor o por lo menos lo son los reportes de casos en otros tipos de cáncer ginecológicos), cuando se describen lo hacen como reacciones alérgicas leves y presentes en alrededor del 1% de las pacientes. (22,34) Es una limitante de la técnica en nuestro servicio la ausencia de verde indocianina.

Aún se desconoce el significado clínico de la enfermedad de pequeño volumen detectada por ultraestadiaje. Por el corto tiempo que tiene de estar utilizado se desconocen las morbilidades a largo plazo que el procedimiento pueda acarrear. (34)

3. Cáncer de Cérvix.

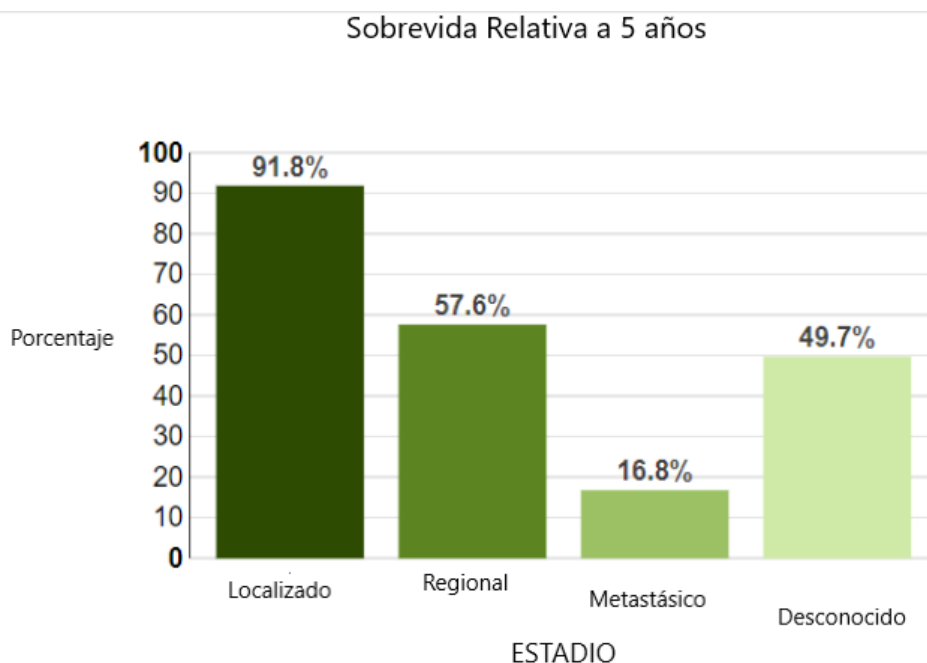
3.1. Generalidades

3.1.1 Epidemiología

A pesar de ser considerado un cáncer prevenible, el cáncer cervical es el tercer tumor ginecológico diagnosticado en orden de frecuencia. Se calcula que al menos dos tercios de todos los casos a nivel mundial vienen de países en vías de desarrollo. Solamente en Estados Unidos 13.170 mujeres fueron diagnosticadas con esta neoplasia durante el 2018, de estas 4.250 fallecieron lo que representa casi el 1% de la mortalidad global por malignidad. (1)

Es más frecuentemente encontrado en mujeres entre los 35 y 54 años con un promedio de edad al diagnóstico de 50 años. La enfermedad es comúnmente diagnosticada en estadios tempranos (44% del total de tumores) sin embargo un 36% son diagnosticados cuando ya presentan extensión regional (a ganglios linfáticos regionales) lo que genera una disminución en la sobrevivida global a 5 años de un 91,8% a 56,3%. El remanente de casos se detecta en estadios avanzados asociando un pobre pronóstico tal y como se puede apreciar en la Figura 1 (9)

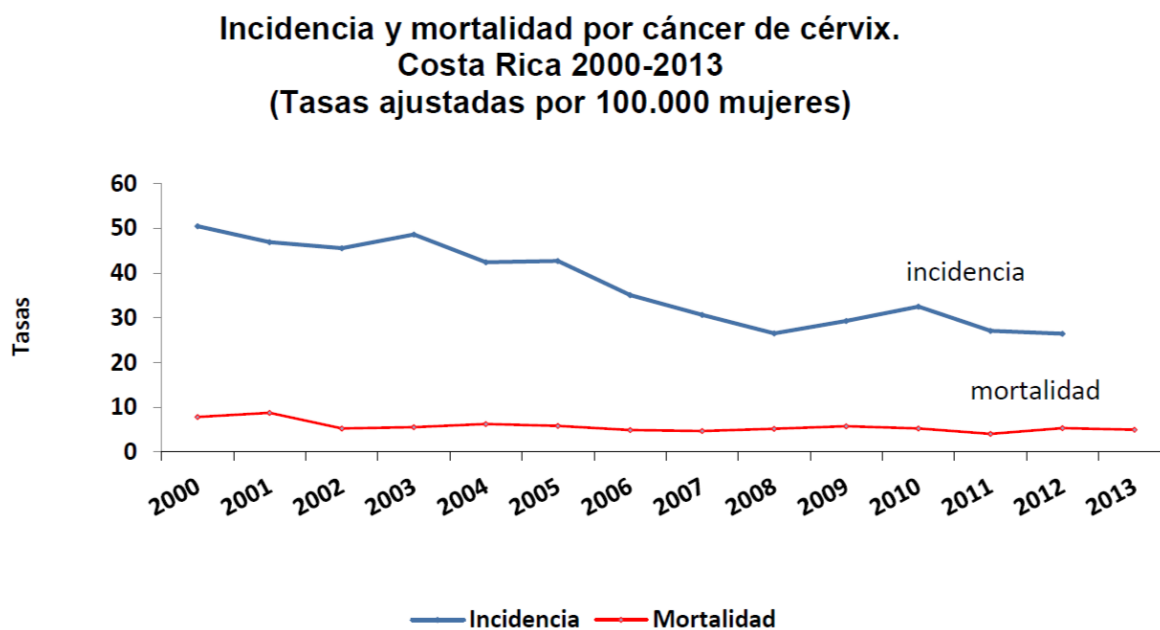
Figura 3. Cáncer de cérvix: Sobrevida a 5 años según estadio clínico al diagnóstico (9)



En Costa Rica (y siguiendo la tendencia de los países en vía de desarrollo), el cáncer cervical tiene una incidencia y mortalidad significativamente mayor (al compararlo con Estados Unidos). Según los últimos registros disponibles del Instituto Nacional de Estadística y Censo (actualizados al 2017), el cáncer cervical se posiciona como el tercer cáncer más frecuente en las mujeres de nuestro país alcanzando una incidencia de 27,1 por 100.000 mujeres y una mortalidad de 4,9 por 100.000 (tercer puesto luego de cáncer de mama y estómago).

A pesar de ocupar un puesto tan importante como causal de muerte, los programas de tamizaje han permitido a nivel global la disminución tanto de mortalidad como de incidencia y en nuestro país esta tendencia también se nota ya que para 2017 se reporta una disminución de la incidencia de un 46% y una disminución de mortalidad de 4,9% al compararlo con el año 2000. (2)

Figura 4. Incidencia y mortalidad por cáncer cervical en Costa Rica 2000-2012 (2)



Fuente: INEC – Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, RNT.

3.1.2 Etiología y Factores de Riesgo del cáncer cervical

El cáncer cervical está asociado hasta en un 99,7% al Virus del Papiloma Humano (VPH). Se han descrito alrededor de 40 serotipos de VPH que afectan mucosas, de estos por lo menos 15 son considerados oncogénicos.

Del total de cánceres cervicales el 70% están ocasionados por VPH 16 y 18 mientras que el VPH 31,33,45,52 y 58 son responsables de un 19% adicional. La infección por sí sola no es suficiente para ocasionar una neoplasia dado que la mayoría de las infecciones son transitorias, se requiere que posterior a la infección del VPH oncogénico se de una persistencia de la infección,

posteriormente una progresión hasta la enfermedad maligna con invasión de la membrana basal, todo este proceso es conocido por durar varios años en desarrollarse. (47)

Los factores de riesgo asociados a esta neoplasia incluyen el inicio temprano de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales/promiscuidad, una pareja sexual de alto riesgo, historia de otras enfermedades de transmisión sexual, inmunosupresión, tabaquismo, bajo estatus socioeconómico y uso prolongado de anticonceptivos orales combinados (48,49)

3.1.3 Subtipos histológicos

Los principales tipos histológicos son el carcinoma de células escamosas seguido del adenocarcinoma. Otros tipos histológicos reconocidos (y muy poco frecuentes) son los tumores neuroendocrinos, adenoide quístico, carcinoma de vidrio esmerilado (“glassy cells”) e indiferenciado. (50)

El carcinoma de células escamosas constituye el subtipo histológico más frecuente de todos llegando a presentarse hasta en el 75% de los casos; lo sigue en orden de frecuencia los adenocarcinomas con aproximadamente un 20% de las neoplasias. (50)

3.2 Estadificación del Cáncer de Cérvix.

3.2.1 Estadiaje

El estadiaje del cáncer de cérvix es clínico sin embargo, incluye evaluaciones radiológicas, de gabinete y quirúrgicas como parte del mismo. La razón detrás de un estadiaje clínico es hacerlo accesible a lugares o países de recursos más limitados (que tienen mayor incidencia de este tumor), permitir una mejor valoración de la enfermedad localmente avanzada (tamaño tumoral,

compromiso vaginal y parametrial) y evitar cirugía en mujeres que al final no tendrán un beneficio real.

En el 2018, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) realizó cambios tanto en el estadiaje del cáncer de cuello uterino como en el número de estudios y procedimientos que se podían realizar. Se modificó además las categorías de tamaño tumoral, los estadios clínicos y se tomó en cuenta por primera vez el compromiso ganglionar. Los cambios incluyen eliminar la extensión horizontal como límite para enfermedad IA, además subcategorizar el estadio IB por tamaño tumoral (menos 2 cm, mayor/igual a 2 cm y menor a 4 cm y mayor/igual 4 cm para estadios IB1, IB2 y IB3 respectivamente). (51)

El compromiso ganglionar ahora tomado en cuenta para estadificación, (sea por métodos patológicos o inclusive por hallazgos sugestivos de compromiso ganglionar con estudios de imágenes avanzadas) dio origen al estadio IIIC, subdividido en IIIC1 para compromiso de ganglios pélvicos y IIIC2 para compromiso de ganglios paraaórticos. (51) El objetivo detrás de estos cambios fue darle al estadiaje un mayor poder predictivo pronóstico (61).

Dentro de los procedimientos recomendados (no obligatorios) por FIGO para determinar el estadio clínico se incluyen además del examen pélvico, estudios radiológicos simples (tales como la radiografía de tórax y el Pielograma Intravenoso), procedimientos diagnósticos básicos (examen bajo anestesia, rectosigmoidoscopia, cistoscopia, histeroscopia) o estudios más avanzados tales como la tomografía axial computarizada, resonancia magnética y tomografía de emisión de positrones (51) La gama de estudios ahora aceptados es amplia (pero no obligatoria) con el objetivo de que se acomode a lo disponible en los distintos centros médicos en distintas partes del mundo.

CUADRO 2. Estadíaje FIGO para cáncer cervical, 2018 (51)

Estadio	Descripción
I	El carcinoma está estrictamente confinado al cérvix
IA	Carcinoma invasor diagnosticado por microscopía, máximo de invasión menor a 5 mm
IA1	Invasión estromal menor a 3 mm profundidad
IA2	Invasión estromal mayor o igual a 3 mm y menor a 5 mm de profundidad
IB	Carcinoma invasor con invasión profunda mayor o igual a 5 mm y limitada al cérvix
IB1	Carcinoma invasor con invasión estromal mayor o igual a 5mm y menor a 2 cm de diámetro mayor
IB2	Carcinoma invasor mayor o igual a 2 cm y menor a 4 cm de diámetro mayor
IB3	Carcinoma invasor mayor o igual a 4 cm de diámetro mayor
II	El carcinoma invade más allá del útero pero no se extiende al tercio inferior de la vagina o pared pélvica
IIA	Compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial
IIA1	Carcinoma invasor menor a 4 cm de diámetro mayor
IIA2	Carcinoma invasor mayor o igual a 4 cm de diámetro mayor
IIB	Compromiso parametrial sin involucrar la pared pélvica
III	El carcinoma involucra el tercio inferior de la vaginay/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional y/o involucra ganglios pélvicos y/o para-aórticos
IIIA	El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina sin extensión a la pared pélvica
IIIB	Extensión a la pared pélvica o hidronefrosis o riñón no funcional
IIIC	Compromiso nodal sin importar el tamaño o extensión (anotar R o P)
IIIC1	Solo metástasis pélvicas
IIIC2	Metástasis para-aórticas
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha involucrado (probado por biopsia) la mucosa de la vejiga o recto (el edema bulloso como tal no permite estadiarlo como IV)
IVA	Extensión a órganos adyacentes
IVB	Extensión a órganos distantes

3.2.2 Importancia de conocer el compromiso ganglionar

El tamaño tumoral y el estatus ganglionar son los principales factores pronósticos del cáncer cervicouterino; la diseminación linfática a los ganglios regionales es la principal ruta de diseminación metastásica del cáncer de cérvix siendo así que el compromiso nodal disminuye la sobrevida a 5 años de un 85% a 50% para tumores de un mismo tamaño. (52) El compromiso de los ganglios pélvicos y paraaórticos es además el factor pronóstico independiente más potente para menor sobrevida en mujeres sometidas a cirugía radical (60)

Si bien es cierto el riesgo de compromiso linfático se ve directamente asociado a un mayor tamaño de la lesión tumoral, aún en caso de lesiones tumorales microscópicas existe riesgo de enfermedad nodal, se calcula un riesgo de entre 2 y 8% para compromiso de ganglios pélvicos en las lesiones entre 3 y 5 mm, siendo así que la valoración del estatus ganglionar se debe completar aún en casos muy tempranos. (60,61). Otras características tumorales asociadas a positividad nodal (además del tamaño tumoral) son los estadios localmente avanzados, histología diferentes a la de células escamosas o adenocarcinoma, lesiones de alto grado, presencia de invasión linfovascular (razón por la cual los tumores microinvasores FIGO IA1 con ILV ameritan valoración nodal también). (61)

El tratamiento será determinado por el estadiaje clínico de la paciente siendo así que solo los estadios tempranos deben ser sometidas a tratamiento quirúrgico primario; casos de tumores localmente avanzados o metastásicos serán tratados con una combinación de quimiorradiación. (55) Es además indispensable conocer el estatus de los ganglios linfáticos para optimizar el tratamiento adyuvante ya que según su compromiso se programan o extienden los campos de la radioterapia aplicada (y su respectiva quimioterapia). (52) La incidencia reportada de metástasis a ganglios paraaórticos del subgrupo de pacientes sometidas a histerectomía radical varía en la literatura desde 1.6 a 24,1% ; aquellas pacientes con compromiso nodal paraaórtico tienen un riesgo de veces dos veces mayor razón por la cual es indispensable conocer el estatus para planear el tratamiento acorde y hacerla partícipe de su pronóstico oncológico. (61,62)

3.2.3 Valoración Clínica/radiológica del Estatus Ganglionar

Según el cambio en la estadificación del cáncer de cérvix en 2018, el compromiso ganglionar puede ahora ser valorado con métodos radiológicos avanzados además de los patológicos usados previamente. Dentro de la gama de posibilidades se describen:

- Ultrasonido Transvaginal o Transrectal (US): En muchos casos recomendado o preferido vía transrectal para evitar sangrado en caso de lesiones exofíticas o para disminuir interferencia de restos hemáticos o tejido necrótico en la vagina.
 - En manos de un sonografista experimentado la sensibilidad reportada es comparable a la de la resonancia magnética. Para determinación de tamaño tumoral mayor a 4 cm, invasión estromal profunda e invasión parametrial la sensibilidad es de 78%, 88-91% y 60-83% respectivamente (63,64)
 - No es considerado útil para la valoración de compromiso ganglionar pélvico ni paraaórtico debido al pequeño campo de visualización y limitada profundidad de penetración de la sonda. (63)
- Tomografía Axial Computarizada (TAC) ampliamente utilizada para abordaje diagnóstico primario en la detección de metástasis nodales y diseminación a distancia. Su sensibilidad para compromiso local es considerado menor al de la RM (e inclusive Ultrasonido transvaginal) debido a menor resolución del contraste de los tejidos (63).

La sensibilidad reportada para valoración parametrial es de 14-55% y para detección de metástasis nodales 31-58% (especificidad 92%). (64)

- Resonancia Magnética (RM): de los más frecuente utilizados en centros de mayores recursos, particularmente usado en aquellas pacientes que desean cirugía conservadora de fertilidad ya que es altamente sensible en detección de tamaño tumoral e invasión estromal sin embargo, la sensibilidad para invasión parametrial se reporta en el rango de 40-74%, (la sensibilidad del examen clínico para esto es de apenas 52%); por otro lado la sensibilidad para detección de metástasis a ganglios linfáticos se describe entre 37-60% con una especificidad de 93%. (63)

- Tomografía de Emisión de Positrones (PET) permite la visualización tanto de las características morfológicas como metabólicas del tumor al combinar 2 técnicas simultáneas de imágenes (con tomografía computada). Para detección de compromiso ganglionar, el PET sobrepasa a la RM, el TAC y el Ultrasonido, lo que lo hace muy atractivo como método no invasivo de estadiaje en pacientes con alto riesgo de enfermedad nodal. La sensibilidad general en este caso es de hasta un 75% (con una especificidad de 98%) sin embargo la misma puede incrementar hasta un 100% en caso de ganglios metastásicos de 10 mm o más (y disminuye significativamente en caso de lesiones menores a 4mm).(63,64)

Debido a la mayor tasa de glicolisis de los tejidos malignos el análogo de glucosa utilizado (18F-FDG) identifica metástasis a distancia con un alto valor predictivo positivo (79%) sin embargo, esta misma propiedad brinda un alto porcentaje de hallazgos incidentales no específicos (que ameritan más estudios, elevan costos y general estrés en el paciente).

El PET tampoco es adecuado para la valoración de la extensión local del tumor debido a limitaciones en la resolución espacial. (63)

FIGO no hace obligatorio la realización de ninguno de los métodos previamente descritos, pero sí permite su uso según se cuente con los recursos. (51) Las guías de la NCCN recomiendan el uso de RM para valoración de extensión local mientras que priorizan PET y luego TAC para valoración de enfermedad ganglionar o metastásica. (55) Por otro lado el Consenso de Cáncer Cervical del 2019 de la European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology (ESGO/ESTRO/ESP) concluyen que no hay suficiente evidencia para recomendar PET antes de TAC para valoración de estatus ganglionar en aparentes estadios tempranos (65)

3.2.3.1 Estadiaje con imágenes: situaciones a considerar

A pesar de contar con técnicas avanzadas de imágenes la tasa de falsos negativos sigue considerándose alta. (17) Se ha reportado una tasa de infra estadiaje de hasta un 33% cuando se compara el estadiaje clínico/radiológico con el estadiaje quirúrgico (y se realizó disección Para Aórtica completa) en pacientes con cáncer localmente avanzado. (63)

Aun utilizando el PET (dado su mayor capacidad diagnóstica), el límite de detección del compromiso nodal ronda los 5 mm, siendo así que el principal problema lo constituye la enfermedad micrometastásica sobre todo en región paraaórtica (algunos estudios calculan hasta un 12% de falsos negativos para compromiso para Aórtico). Esto es particularmente preocupante dado que históricamente no había recomendaciones concretas sobre linfadenectomía paraaórtica durante la histerectomía radical, por lo que un buen porcentaje de pacientes podrían estar sub-estadiadas y por lo tanto sub tratadas, comprometiendo así su pronóstico. (61-63)

Tampoco está estandarizado el proceder cuando se sospecha compromiso nodal por métodos radiológicos. Según el grado de sospecha y la disponibilidad del sistema de salud se describen biopsias dirigidas por imágenes o un PET. El Consenso Europeo ESGO/ASTRO/ESP incluso solicita valorar cirugía citoreductora de las lesiones sospechosas, además recomienda considerar linfadenectomía “al menos” hasta la Arteria Mesentérica Inferior en pacientes radiológicamente negativos para compromiso nodal paraaórtico (pero con indicios de compromiso pélvico). (65) Las guías de NCCN recomiendan valoración de linfadenectomía paraaórtica en caso de imágenes positivas por adenopatías pélvicas (versus tratamiento con quimiorradiación como recomendación categoría 1). (51)

3.3. Valoración quirúrgica del Estatus Ganglionar

3.3.1 Linfadenectomía pélvica y paraaórtica

Históricamente la valoración del estatus ganglionar requería de la realización de una linfadenectomía completa durante la histerectomía radical. Durante mucho tiempo se especuló sobre el valor terapéutico de la misma; a pesar de no haber sido tan estudiado como otros tipos de cáncer (rectal y endometrial por ejemplo), algunos autores intentaron demostrar su valor.

En 2011 Monjri y cols (66) publicaron un estudio sugiriendo que en pacientes con tumores IA2-IIA (FIGO 2009) con disecciones más extensas (más de 30 ganglios) la sobrevida incrementa si todos los ganglios removidos son negativos (no hubo diferencia en pacientes ganglio positivo con disecciones más o menos extensas). Estos hallazgos positivos en pacientes ganglio negativo no fueron reproducidos por otros investigadores (66,67). Otros autores como Pieterse y cols encontraron un incremento de la Sobrevida Libre de Enfermedad con disecciones más extensas en caso de enfermedad nodal sin embargo, esto no se traducía en diferencia en la Sobrevida Específica por Cáncer. (67)

En 2019 Wang et al publicaron una serie con 782 mujeres con estadios IB1 donde comparaban la sobrevida libre de recurrencia según la cantidad de ganglios obtenidos durante la cirugía. El número de ganglios resecados se convirtió en un valor predictivo independiente en pacientes con ganglios pélvicos negativos. Además, demostró que aquellas con disecciones que incluyeran menos de 10 ganglios tenían un riesgo 5.5 veces mayor de progresión. (68) Una potencial explicación para estos hallazgos es que en pacientes con limitada disección se reduce la posibilidad de detectar enfermedad y por lo tanto infra estadiar y subtratar. (68).

Actualmente no existe un consenso respecto a la cantidad mínima de ganglios que se deben obtener durante la cirugía (68) sin embargo, al tomar en cuenta la posibilidad de que este beneficio en sobrevida esté asociado a la mayor posibilidad de detección de enfermedad aislada

o micro metastásica, el estadiaje con ganglio centinela vendría a solucionar este problema y a la vez disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a las linfadenectomías (linfedema, linfoquistes, tromboembolismos, pérdidas sanguíneas, lesiones ureterales o infecciones) particularmente si se toma en cuenta que la incidencia de enfermedad nodal en mujeres con cáncer de cérvix temprano es sólo 15-20%, lo que quiere decir que un 80-85% de estas pacientes estarían recibiendo un procedimiento innecesario. (69) También es importante considerar que a pesar que el sitio más frecuentes de compromiso nodal es la zona Ilíaca externa y el área inter ilíaca, hasta un 20% de las pacientes con cáncer cervical temprano tiene un drenaje anómalo y el compromiso se encuentra en ganglios parametriales u otros sitios que normalmente no son incluidos en la disección y que por lo tanto se estarían omitiendo: el uso de ganglio centinela permite su localización y por lo tanto constituye otra de las grandes ventajas de la técnica. (70,71)

3.3.2 Valoración Quirúrgica del Estatus Ganglionar con Ganglio Centinela

Los primeros reportes del uso de ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial se remontan a 1990; inicialmente con reportes de casos y series de centros únicos con distintas metodologías y sin un protocolo estandarizado para la valoración histológica. (69)

En 2008 se publicó el primer estudio que pretendía validar la técnica, fue realizado en Europa entre 1998 y 2006 y con la participación de 18 centros especializados. Ha sido el estudio prospectivo más grande de ganglio centinela en cáncer cervical temprano al registrar una población de 507 mujeres. Se reportó una tasa de sensibilidad de apenas 77% sin embargo, el estudio incluía mujeres con cualquier tamaño tumoral, no se evaluó la experiencia del cirujano, ni se estandarizó el uso de trazadores (se podía usar Tecnecio 99, azul patente o combinación de estos según preferencia del cirujano), se usaron diferentes abordajes quirúrgicos y no se realizó ultra estadiaje ni se centralizó el estudio patológico. Se reportó entonces una tasa de

detección global para ganglios pélvicos de 88% sin embargo, al comparar los grupos según tamaño tumoral la tasa de detección aumenta hasta un 94% en menores de 2 cm y la sensibilidad a un 91% (versus 84% y 73% respectivamente para los mayores de 2 cm) por lo que se plantea por primera vez si es adecuado realizar estadiaje con ganglio centinela en todos los tumores cervicales independientes del tamaño. (70)

En 2011 fue publicado el estudio francés SENTICOL (Ganglion Sentinelle dans le Cancer du Col) el cual es uno de los más referenciados aún hoy en día. Este estudio prospectivo se realizó en 7 centros franceses entre enero 2005 y junio 2007 e involucró 139 mujeres con cáncer cervical estadio FIGO (2009) IA1 con ILV o IB1 con histología epidermoide, adenocarcinoma o adenoescamoso. El poder de este estudio radicaba en que pretendía valorar la sensibilidad diagnóstica de protocolos estandarizados para ganglio centinela (y así solucionar dudas que generaban las fallas de los estudios previos). (69)

Todas las pacientes sistemáticamente recibieron doble trazador (inyección cervical de 4 cuadrantes de Tecnecio 99 el día previo y azul patente el día de la cirugía previo a la incisión quirúrgica), todas las pacientes fueron operadas mediante laparoscopia (y se completó con linfadenectomía bilateral posterior a la remoción de los centinelas), los cirujanos recibieron entrenamiento específico en ganglio centinela en cáncer cervical, todos los centros hospitalarios tenían experiencia previa con ganglios centinelas y se realizó ultra estadiaje. Las tasas de detección global fueron de 97.8% y de detección bilateral de 76,5%, la sensibilidad de la técnica fue de 92% con un Valor Predictivo Negativo de 98,2%. (71)

En el análisis de variables de SENTICOL se demostró que las tasas de detección de ganglio centinela no se ven influenciados por la edad, el subtipo histológico, un mayor tamaño tumoral (dentro del rango acá estudiado) ni conización previa. También se corrobora que las tasas de detección bilateral son mayores cuando se usa trazadores combinados particularmente en mujeres jóvenes. De la misma manera se describen los principales determinantes de falsos

negativos, a saber: detección unilateral de ganglio centinela, tamaño tumoral mayor a 2 cm y ubicación parametrial de los mismos (71).

Dado la aceptación de la técnica y los múltiples estudios que siguieron en este campo, a partir de 2013 se empiezan a reportar estudios de casos con otros tintes y otras técnicas, de éstas solamente el Verde Indocianina y la fluorescencia Infrarroja demostraron su validez. El verde indocianina es una sustancia fluorescente que se mantiene confinada al espacio intravascular y fue usado originalmente en oftalmología y posteriormente en cardiología y en valoración de la función hepática (72,73). En un estudio italiano publicado en 2016 se anota que a la fecha la técnica había sido ya validada en el mapeo de centinelas de otros tumores sólidos y que había sido utilizado en más de 400 pacientes con cáncer ginecológico (72).

En 2016 se publicó un metaanálisis que tenía como objetivo principal comparar las tasas de detección entre este nuevo trazador y técnica con los convencionales. Se incluyeron 6 estudios para un total de 538 mujeres, de estas un 32% se operó vía laparoscópica, 59% vía robótica y un 9% por laparotomía. Al comparar el verde indocianina con el azul patentado se demostró que las tasas de detección general y detección bilateral incrementan un 27% con el verde, sin embargo no hubo diferencia en las tasas de detección (general ni bilateral) cuando se comparó el verde con el Tecnecio 99 solo o al compararlo con la mezcla de Azul y Tecnecio juntos. (73) Previamente se había verificado que la combinación de verde indocianina con azul patentado no generaba ningún beneficio (73) y este año se publicó la primera serie que evidenció que tampoco existe beneficio en combinar el verde indocianina con el Tecnecio 99 (75). Se demostró también que lo importante era el trazador y no la vía de abordaje de la cirugía de la paciente ya que existen plataformas específicas para cada uno de los distintos abordajes del paciente y todos han demostrado similares tasas de detección independiente de la vía de abordaje quirúrgico. (74) Series contemporáneas han reportado tasas de detección bilateral entre un 86-95% con el verde Indocianina (75) además comparativamente su uso genera menos toxicidad, no es radioactivo,

genera menor cantidad de efectos secundarios (tales como reacciones alérgicas y descoloración de la piel que puede suceder con el Azul), es más barato y accesible (una vez que se tiene implementado en el hospital) y mancha menos el campo quirúrgico al compararlo con el azul, también permite observar los canales linfáticos en tiempo real con una mayor penetrancia que los trazadores usuales. (72,74)

3.3.3 Valoración histo-patológica del Ganglio Centinela

La valoración trans quirúrgica del ganglio centinela fue planteada en aras de prevenir el acto quirúrgico en dos tiempos y a la vez evitar la cirugía en casos positivos para disminuir la morbilidad de recibir doble tratamiento. En algún momento se planteó la valoración únicamente de los ganglios sospechosos macroscópicamente (agrandados o fibróticos) sin embargo la correlación con positividad del ganglio es de apenas un 50%. Varios estudios pretendieron entonces comprobar la no inferioridad de los estudios cito-histológicos transquirúrgicos, la impronta citológica (IC) y la biopsia por congelación transquirúrgica (BCT) pero no se lograron los resultados esperados. (76)

Los estudios con carácter retrospectivo realizados demostraron una baja sensibilidad de ambos métodos. El estudio de la pieza macroscópica generalmente logra detectar un 33% de los ganglios con compromiso metastásico y al sumarle las técnicas antes descritas se obtienen tasas de sensibilidad de apenas un 56% (44% de falsos negativos). Esta baja sensibilidad es probablemente asociada a la poca detección de enfermedad de pequeño volumen (micrometástasis y Células Tumorales Aisladas). De manera interesante al comparar la IC con la BCT de manera individual se demostró que la sensibilidad de la BCT es aún menor y que no influye la histología del tumor, la edad, el número extraído de ganglios centinelas ni el uso de

quimioterapia neoadyuvante pero sí el tamaño tumoral (menor sensibilidad en tumores mayores a 2 cm) y tumores con invasión linfovascular. (76,77)

Las técnicas de ultra estadiaje (descritas en el capítulo previo) permiten la detección de aproximadamente 11%-15% más de compromiso nodal particularmente asociado a la detección de enfermedad de pequeño volumen llevando a la técnica a una tasa de falsos negativos menor al 3%. (34) Por mucho tiempo tuvimos reportes retrospectivos contradictorios respecto a la importancia clínica de la enfermedad de pequeño volumen en el pronóstico oncológico; en este momento es ampliamente aceptado el efecto negativo que tiene este sobre la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida a 5 años. (79) La enfermedad nodal micrometastásica es considerada igual a la macrometastásica y es por lo tanto una indicación de adyuvancia (80). No existe aún evidencia sobre la importancia clínica de las Células TumORAles Aisladas y por lo tanto éstas no modifican el estadio clínico de la enfermedad ni son indicación de adyuvancia. (79,80)

3.3.4 Protocolización de la Técnica en las Guías de Manejo

Con el objetivo de estandarizar la técnica e incorporar toda la información disponible al momento, en el año 2011 el grupo del Hospital Sloan Kettering de Nueva York propone un algoritmo diagnóstico para la correcta realización del procedimiento al asegurar que todas las metástasis nodales sean detectadas y minimizar así la necesidad de linfadenectomía. (81)

El algoritmo propuesto incluye la realización de ultraestadiaje en caso de un resultado negativo en el estudio con Hematoxilina y Eosina, remoción y estudio patológico de cualquier ganglio sospechoso (independiente del mapeo centinela). En caso de no detectar Centinela en alguna hemipelvis es necesario la realización de la linfadenectomía pélvica de ese lado (incluyendo los ganglios inter ilíacos o sub aórticos), además se debe realizar la parametrectomía en bloque con el tumor (81) El protocolo corrige los errores de mapeo y resulta en un 100% de tasa de detección

y además evitaría la linfadenectomía completa en más del 75% de las pacientes manteniendo el rendimiento diagnóstico requerido (se hará una linfadenectomía pélvica solo en un 25% de las pacientes con cáncer temprano). (81,82)

En 2015 las guías NCCN incluyeron la realización de mapeo centinela como una opción para la valoración del estatus ganglionar siguiendo el protocolo Sloan-Kettering (55), mientras que las guías europeas recomiendan su realización con valoración trans quirúrgica de los centinelas (las guías europeas son del 2018). (65)

Otro de los aspectos importantes que se toman en cuenta en esta protocolización es la recomendación de limitarlo a tumores con tamaño igual o menor a 2 cm; esto debido a que muchos de los estudios en que se había validado la técnica notaron la diferencia en las tasas de detección y VPN asociado al tamaño tumoral. La detección global pasa de un 84% a un 78% al considerar la variable tamaño únicamente (la sensibilidad cambia de un 91% a 72% según un tamaño tumoral mayor o menor a 2 cm). (62,81). En parte estos datos se justifican por el menor compromiso ganglionar esperable en este subgrupo (90,5% para tumores pequeños versus 67,8% para tumores de mayor tamaño) y la posibilidad de tener canales linfáticos obstruidos por tumores de mayor volumen. (70)

3.3.5 Limitantes y dificultades de la técnica.

Son considerados factores importantes a tomar en cuenta con la técnica los efectos secundarios asociados a los trazadores. Se han reportado específicamente para cáncer cervical reacciones alérgicas severas al Azul en hasta un 2% de las pacientes (la mayoría descritas con azul isosulfán), en general han sido reportadas inmediatamente tras la inyección cervical mientras el paciente está ya bajo anestesia general y controlado por el médico anestesiólogo lo que permite manejar la situación sin complicaciones; estas han sido descritas como leves refiriéndose a

eritema o más severas como hipotensión y anafilaxia. Asociado al azul también se ha reportado una disminución en la saturación de oxígeno determinada por pulsometría pero no confirmado arterialmente, es decir una falsa disminución sin repercusión clínica debido a que el colorante puede interferir en la lectura de esta oximetría; los reportes han indicado que esto puede iniciar desde los 15 minutos post inyección y puede durar hasta por 6 horas. (68) Se ha reportado coloración de la piel y la orina hasta por 48 horas debido al metabolismo renal del azul. (72) En nuestro servicio se tiene ya una amplia experiencia con las inyecciones peritumorales de este medio (en cáncer de mama) y a pesar de que no contamos con los registros numéricos sabemos que no ha sido común estos efectos.

El marcaje con tecnecio 99 agrega una complicación logística y económica: se realiza en un ambiente controlado, la inyección requiere abordaje vía vaginal por parte de médicos de otro servicio, consume más tiempo, coordinación y costos. (72)

La obesidad es considerada una limitante de la técnica, sabemos que las tasas de detección bilateral disminuyen en pacientes con obesidad importante, esto debido a dificultades para identificar correctamente los canales linfáticos en el tejido adiposo circundante. Se describe en algunos estudios franca disminución en las tasas de detección en índices de masa corporal mayor a 34. (69,74) El verde indocianina podría incrementar la detección en este subgrupo de pacientes ya que permite ver a través de la grasa aunque la mayoría de la tecnología infrarroja utilizada solo permite ver a través de 1 cm de profundidad (69)

Está bien descrita la curva de aprendizaje necesaria para la correcta identificación del Ganglio Centinela en pelvis por parte del ginecólogo oncólogo. La mayor parte de los casos reportados como falsos negativos en estudios de ganglios centinelas han sido atribuidos a la inexperiencia del cirujano en la técnica; algunos calculan en aproximadamente 10 procedimientos por cirujano los requeridos para validarlo. (69) También se recomienda en cirujanos principiantes en la técnica la marcación dual con trazadores y una vez adquirida la pericia decidir si eliminar alguno

de ellos ya que se ha reportado que no existe diferencia significativa en las tasas de detección entre azul y tecnecio combinados versus azul solo una vez que se cuenta con la pericia necesaria. (81) La ventaja en nuestro servicio radica en la experiencia previa en detección de centinelas en cáncer de mama lo que disminuirá considerablemente esta curva de aprendizaje.

No contamos en el servicio con verde indocianina ni con tecnología infrarroja para cirugía abierta (Spy Elite ® o Vitom II ®) lo que nos condiciona por el momento (ver más adelante abordaje con cirugía mínimamente invasiva).

3.3.6 Valoración Quirúrgica del Estatus Ganglionar: compromiso Para Aórtico

La importancia de la determinación del estatus de los ganglios para Aórticos radica en el incremento en sobrevida asociado a la extensión de los campos de radiación utilizados (con su consiguiente incremento en toxicidad aguda y tardía). La valoración del estado ganglionar para aórtico aún hoy sigue siendo un tema de debate. Por un lado, existe evidencia de la ventaja en sobrevida con estadiaje quirúrgico versus métodos radiológicos convencionales (demostrado en 3 publicaciones del Gynecologic Oncology Group GOG: GOG 85, GOG 120 y GOG 165) en tumores localmente avanzados; por otro actualmente disponemos de métodos radiológicos de mayor sensibilidad (PET/CT) que cuentan con una mayor capacidad diagnóstica pero aún pueden pasar por alto el compromiso ganglionar paraaórtico hasta en un 12%. (62,82,83)

Estudios iniciales realizados en 1982 describen la incidencia y el patrón de distribución de las adenopatías retroperitoneales en cáncer cervical temprano y localmente avanzado. Sabemos que las tasas de compromiso paraaórtico general son de un 4% (aunque algunas series retrospectivas lo reportan hasta de 24%). Las metástasis paraaórticas no son frecuentes en estadios tempranos, se describen ausencia de compromiso en estadios IB1 (correspondiente a

lesiones menores de 4 cm en FIGO vigente en 1999) y 2,1% en estadios IIA (2/3 superiores de vagina). (84,85)

Series descriptivas más recientes sobre la distribución metastásica nodal concuerdan en que el compromiso Para Aórtico viene de la mano del nodal pélvico ya que en caso de enfermedad nodal pélvica hasta un 30% de las pacientes tendrán ganglios para Aórticos presentes mientras que aquellas pacientes en que se detectó compromiso Para Aórtico tenían ganglios pélvicos positivos en más del 94% de los casos. Se ha descrito también como factor de riesgo el tamaño de los ganglios pélvicos positivos (mayor riesgo en caso de ser mayor a 1 cm), el compromiso de múltiples ganglios y las metástasis a la cadena Ilíaca Común. (62, 85) El compromiso aislado de ganglios Para Aórticos en ausencia de pélvicos suele ser reportado menor a 1.5% (62)

Existe también descrita una estrecha relación entre las metástasis paraaórticas y el tamaño tumoral: se describen tasas de compromiso de 2% para lesiones menores de 2 cm, 4% para tumores de 2-4 cm y de 16% para mayores de 4 cm. (62,85) Se han descrito casos de compromiso paraaórtico en cánceres tempranos con tamaño voluminoso e invasión linfovascular que además asociaba compromiso parametrial no detectado previo a la cirugía y en casos de tumores neuroendocrinos. (62,84)

A diferencia de lo que sucede en el cáncer endometrial y los ganglios centinelas, no existe en la literatura de cáncer cervical descripción de marcaje con ganglios centinelas con ninguno de los trazadores ni con las diferentes técnicas. Guías como las de la NCCN recomiendan la realización de disección ganglionar paraaórtica en aquellos estadios iguales o mayores a IB1 con imágenes negativas. (55) Por otro lado las guías europeas (ESGO) recomiendan la realización de la linfadenectomía paraaórtica al menos hasta la Arteria Mesentérica Inferior tanto en estadios tempranos como localmente avanzados (para efectos de estadiaje). (65)

3.4. Rol de la Cirugía Mínimamente Invasiva

La cirugía vía laparotomía ha sido el estándar para el manejo del cáncer de cérvix temprano, sin embargo estudios retrospectivos y observacionales previos demostraron resultados oncológicos comparables con cirugía mínimamente invasiva siendo así que históricamente la cirugía podía ser realizada con cualquiera de los abordajes según la disponibilidad de la técnica y el deseo de la paciente. (55)

En 2012 y 2015 se publicaron metaanálisis que tenían como objetivo principal comparar el resultado oncológico a largo plazo del abordaje laparoscópico (HTL) versus el clásico a través de una laparotomía (HTA). En total se incluyó en la revisión más de mil casos en cada brazo, en un seguimiento a largo plazo de en promedio 8 años (algunos hasta 13 años) el resultado oncológico no difirió entre los grupos: la sobrevida global a 5 años fue de 95,2% versus 96,4% ($p=0,44$), sobrevida libre de recurrencia a 5 años de 92,8% versus 94,4% ($p=0,49$) y el tiempo para recurrencia fue el mismo. (86,87)

Tampoco se notaron diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones transquirúrgicas, aunque sí hubo diferencia en las complicaciones postquirúrgicas 9,2% versus 21% para HTA (incluyendo episodios febriles, formaciones de abscesos, retorno a la función intestinal normal, dehiscencia de herida, trombosis venosa profunda, pérdida sanguínea, transfusión y estancia hospitalaria). La conclusión de todos estos estudios fue que, seleccionando adecuadamente a las pacientes, el abordaje laparoscópico es oncológicamente seguro y de preferencia por su menor tasa de complicaciones postquirúrgicas. (86,87)

Y es que a pesar de las ventajas que se le achacaba al abordaje laparoscópico, mucho se discutía sobre sus inconvenientes: un plano bidimensional, ausencia de retroalimentación táctil y limitado ángulo de movilidad del instrumental quirúrgico. En el año 2006 se publican las primeras series utilizando cirugía robótica, desde un principio se plantea como una opción más favorable

para la cirugía abdominal al permitirle al cirujano una mejor ergonomía, mayor definición al proveer un plano tridimensional, siete grados de movilidad libre de la muñeca que incrementa la articulación y facilita la disección, filtro de tremor y menos fatiga para el cirujano. (88) Subsiguientes publicaciones pretendieron documentar la seguridad de la técnica frente a la cirugía abierta estándar (HTA) y la laparoscópica (HTL).

En general no se documentó diferencia estadísticamente importante en la tasa de complicaciones entre la cirugía robótica y la HTL sin embargo sí se documentaron diferencias al comparar la cirugía robótica con la laparotomía: una menor tasa de complicaciones trans y postquirúrgicas (infecciones del sitio quirúrgico, fiebre, infección del tracto urinario, estancia hospitalaria, pérdida sanguínea, transfusión e inicio de dieta postquirúrgica) además no se documentó diferencia en la cantidad de ganglios recuperados durante la disección ganglionar. El único parámetro en que la cirugía abierta fue mejor fue en la duración de la cirugía ya que la HTA fue significativamente más rápida. (88,89) Respecto al resultado oncológico a largo plazo, múltiples revisiones sistemáticas no lograron documentar diferencias estadísticamente significativas entre los 3 abordajes. (88-90)

En noviembre del 2018 salen publicados en New England Journal of Medicine 2 artículos que pusieron en tela de duda todo lo previamente reportado sobre la equivalencia terapéutica de las técnicas mínimamente invasivas. Ramirez et Al condujeron un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado fase 3 denominado LACC (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer Trial) que tenía como objetivo primario demostrar la no inferioridad de la cirugía mínimamente invasiva (CMI) a 4.5 años plazo. Se reclutaron en total 631 mujeres, 312 de las cuales cayeron en el grupo de cirugía abierta y de las 319 del otro grupo un 85% fueron abordadas vía laparoscopia (el resto vía robótica). El estudio tuvo que ser interrumpido antes debido a seguridad de las pacientes dado que se documentó un número mayor de muertes en el grupo de CMI (un total de 22 de las cuales 19 eran del grupo de CMI). La sobrevida general a 3 años fue menor también (93,8%

versus 99%), Sobrevida Libre de Enfermedad a 4,5 años 86% para CMI versus 96,5% para HTA (hubo 34 recurrencias y 27 de ellas fueron en el grupo de CMI). No se registraron diferencias significativas para complicaciones quirúrgicas ni la tasa o tipo de adyuvancia que recibieron las pacientes, además los grupos estaban bien balanceados. (91)

Por su parte Melamed y su grupo realizaron un estudio cohorte con las pacientes tratadas quirúrgicamente en Estados Unidos entre 2010 y 2013, la revisión incluía todas las pacientes registradas en la Base de datos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Database) y del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results). En total se incluyeron 2461 mujeres, un 49,8% de ellas fue operada vía CMI (el 80% vía robótica). La CMI se asoció a una sobrevida general menor independiente de si fue vía laparoscopia o robótica, la tasa de mortalidad a 4 años fue de 9,1% para CMI y 5,3% para cirugía abierta ($P=0.002$). Interesantemente documentan que el uso generalizado de la CMI para el manejo de este tipo de pacientes en 2006 coincide con el inicio de un descenso de la sobrevida relativa a 4 años entre mujeres que se sometieron a histerectomía radical por cáncer cervical. (92) Posterior a estos estudios se han publicado otros más recientes que encuentran la misma relación entre peor pronóstico oncológico y la CMI y entre ellos llegan a incluir a más de mil pacientes. (93-94)

Uno de los puntos más criticados de todos estos estudios es que no se hizo diferencia según el tamaño tumoral (mayor o menor a 2cm) y se plantea que en caso de corresponder a IB1 (FIGO 2018) el resultado podría ser diferente. Los 2 estudios iniciales anotan entre sus limitantes que no pudieron hacer esta diferenciación (91,92) por lo que series más recientes pretendieron demostrarlo. Xu Chen et al acaban de publicar una serie retrospectiva en pacientes con tumores menores a 2 cm (determinado por examen físico, RMN o US) operadas en China; en total incluyeron 325 pacientes (129 abordaje laparoscópico) y se les dio un seguimiento promedio de 50 meses: se documentó una peor sobrevida libre de enfermedad a 5 años en el grupo sometido a CMI 90,4% vrs 97,7% aunque no se halló diferencia estadísticamente significativa para

sobrevida general. (95) En Febrero del presente año se publicó el estudio de Uppal y colaboradores que pretendía igualmente excluir a las pacientes con tumores menores de 2 cm del peor pronóstico asociado a CMI. Un total de 815 pacientes fueron llevadas a sala de operaciones (un 70% de estas para CMI), los análisis demostraron que la CMI era un factor de riesgo independiente para recurrencia tumoral (7,5% vrs 9,1% para cirugía abierta y CMI respectivamente) sin embargo tampoco notaron una diferencia estadísticamente significativa para sobrevida global. (94). El estudio argentino del Hospital Italiano de Buenos Aires comparó el resultado oncológico de 108 pacientes según tamaño tumoral menor/igual o mayor a 2 cm: no hubo una diferencia importante entre estas mientras que las tasas de recurrencia global fueron reportadas en 15% (mayor a las descritas previamente). (93)

A pesar de que la evidencia demuestra también que la CMI es inferior aún en caso de tumores más pequeños (menor/igual a 2 m) sabemos también el bajo grado de concordancia entre el tamaño tumoral pre y postquirúrgico. En aquellas pacientes con enfermedad no visible pre quirúrgicamente se detectó un 20% de infra estimación en el postquirúrgico mientras que en aquellas con enfermedad visible menor a 2 cm un 35% de las piezas finales medían en realidad más de 2 cm. (94) Otros datos importantes recolectados de estas series es la descripción de un patrón inusual de la recurrencia puesto que hasta un 19% de estas se presenta en forma de carcinomatosis peritoneal y un porcentaje similar en recurrencias fuera de la pelvis (91,93)

A la fecha se desconoce la razón exacta de la inferioridad de la CMI en el manejo del cáncer cervical temprano, existe una probable relación con el uso del manipulador uterino y extensión tumoral y también se analiza el efecto de la insuflación con CO₂ en la diseminación o crecimiento tumorales. (93)

En vista de toda la evidencia actual la mayoría de los grandes centros médicos hospitalarios del mundo no realizan CMI para cáncer cervical (fuera del contexto de estudios clínicos), la última guía de la NCCN recomienda una estricta valoración de la forma de abordaje quirúrgico en conjunto con la paciente para que en se decida sobre los riesgos oncológicos que pronostica la evidencia actual y los beneficios de las distintas vías de abordaje. (55)

Actualmente existen registrados varios estudios clínicos que buscan demostrar que la CMI sí es segura y que datos obtenidos en las publicaciones previas se deben a problemas de diseño y habilidades quirúrgicas; se plantean alternativas que podrían mejorar el resultado oncológico de las pacientes sometidas a este tipo de abordaje quirúrgico: el uso de un manipulador vaginal en vez del uterino usual, ligar las trompas de Falopio antes de colocar el manipulador, mantener estables a lo largo de toda la cirugía la presión de CO₂, realizar la colpotomía extracorpórea, utilizar grapas endoscópicas para realizar simultáneamente el corte y sutura de la cúpula vaginal. (estudios registrados bajo el nombre de RWS-1, SOLUTION). También estamos a la espera de estudios de fase 3 que tienen como objetivo demostrar que en pacientes consideradas de bajo riesgo podría recibir seguramente cirugías no radicales sin comprometer su pronóstico oncológico y adicionalmente saber si en ellas se puede realizar un abordaje mínimamente invasivo. (denominados SHAPE Trial y LESSER Trial) (96)

4. Cáncer de Vulva

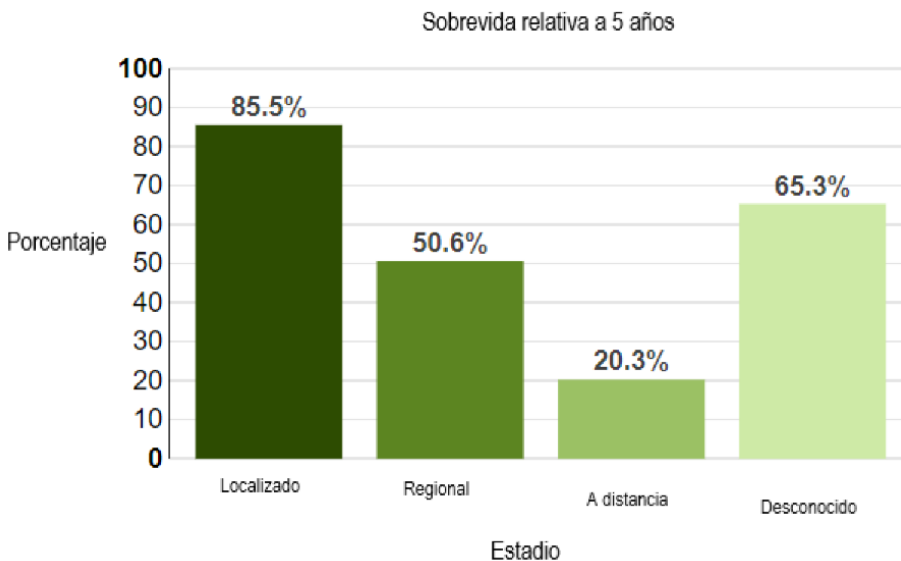
4.1 Generalidades

4.1.1 Epidemiología

EL cáncer vulvar representa un 4% de las malignidades ginecológicas y es causante de aproximadamente un 0.3% del total de muertes en mujeres por causas oncológicas. Se calcula que para el año 2020 en Estados Unidos unas 6120 mujeres serán diagnosticadas con este mal y aproximadamente 1350 fallecerán por esta causa. (1) No contamos con datos de incidencia y mortalidad por Cáncer Vulvar en los reportes de Situación de Cáncer del Ministerio de Salud de Costa Rica. (2)

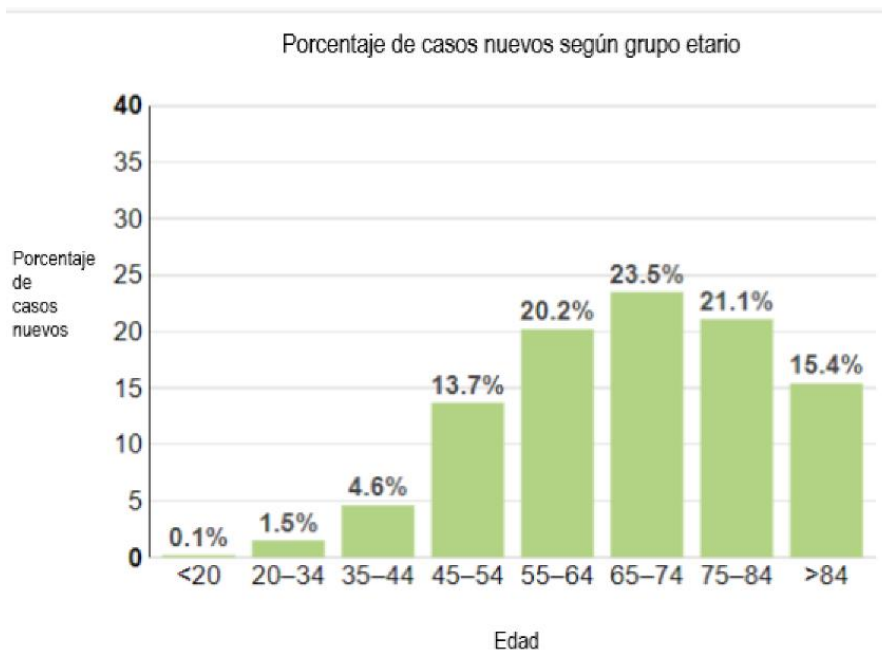
Según la base de datos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos hasta el 60% de los casos nuevos diagnosticados se encuentran en estadios iniciales trayendo consigo una sobrevida general a 5 años de 85,5%, el resto de los casos se diagnostican con extensión a ganglios regionales en un 28% y 6% con metástasis a distancia, llegando esta última a tener una sobrevida de apenas un 20% (figura 1). (9)

Figura 5. Cáncer de Vulva: Sobrevida a 5 años según estadio al diagnóstico (9)



La edad promedio al momento del diagnóstico es de 68 años sin embargo las incidencias permanecen altas desde los 55 años hasta los 84 mientras que es considerado raro en mujeres jóvenes (figura 2) pero cabe recalcar que el incremento en la incidencia que se ha visto en los últimos años corresponde mayoritariamente a las mujeres más jóvenes. Las tasas de incidencia según raza son marcadamente mayores para raza blanca (2,8 por 100.000) y no-hispánicas (2.7 por 100.000) comparada con 1.8 por 100.000 para raza negra e hispanas. (9)

Figura 6. Cáncer de Vulva: Casos nuevos según grupo etario (9)



4.1.2 Etiología y Factores de riesgo

Existen 2 vías diferentes para el desarrollo de los cánceres vulvares y por lo tanto distintos factores etiológicos y de riesgo. Una de estas vías está asociada a la infección por virus del Papiloma Humano (HPV). Se describe presencia del VPH en hasta un 90% de las lesiones intraepiteliales pero menos de un 30% en los cáncer invasores de vulva; inclusive series más nuevas como la del Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos publicada en 2017 indican

que apenas un 15% de los casos de cáncer vulvar en mujeres postmenopáusicas son VPH positivos (98). Se calcula que el riesgo de malignidad para las neoplasias intraepiteliales VPH positivo es de un 26% y se ha documentado que el principal serotipo es el VPH 16 en hasta un 85% de los casos (seguido por VPH 33 y 18 con un 6.5% y 5% respectivamente). (99) En los estudios de cohorte más grandes está reportado la asociación inversa entre la edad y la prevalencia del VPH en el tejido del cáncer vulvar: el VPH es significativamente más común en tejido en aquellas mujeres menores de 56 años (comparada con las mayores donde es más frecuente diagnosticar esta neoplasia). Asociado a VPH tenemos los mismos factores de riesgo ya conocidos para cáncer cervical: antecedente de displasia/neoplasia cervical, tabaquismo, inmunodeficiencias. (99)

La segunda vía descrita está asociada a cambios inflamatorios crónicos de la vulva (distrofias) o procesos autoinmunes como el liquen escleroso y la hiperplasia escamosa. La neoplasia intraepitelial descrita en este caso (denominada *diferenciada*) conlleva un potencial de malignidad de hasta un 86%, además característicamente suele presentarse como lesiones unifocales y menos voluminosas que su contraparte VPH positivo (denominadas *usuales*). (98,100)

Muchas investigaciones en cáncer vulvar han reportado otros factores de riesgo sin embargo, estos provienen de series pequeñas y se consideran inconsistentes a lo largo de la literatura. En 2016 se publicó un estudio británico derivado del Million Women Study que siguió a más de 1.3 millones de mujeres sanas por 14 años, un total de 898 mujeres desarrollaron cáncer vulvar en este periodo. Se documentó evidencia significativa respecto a distintas variables de riesgo: (101)

- Obesidad: tal como se sugería desde los años 60s, aquellas mujeres con índices de masa corporal (IMC) mayores a 30 tienen un 70% de incremento en la incidencia de cáncer vulvar comparado con mujeres de IMC normal (*Hazard Rate 1,7*).
- Estatus Menopáusico: aquellas mujeres que hayan alcanzado la menopausia siendo menores de 50 años (sea por causas naturales o quirúrgicas) tienen un 52% de incremento en el riesgo de cáncer vulvar versus mujeres que llegaron a la menopausia con más de 50 años.
- Tabaquismo: no se comprobó un incremento en el riesgo sin embargo sí notaron una disminución de riesgo de melanoma vulvar en aquellas que eran fumadoras (similar a lo reportado en melanoma no cutáneo).

- No se documentó riesgo con la evidencia disponible para el uso de alcohol, estatus marital, paridad, antecedente de histerectomía, diabetes mellitus, salpingectomía, edad de menarca ni uso de terapia de reemplazo oral o anticonceptivos orales combinados.

4.1.3 Histología

El tipo histológico más frecuente es el Carcinoma de Células Escamosas, este representa al menos el 75% de todos los casos. Este se divide en 3 subtipos: (102)

- El Queratinizante o simple: representa el 65-80% de los casos, es encontrado generalmente en mujeres de edad avanzada, no relacionado al VPH sino a las distrofias vulvares.
- El carcinoma Verrucoso y el Basaloide que representan un pequeño porcentaje y son más usualmente encontrados en mujeres jóvenes VPH positivos con estadios tumorales tempranos.

El segundo tipo histológico más frecuente es el Carcinoma de Células Basales que representa hasta el 8% del total de las neoplasias vulvares. Generalmente encontrado en mujeres blancas de edad post menopáusica y característicamente no metastatizante (a pesar de ser localmente invasivo). Este tipo histológico se asocia con una alta incidencia de malignidad concomitante o antecedente de carcinoma de células Basales en otras partes del cuerpo. (103)

El melanoma vulvar está reportado como el segundo en incidencia en mucha literatura, su incidencia ronda el 6%-10%. Es más frecuente en mujeres blancas o no-hispánicas postmenopáusicas con un promedio de edad de 68 años (mientras que el melanoma cutáneo tiene un pico de presentación a los 45 años). Aproximadamente la mitad de las pacientes al diagnóstico tienen enfermedad localizada sin embargo para él en general se ha descrito una peor sobrevida. En general la mayoría de las lesiones aparecen de novo y usualmente son lesiones pigmentadas; sin embargo, el subtipo amelanótico se encuentra en un 25% de los casos (clínicamente visible como una lesión eritematosa) y es una probable causa de retraso en el diagnóstico. (102)

El resto de subtipos histológicos está compuesto por

- Sarcomas: leiomioma, rhabdomioma, liposarcoma, angiosarcoma, neurofibrosarcoma y sarcomas indiferenciados. Como grupo representan el 2% del total de casos de malignidades de vulva y conllevan un pobre pronóstico.
- Enfermedad de Paget de la Vulva: la enfermedad Paget extra mamaria es un adenocarcinoma intraepitelial y representa apenas el 1% de las malignidades de la vulva. Se subdivide en 2 subtipos: el primario que inició como una lesión intraepitelial de las glándulas apocrinas de la vulva o el secundario que se debe a una invasión de un adenocarcinoma subyacente (anorectal, urotelial o endocervical/endometrial). Es más frecuente en mujeres blancas de edad avanzada y se caracteriza por presentarse como lesiones eritematosas multifocales bien delimitadas en cualquier parte de los genitales (labios mayores, monte de Venus, perineo, perianal o muslos), estas lesiones característicamente son pruriginosas o inclusive dolorosas; usualmente los bordes macroscópicos no corresponden con la extensión microscópica de la lesión, por esta razón hay una alta tasa de recurrencias posterior a una resección quirúrgica. Es importante valorar por neoplasias sincrónicas ya que hasta un 30% de las pacientes tienen un tumor no contiguo presente. (102,104)
- Carcinoma de Glándulas de Bartholino: reportados como responsable de 1-5% de las neoplasias vulvares. Estos tumores pueden tener epitelio de células transicionales o escamoso proveniente del conducto o canal, puede ser un adenocarcinoma proveniente de la glándula, también se ha descrito variante adenoide quística y adenoescamosa. Es más frecuente en mujeres en postmenopáusicas de en promedio 50-60 años en quienes usualmente no hay antecedente de quistes de Bartholino. La enfermedad metastásica es común dado el extenso entramado vascular y linfático del área, hasta un 71% de las pacientes tratadas recurren en los primeros 5 años. (105)

4.1.4 Estadiaje del Cáncer Vulvar

El estadiaje del cáncer Vulvar es quirúrgico desde 1988. Es indispensable para esto la medida de los diámetros de la lesión y la profundidad de la lesión. Se debe anotar además la proximidad o el compromiso de las estructuras de la línea media (vagina, ano y/o uretra), además es el

carácter multicéntrico o bilateral de este. La valoración ganglionar se hará de la zona inguinofemoral en primer lugar tomando las biopsias respectivas en caso de documentar crecimiento nodal. (104)

Se recomienda realizar algunos estudios de gabinete en la valoración inicial, particularmente si las lesiones miden más de 4 cm, hay ganglios palpables o sospecha de enfermedad metastásica. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en su última revisión recomiendan la Tomografía Computarizada (TAC) o la Resonancia Magnética (RMI) para valoración de compromiso nodal pélvico e inguinal y descartar erosión al hueso subyacente en pacientes en quienes se palpa una lesión fija o ulcerada. Recomienda también la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) por su mayor sensibilidad para compromiso nodal y valoración de enfermedad metastásica. (104,106)

CUADRO 3. *Estadíaje FIGO de Cáncer de Vulva 2009. (104)*

ESTADIO FIGO	Descripción de los hallazgos
FIGO I	Tumor limitado a vulva o vulva y perineo sin metástasis ganglionares
IA	Lesiones \leq 2 cm con invasión estromal \leq 1,0 mm (2)
IB	Lesiones $>$ 2 cm o con invasión estromal $>$ 1,0 mm (2)
FIGO II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos
FIGO III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguino-femorales positivos
IIIA	(i) Con 1 ganglio linfático metastático (\geq 5 mm) (ii) 1-2 ganglio(s) linfático(s) metastático(s) ($<$ 5 mm).
IIIB	(i) Con 2 ó más ganglios linfáticos metastáticos (\geq 5mm) (ii) 3 ó más ganglios linfáticos metastáticos ($<$ 5mm)
IIIC	Con ganglios positivos con extensión extracapsular
FIGO IV	Tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o a distancia
IVA	Tumor invade cualquiera de las siguientes: (i) mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo a hueso pélvico (ii) Ganglios inguino-femorales fijados o ulcerados
IVB	Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos

4.2. Manejo del Cáncer Vulvar

La mayor parte de la evidencia disponible y las guías de manejo hacen referencia a los tumores escamosos por lo que a continuación (y a menos que se indique lo contrario) se discutirá sobre este subtipo histológico.

El tratamiento del cáncer Vulvar es mayoritariamente quirúrgico, sin embargo se debe tomar en cuenta el estatus de la paciente, estadio clínico e histología. La quimio radiación concomitante es una alternativa efectiva particularmente para tumores avanzados o aquellos casos en los que se requerirían excenteraciones para alcanzar márgenes. (104)

Históricamente, las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Vulva eran tratadas con vulvectomía radical más linfadenectomía inguinofemoral bilateral en bloc a través de una incisión en alas de mariposa. Si bien es cierto este abordaje era considerado exitoso al brindar una sobrevida a largo plazo mayor al 70% general y de 90% para estadios I, el procedimiento venía acompañado de complicaciones serias a corto y largo plazo: dehiscencia quirúrgica hasta en un 85% de los casos, linfedema en miembros inferiores en un 30-70% de las pacientes, prolapso genital y deformaciones que afectaban severamente la función sexual en 15-20% de ellas y complicaciones severas en un 1-5%. (107) Conforme se fue conociendo más sobre los factores pronósticos de la enfermedad y ante la severa morbilidad que se presentaba se fue dando un cambio en la técnica quirúrgica utilizada (104).

En los años 60s se publica por primera vez el abordaje a través de incisiones individuales, este y varios estudios subsiguientes demostraron que esta técnica producía resultados oncológicos similares con menor morbilidad. A pesar de los resultados obtenidos, crecía el interés entre los cirujanos de realizar procedimientos cada vez menos radicales; en 1994 y 1995 se publicaron dos estudios prospectivos que demostraron que para tumores en estadios iniciales la escisión local amplia (en vez de la vulvectomía total) producía resultados oncológicos equivalentes. (108,109) Se publican en los años subsiguientes varios estudios retrospectivos comparando la escisión local amplia (o edición local radical) con la vulvectomía radical, en total agrupan más de 660 mujeres y no encontraron diferencias en sobrevida general, sobrevida libre de enfermedad ni recurrencia local o a distancia. (109)

Actualmente se considera que el manejo quirúrgico de estos tumores debe ser individualizado y que debe realizarse la cirugía menos radical que asegure un buen resultado oncológico. Es también común planear de manera individual el manejo de la lesión primaria y de los ganglios

inguinofemorales con el objetivo de maximizar la posibilidad de cura y minimizar la morbilidad asociada. (104)

4.2.1. Abordaje de la lesión tumoral primaria.

En términos generales se abordarán quirúrgicamente los estadios tempranos mientras que los estadios localmente avanzados son manejados generalmente con quimiorradiación concomitante debido a que la cirugía a realizar (excenteración) conlleva una alta morbilidad e inclusive muchas veces no logra obtener márgenes o ser completamente resecable. (107) La guía de manejo de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda abordaje quirúrgico para las pacientes en estadio I y “II- pequeño” refiriéndose por esto a aquellas lesiones menores o iguales a 4 cm que no presentan compromiso de vagina/uretra/ano (los estadios “II-grandes” se deberán valorar para quimiorradiación concomitante). (110) Las guía de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO) no hacen esta distinción en cuanto a los estadios II sin embargo sí hacen las mismas recomendaciones en cuanto al manejo quirúrgico de las pacientes. (111)

El tipo de cirugía a realizar en vulva dependerá de varios factores: tamaño de la lesión, ubicación, profundidad y compromiso de estructuras adyacentes. Se deberá de individualizar cada caso con el objetivo de lograr un adecuado resultado oncológico con la menor morbilidad y desfiguración posible. Según la localización y tamaño de la lesión se puede realizar una Resección Local Radical o una Vulvectomía Radical Modificada o Hemivulvectomía Radical; no existen estudios prospectivos que hagan comparación entre estas y la clásica Vulvectomía Radical, sin embargo no se reportan diferencias en recurrencia o sobrevida según se desprende de un meta análisis de las series retrospectivas reportadas. (112) La guía de la ESGO recomienda considerar resecciones más amplias cuando las lesiones están asentadas en una base de neoplasia intraepitelial o dermatosis Vulvar. (111)

Dado que la profundidad de la resección es el mismo para todas las opciones quirúrgicas (fascia del diafragma urogenital) el aspecto más importante a considerar respecto a estas resecciones es los márgenes libres de enfermedad. Por mucho tiempo se recomendó que los márgenes libres de enfermedad de la lesión tumoral debían ser mínimo de 2-3 cm, esto basado en reportes retrospectivos y riesgo de recurrencia, el problema con esto es que frecuentemente implicaban resecciones extensas de esfínteres anal, uretra o clítoris causando secuelas severas tanto físicas como sexuales y psicológicas. De la misma manera en que se buscaba disminuir la radicalidad de la cirugía principal para disminuir morbilidad se empezó a investigar el verdadero valor

pronóstico de los márgenes libres de enfermedad. En 1990 Heaps y colaboradores publican su estudio con 135 mujeres: no se documentaron recurrencias en aquellas pacientes con márgenes libres en la pieza patológica mayor a 8 mm mientras que en aquellas en que el margen fue menor a eso se detectaron recurrencias hasta en el 48%. Esta información fue corroborada por estudios prospectivos que vinieron después y que hacen concluir que 1 cm de margen provee de una alta tasa de control local. (109,107,113) Es importante tomar en cuenta que existe un 25% de encogimiento del tejido a la hora de la fijación con formalina, siendo así que 8 mm de margen se traduce en 1 cm de margen en tejido fresco, además se ha reportado que cuando se intenta obtener 1 cm de margen de la pieza quirúrgica, la mitad de las veces tienen apenas más de 8mm de margen libre dado que no todo el tumor es macroscópicamente visible lo que dificulta verdaderamente la resección adecuada. (113, 114)

De manera interesante, en los últimos 4 años se han hecho reportes de caso indicando que probablemente márgenes menores sean igual de seguros; el año anterior (2019) se publicaron 2 estudios que en conjunto incluían 454 mujeres, ambos demostraron que los márgenes de resección no tenían ningún efecto en las tasas de recurrencia local, de hecho no hubo diferencia en recurrencia si el margen libre era de 3, 5 ó 8 mm, el único factor de riesgo demostrable era la presencia de Liquefacción Esclerosa y/o neoplasia intraepitelial diferenciada en los márgenes de resección: la tasa de recurrencia para aquellas mujeres con Liquefacción Esclerosa en el margen fue de 44%, para Neoplasia Diferenciada de 45% y para la combinación de estos 75%. Ambos estudios (y otros con mucho menor cantidad de casos) consideran seguro bajar el límite de resección del margen libre a 3mm. (114,115) Tanto la NCCN como la guía de las ESGO recomiendan márgenes de 1 cm (o de 2 cm para cubrir el efecto de encogimiento de la muestra y el fallo de la relación tamaño real-tamaño apariencia de la lesión); se acepta un menor margen cuando esté en cercanía de las estructuras de línea media para preservar su integridad y función. (110,111)

4.2.2 Valoración del compromiso nodal.

4.2.2.1 Importancia de conocer el estatus ganglionar.

El compromiso ganglionar es el factor pronóstico más importante en el manejo del cáncer de vulva. En pacientes sin compromiso nodal la Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) es de 70-

93% a 5 años mientras que para pacientes con ganglios inguinales positivos la misma baja hasta 25-41%. Existe una relación directa también entre el número de ganglios metastatizados y el pronóstico oncológico: la SLE a 2 años es de un 88% para ingles negativas pero de un 60% en caso de 1 ganglio con metástasis, 43% para 2 ganglios y 29% para más de 2 adenopatías; lo anterior viene directamente relacionado con las tasas de recurrencias ganglionares que encontramos: 2,8% global en caso de ausencia de compromiso nodal pero 9,5% en caso de 1 ganglio positivo y hasta 15% en caso de más adenopatías. Esto es de suma importancia ya que sabemos que las recurrencias locales en muchas oportunidades son salvables con resecciones extensas pero las recurrencias en ingles son invariablemente fatales. (107,116)

Es además uno de los principales determinantes de la adyuvancia. Un estudio de la GOG publicado en 1992 comparó la linfadenectomía inguinal contra la radioterapia inguinal en mujeres sin sospecha de compromiso nodal, se encontró una importante disminución en las recurrencias y mayor sobrevida en el grupo sometido a cirugía. Por otro lado, el estudio GOG 37 en pacientes con ganglios pélvicos positivos también demostró una mejor sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad en caso de recibir adyuvancia con radioterapia extendida. (107)

4.2.2.2 Principios del compromiso Nodal.

El patrón de diseminación del cáncer Vulvar es predominantemente linfático hacia los ganglios inguinales. En principio de la década de los 80s Iversen et al y Hacker et al publicaron sus estudios del patrón de drenaje Vulvar y del cáncer de la vulva: el drenaje linfático es primariamente ipsilateral desde los labios mayores pero bilateral desde el clítoris y periné siendo así que los tumores unilaterales raramente metastatizan a la ingle contralateral si los ganglios ipsilaterales están limpios, y aquellos tumores que están en línea media o en la parte anterior de los labios menores hacen con frecuencia compromiso bilateral. (107)

Iversen y su grupo también demostraron que el compromiso ganglionar pélvico está estrictamente relacionado al inguinal: cuando los ganglios de la ingle están negativos de tumor los ganglios pélvicos nunca estarán comprometidos. Esto fue posteriormente comprobado con un estudio del Gynecology Oncology Group (GOG) que documentó que hasta un 30% de las pacientes con compromiso inguinal tendrán compromiso nodal pélvico y consecuentemente un mal pronóstico dado que la Sobrevida a 2 años es de apenas un 23%. (107)

4.2.2.3 Predictores de compromiso nodal.

Los principales factores de riesgo para positividad nodal son la profundidad del compromiso estromal y el tamaño tumoral. Múltiples estudios han reportado ausencia de metástasis ganglionares en tumores con menos de 1 mm de invasión estromal e incremento substancial del riesgo con aumento de esta invasión (ver cuadro 4). (117) Guías como las de la NCCN recomiendan el estudio de ingles solo en tumores mayores a 1mm de profundidad por esta misma razón. (110)

El diámetro tumoral también se relaciona con el porcentaje de metástasis nodales y en términos generales a mayor tamaño de lesión mayor riesgo metastásico. Se ha reportado ganglios positivos en el 5% de las pacientes con tumores menores a 1 cm y 15% para lesiones menores de 2 cm mientras que aquellas con tumores mayores a 3 cm tienen más de un 50% de posibilidad de presentar compromiso nodal. (107)

CUADRO 4. Estatus Nodal en pacientes con tumores de Vulva T1 en relación con profundidad de invasión (117)

Profundidad de invasión	# de pacientes	# de metástasis nodales (%)
≤1 mm	108	0 (0%)
1.1–2 mm	92	5 (5.4%)
2.1–3 mm	79	7 (8.9%)
3.1–4 mm	42	13 (25%)
4.1–5 mm	25	7 (28%)
>5 mm	31	10 (32%)
Total	377	42 (11.1%)

4.2.2.4 Métodos de valoración del compromiso nodal.

El manejo nodal del cáncer Vulvar (en mujeres con estadios aparentemente tempranos) requiere una disección inguinofemoral completa para evitar el riesgo pequeño, pero fatal de recurrencia. En pacientes con ingles clínicamente negativas entre un 20-30% tendrán compromiso metastásico nodal lo que significa que 70-80% están siendo sometidas al procedimiento innecesariamente e incrementando su morbilidad. En seguimiento a largo plazo de las pacientes

sometidas al vaciamiento ganglionar se detectó que hasta un 47% de ellas experimentan aún dolor severo o linfedema a los 118 meses de seguimiento. (117)

Dada la extrema importancia de conocer el estatus ganglionar en cáncer Vulvar, múltiples métodos han sido valorados en aras de sustituir la disección ganglionar extensa

- Palpación clínica: muy relacionado con la experiencia de la persona que la esté realizando, pero además limitada por obesidad, metástasis de pequeño tamaño, metástasis en ganglios profundos en el tejido celular subcutáneo o presencia de tejido cicatricial por procedimientos o radiación previa. Ganglios clínicamente no sospechosos resultan ser positivos hasta en un 25-30% de los casos (tasa de falso negativo) con un Valor Predictivo Positivo de apenas un 56% y un Valor Predictivo Negativo de 89% independiente de la experiencia del cirujano. (107,117)
- Ultrasonido: se ha descrito una tasa de sensibilidad diagnóstica entre el 67-95% con Valor Predictivo Negativo (VPN) de un 94% (discretamente mayor que la palpación). Al asociarlo con el estudio citológico por aguja fina logra una sensibilidad de 93% con especificidad del 100%. El problema se ha documentado en casos de metástasis menores de 3 mm donde presenta una alta tasa de falsos negativos. Son otros factores considerados en contra: la variabilidad entre radiólogos y los pocos estudios realizados. Históricamente se ha considerado que el VPN podría no ser lo suficientemente alto para permitir la omisión de la linfadenectomía. (117,118) Estudios más recientes como el del grupo italiano publicado en 2020 pretenden darle un rol más importante al ultrasonido en el diagnóstico de metástasis inguinales e inclusive proponen distintos parámetros para su realización y hacen comparaciones efectivas entre los buenos resultados que ellos obtuvieron contra estudios por imágenes más avanzadas; sin embargo tienen una población pequeña (244 mujeres) y aún reportes de sensibilidad diagnóstico bajas (sensibilidad entre 60-80% con tasas de especificidad de 90%). (119)
- Tomografía Axial Computarizada (TAC)/Resonancia Magnética (RM): el TAC se ha utilizado principalmente para determinar la distancia piel-complejo ganglionar durante la planeación de la radioterapia inguinal, no se documentan estudios importantes donde solo se haya valorado el TAC para determinación exclusiva de compromiso nodal (se usa PET/CT)

La RM tiene una alta especificidad (97% para ganglios superficiales y 100% para profundos) pero una mala sensibilidad (40% y 50% respectivamente) lo que significa una alta tasa de falsos negativos. (117)

- Tomografía Emisión de Positrones (PET/CT): debido a su alta sensibilidad para detección de enfermedad metastásica en otros tipos de cáncer se creía que podría ser útil para valoración nodal, sin embargo los estudios han demostrado una baja sensibilidad y una apenas moderada especificidad (sensibilidad 62% y especificidad 89%). Se cree que esto está relacionado con su incapacidad para detectar lesiones menores de 5 mm debido al límite de resolución espacial. Se considera una adecuada arma de tamizaje para metástasis a distancia sin embargo dado la bajo incidencia de estas (menor al 5%) no parece ser una herramienta costo-efectiva. (117,120)

No hay hasta ahora ningún estudio clínico o de imágenes con suficiente capacidad diagnóstica para predecir o excluir las metástasis ganglionares nodales y sustituir el abordaje quirúrgico. El porcentaje de error en el estadiaje clínico versus el quirúrgico es de 18% para estadio I y hasta 44% para estadio IV, es debido a esto que el estadiaje FIGO para cáncer Vulvar cambió en 1988 hacia un sistema quirúrgico. (107).

Se ha intentado sin éxito hacer modificaciones a la técnica quirúrgica con el objetivo de disminuir la morbilidad, en su momento quizá la más prometedora fue propuesta por DiSaia y consistía en hacer resecciones menos radicales. Se comparó la disección ganglionar completa de rutina con la disección nodal superficial únicamente. Se detectó una alta tasa de recurrencia nodal ipsilateral en este subgrupo de pacientes, además 15% de recurrencia local en vulva lo cual es significativamente mayor a la del grupo control (ninguna en ingle y 6% en vulva). (107)

Es en la década de los 90s donde se empieza a valorar la técnica de ganglio centinela en este tipo de patología dado el éxito que tenía en su momento con otros tumores sólidos.

4.3 Ganglio Centinela en Cáncer Vulvar

EN 1994 se publican los primeros estudios con ganglio centinela en este tipo de cáncer. El grupo de Levenback realizó estudios con azul y demostró que el estatus nodal era predictivo del estatus patológico de la totalidad de la ingle. A pesar de esto sus publicaciones demostraron que la técnica empleada (inyección perilesional post inducción anestésica) tenía una baja sensibilidad ya que no se documentaba el centinela en el 34% de los casos y en 24% no se identificaba un

canal linfático. (107) En los años siguientes se publican varias series pequeñas utilizando la misma técnica, se documenta en conjunto 103 pacientes con tasas de detección global de centinelas de un 82,5%. (107,117)

Se empiezan a incorporar entonces el Tecnecio 99 (Tec99) y la linfogammagrafía tal como se había hecho anteriormente con otros tumores como el melanoma. Se documenta en conjunto mejores tasas de detección del ganglio centinela llegando inclusive a reportarse en un 100%. Siguiendo la misma línea se realizan los primeros estudios con trazadores combinados, De Hullu et al y Rodier et al reportaron una superioridad del Tec99 ya que solo un 56% de los ganglios centinelas radioactivos estaban marcados con el azul. (107,117) En 2016 se publicó un metaanálisis que incluía 1614 mujeres sometidas a estudio de ganglio centinela y pretendía comparar los diferentes trazadores. Se encontró poca diferencia entre la capacidad diagnóstica del Tec 99 y el método combinado: solo Azul tasa de detección de 82% con sensibilidad de 94%, Tec 99 tasa de detección 96% y sensibilidad de 93% y método combinado 98% y 95% respectivamente.

Más recientemente se han hecho comparaciones entre el Tec99 y el verde indocianina. Los casos reportados son pocos y requieren más estudios, pero se ha encontrado una sensibilidad de 100% y un Valor Predictivo Positivo del 91,1%. Ya se han publicado también reportes de casos donde se ha utilizado la técnica robótica y el robot endoscópico. (122)

4.3.1 Validación de la técnica.

Existen 2 estudios que demostraron la seguridad oncológica de la técnica. El más conocido es el GROINSS-V-I (GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer) publicado en 2008, este es un trabajo multicéntrico internacional basado en los Países Bajos y es hasta hoy día el más grande estudio clínico de validación. Fue corrido entre marzo 2000 y junio 2006 e incluyó un total de 403 mujeres de 15 centros diferentes con tumores escamosos menores a 4 cm de diámetro y de mayor de 1 mm de profundidad; se utilizaron trazadores combinados y en caso de tener un ganglio centinela negativo no era necesario realizar la linfadenectomía completa. Se documentó una Sobrevida Libre de Enfermedad de 97% a 3 años lo que quiere decir que las tasas de recurrencias en caso de ganglio centinela negativo son similares a las reportadas en pacientes que recurrieron tras un vaciamiento inguinofemoral completo concluyendo así que el procedimiento era seguro al disminuir la morbilidad sin comprometer la recurrencia inguinal ni la sobrevida. (123)

En el 2012 sale el GOG 173 liderado por Levenback. Se incluyeron a 452 mujeres e incluyeron tumores vulvares de hasta 6 cm de diámetro, a todas las pacientes se les realizó linfadenectomía completa posterior a la determinación del ganglio centinela. Se documentó una sensibilidad de 92% y una tasa de Falsos negativos de 3,7% (que disminuía al 2% si se limitaba el tamaño hasta los 4 cm). Estos resultados reproducen lo obtenido originalmente por el GROINSS-V-I y de la misma manera llegan a la conclusión que la técnica es segura dado que en caso de ganglio centinela negativo existe menos de un 3% de riesgo de recurrencia nodal. (124)

Fue importante esperar el resultado del seguimiento de largo plazo de los estudios de ganglio centinela, en 2014 Robinson et al publican el seguimiento de sus pacientes que habían sido operadas entre 2002 y 2012, originalmente reportaron una tasa de detección global de centinela de 93% siendo el mejor método los trazadores duales. El seguimiento de 57 pacientes fue de 58 meses y se reportó una tasa de recurrencia nodal de 5,2%, esto preocupó muchísimo dado que no solamente es más alta que la previamente reportada, sino que todas las pacientes de este estudio habían recibido linfadenectomía posterior a la detección del centinela lo que elevó preocupaciones de que en pacientes con solo determinación de ganglios centinelas el pronóstico oncológico a largo plazo podría ser aún peor. (125,126)

En el 2016 salió publicado el seguimiento de largo plazo (105 meses) de las 377 pacientes ganglio centinela negativo del GROINSS-V-I. La tasa de recurrencia global para las pacientes sin linfadenectomía fue de 24,6% a 5 años versus 33% de las que tuvieron centinela positivo mientras que la Sobrevida Libre de Enfermedad fue de 94% para centinela negativo y 75% para centinela positivo (con Sobrevida General de 81% y 61% respectivamente). La recurrencia inguinal aislada (la más temida por su alta mortalidad) fue de 2,5% para el grupo sin compromiso nodal (y 8% para los que tuvieron centinela positivo). Siendo así los autores concluyen que la sobrevida a largo plazo asociado a la técnica de ganglio centinela es 'suficientemente buena' y revela la significativamente alta proporción de pacientes que desarrollan recurrencia local independiente del estatus ganglionar aún después de mucho tiempo. (126) Otros estudios buscaron demostrar la seguridad del mismo, en febrero 2020 se publicó la serie más reciente, 160 mujeres con tasas de detección global de 96,2% independiente del trazador usado (verde indocianina, azul y/o tecnecio) y tasas de recurrencia inguinal de 1,2% a 2 años en casos de centinela negativo (sin linfadenectomía). (127)

Las múltiples publicaciones y revisiones de literatura concluyen que el estudio por ganglio centinela es seguro y factible para el abordaje nodal de los estadios tempranos, sin embargo hace énfasis también en que en caso de un falso negativo y recurrencia ganglionar el pronóstico

será casi invariablemente fatal por lo que se recomienda vigilancia más estricta de aquellos casos de alto riesgo. Y es que el común denominador en todos los reportes de recurrencias nodales inguinales son las lesiones de línea media particularmente cuando el tumor medía más de 2 cm. (125-128)

4.3.2 Factores asociados a la tasa de Falsos Negativos

4.3.2.1 Valoración Patológica del Ganglio Centinela

Se ha comparado las técnicas usuales de tinción contra el ultra estadiaje debido a la ventaja que suponía poder analizar los ganglios centinelas trans quirúrgicamente (con el objetivo de evitar un segundo tiempo quirúrgico en caso de positividad de este). La sensibilidad de la técnica con Hematoxilina Eosina (HE) ha sido reportada en entre 50-88,5% lo cual es considerado insuficiente dada la alta mortalidad por recurrencia en caso de un falso negativo. (129)

Fue sugerido entonces el rol del ultra estadiaje en la disminución de las tasas de falsos negativos tal y como había sucedido ya en otros cánceres. En un sub-análisis del GOG 173 se sugirió que 23% de los ganglios centinelas positivos hubieran sido pasado por alto con HE y en GROINSS-V 41% de los centinelas positivos por micro metástasis no fueron detectados por HE. Las tasas de cambio del estadiaje por positividad nodal al usar ultra estadiaje suelen reportarse entre 5-9% sin embargo hay series que reportan hasta 40%. (130)

La importancia de detección de la enfermedad de pequeño volumen radica en el impacto en sobrevida en caso de no tratamiento. Se han reportado recurrencias ganglionares inguinales en pacientes con solo micro metástasis en los centinelas (a pesar de que se les había realizado linfadenectomía). Peor aún la relación que ha sido descrita entre el tamaño de la metástasis del centinela y la posibilidad de compromiso del resto de ganglios inguinales: 4,2% de riesgo de compromiso para aquellos centinelas con Células TumORAles Aisladas y hasta 62,5% en metástasis de hasta 10 mm. La sobrevida (SLE) también tiene una relación directa con el tamaño de la metástasis ganglionar siendo de 69,5% para mayor de 2 mm y de 94,4% para menor de eso. (110)

La tasa de recurrencia ganglionar inguinal en pacientes con centinela positivo que fueron sometidas a linfadenectomía y que recibieron radioterapia (si estaba indicada) es de 6,1% según GROINSS-V, es por esto que no existe un tamaño "límite" en el que se permita no completar el

tratamiento inguinal si el ganglio centinela sale positivo: la guía de la NCCN como la de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO) recomiendan la linfadenectomía completa en caso de ganglio centinela positivo detectado por ultra estadiaje (macro o micro metástasis). (110,111) Actualmente esperamos resultados de 2 estudios clínicos que podrían cambiar la forma en que se maneja esto: el GROINSS-VII que evalúa la seguridad de reemplazar la linfadenectomía inguinal por radioterapia en caso de centinela positivo menor o igual a 2 mm y el GROINSS-VIII que evalúa la eficacia y seguridad de la quimiorradiación para las metástasis mayores de 2mm. (131)

4.3.2.2 Tamaño Tumoral

Las diferentes descripciones de series han permitido saber que existe una relación directa entre el tamaño tumoral y la posibilidad de compromiso nodal (107) pero además entre el tamaño tumoral y las tasas de falsos negativos de los ganglios centinelas obtenidos. El estudio de la GOG 173 realizó biopsias por centinelas en tumores de hasta 6 cm de diámetro y obtuvo tasas de falsos negativos de 3,7% sin embargo un sub-análisis de este estudio encontró Falsos Negativos de 2% si se limitaba el tamaño tumoral a menor/igual 4 cm. (124) Hassanzade et al por su parte documentaron que en lesiones menores de 4 cm la sensibilidad diagnóstica de la prueba es 7% mayor que en mayores/igual 4 cm (93% versus 86%). (111)

Debido a lo anterior la guía de manejo de NCCN y de la ESGO recomiendan se realice solo valoración nodal con centinelas en lesiones menores de 4 cm. (110,111)

4.3.2.3 Localización del tumor

Hassanzade et al reportaron una tasa de detección por ingle 22% menor cuando la lesión se encontraba en línea media (menos 2 cm de línea media). En caso de lesiones centrales es necesario tener centinela bilateral sin embargo en general, solo 70% de los tumores en línea media marcan ganglio centinela bilateral; se ha documentado mayores de tasa de recurrencia nodal en lesiones en esta ubicación por lo que la ubicación de la lesión se considera un factor importante a considerar durante el planeamiento de la cirugía. (107, 111, 128)

Las guías de la ESGO y NCCN recomiendan realizar ganglio centinela únicamente en lesiones unifocales por mayor riesgo teórico de falsos negativos y mayores tasas de recurrencia en lesiones multifocales (2,3% versus 11,8%). (110,111)

4.3.2.4 Experiencia del cirujano

Al igual que ha sucedido con centinela en otros tumores, se considera la experiencia del cirujano como un factor importante en la sensibilidad en la prueba. Levenback et al demostraron que el número de casos en que no se identificaba un centinela y la tasa de falsos negativos disminuía según la experiencia de los cirujanos. (107) Muchas series recomiendan que el cirujano debe haber realizado al menos 10 procedimientos de ganglio centinela y linfadenectomía sin ningún reporte de falso negativo antes de poderse aventurar a hacer solo el ganglio centinela. (111)

El grupo de Van der Zee (los autores de los estudios GROINSS y trabajadores de un centro especializado de los Países Bajos) recomiendan mínimo 5 casos por año para mantener la experiencia. (111)

4.3.2.5 Trazadores utilizados para el marcaje

Actualmente las recomendaciones de las guías es utilizar idealmente marcaje dual para intentar mejorar las tasas de detección global sin embargo se puede utilizar solamente Tec99 en caso de un cirujano experimentado pues en esta situación se ha visto que obtienen similares tasas de detección. Faltan aún estudios para asegurar que el verde indocianina es superior, aunque la evidencia disponible al momento pareciera sugerirlo. (110,122)

4.3.3 Protocolización de la Técnica e Incorporación a Guías de Manejo

En 2015 se publicó una revisión sistemática y protocolización de la técnica de parte del Cancer Care Ontario el cual hasta ahora se ha convertido en la base de las distintas guías. Se considera la técnica como suficientemente segura y adecuada para tumores vulvares menores de 4 cm de diámetro, mayores de 1 mm de profundidad de invasión, unifocales y sin sospecha de compromiso ganglionar inguinal (tanto por clínica como por imágenes). (110,111,132)

Se debe utilizar el radio trazador con Tec99 solo o en conjunto con el azul según la preferencia personal o particularmente si la linfogammagrafía no detecta centinela o la lesión se encuentra muy cercana a la ingle para evitar confusión de la señal de la gamma sonda. Se considera un nódulo positivo si se incrementa en 5 veces la señal percibida por la gamma sonda. Los trazadores deben ser inyectados en 4 cuadrantes en los márgenes de la lesión tumoral de

manera intradérmica, el tecnecio de 30 minutos a 24 horas antes y el azul justo antes de iniciar la cirugía (en los mismos puntos de la inyección de Tec99 y previo a la incisión en vulva). (132)

Actualmente ninguna de las guías hace una recomendación específica sobre la valoración trans quirúrgica, la ESGO hace hincapié en que puede ser realizada, pero debe ser tomado en cuenta el riesgo que existe sobre la no detección de micro metástasis y la potencial pérdida de tejido, NCCN deja abierta la decisión de usar biopsia trans quirúrgica para evitar un segundo tiempo quirúrgico. (110,111,132)

En caso de no detección de centinela se debe realizar la linfadenectomía completa; las lesiones cercanas a línea media deben tener valoración inguinal bilateral y en caso de tener un centinela positivo se realizará linfadenectomía (según NCCN solo en caso de metástasis mayor a 2 mm y según ESGO en todos los casos) y valoración de la ingle contralateral. (110,111,132)

4.3.4 Limitantes y dificultades de la técnica

A pesar de que no se encuentra en la literatura tantos reportes de reacciones secundarias a los trazadores en casos de cáncer vulvar es bien conocida ya el potencial de alergias y reacciones anafilácticas. Se han descritos varios casos de complicaciones asociados a la inyección de los medios sobre todo en caso de inyección intra tumoral o inadvertida intravenosa. (107)

Respecto a las complicaciones asociadas directamente a la técnica encontramos linfedema hasta en 8,8% casos, celulitis de la ingle 1,8%, absceso inguinal (1,8%), linfocele 3,5% y dolor crónico de miembro inferior en 1,8%. (125)

Una de las principales limitantes para la adopción de la técnica es sin duda el volumen de pacientes ya que al ser un cáncer raro cuesta alcanzar el número de casos para la validación de la técnica por cirujano (recomendado en 10 casos con 0 falsos negativos y al menos 5 casos por año). Ha sido recomendada entonces la centralización de los casos de cáncer de vulvar con el objetivo de que los cirujanos puedan adquirir la experiencia necesaria. (132) Nuestro centro hospitalario tiene muy pocos casos por año, se calcula un promedio de cuatro por año lo que generaría una curva de aprendizaje larga.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

5. Materiales y Métodos

5.1 Diseño del estudio

Estudio prospectivo para la validación de la técnica de ganglio centinela en cáncer ginecológico temprano (endometrial, cervical y vulvar) sea con la técnica combinada de Tecnecio 99 (Tc99) nanocoloide y azul de metileno o con el verde indocianina y luz infrarroja.

5.2 Población

Se incluirán todas las pacientes con cáncer ginecológico (endometrial, cervical o vulvar) que después de completar sus estudios de extensión no tengan evidencia de enfermedad nodal o a distancia y que van a ser sometidas a tratamiento quirúrgico primario en el servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia.

5.2.1 Cáncer Endometrial

A. Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Sin contraindicación para cirugía
- Cáncer de endometrial confirmado por biopsia (adenocarcinoma endometrioide de cualquier grado, carcinoma de células claras, carcinoma seroso papilar o carcinosarcoma)
- Clasificada como estadio “aparentemente temprano” (según clínica y estudios de imágenes)

- Propuesta para cirugía como tratamiento primario sea con abordaje vía laparoscópico o por laparotomía.
- Aceptaron y firmaron el consentimiento informado del procedimiento.

B. Criterios de exclusión

- Sospecha de enfermedad extrauterina o nodal
- Antecedente de Neoadyuvancia
- Antecedente de linfadenectomía u otra cirugía que pueda alterar el drenaje linfático.
- Alergia conocida a los trazadores inyectados o historia de alergia severas (shock anafiláctico)
- Embarazo

5.2.2 Cáncer Cervical

C. Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Ausencia de contraindicación para cirugía
- Cáncer de cérvix confirmado por biopsia (carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma)
- Clasificada como Estadio FIGO IA1 con ILV, IA2 ó IB1 (a través de clínica e imágenes)
- Propuesta para cirugía como tratamiento primario sea histerectomía radical o traquelectomía.
- Aceptaron y firmaron el consentimiento informado del procedimiento.

D. Criterios de exclusión

- Carcinoma in situ, estadio IA1 sin ILV o estadio clínico mayor a IB1
- Antecedente de Neoadyuvancia
- Evidencia de compromiso ganglionar pre o transquirúrgico
- Antecedente de linfadenectomía u otra cirugía que pueda alterar el drenaje linfático (la conización previa no constituye un criterio de exclusión)
- Alergia conocida a los trazadores inyectados o historia de alergia severas (shock anafiláctico)
- Embarazo

5.2.3 Cáncer Vulvar:

E. Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Ausencia de contraindicación para cirugía
- Cáncer de vulva confirmado por biopsia (carcinoma de células escamosas)
- Clasificada como estadio clínicamente temprano: hasta 4 cm de diámetro mayor, más de 1 mm de profundidad, sin sospecha clínico-radiológica de compromiso inguinal nodal y sin evidencia por imágenes de metástasis a distancia
- Propuesta para cirugía como tratamiento primario.
- Aceptaron y firmaron el consentimiento informado del procedimiento.

F. Criterios de exclusión

- Tumores con invasión estromal menor a 1 mm o tumores mayores a 4 cm de diámetro.
- Histologías diferentes a carcinoma escamoso
- Sospecha de compromiso ganglionar
- Antecedente de cirugía que pueda alterar el drenaje linfático.
- Alergia conocida a los trazadores inyectados o historia de alergia severas (shock anafiláctico)
- Embarazo

5.3 Protocolo del estudio

5.3.1 Cáncer de endometrio:

En caso de usar trazadores duales, el día previo a la cirugía se inyectará 1 mL de Tc99 (60MBq Tc99) con técnica de 4 cuadrantes a nivel submucoso utilizando una aguja de 27G o similar con presión continua para intentar prevenir extravasación del tecnecio. La linfogammagrafía se realizará en ese momento a discreción de los médicos encargados del servicio de Medicina Nuclear. El día de la cirugía, posterior a la inducción anestésica y antes de la colocación de los campos estériles, con la paciente en posición de litotomía dorsal, se colocará un espéculo y se inyectarán con una aguja espinal de 25G o similar 4cc de una solución de azul de metileno en los ejes 3 y 9 a una profundidad inicial de 1-3 mm y luego una 1-2 cm. (*anexo 1*) En este momento se puede proceder con la cirugía.

En caso de utilizar verde indocianina se colocará el día de la cirugía y antes del inicio de esta 1 mL de una solución compuesta de 1 mL del Verde Indocianina con 4 cc de agua estéril; la inyección se colocará con una aguja espinal en el eje 3 y 9 del ectocérvix a 1 cm de profundidad.

Se debe advertir al personal de Anestesia acerca de la inyección de los trazadores para valoración de potenciales efectos secundarios

Utilizando la guía del mapeo linfático, la señal auditiva emitida por la sonda detectora de rayos gamma manual (Europrobe ®), con la ayuda visual del colorante o utilizando la guía del infrarrojo se procederá a localizar el ganglio centinela en cada hemipelvis. Se debe realizar una revisión de todas las áreas para asegurar la detección de ganglios centinelas en lugares atípicos incluidos las áreas presacras y para Aórticas. (Se debe especificar también la localización y donde fue encontrado cada uno de ellos)

Se anotará el método o métodos por el cual el ganglio fue detectado.

Posterior a la remoción de todos los ganglios centinelas se procederá a realizar una linfadenectomía pélvica completa rutinaria (desde la arteria Iliaca Común hasta la Vena Circunfleja y tomando el Nervio Obturador como límite profundo.

La realización de la linfadenectomía para Aórtica quedará a discreción del cirujano sin embargo, se debe considerar particularmente en caso de tumores con histologías de alto grado, tamaños mayores a 2 cm, evidencia de compromiso miometrial profundo o franco compromiso nodal pélvico.

Se completará en este punto la Histerectomía y salpingooforectomía bilateral planteada.

Los ganglios centinelas serán enviados a patología donde se realizará ultraestadiaje a aquellos centinelas que resulten negativos. Los ganglios obtenidos de la linfadenectomía completa serán procesados de manera regular (sin ultraestadiaje).

5.3.2 Cáncer de Cérnix

El día previo a la cirugía se inyectará 1 mL de Tc99 (60MBq Tc99) con técnica de 4 cuadrantes a nivel submucoso utilizando una aguja de 27G o similar con presión continua para intentar prevenir extravasación del tecnecio. La linfogammagrafía se realizará en ese momento a discreción de los médicos encargados del servicio de Medicina Nuclear.

El día de la cirugía, posterior a la inducción anestésica y antes de la colocación de los campos estériles, con la paciente en posición de litotomía dorsal, se colocará un espéculo y se inyectarán con una aguja espinal de 25G o similar 4cc de una solución de azul de metileno en los ejes 3 y 9 a una profundidad máxima de 0,5 mm. En este momento se puede proceder con la laparotomía para la cirugía. Se debe advertir al personal de Anestesia acerca de la inyección del Azul para valoración estricta de los valores de oximetría o posibles reacciones alérgicas.

Utilizando la guía del mapeo linfático, la señal auditiva emitida por la sonda detectora de rayos gamma manual (Europrobe ®) y con la ayuda visual del colorante se procederá a localizar el ganglio centinela en cada hemipelvis. Se debe realizar una revisión de todas las áreas para asegurar la detección de ganglios centinelas en lugares atípicos (Se debe especificar también la localización y donde fue encontrado cada uno de ellos)

Se anotará (y enviará por separado) en caso de que el ganglio centinela sea detectado únicamente por la gamma sonda (considerándose positivo si el conteo es de al menos 10 veces más) o si tiñó con el azul o ambos.

Tendremos entonces 3 categorías para los ganglios centinelas:

- detectados únicamente con Tc99

- detectados únicamente con Azul

-ganglios marcados dualmente (azul y Tc99 positivos).

En caso de no detectar ganglio centinela en alguna de las hemipelvis se deberá anotar y se deberá enviar a biopsia por congelación cualquier ganglio macroscópicamente sospechoso de metástasis (en caso de ser positivo se suspenderá la cirugía).

Posterior a la remoción de todos los ganglios centinelas se procederá a realizar una linfadenectomía pélvica completa rutinaria (desde la arteria Iliaca Común hasta la Vena Circunfleja y tomando el Nervio Obturador como límite profundo).

La realización de la linfadenectomía para Aórtica quedará a discreción del cirujano sin embargo se debe tomar en cuenta que la NCCN recomienda su realización en todos los estadios IB1. Se deberá realizar en caso donde la linfogammagrafía oriente a la localización del centinela a ese nivel o en caso de sospecha de compromiso nodal pélvico.

Se completará en este punto la Histerectomía Radical abierta o Traquelectomía planteada

Los ganglios centinelas serán enviados a patología, se realizará ultraestadiaje a aquellos centinelas que resulten negativos. Los ganglios obtenidos de la linfadenectomía completa serán procesados de manera regular (sin ultraestadiaje).

5.3.3 Cáncer Vulvar:

El día de la cirugía (hasta 4 horas previos) se inyectará 1 mL de Tc99 (60MBq Tc99) con técnica de 4 cuadrantes a nivel sub epitelial. La linfogammagrafía se realizará en ese momento a discreción de los médicos encargados del servicio de Medicina Nuclear. Posterior a la anestesia se colocará a la paciente en posición de litotomía dorsal, se colocarán los campos estériles e inyectarán con una aguja de 25G o similar 4cc de una solución de azul de metileno en los ejes 2,5,7 y 10 a nivel intradérmico y en los márgenes del tumor. La inyección de azul se hará en los

mismos puntos que las de Tecnecio 99. Se debe tener particular cuidado en no colocar las inyecciones dentro del tumor por su alta vascularización y riesgo de hematomas o sangrados que imposibiliten el procedimiento. Se advertirá al personal de Anestesia acerca de la inyección del Azul por posibles reacciones alérgicas.

Se debe realizar la cirugía inguinal antes de la vulvar; se realizarán incisiones independientes y la misma será determinada por la posición del ganglio centinela. Se ubicará el mismo usando la linfogammagrafía y la gamma sonda (Europrobe ®) antes de incidir la piel. Una vez localizado el ganglio centinela se procederá a realizar la incisión y posteriormente ayudándose visualmente con el mapeo hecho por el azul se buscará el ganglio centinela. Se debe realizar una revisión de todas las áreas para asegurar la detección de ganglios centinelas en lugares atípicos (Se debe especificar también la localización y donde fue encontrado). Se repetirá el mismo procedimiento en el lado contralateral en caso de lesiones de línea media.

Se anotará si el centinela obtenido tiene marcaje solo con Tec99/ Azul o ambos. Posterior a la remoción de todos los ganglios centinelas se procederá a realizar una linfadenectomía inguinal completa rutinaria (superficial y profunda) unilateral o bilateral según sea necesario dada la localización del tumor Vulvar: para tumores que se encuentren en la línea media (≤ 2 cm de la línea central) se debe evaluar ambas ingles mientras que para lesiones laterales (> 2 cm) se valorará inicialmente solo el lado ipsilateral pero se debe buscar señal del radio trazador del lado contralateral en caso que haya marcaje, de ser así se hará linfadenectomía de ese lado también.

Se completará en este punto la cirugía vulvar planteada.

Los ganglios centinelas serán enviados a patología, se realizará ultraestadiaje a aquellos centinelas que resulten negativos. Los ganglios obtenidos de la linfadenectomía completa serán procesados de manera regular (sin ultraestadiaje).

5.4. Variables del estudio a recolectar

Dado que se proyecta que secundario a este estudio podría haber análisis subsecuentes, en la Hoja de Recolección o Herramienta de trabajo se anotará para cada paciente: (*anexo 1*)

- Datos Personales de cada mujer: se incluirá iniciales del nombre, número de cédula, edad, número de teléfono
- Antecedentes Personales Patológicos y No Patológicos de importancia
- Historia de cómo se documentó el cáncer, número y reporte de la biopsia.
- Estadio clínico después del examen físico y los estudios de gabinete correspondientes. Se anotará también fecha y resultado de cada uno de estos exámenes, así como del examen físico.
- Linfogramagrafía: número de centinelas detectados y localización
- Datos de la cirugía: tiempo quirúrgico hasta terminada la detección de los centinelas y el tiempo de la linfadenectomía completa, sangrado operatorio estimado, necesidad de transfusión sanguínea y complicaciones transquirúrgicas.
- Hallazgos importantes de la cirugía: evidencia de enfermedad extrauterina o nodal, disección ganglionar para Aórtica, el nivel hasta el que se realizó u otros hallazgos.
- Para cada ganglio centinela se anotará la localización y el tipo de detección (solo con Tc99 o Azul, ambos o verde indocianina). Se debe anotar claramente en caso de no haber sido detectado en alguna hemipelvis o ingle.
- Resultado de patología de ganglios centinela, no centinela y pieza principal: número y tamaño de las metástasis nodales, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, ILV.
- Complicaciones postquirúrgicas tempranas y a los 3 meses
- Tratamiento adyuvante recibido.

- Tiempo de seguimiento, estado de la paciente y/o aparición de recurrencias al momento del cierre.

5.5 Análisis estadístico

Se propone como método de análisis estadístico para la información recopilada:

- La distribución de variables y la asociación entre los distintos factores serán analizados mediante métodos estadísticos estándar.
- Las variables que presenten distribución normal se expresarán como medias y distribución estándar. Las variables que no sigan la normalidad serán documentadas como rangos o medianas.
- Los cálculos de supervivencia o supervivencia libre de enfermedad mediante un modelo de Kaplan-Meier los cuales serán calculadas desde el día de la cirugía hasta la fecha de corte del seguimiento, muerte o recurrencia.
- Para el análisis específico de variables individuales y eventos (muertes, progresión o recurrencia) se utilizará el modelo de Cox.
- Para comparación de variables descriptivas continuas o cuantitativas se aplicará *t student* y para la comparación de variables descriptivas o cualitativas el *chi- cuadrado*.
- Se propone el uso del programa de análisis estadístico de IBM SPSS Statistic Base 22.0

CAPITULO IV: CONCLUSIONES

Conclusiones

En nuestro país los tumores ginecológicos constituyen uno de los principales problemas de salud pública al ubicarse entre los más frecuentes en incidencia y mortalidad. El Registro Nacional de Tumores de Costa Rica no cuenta con información oncológica actualizada y nuestro servicio no cuenta tampoco con una base de datos propia, desarrollarla nos permitirá descubrir si nuestras pacientes comparten las mismas variables epidemiológicas y oncológicas de las pacientes de la literatura y además nos brindará información importante respecto a la labor que realizamos, permitiéndonos así brindarle a nuestras pacientes información general, de pronóstico y sobrevidas propias (y no de la literatura estadounidense que es la hasta ahora utilizada).

Para los cáncer ginecológicos en estudio (endometrial, cervical y vulvar), conocer de manera fidedigna el estatus nodal es fundamental ya que constituye uno de los principales factores pronósticos y es uno de los determinantes de adyuvancia. Debido a la tasa de complicaciones a corto y largo plazo de las técnicas usuales (linfadenectomía) se propone la validación de la técnica de ganglio centinela para su posterior incorporación en los protocolos del servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia.

El ganglio Centinela en cáncer ginecológico temprano (endometrial, cervical y vulvar) es una alternativa que en otros países ha demostrado ser válida, segura y eficaz para la determinación del estatus ganglionar. La certeza diagnóstica de la prueba depende de un seguimiento estricto de los protocolos descritos por lo que la realización de esta propuesta permitirá no solamente validar la técnica en nuestro equipo de cirujanos sino a la vez asegurar que en nuestro medio las tasas de detección, sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y falsos negativos

corresponden con las descritas a nivel mundial y que por lo tanto, son suficientemente seguras para reemplazar la linfadenectomía completa sin comprometer el resultado oncológico de las pacientes.

Otra de las fortalezas del protocolo radica en que, dado que de manera rutinaria se realiza una Tomografía Axial Computarizada prequirúrgica, al finalizar el estudio podremos saber la sensibilidad diagnóstica del estudio para la detección de metástasis nodales. Esta información será sumamente útil para el subgrupo de pacientes que no pueden recibir tratamiento quirúrgico primario y que su tratamiento estará basado únicamente en los resultados de este estudio de imágenes y examen físico.

De cumplir a cabalidad los objetivos propuestos, a mediano plazo podremos implementar la técnica de ganglio centinela en los cáncer tempranos de endometrio, cérvix y vulva brindándole a nuestra población grandes beneficios, menor morbilidad y el mismo pronóstico; al mismo tiempo nos permitirá progresar como servicio oncológico y ponernos a un nivel más cercano del de grandes centros en otros países.

Recomendaciones del Protocolo

- Centralizar el manejo de los casos de cáncer de vulva tempranos: debido a la escasa cantidad de casos y a la necesaria curva de aprendizaje para certificar el Ganglio centinela en este cáncer se debe considerar centralizar los casos quirúrgicos a un solo centro hospitalario.
- Tramitar la compra de verde indocianina: el verde indocianina tiene tasa de detección similar o superior al marcaje con azul y Tecnecio 99 y el servicio ya cuenta con detector de infrarrojo en la torre de laparoscopia 3D. Desde el punto de vista logístico el proceso sería menos complicado también dado que el verde indocianina se inyecta en sala de operaciones posterior a la inducción anestésica comparado con el proceso con Tecnecio 99 que implica coordinar con otro servicio (Medicina Nuclear) que muchas veces tiene dificultades para atender todos los casos de marcaje de centinela de los demás tumores (como mama y melanomas) y que en el pasado nos ha limitado la realización de procedimientos.
- Considerar la compra de equipo adicional: el servicio de Ginecología Oncológica no cuenta con una gamma sonda propia lo que en el pasado ha dificultado la realización de ganglios centinelas debido a la dependencia del préstamo por parte del servicio de Oncología Quirúrgica. Se recomienda valorar la compra de una gamma sonda portátil tipo Europrobe ® dado que es de las más utilizadas en los grandes centros oncológicos.

- Desarrollar la base de datos oncológica del servicio: tomando como punto de partida la base de datos aquí propuesta, se recomienda continuar con el registro de datos con el fin de tener acceso a la información a futuro para buscar mejoras en el servicio e incentivar las publicaciones con los datos recolectados.

CAPITULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas

1. Siegel R, Miller K , Jemal A. Cancer Statistics 2019. *Ca Cancer J Clin* 2019; 69:7-34.
2. Ministerio de Salud de Costa Rica: Situación Epidemiológica del Cáncer Actualizado. Recuperado de : <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>
3. Volpi L et al. Long-term complications following pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence and potential risk factors: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 312–319.
4. Biglia N et al. Lower Limb Lymphedema and Neurological Complications After Lymphadenectomy for Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: 521-525.
5. Dessources K, Aviki E, Leitao M. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30:252–260.
6. Staley A et al. Sentinel Lymph Node Technique in Endometrial Cancer. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2017;72 (5): 289-295.
7. Nagar H, Goodall RJ, Lyons TJ, Schmidt-Hansen M, Morrison J. Sentinel node biopsy for diagnosis of lymph node involvement in endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD013021.
8. Tschernichovsky r et al, The Role of Lymphadenectomy Versus Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-stage Endometrial Cancer: A Review of the Literature. *American Journal of Clinical Oncology*. 2016;39:516–521.
9. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results Program. “SEER Stat Fact Sheet”. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/>
10. Morice P et al. Endometrial cancer. *The Lancet* 2016; 387 (10023): 1094 – 1108.

11. Faria S et al. Imaging and Staging in Endometrial Cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2019; 40 (4); 287-294.
12. Brinton LA et al. Reproductive, Menstrual, and Medical Risk Factors for Endometrial Cancer: Results From a Case-Control Study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167 (5): 1317-25.
13. Furness S et al. Hormone Therapy in Postmenopausal Women and Risk of Endometrial Hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 15 (8): CD000402
14. Beral V et al. Endometrial Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1543-51.
15. Amant F et al. Endometrial Cancer. *Lancet*. 2005;366 (9484): 491-501.
16. Setiawan V et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors?. *J Clin Oncol*. 2013; 31(20): 2607-11.
17. Mourits MJ et al. Tamoxifen Treatment and Gynecologic Side Effects: A Review. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5- 2): 855-66.
18. Amant F et al. FIGO Cancer Report 2018: Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (2): 37–50.
19. Khoury-Collado, F. et al. Sentinel Lymph Node in Endometrial Cancer: an update. *The Oncologist* 2016; 21 (4): 461-466.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Endometrial Cancer Guidelines version 1.2020. Recuperado de <https://www.nccn.org/default.aspx>
21. Creasman W et al. Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60: 2035-2041.
22. Ballester M et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicenter study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncology* 2011; 12: 469–76.
23. Sharma C et al. Lymphadenectomy influences the utilization of adjuvant radiation treatment for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(562): 1-9.
24. Galaal K, Al-Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 5: CD010681.

25. Colombo N et al. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;117: 559–581.
26. Chan J et al. Therapeutic Role of Lymph Node Resection in Endometrioid Corpus Cancer: A Study of 12,333 Patients. *Cancer* 2006;107 (8):1823-1830.
27. Kitchener H et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009; 373: 125–36.
28. Benedetti Panici P et al. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 1707 – 1716.
29. Fares R, Kehoe S, Shams N. Preoperative Prediction of Lymph Nodal Metastases in Endometrial Carcinoma: Is it Possible? A Literature Review. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 394-400.
30. Convery P et al. Retrospective Review of an Intraoperative Algorithm to Predict Lymph Node Metastasis in Low-Grade Endometrial Adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 123(1): 65-70.
31. Sullivan S, Rossi E. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer: a New Standard of Care?. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 2017; 18:61-72
32. Rossi E. Current state of sentinel lymph nodes for women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 613–621.
33. Darai E et al. Sentinel Node Biopsy for the Management of Early Stage Endometrial Cancer: Long-Term Results of the SENTI-ENDO Study. *Gynecol Oncol* 2015; 136 (1): 54-9.
34. Rossi E. et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 384–92
35. Bodurtha Smith AJ, Fader N, Tanner E. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):459-476
36. How J et al. Unexpected locations of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017;147: 18–23

37. Geppert B et al. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):256-261
38. Cormier B et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecologic Oncology.* 2015; 138: 478–485
39. Gezer S et al. Cervical versus endometrial injection for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 325–331.
40. Restaino S et al. Role of blue dye for sentinel lymph node detection in early endometrial cancer. *Gynecological Surgery* .2017; 14:23.
41. Cabrera S et al. Technetium-99m-indocyanine green versus technetium-99m-methylene blue for sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 311–317.
42. Euscher E. Pathology of sentinel lymph nodes: historical perspective and current applications in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 394–401.
43. Barlin J et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecologic Oncology.* 2012; 125 531–535
44. Baiocchi G et al. Para-aortic lymphadenectomy can be omitted in most endometrial cancer patients at risk of lymph node metastasis. *J Surg Oncol.* 2017; 9999: 1–7.
45. Ehrisman J et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology Reports* 2016; 17: 69–71.
46. Tucker K et al. Defining the learning curve for successful staging with sentinel lymph node biopsy for endometrial cancer among surgeons at an academic institution. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 346–351.
47. Burd E. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews* 2003;16 (1):1-17
48. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and

adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int. J. Cancer* 2006; 120: 885-891.

49. Gierisch J, Coeytaux R, Peragallo R et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal and Endometrial Cancer a Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(11); 1931–43.
50. Lax S. Histopathology of Cervical precursor lesions and cancer. *Acta Dermatoven APA* 2011;20 (3) : 125-133
51. Bathla N, Aoki D, Sharma D, Sankaranarayanan R. FIGO Cancer Report 2018: Cancer of the Cervix Uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 22–36.
52. Park J, Woon Bae J. Prognostic Significance of positive lymph node number in early cervical cancer. *Molecular And Clinical Oncology* 2016; 4: 1052-1056
53. Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N et al. The issues regarding postoperative adjuvant therapy and prognostic risk factors for patients with stage I-II cervical cancer: a review. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2017; 43 (4): 617–626.
54. Du R, Li L, Ma S et al. Lymph Nodes metastasis in cervical cancer: incidences, risks factors, consequences and imaging evaluations. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2018;14:380–385.
55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Cervical Cancer Guidelines version 1.2020. Recuperado de <https://www.nccn.org/default.aspx>
56. Cibula D, Abu-Rustum N. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer-surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecologic Oncology* 2010; 116: 33–37
57. Han X, Wen H, Ju X et al. Predictive factors of para-aortic lymph nodes metastasis in cervical cancer patients: a retrospective analysis based on 723 para-aortic lymphadenectomy cases. *Oncotarget* 2017; 8 (31): 51840-51847
58. Achouri A, Huchon C, Bats AS et al. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *EJSO* 2013; 39 : 81-86

59. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N et al. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix- clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 294–297
60. Aslan K, Meydali M, Oz M et al. The prognostic value of lymph node ratio in stage IIIC cervical cancer patients triaged to primary treatment by radical hysterectomy with systematic pelvic and para aortic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(1): 1-13
61. McComas K, Torgeson A, Ager B et al. The variable impact of positive lymph nodes in cervical cancer: implications of the new FIGO staging system. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(1):85-92
62. Ayhan A, Aslan K, Oz M et al. Para-aortic lymph node involvement revisited in the light of the revised 2018 FIGO staging system for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300 (3): 675-682.
63. Haldorsen I, Lura N, Blaakaer J et al. What is the role of imaging at primary diagnostic work-up in uterine cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 2019 21: 77-89
64. Choi H, Ju W, Myung S, Kim Y. Diagnostic Performance of computer tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta- analysis. *Cancer Sci* 2010; 101 (6): 1471–1479
65. Cibula D, Potter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch* 2018;472 (2):919-936.
66. Shah M, Lewin S, Deutsch I et al. Therapeutic Rol of Lymphadenectomy for Cervical Cancer. *Cancer* 2011;117:310–317.
67. Pieterse QD, Kenter GG, Gaarenstroom KN et al. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *EJSO* 2007; 33: 216-221

68. Wang R, Tao X, Wu X et al. Number of Removed Pelvic Lymph Nodes as Prognostic Marker in FIGO Stage IB1 cervical cancer with Negative Lymph Nodes. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2019; 00: 1–7
69. Salvo G, Ramirez P, Levenback C 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.
70. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A et al. Multicenter Validation Study of the Sentinel Lymph Node Concept in Cervical Cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:2943-2951.
71. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D 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; 29:1686-1691.
72. Buda A, Crivellaro C, Elisei F et al. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer Tc99 and/or Blue Dye. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2183–2191
73. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green versus other Conventional Dyes- a Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (11): 3749-3756
74. Jewell E, Huang JJ, Abu-Rustum N et al. Detection of Sentinel Lymph Nodes in Minimally Invasive Surgery using Indocyanine Green and Near Infrared Fluorescence Imaging for the Uterine and Cervical Malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014 ; 133(2): 274–277.
75. Luhrs O, Ekdahl L, Lonnerfors C et al. Combining Indocyanine Green and Tc99-nanocolloid does not increase the detection rate of Sentinel Lymph Nodes in Early Stage Cervical Cancer Compared to Indocyanine Green alone. *Gynecologic Oncology* 2020; 156 (2): 335-340
76. Slama J, Dundr P, Dusek L, Cibula D. High False Negative Rate of Frozen Section Examination of Sentinel Lymph Nodes in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2013; 129: 384–388

77. Bats A, Buenerd A, Querleu D et al. Diagnostic Value of Intraoperative examination of Sentinel Lymph Node in Early Cervical Cancer: A prospective Multicenter Study. *Gynecologic Oncology* 2011; 123:230–235
78. Cibula D, Abu-Rustum N, Dusek L et al. Bilateral Ultra sStaging of Sentinel Lymph Node in Cervical Cancer: Lowering the False Negative Rate and Improving the detection of Micro metastasis. *Gynecologic Oncology* 2012; 127: 462–466
79. Nica A, Given L, Ferguson S, Covens A. Does Small Volume Metastatic Lymph Node Disease Affect Long Term Prognosis in Early Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;30:285–290.
80. Cibula D, McCluggage W. Sentinel Lymph Node concept in Cervical Cancer: Current Limitations and unanswered questions. *Gynecol Oncol* 2019;152 (1):202-207
81. Cormier B, Diaz J, Shih K et al. Establishing a Sentinel Lymph Node Mapping Algorithm for the Treatment of Early Cervical Cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(2): 275–280.
82. Chéreau E, Feron JG, Ballester M et al. Contribution of pelvic and para aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2-IIB cervical cancer. *British Journal of Cancer* 2012; 106(1), 39 – 44
83. Lee JY, Kim Y, Lee TJ et al. Cost-effectiveness of para Aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2015; 26(3):171-178
84. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N. Incidence and Distribution Pattern of Pelvic and para Aortic Lymph Node Metastasis in patients with Stages IB, IIA and IIB cervical Carcinoma Treated with Radical Hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547–54.
85. Negrao M, Silva Lima J, Cabral S et al. Management of Para aortic Lymph Node Disease in Patients with Cervical Cancer: What is the best approach?. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: 543-549
86. Nam J, Park JY, Kim DY et al. Laparoscopic versus open Radical Hysterectomy in Early Stage cervical Cancer: long term survival outcomes in a matched cohort study. *Annals of Oncology* 2012;23: 903–911.

87. Wang YZ, Deg L, Xu H et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2015; 15:928
88. Zhang S, Ding T, Cui Z et al. Efficacy of Robotic Radical Hysterectomy for Cervical Cancer Compared with that of Open and Laparoscopic Surgery. *Medicine* 2019; 98(4): 1-10
89. Shazly S, Murad M, Dowdy S et al. Robotic Radical Hysterectomy in Early Stage Cervical Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2015; 138; 457–471
90. Park D, Yun JE, Kim SW, Lee SH. Surgical and Clinical Safety and Effectiveness of Robot-assisted Laparoscopic Hysterectomy Compared to Conventional Laparoscopy and Laparotomy for Cervical Cancer: A meta-analysis. *EJSO* 2017; 43:994-1002
91. Ramirez P, Frumovitz M, Pareja R et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1895-904.
92. Melamed A, Margul D, Chen L et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1905-14.
93. Odetto D, Puga M, Saadi J et al. Minimally Invasive Radical Hysterectomy: an analysis of oncologic outcomes from Hospital Italiano (Argentina). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:863–868.
94. Uppal S, Gehrig P, Peng K et al. Recurrence Rates in Patients with Cervical Cancer treated with Abdominal Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy: a Multi-Institutional Retrospective Review Study. *J Clin Oncol* 2020; 38:1-14.
95. Chen X, Zhao N, Ye P et al. Comparison of Laparoscopic and Open Radical Hysterectomy in Cervical Cancer Patients with tumor size ≤ 2 cm. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:564–571.
96. NIH US National Library of Medicine. Clinical Trials.gov “cervical cancer”. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cervical+Cancer>
97. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results Program: SEER Stat Fact Sheet: Vulvar Cancer. Recuperado de <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>

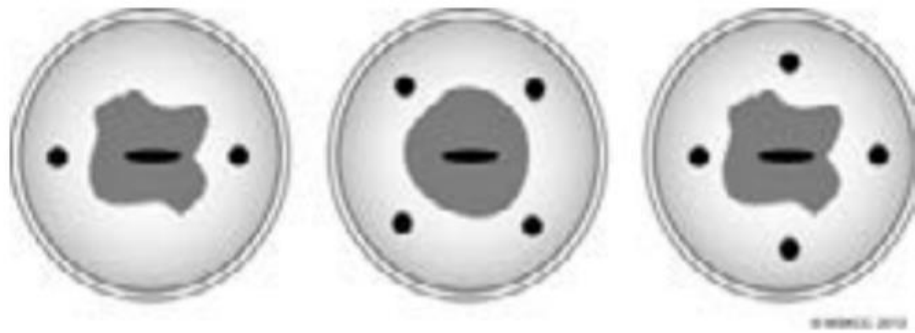
98. Brinton L et al. Epidemiology of Vulvar Neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol.* 2017; 145(2): 298–304.
99. De Sanjosé S et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *European Journal of Cancer* 2013;49: 3450–3461.
100. Hoang L et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016; 48(4): 291–302
101. Coffey K et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval cancer in postmenopausal women. *BJC* 2016; 115: 599–606
102. Weinberg D, Gomez-Martínez R. Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2019; 46: 125–135.
103. Benedet J.L et al. Basal Cell Carcinoma of the Vulva: Clinical Features and Treatment Results in 28 Patients. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 90 (5): 765-768.
104. Rogers L, Cuello M. FIGO CANCER REPORT 2018: Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (2): 4–13
105. Cardosi R et al. Bartholin's Gland Carcinoma: A 15-Year Experience. *Gynecologic Oncology* 2001; 82: 247–251.
106. Lin G et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies. *Eur Radiol* 2014; 1007:1-12.
107. Makar A.P.H et al. Surgical management of stage I and II vulvar cancer: The role of the sentinel node biopsy: Review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 255–262.
108. Farias-Eisner R et al. Conservative and Individualized Surgery for Early Squamous Carcinoma of the Vulva: the Treatment of Choice for Stage I-II (T 1-2 N 0-1 M 0) Disease. *Gynecologic Oncology* 1994; 53: 55-58
109. Mitra S et al. Vulvar carcinoma: dilemma, debates, and decisions. *Cancer Management and Research* 2018;10: 61–68

110. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma) Guidelines version 1.2020. Recuperado de <https://www.nccn.org/default.aspx>
111. Oonk M et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: 832-837
112. Ansick AC et al. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD002036
113. Chan J. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: A multivariate analysis. *Gynecologic Oncology* 2007;104: 636–641.
114. Grootenhuis et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2019;154; 266–275.
115. Pleunis N et al. Surgical margins in squamous cell carcinoma, different for the vulva?. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(10):1555-1561.
116. Woelber L et al. Prognostic Role of Lymph Node Metastases in Vulvar Cancer and Implications for Adjuvant Treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 503-508.
117. Oonk M et al. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 963–971.
118. Moohammed D.K. et al. Inguinal Node Status by Ultrasound in Vulva Cancer. *Gynecologic Oncology* 2000; 77: 93–96.
119. Garganese G et al. Ultrasound morphometric and cytologic preoperative assessment of inguinal lymph node status in women with vulvar cancer: the MorphoNode study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55(3): 401-410.
120. Crivellaro C. et al. 18F-FDG PET/CT in preoperative staging of vulvar cancer patients: is it really effective?. *Medicine* 2017; 96(38): 1-5
121. Lawrie T et al. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulval cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 6: CD010409.
122. Soergel P et al. Sentinel Lymphadenectomy in Vulvar Cancer Using Near-Infrared Fluorescence From Indocyanine Green Compared With Technetium 99m Nanocolloid. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: 805-812.

123. Van der Zee A. et al. Sentinel Node Dissection Is Safe in the Treatment of Early-Stage Vulvar Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:884-889.
124. Levenback C. et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women With Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3786-3791.
125. Robinson K. et al. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol* 2014;133(3):416-20.
126. Grootenhuys NC. Et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecologic Oncology* 2016; 140: 8–14.
127. Broach V. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 383–386.
128. Klapdor R. et al. Groin Recurrences in Node Negative Vulvar Cancer Patients After Sole Sentinel Lymph Node Dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: 166-170.
129. Brincat M, Muscat- Baron Y. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Vulvar Carcinoma An Evidence-Based Insight. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: 1769-1773.
130. Derdelis R et al. The impact of inguinal lymph node micrometastases in patients with vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2017 Feb;295(2):435-438.
131. NIH US National Library of Medicine. Clinical Trials.gov “vulvar cancer” “GROINSS-VII” “GROINSS-VIII”. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Vulvar+Cancer>.
132. Covens A et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecologic Oncology* 2015;137: 351–361.

ANEXO 1

Sitios más frecuentes de inyección cervical para cáncer endometrial y cervical (20)



SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA

HERRAMIENTA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: PROTOCOLO DE GANGLIO CENTINELA

Endometrio

Cérvix

Vulva

Iniciales Nombre: _____ Identificación _____ Edad _____

Número teléfono _____ Residencia _____

Antecedentes Personales Patológicos: _____

Antecedentes Personales No Patológicos _____

Documentación del cáncer: Historia, evolución, biopsia. Anote examen físico, estudios extensión

Estadio Clínico aparente _____

Reporte de Linfogramagrafía _____

Cirugía: Fecha y Hora de inicio _____

Hora Finalización _____

¿Se encontraron ganglios centinelas? SI NO

Ganglios centinelas: anote número, localización, trazador documentado y tiempo transcurrido:

#1 _____

#2 _____

#3 _____

Hallazgos quirúrgicos importantes _____

¿Hubo Complicaciones quirúrgicas? _____

¿ Pérdida sanguínea estimada? _____

Reporte de Biopsia final:

Estadio final:

Tratamiento Adyuvante _____

Complicaciones post quirúrgicas 3 meses _____