

Universidad de Antioquia  
Facultad de Medicina  
Posgrado Patología

**Utilidad de la técnica de ultra-estadificación del ganglio centinela en  
pacientes con cáncer de cérvix temprano.**

Jorge Andrés de los Ríos Silva. Estudiante de posgrado Patología. Médico residente Universidad de Antioquia.

Jeanneth Echeverri Villegas. Estudiante de posgrado Patología. Médica residente Universidad de Antioquia.

Carolina López Urán. Directora del proyecto. Médica patóloga. Clinician in Molecular Pathology. Molecular Oncology Pathology Research Fellowship in Breast Cancer. Docente Universidad de Antioquia.

Sigifredo Ospina Ospina. Asesor metodológico. Médico epidemiólogo y docente Universidad de Antioquia.

Gustavo Matute Turizo. Coinvestigador. Médico patólogo. Fellowship en citopatología. Laboratorio de Patología Integral, Clínica El Rosario sede Tesoro.

Medellín 2020

## Utilidad de la técnica de ultra-estadificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de cérvix temprano.

### Resumen

*Objetivo:* Determinar la utilidad de la técnica de ultra-estadificación del ganglio linfático centinela (GLC) en pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix temprano, como alternativa segura para definir el estado de la cadena ganglionar.

*Métodos:* Estudio descriptivo, en pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix temprano a quienes se les realizó el estudio histopatológico del útero, de los ganglios linfáticos regionales producto de linfadenectomía pélvica y de ganglio linfático centinela, en una Clínica de alta complejidad de Medellín.

*Resultados:* Se analizaron 37 GLC, obtenidos de 14 pacientes con estadio temprano de cáncer de cérvix. En 35.7%(5) de las pacientes se encontró compromiso metastásico de GLC, así: 64.2%(9) de GLC positivos presentaron macrometástasis, 21.4%(3) micrometástasis y 14.2%(2) nanometástasis o células tumorales aisladas; estas últimas detectadas por el uso de inmunohistoquímica (IHQ).

*Conclusión:* La ultra-estadificación es una técnica útil que puede ser aplicada en nuestro medio. Es un estudio costo-efectivo, se puede ejecutar con los recursos disponibles en los servicios de patología, orienta el tratamiento adecuado para las pacientes y brinda información pronóstica necesaria, sin aumentar la morbilidad ni afectar su calidad de vida.

*Palabras clave:* Ganglio centinela, ultra-estadificación, cáncer de cérvix temprano, micrometástasis, células tumorales aisladas.

### Abstract

*Objective:* To determine the utility of the ultra-staging technique of the sentinel lymph node (SLN) in patients diagnosed with early cervical cancer, as a safe alternative to define the state of the lymph node chain.

*Methods:* Descriptive study, in patients diagnosed with early cervical cancer who underwent a histopathological study of the uterus, lymph nodes resulting from pelvic lymphadenectomy and SLN, in a high complexity clinic in Medellín.

*Results:* 37 SLN were analyzed, corresponding to 14 patients with early stages of cervical carcinoma. SLN metastatic involvement was found in 35.7% (5) of patients, thus: 64.2% (9) of the positive SLN presented with macrometastasis, 21.4% (3) micrometastasis and 14.2% (2) nanometastasis or isolated humoral cells: the latter detected by the use of immuno-histochemistry (IHC).

*Conclusion:* Ultra-staging is a technique that can be applied in our setting, with the resources available in the pathology services. It is a cost-effective study, since it guides the appropriate treatment for patients, providing the necessary prognostic information, without increasing morbidity or affecting their quality of life.

*Key words:* Sentinel lymph node, ultrastaging, early cervical cancer, micrometastasis, isolated tumor cells.

## **Introducción**

El cáncer de cérvix representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en Colombia. La tasa de mortalidad ajustada por edad para este tipo de cáncer es 7.6 por 100.000 mujeres (1, 2).

El pilar del tratamiento del cáncer de cérvix en estadio temprano es quirúrgico, lo cual incluye histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. Dichos procedimientos no están exentos de complicaciones intra-quirúrgicas y/o posoperatorias (3-10).

La incidencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos en cáncer de cérvix en estadios tempranos, definido como estadio IA1, IA2, IB1, IB2 por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2009) (11), varía desde menos de 1% en estadio IA1 sin invasión tumoral linfovascular, hasta 31% en estadio IB, según diferentes estudios (3-4,12-16). Con esos datos es de suponer que dos tercios de las pacientes con cáncer de cérvix en estadio temprano se someten a linfadenectomía pélvica radical de forma innecesaria (3-5,12,15-21).

El mapeo (o detección linfática) con biopsia del ganglio linfático centinela se ha considerado en el manejo de las malignidades ginecológicas en las últimas dos décadas, con el objetivo de reducir el tratamiento quirúrgico innecesario, manteniendo la supervivencia y mejorando la calidad de vida, en pacientes que por su estadio temprano pueden tener un buen pronóstico (7, 17). La precisión y utilidad de dicha técnica ha sido demostrada en muchos estudios multicéntricos prospectivos (5,12,14,17,19,22).

Guías internacionales como la propuesta por NCCN (National Comprehensive Cancer Network) consideran el mapeo y estudio histológico por ultra-estadificación de GLC, como alternativa factible y segura para la detección de metástasis linfática, principalmente cuando se consigue un mapeo óptimo, definido como la detección bilateral de GLC (3,14,15,18,19,23).

El propósito de este estudio fue determinar la viabilidad de la aplicación de la técnica de ultra-estadificación del ganglio centinela en cáncer de cérvix temprano, en nuestro medio, con el fin de generar información que contribuya a soportar su aplicación de manera rutinaria. Se presentan las características clínicas e histopatológicas de 14 pacientes con cáncer de cérvix temprano que fueron sometidas a biopsia de GLC.

## **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. Del archivo del Laboratorio de Patología integral, que presta sus servicios a la Clínica El Rosario sede El Tesoro, Medellín (Colombia), se obtuvo la lista de los casos de las pacientes con

diagnóstico de cáncer de cérvix temprano según FIGO 2009, atendidos en dicha institución y a quienes se les realizó marcación con azul de metileno para mapeo o detección linfática con biopsia del ganglio linfático centinela entre diciembre de 2017 y febrero de 2019.

En el mismo acto quirúrgico, el mapeo con biopsia del ganglio linfático centinela fue seguido en todas las pacientes por histerectomía radical y linfadenectomía pélvica y/o para-aórtica, método estándar para detectar metástasis a los ganglios linfáticos. (7,12,20,21,24).

En el laboratorio de patología de la clínica El Rosario se recibieron los especímenes correspondientes a histerectomía radical, biopsia de ganglio linfático centinela (GLC) y ganglios linfáticos regionales (GLR) producto de linfadenectomía pélvica, para realización de los siguientes procedimientos:

- El útero fue procesado de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos (CAP) para espécimen tumoral, con evaluación macroscópica del tumor y cortes de tejido que permitieran recopilar la información solicitada en el protocolo de reporte de CAP.
- Los GLR se recibieron en frascos separados rotulados según el grupo y/o lateralidad de la cadena ganglionar correspondiente. En el procesamiento macroscópico fueron separados del tejido adiposo para conteo del número total de ganglios obtenidos. Posteriormente, analizados por estudio patológico convencional, cortados e incluidos en parafina para realización de 2 a 3 cortes histológicos seriados y tinción con hematoxilina-eosina (H-E) con el fin de identificar la presencia de enfermedad metastásica.
- Los GLC se recibieron en frascos separados, en la mayoría de los casos rotulados con el grupo y/o lateralidad correspondiente. En el procesamiento macroscópico fueron separados del tejido adiposo para conteo del número total de ganglios obtenidos. Cada ganglio centinela fue cortado por el eje mayor, aproximadamente cada 2 a 3 mm y la totalidad de los cortes obtenidos fueron embebidos en parafina. Se realizaron cortes histológicos seriados de 4 µm de espesor y a 8 µm de profundidad, para tinción con H-E. El número de cortes histológicos seriados para cada ganglio se basó en la apreciación del tamaño del GLC por parte del patólogo evaluador, obteniendo en promedio 9 placas de vidrio y 12 cortes histológicos seriados por ganglio.

Con los resultados de los anteriores procedimientos, el laboratorio de Patología procedió a realizar el Informe de Patología definitivo.

Este a su vez, constituyó la fuente de información para este estudio, correspondiente a las variables demográficas y a las derivadas del estudio patológico de la histerectomía y de la linfadenectomía pélvica.

Posteriormente, las placas de vidrio y los bloques de parafina correspondientes a los GLC, fueron trasladadas desde el Laboratorio de Patología Integral al Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia, donde se realizaron los siguientes procedimientos:

- Re-lectura de las placas de vidrio obtenidas de los GLC, con el fin de validar los hallazgos reportados inicialmente en el laboratorio de Patología Integral.
- En los bloques de parafina con resultado de GLC negativo para metástasis de acuerdo con el procesamiento previamente descrito, se aplicó protocolo de ultra-estadificación de la siguiente manera:

A partir del tejido disponible en los bloques de parafina, se realizaron cortes histológicos seriados de 4  $\mu\text{m}$  de espesor y a intervalos regulares de 50  $\mu\text{m}$  de profundidad hasta agotar la muestra o tejido. El número final de placas de vidrio con cortes histológicos de cada caso dependió del tamaño del GLC. Así, la aplicación de esta técnica requirió por GLC en promedio, 6 placas de vidrio usuales y 10 cortes histológicos seriados teñidos con H-E, además de 6 placas de vidrio electrocargadas y 7 cortes histológicos seriados para estudio de IHQ. Es de anotar, que la mayoría de los GLC suelen medir 1 cm o menos, por lo que el histotecnólogo pudo extender de uno a ocho cortes seriados por placa de vidrio, optimizando el número de placas usuales y electrocargadas utilizadas.

Los cortes histológicos obtenidos en la ultra-estadificación de los GLC, de manera intercalada fueron montados en placas de vidrio usuales para ser teñidos con H-E y en placas electrocargadas para realización de IHQ con anticuerpo coctel de citoqueratinas AE1/AE3 (CK) (Keratin Pan Ab-1, Thermo Scientific ®, dilución de 1:3000), con el fin de detectar metástasis de bajo volumen (micrometástasis y células tumorales aisladas o nanometástasis).

Para la interpretación del estudio histológico del GLC se usaron las medidas definidas por el Comité Conjunto Estadounidense Sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) para el cáncer de mama y las cuales han sido adaptadas para cáncer de cérvix. Se define células tumorales aisladas como la identificación de depósitos de células de  $\leq 0.2$  mm, incluyendo la presencia de células aisladas no cohesivas CK positivas; micrometástasis como tumor  $>$  de 0.2 mm y  $\leq 2$ mm; y macrometástasis como tumor  $>$  de 2mm (5, 17,19,20,25,26).

Un resultado de GLC positivo se consideró como al menos un ganglio linfático centinela positivo para macrometástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas (20).

Las variables estadísticas consideradas en el estudio fueron la edad de las pacientes, el tipo y grado histológico de la neoplasia, la estadificación tumoral (FIGO 2009), el compromiso tumoral linfovascular, el tamaño tumoral, el número de ganglios centinelas disecados, su localización y lateralidad, los resultados obtenidos de la ultra-estadificación de los mismos y el número de ganglios

linfáticos regionales obtenidos en la linfadenectomía pélvica, con su localización y resultado histológico.

Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de tendencia central como la media con su desviación estándar y para las variables cualitativas se utilizaron las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las categorías de las variables.

La ejecución del proyecto fue aprobado por el comité de ética de investigación de la Clínica El Rosario, sede El Tesoro y se garantizó la confidencialidad de la información de las pacientes.

## Resultados

### *Datos demográficos*

Se incluyeron en el estudio 14 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix en estadio temprano, a quienes se les realizó mapeo (detección linfática) con biopsia de GLC como parte del manejo quirúrgico.

La edad promedio de las pacientes fue 42.8 (DS: 19) años, con valor mínimo de 25 y máximo de 63. El 57.1% (8) de las pacientes estaban en el grupo de 41 a 50 años (Tabla 1).

**Tabla 1: Distribución de las pacientes con cáncer de cérvix temprano por grupo etario.**

EDAD EN AÑOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
20-30	1	7.14
31-40	4	28.57
41-50	8	57.14
> 50	1	7.14
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

### *Estudio patológico de histerectomía*

El 35.7%(5) de las pacientes presentaron una lesión visible a la inspección del espécimen quirúrgico, con tamaño promedio del tumor en la histerectomía de 2.9 cm. El 42.8%(6) de las pacientes clasificaron para estadio IB1. En 28.6%(4) de las pacientes no fue aplicable la estadificación FIGO en el espécimen de histerectomía por no tener tumor residual o presentar carcinoma in situ (Tabla 2). Es de anotar que los casos con hallazgo de carcinoma in situ en el espécimen producto de la histerectomía o con ausencia de tumor residual en el mismo, tenían diagnóstico de carcinoma invasor de cérvix en la biopsia o conización previa.

**Tabla 2. Distribución de las pacientes con cáncer de cérvix temprano según clasificación FIGO (2009)**

FIGO (2009)	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE %
IA1	1	7.1
IA2	2	14.3
IB1	6	42.8
IB2	1	7.1
No aplicable*	4	28.6
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

\* Pacientes no clasificables por sistema FIGO, corresponderían en el sistema TNM (Tamaño tumoral, extensión a Ganglios Linfáticos; Metástasis) de la AJCC, a estadio Tis o T0 (carcinoma in situ o sin evidencia de tumor).

El tipo histológico más prevalente en el espécimen quirúrgico fue el carcinoma escamocelular invasor, encontrado en 50% (7) de las pacientes (Tabla 3). Con respecto al grado histológico, el 28.5% (4) de las pacientes fueron reportadas como grado histológico moderadamente diferenciado o Grado 2 (G2).

**Tabla 3. Distribución de las pacientes según tipo histológico del cáncer de cérvix en estadio temprano.**

TIPO HISTOLÓGICO	NÚMERO	PORCENTAJE
Carcinoma escamocelular invasor	7	50%
Carcinoma escamocelular in situ	2	14.3%
Carcinoma escamocelular superficialmente invasor	1	7.1%
Adenocarcinoma tipo endocervical usual infiltrante	1	7.1%
Carcinoma adenoescamoso	1	7.1%
Sin tumor residual	2	14.3%
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

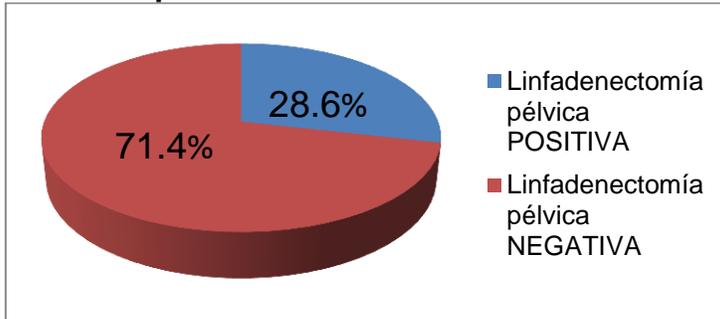
Se encontró invasión tumoral linfovascular (ILV) en 28.5%(4) de las pacientes. En 21.4%(3) no se hizo referencia a este parámetro en el reporte de patología; dos de estos casos corresponden a las pacientes sin tumor residual y el otro caso a carcinoma in situ en el espécimen quirúrgico.

### ***Estudio de los ganglios linfáticos regionales producto de linfadenectomía pélvica***

Como producto de la linfadenectomía pélvica realizada a las 14 pacientes, se obtuvieron en total 305 ganglios linfáticos regionales (GLR), promedio de 21.7 ganglios por paciente (rango 7 a 40).

En 28.6%(4) de las pacientes, la linfadenectomía fue positiva para metástasis con compromiso de al menos uno de los GLR (Gráfico 1). La correlación con el resultado del GLC será detallada más adelante.

**Gráfico 1. Distribución por porcentaje del resultado para compromiso metastásico de linfadenectomía pélvica en pacientes con carcinoma de cérvix temprano**

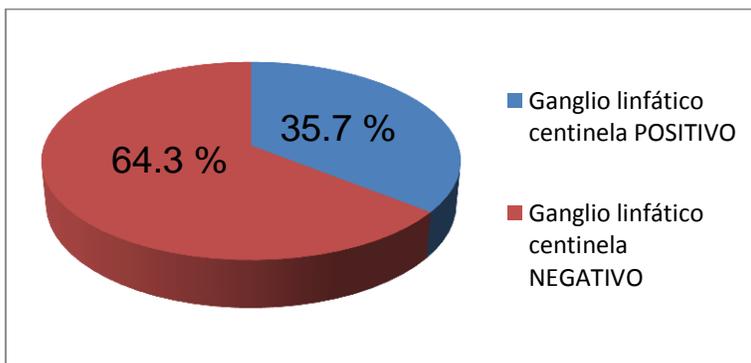


### ***Estudio de los ganglios linfáticos centinelas***

Se identificaron en total 37 ganglios linfáticos centinelas, provenientes de las 14 pacientes. La media de GLC extirpados fue de 3.5 por paciente, mínimo 1 y máximo 10 GLC.

En 64.3% (9) de las 14 pacientes no hubo metástasis en biopsia de GLC. Mientras que en las demás pacientes (n=5, 35.7%), la biopsia de GLC fue positiva para metástasis (Gráfico 2).

**Gráfico 2. Distribución por porcentaje del resultado para metástasis en biopsia de ganglio linfático centinela en pacientes con carcinoma de cérvix temprano.**



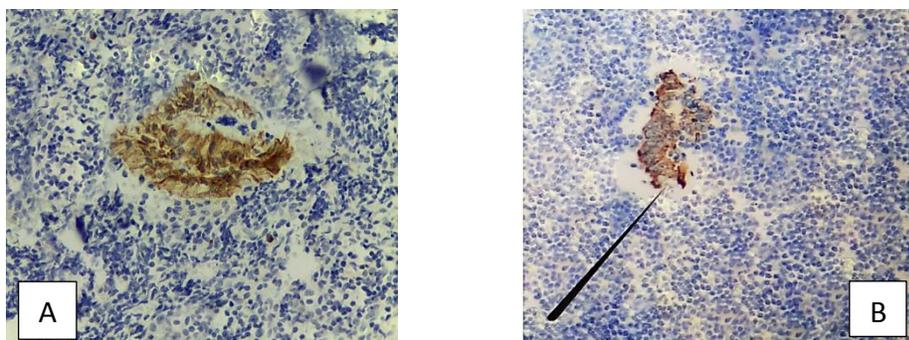
De 37 GLC evaluados, 37.8%(14) fueron positivos para metástasis. De éstos, el 64.3%(9) presentaron metástasis tipo macrometástasis, 21.4%(3) micrometástasis y 14.3%(2) nanometástasis o células tumorales aisladas (Tabla 4). El tamaño de la metástasis en los GLC varió desde células tumorales aisladas identificadas solo

por inmunohistoquímica, hasta lesiones de 7.4 mm en su diámetro mayor, con una media de 3.6 mm.

**Tabla 4. Características de biopsia GLC positiva para metástasis en pacientes con carcinoma de cérvix temprano.**

PACIENTE	# DE GLC DETECTADOS POR PACIENTE	# DE GLC POSITIVOS POR PACIENTE	TAMAÑO METÁSTASIS	TIPO METÁSTASIS
1	2	2	3.6mm y 7.4mm	2 macrometástasis
2	10	9	1mm, 1.5mm, 2.7mm, 3mm, 4mm, 4.5mm, 4.9mm, 5mm y 5mm	2 micrometástasis y 7 macrometástasis
3	1	1	1.1mm	1 micrometástasis
4	3	1	0.1mm	1 nanometástasis
5	2	1	0.1mm	1 nanometástasis

Las macro y micrometástasis fueron identificadas desde los cortes histológicos teñidos con H-E, realizados en el laboratorio de Patología que atendió inicialmente los casos. En las pacientes en quienes hasta ese momento tenían resultado negativo se continuó el estudio con el protocolo descrito de ultra-estadificación, realizado en el Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia. Como resultado, en 14.2% (2) de las pacientes se encontró compromiso de GLC por células tumorales aisladas demostradas solo por el uso de cortes histológicos seriados con tinción de H-E e intercalados con IHQ (Fotografía 1).



Fotografía 1. A y B. células tumorales aisladas o nanometástasis en GLCs, detectados por IHQ (CK). Magnificación 40x.

### ***Localización topográfica y lateralidad de los GLC***

El 27% (10) de los GLC detectados, correspondieron a las cadenas ganglionares iliacas (externa e interna) y 54% (20) correspondían a cadenas ganglionares del lado izquierdo. En algunos casos, la cadena o lateralidad no fue especificada (tabla 5).

**Tabla 5. Distribución por localización topográfica de la totalidad de los GLC en pacientes con carcinoma de cérvix temprano.**

CADENA GANGLIONAR	LATERALIDAD	No. DE GLC	% POR CADENA	% POR LATERALIDAD
Iliaca externa	Derecha	1	2.7	35.13
Iliaca interna		5	13.5	
Cadena no especificada		7	18.9	
Iliaca externa	Izquierda	2	5.4	54.05
Iliaca interna		2	5.4	
Pélvicos		3	8.1	
Obturadores		3	8.1	
Cadena no especificada		10	27	
Cadena y lateralidad no especificadas	-	4	10.8	10.8
<b>TOTAL</b>		<b>37</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La tasa de detección bilateral (mapeo óptimo) del ganglio centinela fue obtenida en 42.9% (6) de las pacientes. En 14.2% (2) de las pacientes no fue informada la lateralidad y por lo tanto no fue posible determinar si el mapeo de GLC fue óptimo o no (Tabla 6).

La mayoría de GLC con detección unilateral fueron encontrados en el lado izquierdo (n= 8, 21.6%). Del total de GLC positivos para macro y micrometástasis, 5 correspondían a cadenas ganglionares derechas, 5 a cadenas ganglionares izquierdas y 2 no tenían reporte de lateralidad.

**Tabla 6. Porcentaje de detección unilateral o bilateral del GLC (mapeo óptimo o subóptimo) en pacientes con carcinoma de cérvix temprano.**

	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE DE PACIENTES %
DETECCIÓN GLC UNILATERAL (mapeo subóptimo)	7	50
DETECCIÓN GLC BILATERAL (mapeo óptimo)	6	42.9
NO ESPECIFICADO	1	7.1
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

### ***Comparación entre resultados de linfadenectomía pélvica y GLC***

En 28.6% (4) de las 14 pacientes, la linfadenectomía pélvica fue positiva para compromiso metastásico. Las características de estas 4 pacientes se describen a continuación:

- a. Paciente con linfadenectomía pélvica con compromiso metastásico (izquierda positiva y derecha negativa) y mapeo subóptimo de GLC (solo fue detectado GLC derecho, no GLC izquierdo). Estudio histológico con ultra-estadificación de GLC unilateral, negativo para metástasis.
- b. Paciente con linfadenectomía pélvica con compromiso metastásico (derecha positiva e izquierda negativa) y mapeo subóptimo de GLC (solo fue detectado GLC izquierdo, no GLC derecho). Estudio histológico con ultra-estadificación de GLC unilateral fue positivo para micrometástasis.
- c. Paciente con linfadenectomía pélvica con compromiso metastásico (derecha e izquierda positivas) y mapeo óptimo de GLC (detección bilateral de GLCs). Estudio histológico con ultra-estadificación de GLC positivos para macro y micrometástasis.
- d. Paciente con linfadenectomía pélvica con compromiso metastásico (derecha e izquierda positivas) y mapeo subóptimo (solo detección de GLCs izquierdos, no derechos). Estudio histológico con ultra-estadificación de 3 GLC negativos para metástasis.

De las pacientes con linfadenectomía pélvica positiva para compromiso metastásico, 50%(2) tuvieron biopsia de GLC positiva para metástasis (mapeo subóptimo y óptimo de GLC, respectivamente). En las otras dos pacientes, los GLC fueron negativos para metástasis (mapeos de GLC fueron subóptimos en ambas pacientes).

En 71.4% (10) de las 14 pacientes, la linfadenectomía pélvica fue negativa para compromiso metastásico. De las pacientes con linfadenectomía pélvica negativa, 50%(5) tuvieron mapeo óptimo, 30%(3) mapeo subóptimo y 20%(2) mapeo no determinado, pues no se especifica la lateralidad de GLC.

En 30% (3 de 10 pacientes) con linfadenectomía pélvica negativa, el compromiso ganglionar fue detectado solo en el GLC. Estos resultados corresponden a 1 paciente con hallazgo de micrometástasis y 2 pacientes con presencia de nanometástasis o células tumorales aisladas en GLC.

En la Tabla 8 se presentan las características clínicas e histopatológicas de cada paciente.

**Tabla 8. Descripción de las características demográficas e histopatológicas en espécimen quirúrgico de histerectomía, linfadenectomía pélvica y biopsia de ganglio linfático centinela en pacientes con carcinoma de cérvix temprano.**

PACIENTE	EDAD	TIPO HISTOLÓGICO	GRADO HISTOLÓGICO	FIGO 2018	ILV	# GLC	RESULTADO GLC	RESULTADO LINFA-DENECTOMÍA
1	40	CEC invasor	2	IB1	A	3	Negativos **	Negativo
2	47	CEC invasor	3	IA2	A	2	Negativos **	Negativo

3	50	CEC invasor	2	IB1	A	1	Negativo *	Negativo
4	25	CEC invasor	3	IB2	P	2	Positivos macrometástasis ♦	Negativo
5	43	CIS •	-	-	-	1	Derecho: Negativo *	Derecha: negativo Izquierda: Positivo
6	41	CIS •	-	-	A	3	Negativos **	Negativo
7	33	No tumor residual •	-	-	-	3	1 Positivo nanometástasis *	Negativo
8	45	CEC invasor	2	IB2	P	10	9 Positivos macro y micrometástasis **	Positivo
9	63	CEC invasor	2	IB2	P	2	Negativos **	Negativo
10	50	CEC invasor	-	IB3 +	P	3	Izquierdo: Negativos *	Positivo
11	37	CEC superficialmente invasor	1	-	A	1	Negativo *	Negativo
12	35	Adenocarcinoma endocervical tipo usual	1	IB1	A	3	Negativo **	Negativo
13	45	Carcinoma adenoescamoso	-	IB1	A	1	Izquierdo: Positivo micrometástasis *	Izquierdo: Negativo Derecho: Positivo
14	46	No tumor residual •	-	-	-	2	1 Positivo nanometástasis ♦	Negativo

CEC: carcinoma escamocelular. CIS: carcinoma in situ. P: presente. A: ausente

• Historia de carcinoma invasor

\*\* : Mapeo óptimo. \* : Mapeo subóptimo ♦ : No especificado

+: corresponde a una paciente que fue seleccionada para mapeo y biopsia de GLC en enero de 2018, cuando con base en la estadificación FIGO 2009 correspondía a estadio IB2. Con las modificaciones de FIGO 2018, corresponde a un IB3

## Discusión

En los estadios iniciales del cáncer de cérvix, el compromiso de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico más importante de supervivencia y un factor determinante en el manejo terapéutico, ya que las pacientes sin compromiso ganglionar no requerirán terapia adyuvante, como la radioterapia (4,5,7,12,13,15-19,24)

Durante años la linfadenectomía pélvica y el posterior análisis histológico convencional de los ganglios obtenidos de la misma ha sido el estándar de oro para el hallazgo de metástasis ganglionares en el cáncer de cérvix (7,12,21,24). Sin embargo, la tasa de compromiso de los ganglios linfáticos para pacientes con estadios menores o iguales a IIA basados en la clasificación FIGO 2009, es menor del 20% (5,7,16). Esto sugiere que una proporción importante de estas pacientes, es sometida innecesariamente a linfadenectomía pélvica

La morbilidad y complicaciones de la linfadenectomía pélvica son reportadas en 0 a 58% de los casos (16, 17). Sangrado y lesión a estructuras vecinas pueden ocurrir durante el procedimiento y linfoquistes y linfedemas pueden presentarse como consecuencias posteriores (16-18,20,27).

El estudio del GLC surge de la teoría de que la diseminación tumoral ganglionar se produce de manera escalonada, ordenada y predecible, siendo el ganglio centinela el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor con una progresión probable al resto de ganglios linfáticos de la cadena. Por lo tanto, el análisis histológico del GLC informa el estado del resto de la cadena ganglionar en la zona de drenaje del tumor, considerada la más susceptible de metástasis (16-18,20,28-30).

En las guías NCCN del 2015, el mapeo del GLC fue considerado como una alternativa a la linfadenectomía pélvica, en pacientes con cáncer de cérvix en estadio temprano. Esta técnica se presenta como una estrategia segura y efectiva que permite estadificar correctamente los tumores sin necesidad de realizar linfadenectomía pélvica, disminuyendo de esta manera la morbilidad asociada y mejorando la calidad de vida, teniendo en cuenta que las pacientes con cáncer de cérvix temprano y ganglios linfáticos negativos, tienen muy buen pronóstico y una tasa de supervivencia a 5 años mayor o igual al 90%, haciendo que la preservación de la calidad de vida sea un elemento de gran valor (14,17,24,29, 33).

Para la identificación del GLC se requiere inyectar una sustancia en los cuatro puntos cardinales del cérvix, que pueda migrar por los canalículos linfáticos, marcando así el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor. Para este fin se han usado colorantes como azul de metileno y radio-trazadores como <sup>99</sup>Tc. Los GLCs se definen como aquellos que captan la sustancia usada (7,9,12,15,17,18,20,24,28-31).

La literatura reporta una tasa de detección del GLC con uso solo de colorante azul de 72.6%; solo radio-trazador de 77.8% y con técnica mixta combinando ambos métodos de 93.6% (12,17,20,28,32). Recientemente se ha propuesto el uso del colorante verde de Indocianina con una sensibilidad similar a la del radio trazador (8,9,17).

En el presente estudio se analizaron 37 GLC, correspondientes a 14 pacientes con estadios temprano (IA2-IB2 FIGO 2009) de cáncer de cérvix. La media de GLC extirpados fue 3.5 GLC (rango 1-10), lo cual se correlaciona con lo reportado en la literatura: mediana de detección de GLC es 3 (7,16,24,28).

Además, el estudio del GLC con ultra-estadificación, ha demostrado otras ventajas sobre la linfadenectomía, tales como la posibilidad de realizar un estudio intraoperatorio, detectar enfermedad tumoral de bajo volumen (micrometástasis y células tumorales aisladas) y la posibilidad de localizar ganglios centinelas de

drenaje anómalo en regiones linfáticas no resecadas de manera sistemática en las linfadenectomías loco-regionales (15,18,26,28,31).

El estudio ultra-estadificación del GLC, consiste en la obtención de cortes histológicos seriados, usualmente hasta agotar la muestra, para coloración con H-E intercalados con cortes histológicos para técnica de inmunohistoquímica CK.

No hay un protocolo de ultra-estadificación estandarizado para el estudio del GLC, ya que los diferentes estudios muestran una amplia variación en el método usado para el procesamiento y estudio histopatológico del mismo. El número de niveles varía desde 1 hasta 5 y el intervalo entre niveles varía de 40 a 250 micras. Cada método tendrá un potencial diferente para detectar metástasis < de 1 mm (5,8,9,12,15-17,19-21,25-27,32). El protocolo de ultra-estadificación del GLC realizado en el Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia, como ya fue descrito, consistió en la realización de cortes histológicos de 4 µm de espesor y a intervalos regulares de 50 µm de profundidad, los cuales de manera intercalada fueron teñidos con H-E y marcación de IHQ con CK.

Realizar el estudio solo con la tinción convencional de H-E puede subestimar el compromiso del ganglio por células tumorales, en pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas. El uso de la IHQ (CK y/o MUC1) permite detectar pequeños grupos de células epiteliales metastásicas. Otros estudios recomiendan el uso de técnicas moleculares tipo reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (rt-PCR), mejorando la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) del estudio histológico del ganglio, pero incrementando los costos (5,8,15,17,19).

El tipo histológico más prevalente en los especímenes de histerectomía fue el carcinoma escamocelular invasor, encontrado en 50% (7) de las pacientes, siendo este el subtipo histológico más frecuente según reportes de la Organización Mundial de la Salud (13,33).

Se detectó compromiso tumoral linfovascular en el 28.5%(4) de los casos, y solo en 2 de ellos se encontró GLC positivo para metástasis. Según la literatura este parámetro, es considerado un factor predictor independiente de desenlace adverso, ya que puede disminuir el intervalo libre de enfermedad, aumentar la tasa de recurrencias y su presencia se correlaciona fuertemente con tener un GLC positivo, cuando se compara con el grupo de GLC negativo (9,13,14,16,24,26).

En 28.6% (4) de las pacientes, se evidenció compromiso metastásico en la linfadenectomía pélvica, lo cual se correlaciona con lo reportado en la literatura donde la incidencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos en cáncer de cérvix en estadios tempranos, varía desde menos del 1% en estadio IA1 sin invasión linfovascular, hasta 31% en estadio IB, según diferentes estudios (3-4,12-16).

En el 64.3% (9) de las pacientes, los GLCs fueron negativos para compromiso metastásico. Entre las 5 pacientes con GLC positivo para metástasis, en 21.4%(3) se identificaron macro y micrometástasis en los cortes histológicos iniciales teñidos con H-E, sin requerir estudio de IHQ para su detección. En el 14.3%(2) restante, se identificó compromiso metastásico por células tumorales aisladas, solo por medio del uso de IHQ. La presencia de micrometástasis y células tumorales aisladas (enfermedad de bajo volumen) en pacientes con cáncer de cérvix en estadio temprano, ha sido reportada en la literatura en hasta 15% de los casos (4,5,15,18,25,28,32). Así, la ultra-estadificación con uso de IHQ en nuestro estudio, mejoró la detección de compromiso adicional en 14.3% (2) de las pacientes.

La presencia de micrometástasis se ha considerado un factor de riesgo para recurrencia tumoral en cáncer de cérvix temprano. En algunos estudios ha sido asociada con reducción significativa de la supervivencia general, equivalente a la de los pacientes con macrometástasis. El significado pronóstico de las células tumorales aisladas aún es incierto y es objeto de estudio, lo cual hace importante su reporte siempre que sea observada (5,17,19,21,25,27,31).

En este estudio se detectó por lo menos un caso que podría corresponder a resultado falso negativo de biopsia de GLC, entendido como la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales obtenidos en la linfadenectomía que no fue detectada en el GLC con técnica de ultra-estadificación. Este corresponde a una paciente con tamaño tumoral de 5.8 cm, detección unilateral (izquierda) de GLC (mapeo subóptimo), biopsia de GLC negativo para metástasis y linfadenectomía pélvica positiva bilateral. Es decir, en esta paciente el GLC izquierdo predijo de manera incorrecta el estado de la cadena ganglionar regional izquierda. A su vez, al no obtenerse GLC derecho, no hay procedimiento para predecir el estado de la cadena ganglionar derecha. La tasa de falsos negativos reportada en la literatura es muy baja, con riesgo residual de metástasis ocultas de 0.08-1.3% en los GL no centinela, no sospechosos por imágenes pre-quirúrgicas ni durante la cirugía, mapeo y con ultra-estadificación del GLC bilaterales (15,18,19,27,29).

La sensibilidad de la técnica de ultra-estadificación del GLC reportada en la literatura es alta y varía entre 80 y 100%. Los principales factores que influyen en ella son la eficacia en la detección del GLC (mapeo óptimo) y el estadio de la enfermedad. Así, se considera que la tasa de falsos negativos es muy baja en casos de detección bilateral del GLC y con tamaño tumoral < 2 cm. Además, se resalta la importancia de un adecuado entrenamiento de los equipos humanos encargados de la detección linfática o mapeo y de la biopsia con ultra-estadificación del GLC (12,15,17,19,21,24,30).

En otro de los casos, se obtuvo solo detección unilateral del GLC. Si bien, el GLC y la linfadenectomía del mismo lado fueron negativos para compromiso metastásico, en la linfadenectomía contralateral se encontraron ganglios linfáticos con compromiso metastásico. Esto apoya la recomendación dada por las guías

internacionales de realizar linfadenectomía bilateral en casos de mapeo subóptimo, es decir, si no se encuentran GLC bilaterales, no se puede predecir el estadio de ambas cadenas ganglionares y la linfadenectomía pélvica bilateral estaría indicada (12,19,23,29).

El estudio del GLC inicia desde la valoración macroscópica del mismo. Este debe ser cuidadosamente separado del tejido adiposo que lo rodea y se recomienda realizar cortes perpendiculares al eje menor y a intervalos de 2mm que deben ser procesados en su totalidad (15,16,26). Una de las muestras enviada como "Ganglio centinela", al laboratorio de patología, correspondía a un fragmento de tejido adiposo de 1.5 cm, en el cual macroscópicamente no se reconocieron nódulos, ni tampoco en los primeros 3 cortes histológicos. Solo después del cuarto corte histológico seriado en la ultra-estadificación se identificó un ganglio cuyo estudio histológico fue negativo para metástasis. Este caso demuestra la importancia de un adecuado procesamiento del GLC desde la inspección y disección macroscópicas y el adecuado estudio histológico con cortes seriados por ultra-estadificación.

De todos los GLC recibidos, el 43.2%(16) tenían información de la cadena ganglionar a la cual correspondían, siendo estas las iliacas internas y externas, obturadoras y pélvicas. De acuerdo con la literatura, el 80% de los ganglios centinelas resecados se localizan en las cadenas iliacas externas, internas y obturadoras, denominándose ganglios de drenaje típico, ya que son resecados con la linfadenectomía pélvica de manera habitual (4, 16, 18, 28, 32, 33). Sin embargo, un porcentaje no despreciable de GLCs se localizan en cadenas habitualmente no resecadas en una linfadenectomía pélvica sistemática, como son los ganglios para-aórticos, iliacos comunes y presacros, denominándose ganglios centinelas de drenaje atípico o anómalo (10,14,15,17,29,34).

Algunos autores han propuesto un "algoritmo seguro" (17) que permita un alto valor predictivo negativo (VPN) y alta sensibilidad de la técnica de ultra-estadificación del GLC, teniendo en cuenta las siguientes reglas: estudiar todos los GLC obtenidos en el mapeo, estudiar todos los ganglios sospechosos macroscópicamente y realizar linfadenectomía en caso de detección unilateral (mapeo subóptimo) de GLC.

## **Conclusiones**

En estadios tempranos del cáncer de cérvix, el estudio del GLC es la alternativa a la linfadenectomía pélvica. Es una técnica propuesta desde 1999 y aceptada en las guías internacionales como el NCCN (8,14,32,35).

El cérvix es fácilmente accesible mediante el examen clínico de rutina, permitiendo la inyección preoperatoria del radio-trazador o colorante usado para el mapeo, sin anestesia general.

La biopsia con ultra-estadificación del GLC es una técnica que puede ser aplicada en nuestro medio, no requiere de tecnología ni recursos adicionales a los disponibles en los servicios de patología, ya que con la infraestructura, equipos y personal con el que se cuenta en nuestros laboratorios, puede ser llevada a cabo. Se requiere la aplicación del protocolo de ultra-estadificación del GLC, desde la recepción del espécimen, inspección y disección macroscópica cuidadosas y el adecuado estudio histológico con cortes seriados para tinción con H-E, intercalados con cortes histológicos para técnica de IHQ hasta detectar la metástasis y/o agotar el tejido, con el fin de establecer el estado del GLC. Una disección macroscópica inadecuada puede llevar a cortes superficiales e insuficientes y a la no aplicación de la técnica de IHQ, aumentando la tasa de falsos negativos.

Este es un estudio costo-efectivo, ya que guía el tratamiento adecuado para las pacientes, permitiendo obtener la información pronóstica necesaria, sin aumentar la morbilidad ni afectar su calidad de vida. A su vez, si se implementa en los servicios de Patología, previa capacitación del personal de histotecnología y patología, permite aumentar la oferta de servicios especializados, el reconocimiento y credibilidad de la institución y ser facturado como un servicio de patología tipo espécimen quirúrgico complejo.

Se reconoce que la principal limitación de nuestro estudio fue el número de pacientes obtenidos en el período de tiempo propuesto que lograron un mapeo efectivo para la detección del GLC, pues la mayoría de las instituciones de salud no aplicaban el protocolo de GLC en cáncer de cérvix en el momento de realización de esta investigación. Así mismo, la naturaleza retrospectiva del mismo no permitió ejecutar la técnica de ultraestadificación de GLC desde el comienzo, por lo que creemos probablemente fueron necesarios más cortes histológicos de los requeridos en el protocolo.

Basados en los resultados del presente estudio, recomendamos que servicios de Gineco-oncología y Patología de la ciudad, apliquen la técnica de biopsia y estudio histológico con ultraestadificación del GLC en cáncer de cérvix temprano. Invitamos que los resultados de su propia experiencia, sean analizados prospectivamente, con el fin de confirmar las ventajas de implementación de la técnica en la atención de las pacientes, la disminución de linfadenectomías innecesarias y la cualificación de sus servicios.

## Referencias

1. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Cuarta edición. Bogotá D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2017, v.1 p. 124

2. Boletín de información técnica especializada de la cuenta de alto costo CAC. Guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo. SGSS-Colombia, volumen 4, número 04, Bogotá DC, marzo 26 de 2018. [www.cuentadealtocosto.org](http://www.cuentadealtocosto.org)
3. Benedetti P, Basile S, Angioli R. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: The standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecologic Oncology* 113 (2009) 284–290. doi:10.1016/j.ygyno.2008.12.014
4. Lee JM, Lee KB, Lee SK, Park CY. Pattern of lymph node metastasis and the optimal extent of pelvic lymphadenectomy in FIGO stage IB cervical cancer. *J Obstet. Gynaecol. Res* Vol. 33, No. 3: 288–293, June 2007. doi:10.1111/j.1447-0756.2007.00526.x
5. Guani B, Dorez M, Magaud L, Buenerd A, Lecuru F, Mathevet P. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial. *International Journal of Gynecological Cancer* 2019; 29:447-452. doi:10.1136/ijgc-2018-000089
6. Frumovitz M, Ramirez P, Levenback C. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 110 (2008) S17 – S20. doi:10.1016/j.ygyno.2008.03.012
7. Diaz J, Gemignani M, Pandit-Taskar N, Park K, Murray M, Chi D, Sonoda Y, Barakat R, Abu-Rustum N. Sentinel Lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 120 (2011) 347 – 352. doi:10.1016/j.ygyno.2010.12.334
8. Cheng-Yen Lai J, Yang M, Lu K, et al. the role of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A systematic review. *Taiwanese Journal of Obstetric & Gynecology* 57 (2018) 627 -635 <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.08.003>
9. Lennox G, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecologic Oncology* 144 (2017) 16-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.337>
10. Loar P, Reynolds R. Sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2007) 99, 69-74 doi:10.1016/j.ijgo.2007.06.001
11. Bhatla N, Aoki D, Sharma D, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. FIGO cancer report 2018. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (suppl. 2):22-36. DOI: 10.1002/ijgo.12611

12. Tax C, Rovers M, de Graaf C, Zusterzeel P, Bekkers R. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecologic Oncology* 139 (2015) 559–567. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.076>
13. Viswanathan A, Dizon D, Gien L, Koh W. *Clinical Radiation Oncology. Fourth Edition.* . Chapter 58. Cervical Cancer 1173-1202
14. Uzan C, Vincens E, Mazon R, Balleyguier C, Haie-Meder C, Morice P. *Traitement des cancers du col de stade précoce.* EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 605-A-57, 2010.
15. Euscher E, Malpica A. Gynaecological malignancies and sentinel lymph node mapping: an update. *Histopathology* 2020, 76, 139-150. DOI: 10.1111/his.14017
16. Euscher E, Malpica A, et al. Ultrastaging Improves Detection of Metastases in Sentinel Lymph Nodes of Uterine Cervix Squamous Cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32: 1336-1342
17. GINECO (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers de l'Ovaire et du Sein). International Validation Study of Sentinel Node Biopsy in Early Cervical Cancer. SENTICOL III. Version 3.0 dated on 24/10/2017
18. Lecuru F, Bats A, Bensaid C, Achouri A, Faraggi M, Le Frere-Belda M, Mathevet P. Técnica y resultados de la biopsia del ganglio centinela en los cánceres del cuello y del cuerpo uterino. *EMC - Cirugía general* 2013; 13(1):1-10 [Artículo E – 41-710].
19. Cibula D, Abu-Rustum N, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecologic Oncology* 127 (2012) 462-466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.08.035>
20. 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. *Journal of Clinical Oncology.* Volume 29. Number 13. May 1, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0432
21. Gortzak L, Jimenez W, Nofech S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: Is it time to change the gold standard? *Gynecologic Oncology* 116 (2010) 28-32 [doi:10.1016/j.ygyno.2009.10.049](http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.049)
22. Bats A-S, Mathevet P, Buenerd A, et al. The Sentinel Node Technique Detects Unexpected Drainage Pathways and Allows Nodal Ultrastaging in Early Cervical Cancer: Insights from the Multicenter Prospective

SENTICOL Study. *Annals of Surgical Oncology* (2013) 20:413-422. DOI 10.1245/s10434-012-2597-7

23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cervical Cancer. Version 1.2018 – October 25, 2017. NCCN.org
24. Salvo G, Ramirez P, Levenback C, Munsell M, Euscher E, Soliman P, Frumovitz M. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 145 (2017) 96 – 101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.005>
25. Cibula D, Abu-Rustum N, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 124 (2012) 496-501. doi:10.1016/j.ygyno.2011.11.037
26. Niikura H, Okamoto S, Otsuki T, et al. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients with Sentinel Lymph Node-Negative Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 1244-1250 DOI: 10.1097/IGC.0b013e318263f06a
27. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 105 (2007) 285, 290. doi:10.1016/j.ygyno.2007.02.008
28. Cea García J, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de cérvix: experiencia en fase de validación. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2018.04.003>
29. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *International Journal of Gynecological Cancer* 2019; 0:1-6. doi:10.1136/ijgc-2019-000332
30. Holman L, Levenback C, Frumovitz M. Sentinel Lymph Node Evaluation in Women with Cervical Cancer. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Vol 21, No 4, July/August 2014 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.12.095>
31. Vidal S, Doménech B, Luján B, et al. Ganglio centinela en cánceres ginecológicos, Nuestra experiencia. *Rev Esp Med Nucl*. 2009; 28(5):221-228 doi:10.1016/j.remnm.2009.06.001
32. Daraï E, Rouzier R, Ballester M, Barranger E, Coutant C. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: The importance of micrometastases

in cervical cancer. *Surgical Oncology* (2008) 17, 227-235.  
doi:10.1016/j.suronc.2008.04.002

33. Jhingran A, Meyer L. Malignant Diseases of the Cervix. Microinvasive and Invasive Carcinoma: Diagnosis and Management. *Comprehensive Gynecology*, Seventh Edition, Chapter 29
34. Ercoli A, Delmas V, Iannone V, Fagotti A, Fanfani F, Corrado G, Ferrandina G, Scambia G. The lymphatic drainage of the uterine cervix in adult fresh cadavers: Anatomy and surgical implications. *The Journal of Cancer Surgery* 36 (2010) 298 -303. doi:10.1016/j.ejso.2009.06.009
35. Valdivia H, Morales R, Taxa L, Álvarez M, Santos C, Zevallos A, Velarde C, Sánchez M, López A, Montoya A. Ganglio centinela para estadios tempranos en cáncer de cuello uterino. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2012;58:35-41