

Tumores de ovario: evaluación del estatus ganglionar mediante el uso de azul patente. Experiencia en Venezuela

Ovarian tumors: Evaluation of node status using patent blue. Experience in Venezuela

Johatson Freytez Tovar^{1a}, Franco Calderaro Di Ruggiero^{2b}, Viviana García Azuaje^{3a}

RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es causante de una alta tasa de mortalidad a nivel mundial, siendo diagnosticado en un alto porcentaje en estadios avanzados. La cirugía citorrreductora continúa siendo el tratamiento estándar donde se incluye la linfadenectomía paraaórtica infrarrenal y pélvica iliaco obturatriz, con el propósito de reseca toda enfermedad macroscópica visible y todo ganglio retroperitoneal con posibilidad de enfermedad metastásica. No obstante, la linfadenectomía acarrea gran morbilidad y alta tasa de complicaciones como: lesión vascular, hemorragia intraoperatoria, lesión de nervios, linfocele, linfedema, mayor tasa de transfusiones sanguíneas y prolongación del tiempo quirúrgico, resultando en mayor estancia hospitalaria, retraso en el inicio de terapia adyuvante y disminución en la calidad de vida. Hoy en día, se conoce que este procedimiento no se asocia significativamente

a mejor pronóstico aun en pacientes con cáncer de ovario en estadio inicial. En aras de disminuir las complicaciones al mismo tiempo de conocer el estatus ganglionar, se ha probado la biopsia de ganglio centinela. En Venezuela, en el Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Guerra y Calderaro (2021) realizaron y publicaron la primera experiencia en esa técnica, con una tasa de detección de 92,9 %, sensibilidad y especificidad del 100 %, adoptándose dicha técnica como protocolo, por ser una herramienta eficaz para proporcionar información confiable sobre el estado ganglionar y así, eventualmente permitir sustituir la linfadenectomía sistemática en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Tumores de ovario, azul patente, ganglio centinela, ultraestadiaje.

SUMMARY

Epithelial ovarian cancer (CEO) is the cause of a high mortality rate worldwide, being diagnosed in a high percentage in advanced stages. Cytoreductive

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.14>

ORCID: 0000-0002-6643-3146¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0003-4418-8327³

Postgrado de Ginecología Oncológica (Universidad Central de Venezuela), del Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS). Caracas. Venezuela.

^aGinecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo. Adjunto al Servicio de Ginecología Oncológica, del SOH-IVSS, de la UCV.

Recibido: 15 de febrero 2023

Aceptado: 28 de febrero 2023

^bDoctor en Ciencias de la Salud. Miembro Correspondiente Nacional, Puesto No. 41. Academia Nacional de Medicina. Cirujano General – Oncólogo - Ginecólogo Oncólogo, Jefe de Servicio y Director de los Postgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica del SOH-IVSS, de la UCV.

Autor de Correspondencia: Dr. Johatson R. Freytez Tovar. Servicio de Ginecología Oncológica, del "Servicio Oncológico Hospitalario" – IVSS. Urbanización Los Castaños. Calle Alejandro Calvo Lairret, Piso 4. El Cementerio. Caracas, Venezuela. Tel: 0424.2527070. E-mail: dr.jrft@hotmail.com

surgery continues to be the standard treatment, which includes infrarenal para-aortic lymphadenectomy and obturator iliac pelvic lymphadenectomy, to resect all grossly visible disease and all retroperitoneal lymph nodes with the possibility of metastatic disease. However, lymphadenectomy carries great morbidity and a high rate of complications such as vascular injury, intraoperative bleeding, nerve injury, lymphocele, lymphedema, higher rate of blood transfusions and prolongation of surgical time, resulting in a longer hospital stay, delayed start of adjuvant therapy and decreased quality of life. Today, it is known that this procedure is not significantly associated with a better prognosis even in patients with early-stage ovarian cancer. To reduce complications while knowing the lymph node status, a sentinel lymph node biopsy has been proposed. In Venezuela, in the Oncological Gynecology Service of the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Institute of Social Security, Guerra and Calderaro (2021) were the first to experience and published this technique, with a detection rate of 92.9 %, sensitivity and specificity of 100 %, adopting this technique as a protocol in our center because it is an effective tool to provide reliable information on the lymph node status and thus, eventually allowing systematic lymphadenectomy to be substituted in this group of patients.

Keywords: Ovarian tumors, patent blue, sentinel lymph node, ultrastaging.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los cánceres ginecológicos, las neoplasias malignas originadas en los ovarios son causantes de una alta tasa de mortalidad a nivel mundial (1). Su presentación insidiosa y sintomatología inespecífica hace que un alto porcentaje de mujeres sean diagnosticadas en estadios avanzados (2). Mundialmente, se reconoce el cáncer de ovario como la tercera causa en prevalencia en los países desarrollados. Según informes estadísticos para el cáncer en el 2019 se estimaron 22 530 nuevos casos y 13 980 muertes por dicha causa en Estados Unidos de América, ubicándolo en la quinta causa más común de mortalidad por cáncer en la mujer, con una supervivencia a los 5 años de 46,5 % (3,4). En Venezuela, según la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* a través de la fuente del *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN - GCO 2018)* ocupa el tercer lugar en cáncer ginecológico, con una incidencia de 6,6 por cada

100 000 habitantes y una tasa de mortalidad del 3,8 (5).

De acuerdo con su origen, el cáncer epitelial de ovario (CEO) se presenta con mayor frecuencia (85 %-90 %), siendo de baja prevalencia los de origen germinal y de los cordones sexuales, así como los originados del estroma ovárico (6). Se reconoce que el riesgo de desarrollar CEO disminuye de un 30 %-60 % con la gestación temprana y primer parto en menores de 25 años, uso de anticonceptivos orales y lactancia materna (7-9). Por otra parte, su incidencia aumenta con la nuliparidad o primera gestación posterior a los 35 años de edad, uso de terapia de reemplazo hormonal en postmenopáusica y enfermedad inflamatoria pélvica (10,11). De igual forma, se ha reportado el riesgo aumentado de desarrollar tumores atípicamente proliferativos (también conocidos como tumores epiteliales *borderline*), en pacientes a las que se les ha realizado estimulación ovárica para posterior fertilización *in vitro* (12). El hábito tabáquico ha sido descrito como factor de riesgo para el desarrollo de carcinomas mucinosos, pero se ha observado una disminución del riesgo para aquellos subtipos de células claras (13). Por otra parte, la obesidad no parece estar asociada con los cánceres de ovario más agresivos (14). La incidencia de esta patología incrementa con la edad, presentándose con mayor prevalencia entre los 60-70 años, presentando la mayoría de las pacientes estadios avanzados al momento del diagnóstico (más del 70 %) (7). Dentro de los factores de riesgo hereditarios que se han asociado el CEO resaltan: antecedente de cáncer de ovario familiar con mutaciones en los genes BRCA 1 (39 %-46 %) y BRCA 2 (10-20 %) (Síndrome hereditario cáncer mama-ovario) y familiares afectados por el síndrome de Lynch II (síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico), ambos asociados con inicio temprano de la enfermedad (15-17).

Por lo general el CEO tiene tres vías de diseminación: 1) transcelómica o exfoliativa, que sigue su curso desde el anexo uterino afectado hacia la corredera parietocólica derecha en sentido de las agujas del reloj, hasta llegar a las cúpulas diafragmáticas y corredera parietocólica izquierda, generando embolismos angiolímfáticos que conllevan al acúmulo de líquido peritoneal dentro del abdomen (ascitis); 2) linfática la

cual se proyecta a través de los ligamentos infundibulopélvicos hacia la región para-aórtica, lo que resulta en compromiso ganglionar de dicha área aun en estadios iniciales y del ligamento tubo ovárico hacia la región pélvica de los iliacos externos y comunes; por ultimo 3) hematógena, una ruta tardía que representa el curso final de la enfermedad con desarrollo de metástasis intraparenquimatosas, principalmente de hígado, bazo, pulmón y tejido óseo, siendo este último muy infrecuente (18).

El compromiso linfático de la región pélvica y para-aórtica, ha sido de importancia en los últimos años en el tratamiento quirúrgico del CEO. La linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica sigue siendo la recomendación estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario, esta a su vez se encuentra relacionada con una alta tasa de morbilidad, mayor tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria (19-22). Dado a esto, se ha tratado de modificar la linfadenectomía sistemática por técnicas menos invasivas, que de igual forma nos permitan evaluar el estatus ganglionar y así documentar la presencia o no de compromiso linfático pélvico y para-aórtico, como la biopsia del ganglio centinela (23).

Inicialmente se describe como ganglio centinela (GC), el primer ganglio de red linfática que recibe drenaje desde el tumor, protegiendo el área ganglionar regional, siendo éste quien tiene la mayor posibilidad de recibir las metástasis por vía linfática en primera estancia, si el GC se encuentra libre de metástasis, el resto de los ganglios también lo estará (24-26). Por otra parte, Cabanas (27), fue el autor del primer reporte de la existencia de un “centro linfático específico” (ganglio centinela) y al mismo tiempo combinar los conceptos de flujo linfático regional y la identificación selectiva de ganglios regionales en la técnica del mapeo linfático moderno, en su trabajo con cáncer de pene, sugiriendo que solo los pacientes con GC positivos para metástasis, ameritaban linfadenectomía sistemática. Más tarde, la definición de GC se extendió a cualquier ganglio linfático que reciba drenaje directamente del tumor. Cuando hay más de una vía linfática desde el tumor primario, cada primer ganglio a lo largo de cada canal linfático individual es un GC (28).

En el área de la ginecología oncológica, en aras de reducir la morbilidad asociada a la

linfadenectomía, el mapeo linfático del ganglio centinela ha sido utilizado y recomendando como técnica estándar en la evaluación del estatus ganglionar en la mayoría de los cánceres (29-33). En las últimas décadas, diversos autores han realizado estudios proponiendo la biopsia de GC en el cáncer de ovario temprano (precoz), con el propósito de omitir la linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica, y al mismo tiempo dar la seguridad de la evaluación adecuada del estatus ganglionar. La mayoría de los estudios se han caracterizado por pequeño número de pacientes y una amplia cantidad de técnicas recomendadas, siendo el caso del uso de diversos trazadores de manera individual como: colorantes azules (azul patente, azul de isosulfan y azul de metileno), radioisótopos (Tecnecio 99), fluoróforos (verde de indocianina) y trazadores híbridos (combinación de colorante con radioisótopo), dado a esta variabilidad, no se ha podido estandarizar el procedimiento para la realización de estudios multicéntricos, que recomienden la biopsia de GC (34-45). No obstante, en el manejo del cáncer de ovario en estadios avanzados, la biopsia del GC podría no proveer valor; sin embargo, ésta puede considerarse ideal en el manejo de la enfermedad temprana, de allí la importancia y relevancia de la investigación para determinar la tasa de detección de ganglio centinela en el mapeo linfático de tumores de ovarios.

HISTORIA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE OVARIO

La detección del ganglio centinela en la sala de operaciones brinda la posibilidad de mejorar el tratamiento de las pacientes con cáncer ginecológico, gracias a la identificación de las metástasis ganglionares, que permitirán tomar decisiones para reducir la morbilidad de los procedimientos quirúrgicos. La anatomía de la pelvis ha sido estudiada de manera minuciosa a través de los años, por lo que el conocimiento sus múltiples estructuras y la relación estrecha que guarda con los órganos pélvicos, son la piedra angular en el tratamiento quirúrgico de las principales patologías oncológicas (46).

Los primeros intentos de evaluar el drenaje linfático pélvico se remontan a los inicios del siglo XX, en la experiencia los ginecólogos franceses Leveuf y Godard (24), que lo denominaron como

“ganglio linfático principal”. Posteriormente, Gould y col. (25) demuestran su presencia en pacientes con cáncer de parótida. Inicialmente, Morton y col. (26) describieron como ganglio centinela (GC) el primer ganglio de red linfática que recibe drenaje desde el tumor, protegiendo el área ganglionar regional. Por otra parte, el primer reporte de la existencia de un “centro linfático específico” (ganglio centinela) se atribuye a Cabanas (27) quien lo describió en cáncer de pene. Más tarde, la definición de GC se extendió a cualquier ganglio linfático que reciba drenaje directamente del tumor (28).

A pesar que Piver y col. (47) establecen la importancia de conocer el estatus ganglionar basado en los resultados de metástasis subclínicas en el cáncer de ovario estadio I y II, para establecer la etapa definitiva de la enfermedad, en pacientes con estadios avanzados, no se ha aclarado si la extirpación de los ganglios afectados y la disección profiláctica de los ganglios linfáticos retroperitoneales, mejoran la supervivencia (48). El drenaje linfático del ovario por lo general ocurre a lo largo de los vasos ováricos. Eichner y Bove (49), con la inyección de un medio de contraste con método *in vivo*, demostraron que al obstruir el ligamento infundíbulo-pélvico, el flujo linfático toma una ruta alternativa a través de la serosa uterina, y del ligamento uterosacro, hacia los ganglios linfáticos hipogástricos. La obstrucción tanto de los ligamentos infundíbulo-pélvicos como de los útero-ováricos, desvía el flujo de la linfa lateralmente a lo largo del ligamento redondo, a la cadena ilíaca externa.

Bergman (50), describió con base a los resultados de 86 casos de autopsias que, las metástasis para-aórticas, son el resultado secundario de la propagación retrógrada de las células cancerosas, después del establecimiento de metástasis a nivel pélvico.

Por otra parte, Feldman y Knapp (51), demostraron que el drenaje linfático del peritoneo especialmente que cubre el diafragma, es otra vía importante para la diseminación de metástasis en el cáncer de ovario. No obstante, Chen y Lee (52) realizaron biopsias selectivas pélvicas y para-aórticas en 61 pacientes con carcinoma de ovario en estadio clínico I-IV. Ellos encontraron que 7 de 23 (30,4 %) casos de metástasis para-aórticas, no tenían asociación con metástasis pélvicas,

9 pacientes que tenían metástasis pélvicas no presentaban metástasis para-aórticas, quedando demostrado que la diseminación metastásica en el cáncer de ovario hacia el área para-aórtica, ocurre principalmente a través de los ligamentos infundibulopélvicos.

Burghardt y col. (53) realizaron 123 linfadenectomías pélvicas en pacientes con carcinoma de ovario, pudiendo evidenciar que el sitio más frecuente de metástasis se correspondía a la fosa obturatriz (ganglio obturador). De 29 pacientes que fueron sometidas a linfadenectomía, incluidas la para-aórtica inframesentérica, 12 tenían metástasis en dicha región y todas ellas tenían 12 metástasis pélvicas. Sugirieron que la región pélvica es el principal sitio de metástasis a los ganglios linfáticos y que puede propagarse a los ganglios para-aórticos solo después de haber hecho metástasis a los ganglios pélvicos.

La primera descripción del GC en ovario corresponde a Vanneville y col. (34), quienes reportaron mediante linfocintigrafía planar en el estudio de 14 pacientes (8 pre-menopáusicas y 6 post-menopáusicas), con tumores de ovarios benignos llevadas a mesa operatoria por medio de laparoscopia, que tras la administración de Tecnecio 99 marcado (Tc-99m) como trazador combinado con sulfuro de renio coloide en el meso-ovario, se obtuvo una tasa de detección de 85,7 %, con el 67 % de los ganglios centinelas localizados en la región pélvica y para-aórtica, evidenciando que el 33 % tenía ganglios centinelas de manera única en la región para-aórtica. Dado a la muestra estudiada se concluye que, después de la menopausia, el flujo linfático disminuye y su drenaje es esencialmente hacia la región para-aórtica.

Negishal y col. (35), realizaron un estudio aleatorizado en 150 pacientes con cáncer de ovario en estadio temprano, usando carbón activado inyectado en la corteza ovárica. A un brazo de 150 pacientes con carcinoma epitelial de ovario estadio clínico I y II, le fue realizada disección retroperitoneal de las áreas pélvica y para-aórtica, estudiando la relación entre la incidencia, localización de las metástasis, características clínicas e histológicas. Se evaluó a 11 mujeres 10 con tumores endometriales y una con tumor de trompas de Falopio. Se realizó laparotomía, y a los diez minutos posteriores a la administración

del carbón activado, se exploraron los espacios retroperitoneales y se corroboró la absorción de este dentro de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, hasta el nivel de la vena renal. Se demostró que la incidencia de metástasis por estadio fue de 6,5 % (8/123) en estadio I y 40,7 % (11/27) en estadio II. De las 19 pacientes con metástasis ganglionar, 14 presentaban únicamente metástasis en la región para-aórtica, 2 solo en la pélvica y 3 en ambas ubicaciones. La metástasis ipsilateral se evidenció en 12 (63 %) pacientes y en 5 (26 %), se pudo observar bilateralidad, no obstante, en 2 (11 %), se evidenció metástasis en el ovario neoplásico contralateral. La citología peritoneal positiva fue correlacionada con metástasis de ganglios linfáticos, con significancia estadística ($p < 0,05$). En el grupo de GC, los canalículos linfáticos a lo largo de los vasos ováricos fueron identificados en todos los ovarios inyectados, de igual forma el carbón fue detectado en los ganglios de todas las pacientes. Las localizaciones de estos nodos incluyeron la región para-aórtica en todas las pacientes, ilíaco común en tres, e ilíaco externo en uno, concluyendo que los ganglios para-aórticos es el sitio primario de metástasis en el cáncer de ovario (35).

Por otra parte, Nyberg y col. (36,37), evaluaron 16 pacientes con cáncer de ovario mediante técnica de trazador combinado (0.8 mL de Tc-99m + 2 mL de colorante azul), mediante laparotomía, infiltrando el hilio ovárico (8 derechos y 8 izquierdos) y posterior a 10 minutos, se exploraron las regiones pélvicas y para-aórticas retroperitoneales con gamma sonda ubicando el ganglio caliente y/o el teñido de azul. Se pudo identificar de 1-3 GC por paciente, obteniendo una tasa de detección general de 94 % (15/16). Los 30 GC estaban localizados en la región para-aórtica, con 64 % de los GC del ovario izquierdo (9 de 14) por encima de la arteria mesentérica inferior y 15 de 16 GC de ovario derecho (94 %) se encontraban a nivel de la arteria mesentérica inferior ($p = 0,001$). No se reportó bilateralidad en ninguno de los casos. Se pudo concluir que la técnica combinada de inyección intraoperatoria con radioisótopos y el colorante azul, es lo suficientemente rápido para lograr identificar el GC del ovario.

Posteriormente, Kleppe y col. (40), determinaron la viabilidad del GC en el cáncer de

ovario inyectando trazador combinado Tc-99m + colorante azul (0,5 mL + 2 mL, respectivamente), en los ligamentos propios y suspensorios del ovario con el propósito de establecer si el procedimiento era seguro para los trabajadores de salud. Incluyeron 21 pacientes con alto riesgo de presentar lesión ovárica maligna y se identificó al menos 1 GC en todas las pacientes con la gamma sonda. Luego se midió la exposición a la radiación profesional. Se detectaron GC en regiones para-aórticas y para-cavo solo en el 67 % de las pacientes, el 9 % de los GC fueron identificados solo en la región pélvica y en ambas regiones se lograron identificar GC en el 24 % de los casos. Todos menos 2 GC se encontraron en el lado ipsilateral. En 6 pacientes que se sometieron a exploración retroperitoneal, 1-4 GC fueron identificados usando la gamma sonda. Los GC teñidos de azul fueron observados en 2 pacientes. Se detectaron GC positivos en un paciente con metástasis a los ganglios linfáticos. La cantidad de exposición a la radiación del cirujano, la enfermera y el patólogo, no excedieron el límite de seguridad. La identificación del GC en todos los casos, sugiere que el procedimiento es factible y prometedor confirmando una tasa de detección del 100 % y mostrándose como un procedimiento seguro para el personal de salud involucrado.

La administración de trazadores fluorescentes como el verde de indocianina, también ha sido probada en el mapeo del GC en cáncer de ovario precoz. Angelucci y col. (38), realizaron un estudio piloto con el propósito de probar la factibilidad del mapeo del GC en 5 pacientes con cáncer de ovario precoz, mediante laparoscopia. Se inyectó 0.5-1 mL de verde de indocianina (concentración 125 mg/mL) el hilio ovárico ipsilateral al tumor ovárico, obteniéndose la detección del GC a los 2 minutos posterior a la administración del trazador. En 3 pacientes (66 %), se obtuvo GC en la región de la arteria ilíaca común y 2 (34 %), pacientes presentaron GC en la región para cava. Todos los GC fueron detectados ipsilateral al lugar de inyección y solo 2 pacientes mostraron adicionalmente un segundo GC en región pre-aórtica y otro en la región inframesentérica. Se obtuvo 100 % de detección a los 2 minutos posteriores a la administración del trazador, sin reportes de efectos adversos.

Hassanzadeh y col. (39), evaluaron 35 pacientes mediante laparotomía con masas

ováricas sospechosas, utilizando trazador combinado Tc-99m + colorante azul, en solo 4 pacientes, y 31 pacientes verde de indocianina como trazador único. El lugar de inyección fue 10 pacientes en la corteza ovárica y 25 en el ligamento propio del ovario. Pasado los 10 minutos desde la instilación del trazador, se realizó escisión del tumor ovárico y posterior corte congelado, en aquellos con resultados de malignidad, se ubicó el GC con gammasonda y se realizó linfadenectomía estándar. Caso contrario, es decir en tumores benignos o atípicamente proliferativos, no se realizó linfadenectomía. En el postoperatorio inmediato las pacientes fueron llevadas a linfocentellografía planar de abdomen y pelvis, obteniendo que solo en 4 pacientes del grupo donde el trazador se administró en la corteza ovárica, fue posible localizar el GC (tasa de detección 40 %). Por su parte en el grupo al cual se les administró el trazador en el ligamento propio del ovario, al menos 1 GC fue obtenido en la región para-aórtica, de 21 pacientes, 2 solamente en área pélvica y 2 en ambas áreas (tasas de detección 84 %). Se concluye que el drenaje de los tumores de ovarios ocurre principalmente hacia la región para-aórtica (84 %), seguido por la región pélvica (8 %) y en ambas regiones se pudo evidenciar en el 8 % de los casos. Solo 3 pacientes tenían GC metastásico, confirniéndole a la técnica 0 (cero) casos de falsos negativos.

En los últimos años se ha avanzado en la realización del mapeo linfático del GC; es así como Buda y col. (41), evaluaron en 10 pacientes con sospecha de tumor maligno de ovario, tras la inyección de verde de indocianina 0.5-1 mL (concentración 125 mg/mL), dorsal y ventral al ligamento propio del ovario, y observaron con luz infrarroja en tiempo real hasta obtener el marcaje de al menos 1 GC. Se evidenció que 27 % de los GC estaban ubicados sobre la arteria mesentérica inferior, 53 % debajo de la arteria mesentérica inferior y solo el 30 % se ubicaron en la región pélvica, la tasa de detección fue de 90 %. Solo se reportó 1 lesión incidental superficial de la vena cava, que fue suturada por laparoscopia, concluyendo que el mapeo del GC con verde de indocianina, parece ser una técnica factible y reproducible en el manejo de cáncer de ovario precoz.

Nyberg y col. (36), realizaron una serie de 20 pacientes con tumores de ovarios mediante

laparotomía con trazador combinado Tc-99m + colorante azul, inyectado debajo de la serosa peritoneal en la unión del tumor con el ligamento suspensorio del ovario. Si el corte congelado del tumor era reportado como maligno, se realizaba la linfadenectomía sistemática. Solo 11 pacientes tenían tumor ovárico derecho, 7 izquierdos y 2 bilaterales de los cuales se obtuvieron en cada uno una media de 2 GC (rango de 1-3), 60 % de todos los GC fueron localizados en la región para-aórtica únicamente, 10 % solo tuvo GC en la región pélvica y el 30 % presentó GC en ambas regiones. La tasa de detección fue 100 % a los 10 minutos posteriores a la administración del trazador, sugiriéndose la biopsia del GC como una técnica factible cuya veracidad debería ser evaluada en ensayos clínicos multicéntricos. Por su parte Speth y col. (42) compararon las imágenes de sonda- γ intraoperatorias y SPECT/TC posoperatorias en la detección de ganglios centinela relacionados con el ovario. Estudiaron en 8 pacientes con cáncer de ovario o de endometrio, después de una linfadenectomía de estadificación que incluía la resección de los GC relacionados con el ovario. El SPECT/CT identificó puntos calientes en 4 pacientes en los sitios donde se resecaron los GC. En 6 pacientes se encontraron sitios adicionales, principalmente en la región pélvica.

Es así como Lago y col. (43) inician un estudio piloto *SENTinel lymph node Technique in Ovarian cancer* (SENTOV), combinando Tc-99m + verde de indocianina, inyectados de forma subperitoneal y posterior a 15 minutos, revisión con gamma cámara, localización con gamma sonda y disección del GC en regiones para-aórticas y pélvica, aunado a cirugía estadiadora de ovario en 10 pacientes. La edad promedio fue 45 ± 13.3 años, el índice de masa corporal (IMC), fue 24.9 ± 49 kg/m², solo 3 pacientes fueron llevados a técnica laparoscópica y 7 a laparotomía. En 7 casos el trazador combinado fue inyectado en el ligamento ovárico. La inyección en el ligamento infundibulopélvico fue llevada a cabo en todos los casos, en 8 casos unilateralmente y en 2 casos bilateral. No se evidenció reacción adversa medicamentosa. La tasa de detección a los 30 minutos fue 100 %. El GC fue detectado en 10 pacientes con gamma sonda y en 9 pacientes con cámara fluorescente para verde de indocianina. La tasa de detección en región pélvica fue 87,4 % (7/8) y región para-aórtica 70 % (7/10). El número

promedio del GC fue $2,55 \pm 1,6$ (rango de 1-6), pélvicos $1,86 \pm 1,35$ (rango de 0-4) y para-aórticos $1,5 \pm 1,41$ (rango de 0-4). El tiempo medio desde la inyección hasta la resección del GC fue de 25-120 minutos. 6 casos fueron de histología serosa, uno endometriode y 3 células claras. 20 % de estos fueron de bajo grado y el 80 % de alto grado. El rango de ganglios linfáticos disecados fue: pélvico 12-30 y para-aórticos 9-34. El estadio final según *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) fue: 1 caso IA, 5 casos IC y 1 casos IIA, por último 2 pacientes se concluyeron como IIIA1, debido a metástasis a ganglios linfáticos, uno de ellos con CG en pelvis y otro en ganglio no centinela en región para-aórtica. Por otra parte, 1 paciente fue posteriormente estudiada como IIIA2 por la presencia de enfermedad microscópica en omento. La localización de los GC para-aórticos fue vista en 12,5 % de los casos, pélvicos 25 % y en ambas regiones 62,5 %.

La experiencia en Venezuela en la determinación de GC en tumores de ovario, ha sido por primera vez realizada, evaluada y publicada por Guerra y Calderaro (54), en 28 pacientes con diagnóstico de tumor de ovario, a las que se les realizó laparotomía ginecológica, inyectando azul de isosulfan subperitoneal medial y lateral en los ligamentos del ovario afectado, y en el infundíbulo pélvico del mismo, con visualización del GC en el retroperitoneo de la región pélvica y paraaórtica, 15 minutos posterior a la inyección del colorante, donde se logró identificar 64 GC en total, para un promedio de 2,3 GC por paciente. Del total de pacientes en dicho estudio se pudo detectar GC en 26/28 (92,9 %) de los casos. La tasa de detección del GC en la región para-aórtica exclusivamente fue 26/64 (40,6 %), sólo en la región pélvica 22/64 (34,4 %), y en ambas regiones 16/64 (25 %). La sensibilidad y especificidad del GC fue del 100 %, sin Falsos Positivos ni Negativos, con un Valor Predictivo Negativo y Valor Predictivo Positivo (VPP) del 100 %, Efectividad del 100 % y Error diagnóstico de 0 %. No hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento, por lo que pudieron concluir, que la técnica de infiltración de azul de isosulfan subperitoneal es efectiva en detectar GC y a su vez, es útil en la identificación de metástasis ganglionares en biopsias peroperatorias, pudiendo además ser una herramienta eficaz para proporcionar información confiable sobre el estado ganglionar

y así, eventualmente, permitiendo sustituir la linfadenectomía sistemática en este grupo de pacientes.

CONDICIONES PARA LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE OVARIO

La teoría del ganglio centinela (GC), ha sido fundamentada y comprobada a lo largo de la historia. La misma está basada en la hipótesis de que el drenaje linfático de los tumores malignos sigue un patrón ordenado y predecible hacia la zona linfática regional primaria, como consecuencia, el ganglio que en primer lugar recibe la linfa, será el primero en contener células neoplásicas, a su vez, de este ganglio las células partirán a los demás ganglios de la zona. En teoría, el estado histológico de este primer ganglio de relevo predice el estado histológico de los demás (55-57).

Para que la biopsia del ganglio centinela sea clínicamente factible y segura, se deben cumplir ciertas condiciones:

1. El tumor primario debería ser relativamente fácil de identificar para inyectar el trazador.
2. El drenaje linfático del tumor primario puede ser predicho.
3. Existencia de métodos confiables y precisos, para la evaluación histopatológica de los GC.
4. Los GC pueden ser localizados y disecados sin presentar mayor riesgo que la propia linfadenectomía.
5. El depender del método del GC y omitir la linfadenectomía completa, no debería conllevar a mayor riesgo a las pacientes, que la linfadenectomía y sus posibles efectos secundarios como riesgo de recurrencia en el caso de GC falso negativo (58).

Por otra parte, tanto la biopsia del GC y los otros ganglios linfáticos regionales, deben ser evaluadas por separado y al mismo tiempo, determinar y comparar el estatus ganglionar de acuerdo a la presencia o ausencia de metástasis, para esto es necesario la aplicación de ciertas fórmulas estadísticas que permitan su posterior interpretación. La principal característica de un

trazador ideal debe ser su capacidad para lograr detección del GC, es por eso por lo que la tasa de detección usualmente se refiere a una proporción de pacientes en los cuales la identificación del GC es exitosa mediante el estudio de la factibilidad del método. De forma idónea el trazador debe detectar el GC en todas las pacientes a quien se le aplique, resultando en una tasa de detección del 100 %. Aunado a esto es necesario conocer que todo método posee un margen de error. Cuando un GC es reportado por estudio anatomopatológico como negativo para metástasis y por otra parte los ganglios linfáticos adyacentes en la misma estación ganglionar contienen metástasis, se dice que el GC presentó un resultado falso negativo. Es importante poder distinguir el concepto de resultado falso negativo, en relación con la de tasa de falso negativo, esta última es conocida como la probabilidad de tener metástasis en ganglios linfáticos no centinelas, conociendo que el resultado del GC es negativo. Su cálculo se genera de la división del número de falsos negativos entre todos los ganglios con resultado positivo (incluye tanto GC como no centinelas). Es por lo que esta tasa es una de las más importantes características, cuando se evalúa la seguridad de un método, en este caso la biopsia de GC. A menor valor, mayor seguridad del método para la paciente. Otro valor estadístico a tomar en cuenta es el cálculo del valor predictivo negativo (VPN), el cual se refiere a la probabilidad de que un resultado negativo, indique de manera correcta la ausencia de enfermedad, dándonos la seguridad de que este método es confiable (59).

TRAZADORES UTILIZADOS PARA LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE OVARIO

Múltiples trazadores se han utilizado para realizar el mapeo linfático y la identificación del GC, es lo que el trazador ideal debe cumplir con las siguientes características:

- Económico y de fácil uso para su inyección.
- Ser realmente absorbido por la red linfática y transportado a los ganglios, pero con una absorción mínima por el sistema venoso y capilar.
- Permanencia en el ganglio linfático lo suficiente para ser clínicamente detectado.

- Mínimo esparcimiento hacia las redes linfáticas superiores, para prevenir la disección innecesaria de nódulos linfáticos secundarios.
- Fácil de distinguir.
- Riesgo mínimo para la paciente.

Las propiedades de cada trazador van a depender de ciertas características, siendo la más importante el tamaño de la partícula, ya que usualmente afecta la captación por los canales linfáticos, la velocidad de transporte y el tiempo de retención dentro del ganglio linfático que recibe la linfa aferente (60). En la actualidad existen compuestos que se pueden utilizar de manera individual y otros de forma combinada para mejorar así su tasa de detección (60,61). Las características de los distintos tipos de trazadores se resumen en el Cuadro 1.

Los primeros trazadores utilizados para la detección del GC, fueron los colorantes azules (azul de isosulfan, azul patente y azul de metileno), su bajo costo, alta disponibilidad y seguridad para el equipo médico, los han hecho ideales para la mayoría de los estudios clínicos. Su pequeño tamaño (5-10 nm de diámetro) y bajo peso molecular, causa una rápida migración y alta tasa de difusión, debido al rápido transporte desde el lugar inyectado hasta el ganglio linfático centinela; sin embargo, su elevada difusión, produce poca retención en el ganglio a estudiar, es por esto que se inyectan de manera intraoperatoria. La corta ventana de tiempo para la detección puede causar problemas en pacientes obesas, ya que la mayoría de los GC, están ubicados en tejidos más profundos, lo que conlleva a mayor demanda de habilidad quirúrgica en el cirujano (60-62).

El azul de patente también conocido como colorante E131, es un isómero del azul de isosulfan con cualidades linfotrópicas similares y de mayor uso en Europa. Su fórmula química ($C_{27}H_{31}N_2O_7S_2Ca$) y bajo peso molecular (1 159,4 g/mol), lo hacen altamente soluble en agua, convirtiéndolo en un colorante ideal debido a que no posee actividad mutagénica del ácido desoxirribonucleico (ADN), baja toxicidad y amplia disponibilidad. Habitualmente es administrado por vía subcutánea, intradérmica o peritumoral, permitiendo identificar el GC en gran

Cuadro 1

Características de los tipos de trazadores más frecuentemente usados en el mapeo linfático. Excelente: ++++. Bueno: ++. Aceptable: +. *amerita más estudios clínicos

Tipo de trazador	Costo	Disponibilidad	Tiempo de inyección	Seguridad para el paciente	Seguridad para el personal de salud	Estudio preoperatorio imagenológico	Uso de equipo especial	Facilidad de detección	Efectividad en el uso clínico
Colorantes azules	+++	+++	++	++	+++	No	No	++	+
Radioisótopos	+	+	+	+	+	Si	Si	+	+++
Fluoróforos (verde de indocianina)	++	++	+++	+++	+++	No	Si	++	++*
Trazadores híbridos	+	+	++	+	+	Si	Si	+++	++*

Fuente: Nyberg y col. (36).

parte de los casos (63). El riesgo de presentar reacción alérgica posterior a su administración es mucho más bajo comparado con el azul de isosulfan, las reacciones adversas leves ocurren en el 0,9 % de los casos, mientras que las más severas como el shock anafiláctico, pueden ocurrir en el 0,07 % de los casos (64). Se ha descrito que el uso tanto de azul patente como azul de isosulfan, pueden causar lecturas falsamente bajas de la oximetría de pulso, esto se debe a que absorben la luz con longitudes de ondas cercana a los 660 nm y 940 nm, interfiriendo con el lector oximétrico de pulso. La administración de grandes cantidades puede producir coloración azul transitoria en cara y cuello de la paciente, así como la coloración azul verdosa de la orina por un par de días. Se han reportados casos de metahemoglobinemia (65).

En la actualidad en el manejo quirúrgico del cáncer de ovario, se mantiene estandarizada la linfadenectomía sistemática a ganglios pélvicos y para-aórticos (19-22). Dicho procedimiento acarrea una alta morbilidad que conlleva a una mayor prolongación del tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria y mayor tasa de transfusiones sanguíneas (66). Las complicaciones descritas de la linfadenectomía son: hemorragia, lesión de nervios (principalmente del nervio genitofemoral del nervio obturador), linfocele, ascitis quilosa, tromboembolismo venoso, Linfedema, este último puede estar presente hasta en el 30 % de las pacientes que son sometidas a linfadenectomía pélvica y para-aórtica (67,68).

El estudio histopatológico clásico, se considera el estándar de oro para la evaluación del GC, con el que se comparan todas las demás pruebas de diagnóstico. No solo puede diferenciar los GC metastásicos de los no metastásicos, sino que también se describe el tamaño, la ubicación y la invasión capsular de la metástasis. Los ganglios pequeños (de menos de 4 mm de diámetro), generalmente se envían en su totalidad, y los más grandes se seccionan en serie a intervalos de 2-3 mm a lo largo de su eje más largo, se incrustan en parafina y se tiñen con Hematoxilina y Eosina (H&E) y otros métodos de tinción (69,70). Las metástasis de los ganglios linfáticos se pueden dividir en macrometástasis (depósitos tumorales de más de 2 mm de diámetro), micrometástasis (depósitos tumorales de 0,2-2 mm de diámetro) y células tumorales aisladas (células individuales

o grupos aislados de células con un diámetro máximo de 0,2 mm o menos de 200 células en una sola sección histológica) (71).

Como la detección de micrometástasis y células tumorales aisladas son esenciales con respecto al pronóstico de la paciente, el corte se debe realizar a intervalos más cortos, si la evaluación patológica habitual es negativa para metástasis. Este examen histopatológico extendido, llamado ultraestadificación, implica el corte en serie a intervalos de 50-400 μm a través del GC y la aplicación de varios anticuerpos específicos de tumor mediante técnica de inmunohistoquímica (anti-citoqueratina AE1:AE3), para diagnosticar metástasis ocultas mejorando la precisión de la técnica del GC negativo, comparado al examen histopatológico convencional (70). El impacto de la enfermedad ganglionar de muy bajo volumen, especialmente el de las células tumorales sobre la supervivencia de la paciente y el tratamiento óptimo, es controversial en la mayoría de los cánceres (72,73).

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y ambispectivo en 50 pacientes con diagnóstico de tumor de ovario, que cumplieron con los criterios de inclusión, con el propósito de caracterizar el estatus ganglionar mediante técnica del ganglio centinela con azul patente, evaluadas y tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica (SGO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), en el período 2016-2021. Es importante resaltar que para esta investigación y a los fines de cumplir con los principios bioéticos establecidos que, cada paciente que formó parte de esta investigación firmó de conformidad el Consentimiento Informado, de manera voluntaria (74-76).

Criterios de inclusión: Presentar diagnóstico confirmado de tumor de ovario, por estudios de imagen (Ecografía, TC pelvis, RMN de pelvis) y Firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Antecedentes de cáncer y/o enfermedad actual en la esfera ginecológica y de las vías digestivas; Tratamiento previo con

radioterapia a la región abdominopélvica o que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia; Linfadenectomía paraaórtica y pélvica previa; Pacientes inoperables por causa médica; Alergias conocidas al azul de patente; Embarazo; No consentir el procedimiento.

PROTOCOLO DE SELECCIÓN Y APLICACIÓN DE BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE OVARIO

Etapas 1: A las pacientes evaluadas en la consulta de triaje del SGO, del SOH, del IVSS, que presentaron tumoración de ovario, se les solicitaron los estudios de rutina y posteriormente se presentaron en Reunión de Servicio para la discusión del caso. Posteriormente a las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio, se les planteó el procedimiento del GC y luego de la explicación, se le solicitó que firmaran el consentimiento informado. A las pacientes que aceptaron el procedimiento, se les llenó la ficha de recolección de datos correspondiente al instrumento de evaluación.

Etapas 2: Se procedió a realizar laparotomía ginecológica a través de incisión media, con abordaje de cavidad abdominal y verificación de hallazgos de reseabilidad, así como la identificación del ovario afectado, luego de forma preventiva se administró Hidrocortisona 500 mg endovenoso previo a la inyección de 2 mL de Azul Patente GS(MR) mediante una inyectora espinal descartable de 25 Gauge, en el ligamento útero-ovárico, tanto ventral como dorsalmente, aplicando 0,5 mL y en el ligamento infundíbulo-pélvico cerca del ovario y justo por debajo del peritoneo. Luego se esperó un lapso de 15 minutos posterior a la inyección del azul y se removió el tumor de ovario correspondiente, siendo enviado al Servicio de Anatomía Patológica para el corte congelado (biopsia peroperatoria). Pasado los 15 minutos, se procedió a la apertura del retroperitoneo para la búsqueda visual del GC (dado por la coloración azul del mismo), en la región paraaórtica, pélvica y obturatriz, y disección del mismo con maniobras romas y cortantes, registrando con precisión la zona específica donde el GC fue localizado. En el caso de no ser visualizado en ese tiempo, se consideró la identificación negativa del GC.

Acto seguido, se realizó el corte congelado del GC y del tumor de ovario. Si el resultado era reportado como positivo para malignidad, se ejecutaba el procedimiento estándar para el manejo del cáncer de ovario, que en la institución se conoce como cirugía estadiadora de ovario, el cual incluye histerectomía abdominal total, más salpingooforectomía contralateral, lavado peritoneal o toma de líquido ascítico, extirpación de lesiones macroscópicas, toma de múltiples muestras de superficie peritoneal (fondo de saco de Douglas, vesical, correderas parietocólicas, ambos hemidiafragmas), hígado, omentectomía infracólica, apendicetomía (si la histología corresponde a tumores mucinosos del ovario), y la linfadenectomía pélvica y paraaórtica infra-renal.

Si el corte congelado del ovario era reportado como benigno, se daba por finalizada la cirugía (previa identificación y extracción del GC). En el caso de tumores atípicamente proliferativos (borderline), la cirugía era la misma que para los tumores malignos, pero sin la linfadenectomía.

Etapa 3: Posteriormente, los resultados de la biopsia de los GC negativos para malignidad, pero con biopsia de ovario reportada como maligna,

se evaluaban bajo técnica de Ultraestadificación, mediante tinción Inmunohistoquímica con citoqueratina AE1/AE3 y se reportaron de acuerdo con su positividad de células tumorales aisladas (clúster de células con medidas <0,2 mm), micrometástasis (células tumorales >0,2 pero <2 mm) o macrometástasis (células tumorales >2 mm). Por último, con los resultados del estudio anatomopatológico definitivo y la ultraestadificación, se constató el estadio FIGO definitivo de las pacientes con cáncer de ovario y al mismo tiempo se evaluaron las distintas variables propuestas.

RESULTADOS

Durante el período junio 2016 hasta octubre de 2021, fueron admitidas en el SGO, del SOH del IVSS, 238 pacientes con diagnóstico de tumores de ovarios, de estas, solo 50 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión en el trabajo. Las características clínico-patológicas de las pacientes se encuentran resumidas en el Cuadro 2.

Cuadro 2
Características clínicopatológicas de las pacientes con tumores de ovario

CARACTERÍSTICAS	PROMEDIO	RANGO	
		Max	Min
EDAD (años)	49,12	18	71,0
MENARQUIA (años)	12,1	9	16,0
SEXARQUIA (años)	19,54	15	30,0
GESTAS (números)	1,78	-	2,0
PARAS (números)	0,82	-	3,0
ABORTOS (números)	0,5	-	2,0
CESÁREAS (números)	0,8	-	2,0
PREMENOPÁUSICA (números)	23,0	-	-
POSTMENOPÁUSICA (números)	27,0	-	-
IMC (kg/m ²)	28,56	18,11	38,3
NIVELES CA 125 (UI/mL)	68,26	0,25	607,6
NIVELES DE CAE (ng/mL)	4,02	0,15	20,20
RELACIÓN CA 125/ CAE	238,48	7,44	1 947
CA 19-9 (UI/mL)	26,41	2,0	67,9
ALFAFETOPROTEÍNA (ng/mL)	12,08	0,5	43,1
LDH (U/L)	329,5	161,0	498,0
BhCG (mQI/mL)	0,96	0,4	2,5
ASCITIS < 500 mL (números)	5,0		
ASCITIS > 500 mL (números)	45,0		
ALBÚMINA SÉRICA (g/dL)	3,89	2,8	4,9

TUMORES DE OVARIO

Del total de las pacientes, solo el 86 % refirió síntomas al momento del diagnóstico de la enfermedad. En la Figura 1 se representan los motivos de consulta de las pacientes donde el 50 % fue aumento del perímetro abdominal, siendo el menos frecuente el sangrado genital (2 %).

En la Figura 2, se representa la histogénesis de los tumores de ovarios, pudiéndose confirmar benignidad en 25/50 pacientes, lo que correspondió al 50 % de los casos. Por otra parte, 24/50 pacientes con tumores de ovarios fueron reportados en el corte congelado como positivos para malignidad, y posteriormente fueron confirmados en la biopsia

definitiva, representando el 48 % de la muestra. Se identificó un caso (1/50) como tumor borderline, lo que representó el 2 % del total de los casos.

En el 36 % de los casos estuvo presente el cistoadenoma mucinoso. No obstante, el cistoadenoma seroso, teratoma maduro, y endometrioma, representaron 24 %, 12 % y 8 % de los casos, respectivamente. Se evidenció a su vez que, el quiste de cuerpo lúteo hemorrágico, cistoadenofibroma seroso, teratoma monodérmico: struma ovarii, tecoma y fibroma, representaron cada uno el 4 % del total de los tumores benignos (Figura 3).

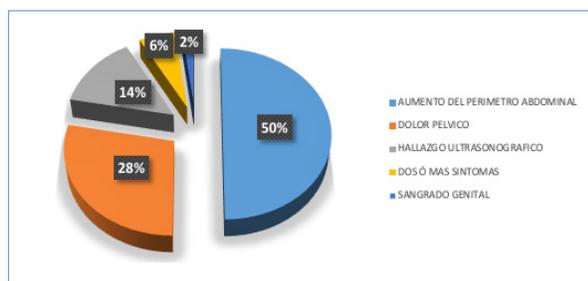


Figura 1. Motivos de consulta en las pacientes con tumores de ovario.

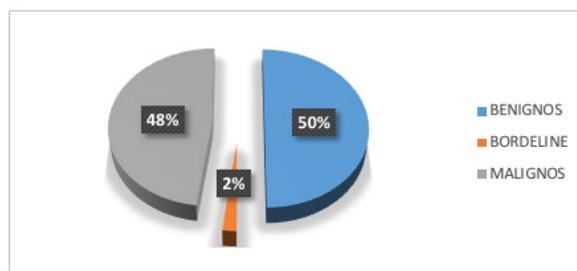


Figura 2. Clasificación de los tumores de ovario de acuerdo a su histología.

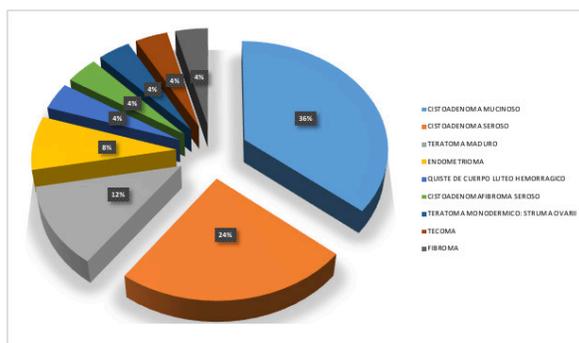


Figura 3. Clasificación histológica de los tumores de ovario benignos.

De los tumores malignos se evidenció que el carcinoma seroso de alto grado fue el mayormente predominante en el 25 % de los casos, y el adenocarcinoma de células claras, el menos frecuente con un 4,2 % de los casos. Estadio final de los tumores malignos, se evidencia que el estadio FIGO mayormente encontrado en la muestra analizada, fue el IIIC (29,16 %). Cuadros 3 y 4, respectivamente.

La identificación de los ganglios linfáticos centinela, se observó en 46/50 casos. En promedio se lograron detectar 1,8 GC por paciente. Solo en 4 casos no fueron identificados, dando una tasa de detección global de 92 %, como se evidencia en la Figura 4.

En el Cuadro 5, se describió el total de ganglios centinela (GC) detectados en el estudio,

Cuadro 3

Clasificación histológica de los tumores malignos

HISTOLOGÍA DE TUMORES MALIGNOS	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
SEROSO DE ALTO GRADO	6	25,0
ADENOCARCINOMA ENDOMETROIDE	5	20,8
ADENOCARCINOMA MUCINOSO	4	16,7
SEROSO DE BAJO GRADO	3	12,5
TUMOR DE CÉLULAS GRANULOSA		
ADULTOS	3	12,5
DISGERMINOMA	2	8,3
ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS	1	4,2
TOTAL	24	100,0

Cuadro 4

Estadio de los tumores malignos según clasificación FIGO

ESTADIO FIGO	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
IA	3	12,5
IB	2	8,33
IC	5	20,8
IIA	1	4,17
IIB	1	4,17
IIIA	4	16,7
IIIB	1	4,17
IIIC	7	29,16
TOTAL	24	100,00

donde la región para-aórtica, fue la estación ganglionar con mayor porcentaje de GC (45,6 %), en la región pélvica se identificaron el 35,5 % de los GC (32/90), y en ambas regiones el 18,9 %. La distribución anatómica específica del total de GC detectados (90) fue esquematizada en la Figura 5, donde se evidencian 42 GC pélvicos, de los cuales 23/42 pertenecen a la hemipelvis izquierda y 19/42 estuvieron ubicados en la hemipelvis derecha. En la región paraaórtica se evidenciaron 48 GC en total.

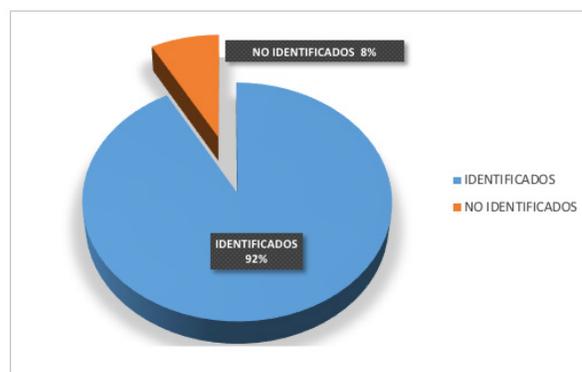


Figura 4. Proporción de ganglios centinelas identificados en los tumores de ovario.

Cuadro 5

Número de GC identificados por región anatómica

NÚMERO DE GC IDENTIFICADOS POR REGIÓN	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
PARAAÓRTICOS	41	45,6
PÉLVICOS	32	35,5
PARAAÓRTICOS Y PÉLVICOS	17	18,9
TOTAL	90	100,0

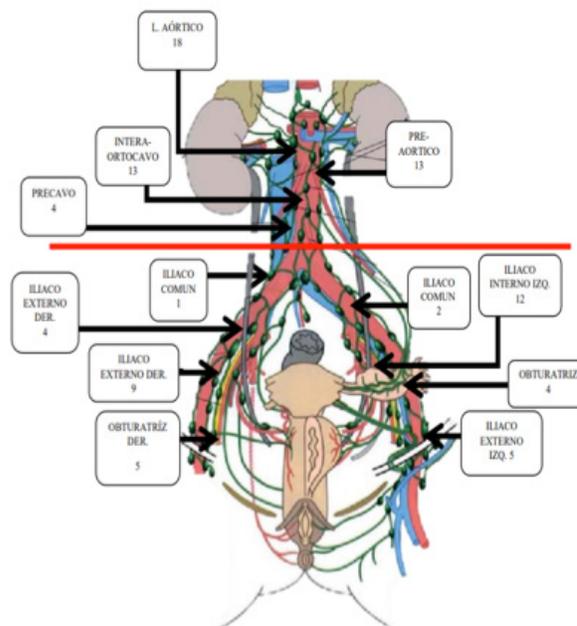


Figura 5. Ubicación anatómica específica de los GC detectados en los tumores de ovario.

TUMORES DE OVARIO

Los GC en los tumores de ovarios malignos, fueron correctamente identificados (24/24), y al realizar biopsia tanto peroperatoria como definitiva, hubo concordancia en los resultados, aunado al hecho que se pudo realizar ultraestadificación en 9/24 casos. En el 55,55 % (5/9) de los casos, hubo compromiso ganglionar metastásico (macrometástasis), de los cuales, 1 caso en estadio IIA, tuvo macrometástasis y fue posteriormente clasificado en IIIA2, debido a la presencia de enfermedad extrapélvica microscópica; 1 caso en estadio IIIB con macrometástasis y 3 casos en estadio IIIC con macrometástasis. En el Cuadro 6, podemos observar los indicadores de eficacia para detectar metástasis en los GC, donde se obtuvo: Sensibilidad (S) y Especificidad (E) del GC del 100 %, sin Falsos Positivos ni Negativos (FP, FN), con un Valor Predictivo Negativo (VPN) y Valor Predictivo Positivo (VPP) de 100 %, una Efectividad de 100 % y Error diagnóstico de 0 %.

Las características anatomopatológicas finales de las pacientes con tumores de ovario malignos se resumen en el Cuadro 7, donde se incluyeron los resultados del estudio de los GC mediante técnica de ultraestadificación. Del total de tumores de ovario malignos, se detectó GC en 24/24 (100 %), de estos, sólo a 9 se les pudo realizar ultraestadificación, debido a la poca disponibilidad del método y el acceso económico que implica el mismo.

La descripción de las complicaciones postoperatorias se reporta en el Cuadro 8, donde solo el 10 % de las pacientes las presentaron, teniendo mayor prevalencia el íleo metabólico y seroma (ambas 4 %).

Cuadro 6

Indicadores de eficacia de los métodos diagnósticos para la detección de metástasis en los GC

S	E	VPP	VPN	EFFECT.	ERROR DX
100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	0 %

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, Efect.: efectividad, Error Dx: Error Diagnóstico.

Cuadro 7

Características anatomopatológicas finales de las pacientes con tumores de ovario malignos

CARACTERÍSTICAS	N / (%)
Estadio FIGO Final	
IA	3 (12,5)
IB	2 (8,33)
IC	5 (20,83)
IIA	1 (4,17)
IIIB	1 (4,17)
IIIA	
IIIA1(i)	
IIIA1(ii)	
IIIA2	4 (16,67)
IIIB	1 (4,17)
IIIC	7 (29,16)
IVA	-
IVB	-
DETECCION DE GANGLIO CENTINELA	
SI	24/24
NO	0
HISTOLOGÍA GANGLIO CENTINELA (ultraestadificación)	
Negativo	4/9 (44,44 %)
Células tumorales aisladas	0
Micrometástasis	0
Macrometástasis	5/9 (55,56 %)

DISCUSIÓN

El CEO, es el más mortal de todos los cánceres ginecológicos, que en la mayoría de los casos se presenta en estadios avanzados de la enfermedad, y que se estima que solo el 30 % de los casos son detectados en etapas iniciales (1,77). Se indagó desde una perspectiva ambispectiva con datos obtenidos y analizados en un momento determinado, con el objeto de caracterizar el estatus ganglionar mediante técnica del ganglio centinela con azul patente, en pacientes con tumores de ovario evaluadas y tratadas en el SGO, del SOH del IVSS. La revisión fue realizada en el periodo comprendido entre junio 2016 a octubre 2021, donde se efectuó la búsqueda de los siguientes descriptores: azul patente, mapeo linfático, ganglio centinela, y ultraestadificación, en tumores de ovario, bajo

Cuadro 8
Complicaciones postoperatorias según clasificación de Clavien – Dindo

GRADO	COMPLICACIONES	No. de casos	%
I	Íleo metabólico	2/50	4
	Seroma	2/50	4
II	Infección herida operatoria	1/50	2
IIIa	-	0	-
IIIb	-	0	-
IVa	-	0	-
IVb	-	0	-
V	-	0	-

estudios de publicaciones internacionales y nacionales que incluyeran *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*, la Organización Mundial de la Salud (OMS), *the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*, así como referencias sobre la factibilidad de la detección del ganglio centinela en tumores de ovario. En la búsqueda de publicaciones nacionales, se encontró la única información relevante de un análisis prospectivo por Guerra y Calderaro (54), quienes determinaron la utilidad del ganglio centinela en 28 pacientes con tumores de ovario, siendo el primer estudio publicado en Venezuela y en Latinoamérica, que mostró la experiencia del GC en tumores de ovario.

Por otra parte, a las pacientes que ingresaron al SGO, del SOH del IVSS con tumores de ovario, previamente presentadas en reunión de servicio y que se les planteó laparotomía ginecológica y evaluación del estatus ganglionar con azul patente, se les solicitó preoperatorio y planificó acto quirúrgico electivo, previa aceptación y firma del consentimiento informado. Las características clinicopatológicas de las pacientes fueron resumidas en el Cuadro 1, donde se evidenció que la edad promedio fue de 49,12 años, la menarquía promedio a los 12,1 años; asimismo, la sexarquía promedio fue a los 19,54 años. De acuerdo con los antecedentes obstétricos, se

pudo observar que en promedio las pacientes tenían 1,78 gestas, de estas en promedio 0,82 tuvieron paras, 0,5 abortos y 0,8 cesáreas. Cabe destacar que al momento del diagnóstico de según el estatus menstrual, 23 pacientes eran premenopáusicas y 27 restantes correspondieron a pacientes postmenopausias. De acuerdo con el índice de masa corporal, en promedio las pacientes tuvieron 28,56 kg/m², lo que permitió clasificarlas en el rango del sobrepeso. El marcador tumoral mayormente evaluado en las pacientes fue el CA 125, seguido del CAE, cuyos valores promedios observados fueron de 68,26 (UI/mL) y 4,02 (ng/mL), respectivamente.

Se observó que la mayoría de las pacientes presentó al menos un síntoma al momento del diagnóstico de la enfermedad (sintomática 86 % vs asintomática 4 %), donde se evidencia que el 50 % de motivo de consulta fue aumento del perímetro abdominal (Figura 1). Estos datos son comparables con los publicados por Guerra y Calderaro (78), quienes describieron las características sociodemográficas y epidemiológicas en el manejo de los tumores de ovario, en un estudio descriptivo transversal con 24 pacientes que fueron evaluadas en el SGO, del SOH del IVSS, en el que se evidenció que el 83 % de las pacientes refirió síntomas con un tiempo de evolución aproximado de 4,05 meses, siendo

el aumento del perímetro abdominal el motivo de consulta más frecuente (58 %).

Los tumores de ovario benignos se presentaron en el 50 % de los casos (Figura 2), de estos el más frecuente estuvo representado por el cistoadenoma mucinoso (36 %). Estos hallazgos son cónsonos con los previamente descritos en la literatura nacional (78).

En contraste, del total de pacientes, 48 % eran tumores malignos, de estos el carcinoma seroso de alto grado fue el más predominante (25 %), seguido del adenocarcinoma endometriode (20,8 %), adenocarcinoma mucinoso (16,7 %), carcinoma seroso de bajo grado (12,5 %), tumor de células granulosa adulto (12,5 %), disgerminoma (8,3 %), y por último adenocarcinoma de células claras (4,2 %). Estos hallazgos son similares a los reportados por Lago y col. (43), en el estudio SENTOV, en el cual se reportó el carcinoma seroso de alto grado como el más frecuente. El posterior estadio FIGO de los tumores malignos se resumió en la Tabla 3, siendo el estadio IIIC el más representativo (29,16 %).

En el presente estudio, se logró identificar en 46 pacientes del total de la muestra (46/50), al menos un GC (1,8 GC en promedio por paciente), con lo que se obtuvo una tasa de detección de 92 %, similar a lo reportada por Nyberg y col. (37), quien obtuvo tasa de detección de 94 %; no obstante, en dicho estudio se utilizó la técnica de trazador combinado, a diferencia de este trabajo, donde se utilizó solamente Azul Patente GS (MR), con resultados similares (Figura 4). En la experiencia nacional previa de Guerra y Calderaro (54), la tasa de detección (TD) general también fue similar a la encontrada en el presente estudio, con un discreto número de GC mayor por paciente (TD: 92,2 %, y en promedio 2,3 GC por paciente).

Con respecto a la identificación de los GC por región anatómica, se describió en el Cuadro 5, el total de GC detectados en el estudio, el 45,6 % fueron identificados en la región para-aórtica, seguida del 35,5 % en la región pélvica, y en ambas regiones en 18,9 %. Aunque el porcentaje de la región para-aórtica fue menor a los previamente reportados, dicha región continúa siendo la de mayor tasa de identificación, lo que coincide con los estudios previamente descritos en la literatura

nacional e internacional (35-37,39,40-43,54), como el reporte previo de Buda y col. (41), quienes estimaron 27 % de GC sobre la arteria mesentérica inferior, 53 % debajo de la arteria mesentérica inferior, y 20 %, se detectaron en la región pélvica exclusivamente. La ubicación anatómica específica de todos los GC detectados en el presente estudio se resumió en la Figura 5.

Para la evaluación de la eficacia de los métodos, esta se realizó en las pacientes con tumores de ovarios reportados como positivos para malignidad, con enfermedad inicial aparente. Los GC detectados fueron enviados a corte congelado, en los que la biopsia peroperatoria resultó positiva para malignidad, entendiéndose que la enfermedad se había diseminado a los ganglios linfáticos, y, por lo tanto, se catalogaba como estadio IIIA de FIGO, o mayor, de existir enfermedad microscópica extrapélvica. Posteriormente en los tumores de ovario malignos con biopsia peroperatoria de GC negativa, fueron procesados en biopsia definitiva, donde se corroboró su negatividad por técnicas de Hematoxilina y Eosina; sin embargo, se procedió a realizar ultraestadificación de los mismos, con la finalidad de detectar enfermedad metastásica ganglionar de bajo volumen. Por otra parte, en aquellas pacientes con enfermedad visible que involucró el epiplón u otro órgano, se realizó la detección del GC sin enviar a corte congelado, ya que el compromiso de enfermedad diseminada a estos corresponde a estadio mayor a lo establecido por la FIGO para describir diseminación linfática (estadio IIIB o IIIC). Con base a lo anteriormente expuesto, se detectaron correctamente los GC en tumores de ovario malignos (24/24), por lo que se obtuvo una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) del GC del 100 %, sin Falsos Positivos ni Negativos (FP, FN), con un Valor Predictivo Negativo (VPN) y Valor Predictivo Positivo (VPP) de 100 %, una Efectividad de 100 % y Error un diagnóstico de 0 % (Tabla 5), resultados similares a los datos preliminares del estudio *SELLY (Sentinel-node biopsy in early-stage ovarian cancer)* por Uccella y col. (79), donde la tasa de falsos negativos y el valor predictivo negativo fueron 0 % y 100 %, respectivamente. El presente estudio, de igual forma fue equiparable a los resultados de Guerra y Calderaro (54), en el que se obtuvo un Valor Predictivo Negativo del 100 % y Tasa de Falsos Negativos de 0 %.

El tratamiento estándar en el cáncer de ovario, continua siendo la cirugía citorreductora, cuyo el objetivo principal radica en reseca toda enfermedad macroscópica visible; sin embargo, si bien la cirugía citorreductora primaria demanda desafíos y habilidades quirúrgicas para el equipo de cirujanos, también se ha asociado a incremento de la morbilidad y mortalidad peroperatoria, debido a las complicaciones de los procedimientos radicales, entre estos destaca la linfadenectomía para-aórtica infra-renal y pélvica iliaco obturatriz, cuyo propósito descrito ofrece la seguridad de reseca todo ganglio retroperitoneal con posibilidad de enfermedad metastásica (80-84). Hoy en día, se conoce que la linfadenectomía sistemática no está asociada significativamente a mejor pronóstico, aun cuando se trata de cáncer de ovario en estadio inicial. No obstante, existe literatura donde reportan que una proporción de pacientes con CEO en aparente estadio inicial (7,75 %), posterior a la realización de linfadenectomía sistemática, tienen ganglios linfáticos positivos, lo que obliga a reclasificar el estadio posterior a la evaluación definitiva de todos los ganglios linfáticos (85).

Lo anteriormente descrito, se traduce en paciente con enfermedad avanzada (estadio III - IV), a quienes se le realizó linfadenectomía sin beneficio en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de progresión, como lo reporta el estudio *LION (A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms)*, en el cual se compararon pacientes con CEO en estadios comprendidos entre IIB - IV, llevadas a no linfadenectomía vs linfadenectomía, donde la supervivencia global fue de 69,2 vs 65,5 meses, con supervivencia libre de progresión de 25,5 meses, para ambos grupos y con mayor tasa de mortalidad dentro de los 60 días postoperatorios en el grupo de linfadenectomía sistemática (3,1 % vs 0,9 %), lo que demuestra que en pacientes CEO avanzado, la supervivencia no guarda relación con el número de ganglios disecados, sino con la presencia de enfermedad residual postquirúrgica (86).

Por otro lado, se ha demostrado que la linfadenectomía sistemática no incrementa la supervivencia libre de progresión, ni la supervivencia global específica de enfermedad,

dado a que solo 20 % de los casos de CEO, se encuentran en etapa inicial (estadio I al IIA). Se estima que hasta 7,1 % de los casos, tendrán un estadio mayor al finalizar la cirugía estadiadora. Chen y col. (87), demostraron en un estudio retrospectivo de 196 pacientes con CEO en aparente estadio inicial, que la tasa de metástasis a ganglio linfático aislada, es de 2,6 %; es decir, que el estadio IIIA1 de la clasificación FIGO para ovarios, trompas de Falopio y peritoneo, se evidencia en menos del 3 % de los casos, debido a que la mayoría de las lesiones aparentemente confinadas a la pelvis, han exfoliado células tumorales en la cavidad abdominal, lo que permite la adhesión, sobrevida, proliferación, invasión y diseminación de las mismas mucho más extensa con desarrollo posterior de lesiones, que traducen resultado oncológico adverso en pronóstico y supervivencia; en síntesis, la enfermedad en el momento está presente en gran parte de los casos, independientemente del compromiso de los ganglios retroperitoneales (88).

Nuestro estudio no demostró incidencia de metástasis ganglionar oculta, ya que la ultraestadificación en la mayoría de los casos, fue positiva para macrometástasis en presencia de enfermedad extrapélvica microscópica. No obstante, del total de los GC llevados a ultraestadificación 4/9 resultaron negativos, 2 pacientes fueron catalogadas como estadio IA, 1 paciente estadio IC3 y 1 paciente estadio IIA. No hubo detección de micrometástasis en la muestra analizada. Se observó que en los 5 casos de macrometástasis (1/5) casos, fue clasificado como estadio IIIA2, 1/5 casos correspondía a estadio IIB y 3/5 casos, fueron clasificados como estadio IIIC de FIGO, dado a los resultados de las biopsias definitivas.

En este estudio, se logró demostrar la factibilidad del GC en tumores de ovario, logrando detectar en todos los casos con cáncer de ovario avanzado (24/24), al menos un GC; al mismo tiempo, las complicaciones postoperatorias descritas, solo se presentaron en el 10 % del total de la muestra, ninguna de estas ameritó reintervención quirúrgica, ni estancia hospitalaria prolongada. En la Tabla 7, se resumieron las complicaciones postoperatorias según Clasificación Clavien - Dindo (89).

CONCLUSIONES

1. La biopsia de GC permite evaluar el estatus ganglionar, minimizar las complicaciones relacionadas con la linfadenectomía sistemática y al mismo tiempo, establecer pronóstico de la enfermedad.
2. Aunque al presente no hay uniformidad respecto al lugar de administración del trazador, en la mayoría de los estudios publicados, se ha utilizado la instilación subperitoneal, ventral y dorsal al ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico logrando altas tasas de detección.
3. La linfadenectomía sistemática para-aórtica y pélvica hoy en día son cuestionables, a la luz de la evidencia científica que expone un claro aumento de la morbilidad perioperatoria relacionada con el procedimiento, sin mejoría en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión.
4. La utilidad de la ultraestadificación de GC en cáncer de ovario inicial, se hace fundamental para la correcta asignación del estadio final, tomando en cuenta que un número significativo de pacientes con enfermedad inicial aparente, serán posteriormente clasificados en estadios más avanzados de la enfermedad, dado a la presencia de invasión extrapélvica, bien sea microscópica o macroscópica, en la biopsia definitiva.

RECOMENDACIONES

1. Diseñar estudios prospectivos aleatorizados con mayor número de pacientes, que incluyan solamente CEO en estadio inicial, que permitan comparar la linfadenectomía versus GC, y así establecer el valor real del estatus ganglionar.
2. Fomentar el uso del GC en CEO, como parte de los procedimientos que comprenden la cirugía estadiadora de ovario, en paciente en la que no haya sospecha de GL patológicos por imágenes, ni intraoperatorios a la palpación.
3. Procedimiento de biopsia de GC debe ser realizado por ginecólogos oncólogos

entrenados y en centros especializados, permitiendo así una mayor expansión de la técnica y reproductibilidad de la misma.

REFERENCIAS

1. Torre L, Trabert B, DeSantis C, Miller K, Samimi G, Runowicz C, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:284–296.
2. Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):58.e1-58.e8.
3. Howlader N, Noome A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019.
5. The Global Cancer Observatory. Cancer Today – International Agency for Research on Cancer (IARC). Fuente: Globocan 2018 [Internet]. [citado el 04 de Junio de 2020] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
6. Berek JS, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Cancer Report 2018. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(Suppl 2):59-78.
7. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:183-203.
8. Wentzensen N, Poole Em, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: An analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 2016;34:2888-2889.
9. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 2000;(1):3-10.
10. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302:298-305.
11. Lin HW, Tu YY, Lin SY, Us WJ, Lin WL, Lin WZ, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2011;12:900-904.
12. Van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AMG, Labalk C, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumors after ovarian

- stimulation for *in vitro* fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod.* 2011;26:3456-3465.
13. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near A, Webb P, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13:385-394.
 14. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce C, Pike M, et al. obesity and risk of ovarian cancer subtypes: Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:251-262.
 15. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. *Surg Pathol Clin.* 2016;9:189-199.
 16. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA.* 2015;313:1347-1361.
 17. Kurman RJ, Shih IM. Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27:151-160.
 18. Berek J, Hacker N. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology.* 6th edition. WoltersKluwer. 2015;II(11):475-476.
 19. Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, Lengly E. Epithelial Ovarian Cancer. In: Chi Ds, Berchuck A, Dizon D, et al., editors. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 7th edition. Philadelphia, Lippincott: Willians & Wilkins; 2017.p.611-705.
 20. Whitney CW, Spiratos N. *Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual.* Philadelphia: Gynecology Oncology Group; 2010.
 21. Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early-stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3849-3855.
 22. Maggioni A, Panici PB, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer.* 2006;95:699-704.
 23. Dell'Orto F, Laven P, Delle Marchette M, Lambrechts S, Kruitwagen R, Buda A. feasibility of sentinel lymph node mapping of the ovary: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:1209-1215.
 24. Leveuf J, Godard H. Les lymphatiques de l'uterus. *Revue de Chirurgie. Rev Chir.* 1923;61:219-248.
 25. Gould EA, Winship T, Pgilbin P, Kerr HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-78.
 26. Morton DL. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma. *Archives of Surgery.* 1992;127(4):392-399.
 27. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-466.
 28. Thompson JF, Uren RF. What is a "sentinel" lymph node? *European J Surgical Oncol.* 2000;26(2):103-104.
 29. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, et al. Significance of lymph sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1997;65:467-472.
 30. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice Ph, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol.* 2011;29:1686-1691.
 31. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cnatrell L, Schuler K, Hanna R, 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;18:384-392.
 32. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early-stage endometrial cancer: A prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011;12:469-476.
 33. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess J, Gotlieb W, Lowery WJ, et al. A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146:405-415.
 34. Vanneuville G, Mestas D, Le Bouedec G, Veyre A, Dauplat J, Escande G, et al. The lymphatic drainage of the human ovary *in vivo* investigated by isotopic lymphography before and after menopause. *Surg and Radiol Anat.* 1991;13:221-226.
 35. Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94:161-166.
 36. Nyberg R, Korkola P, Mäenpää J. Sentinel node and ovarian tumors: a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:684-689.
 37. Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää J. Ovarian sentinel node: is it feasible? *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:568-572.
 38. Angelucci M, Corrado G, Vizza E. Laparoscopic indocyanine Green sentinel lymph node mapping in early ovarian cancer. A pilot study and review of the literature. 2016;28:5.

39. Hassanzadeh M, Yousefi Z, Farahabadi E, Kadkhodayan S, Zarifmahmoudi, Sadeghi R, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in ovarian tumors: A study using intra-operative Tc-99m-Phytate and lymphoscintigraphy imaging. *J Ovarian Res.* 2016;9:55.
40. Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, Slangen B, Kruse A, Pooters I, et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med.* 2014;55:1799-1804.
41. Buda A, Passoni P, Corrado G, Bussi B, Cutillo G, Magni S, et al. Near-Infrared fluorescence-guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting: A feasible study. *J Min Inv Gynecol.* 2017;24:165-170.
42. Speth SC, Kruitwagen RF, Kleppe M, Pooters I, Van Gorp T, Slangen B, et al. Comparison of intraoperative γ -probe imaging and postoperative SPECT/CT in detection of sentinel nodes related to the ovary. *J Nucl Med.* 2017;58:243-245.
43. Lago V, Bello P, Montero B, Matute L, Padilla-Iserte P, Lopez S, et al. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: A pilot study. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:377-381.
44. Chi D, Eisenhauer E, Zivanovic O, Sonoda Y, Aburustum N, Levine D, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114:26-31.
45. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol.* 2011;123:610-614.
46. Puntambekar S, Manchanda R. Surgical pelvic anatomy in gynecologic oncology. *Federation International Gynecology and Obstetrics (FIGO) cancer report.* *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143 (Suppl. 2):86-92.
47. Piver M, Barlow J, Lele S. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinomas. *Obstet Gynecol.* 1978;52:100-104.
48. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol.* 1995; 56, 328-37.
49. Eichner E, Bove E. *In vivo* studies on the lymphatic drainage of the human ovary. *Obstet Gynecol.* 1954;3:287-297.
50. Bergman F. Carcinoma of the ovary: A clinico-pathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynecol.* 1966;45:211-231.
51. Feldman G, Knapp R. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;119:991-994.
52. Chen S, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic node metastasis in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1983;16:95-100.
53. Burghardt E, Peckel H, Lahousen S. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Amer J Obstet Gynecol.* 1986;155:315-319.
54. Guerra J, Calderaro F. Tumores de ovario: determinación de ganglio centinela. Mapeo linfático. *Gac Med Caracas.* 2021;129(2):343-355.
55. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R, editors. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of Female Reproductive Organs.* Lyon, France: IACR. 2014:11-40.
56. Tanis PJ. Methodology and implications of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. Thesis. Universidad de Amsterdam. 2001.
57. Gallegos Hernández JF, Nieweg OE, Tanis P, Valdés-Olmos RA, Rutgers EH, Kroon BB. La biopsia del GC en melanoma no es aún el tratamiento estándar. *GacMed Mex* 2003;139(6):205-208.
58. Ferri N, Trujillo JA, Ferri F. Ganglio Centinela en el carcinoma mamario. *Rev Venez Cir.* 2008;61(1):19-25.
59. Nyberg R. Sentinel Lymph Node Method in Vulvar and Ovarian Cancer. Reflections on lymphatics spread and its prediction. Tampere University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Finland. 2017.
60. Berek J, Hacker N. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, Sixth Edition* Wolters Kluwer 2015;I(6):220-236.
61. Schauer AJ, Becker W, Reiser M, Possinger K. The Sentinel Lymph Node Concept. In: Heilmann, editor. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Lymphatic Drainage to the SLN; 2005.p.51-57.
62. Cousins A. Clinical relevance of novel imaging technologies for sentinel lymph node identification and staging. *Biotechnology Advances.* 2014;32(2):269-279.
63. Vidal-Sicart S, Rioja ME, Paredes P, Keshtgar MR, Valdés Olmos RA. Contribution of perioperative imaging to radio-guided surgery. *The Quarterly J Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2014;58(2):40-60.
64. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regulatory Toxicol Pharmacol.* 2015;73(3):914-922.
65. Bézu C. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surgical Oncol.* 2011;20(1):e55 e59.

66. Lai HC. Interference of patent blue dye with pulse oximetry readings, methemoglobin measurements, and blue urine in sentinel lymph node mapping: A case report and review of the literature. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2011;49(4):162-164.
67. Cibula D, Abu-Rustum N. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer: surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):33-37.
68. Abu-Rustum N, Nadeem R, Collado F, Gemignani M. Techniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer. *Gynecologic Oncology*. 2009;111:4-50.
69. Levenback C, Coleman R, Burke T, Lin M, Erdman W, Deavers M. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Identification in Patients with Cervix Cancer Undergoing Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002;20:688-693.
70. van Diest PJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Euro J Nuclear Med*. 1999;26(4 Suppl):S43-S49.
71. Messina JL, Rosa M. Pathologic evaluation of sentinel nodes. *Cancer J*. 2015;21(1):33-38.
72. Sobin L. Principles of cancer staging. In: B. O'Sullivan, et al., editors. *UICC Manual of Clinical Oncology*. Chichester, England: Wiley-Blackwell; 2015.p.34-39.
73. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber E, Khoury-Collado F, Barlin J, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:964-970.
74. León A. Bioética. Filosofía en la Medicina. Valencia (Venezuela): Ediciones del Rectorado; 1993:109-142. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10822/860932>.
75. Castillo A. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a médicos en investigaciones biomédicas en seres humanos. En: Responsabilidad Profesional. Módulo 2. Venezuela: Centro Nacional de Bioética. CENABI. 1999.p.405-426.
76. National Institutes of Health. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research. Available at: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>.
77. Siegel RL, Miller KD, Jemal A CA. *Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
78. Guerra J, Calderaro F. Importancia de las características socio-demográficas y epidemiológicas en el manejo de los tumores de ovario. *Rev Digit Postgrado*. 2020;9(3): e232.
79. Uccella S, Nero C, Vizza E, Vargiu V, Corrado G, Bizzarri N, et al. Sentinel-node biopsy in early-stage ovarian cancer: Preliminary results of a prospective multicentre study (SELLY). *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:324.e1-324.e10.
80. Mills K, Fuh K. Recent advances in understanding, diagnosing and treating ovarian cancer. *F1000Res*. 2017;6:84.
81. Bowtell DD, Bohm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC Jr., Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: Reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:668-679.
82. Ren Y, Jiang R, Yin S, You C, Liu D, Cheng X, et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIC and IV ovarian cancer: an observational study. *BMC Cancer*. 2015;15:583.
83. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
84. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson G, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-257.
85. Cheng A, Lang J. Survival Analysis of Lymph Node Resection in Ovarian Cancer: A population-Based Study. *Front Oncol*. 2020;10:355.
86. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380:822-32.
87. Chen J, Yin J, Li Y, Gu Y, Wang W, Shan Y, et al. Systematic Lymph Node Dissection May Be Abolished in Patients With Apparent Early-Stage Low-Grade Mucinous and Endometrioid Epithelial Ovarian Cancer. *Front. Oncol*. 2021;11:705720.
88. Motohara T, Masuda K, Zheng Y, El-Sahhar S, Chong K, Wietek N, et al. An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: Cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenvironment. *Oncogene*. 2019;38:2885-2898.
89. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-213.