



**HOSPITAL DE LA MUJER
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**DETECCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES EN
CÁNCER CERVICOUTERINO TEMPRANO POR
INMUNOHISTOQUÍMICA
TESIS**

PRESENTADA POR

José de Jesús Oswaldo Yáñez Torres

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

ASESOR (ES)

**Dr. Antonio Cruz Rodríguez
Dr. Francisco Javier Serna Vela**

Aguascalientes, Ags. febrero de 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

JOSÉ DE JESÚS OSWALDO YÁÑEZ TORRES
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“DETECCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES EN CÁNCER CERVICOUTERINO
TEMPRANO POR INMUNOHISTOQUIMICA”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., 20 de Febrero de 2019.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



ISSEA
SECRETARÍA DE
SALUD DEL ESTADO
DE AGUASCALIENTES

Dra. Martha Hernández Muñoz

Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital de la Mujer
Aguascalientes

11 de febrero de 2019

PRESENTE

Estimada Dra. Martha Hernández

En respuesta a la petición hecha al médico residente José de Jesús Oswaldo Yáñez Torres, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo titulado

**DETECCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES EN CÁNCER CERVICOUTERINO
TEMPRANO POR INMUNOHISTOQUÍMICA**

Nos permitimos informarle que, una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo

ATENTAMENTE



Dr. Antonio Cruz Rodríguez
Asesor clínico



Dra. Martha Hernández Muñoz

Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital de la Mujer Aguascalientes

11 de febrero de 2019

PRESENTE

Estimada Dra. Martha Hernández

En respuesta a la petición hecha al médico residente José de Jesús Oswaldo Yáñez Torres, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo titulado

**DETECCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES EN CÁNCER CERVICOUTERINO
TEMPRANO POR INMUNOHISTOQUÍMICA**

Nos permitimos informarle que, una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo

ATENTAMENTE



Dr. Francisco Javier Serna Vela
Asesor Metodológico

C.C.P Jefatura de Enseñanza e Investigación. Hospital de la Mujer Aguascalientes
C.C.P Archivo



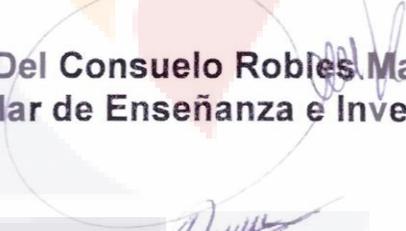
DETECCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES EN CÁNCER CERVICOUTERINO
TEMPRANO POR INMUNOHISTOQUÍMICA



Dr. Leopoldo César Serrano Díaz
Director General de Hospital de la Mujer de Aguascalientes



Dra. Martha Hernández Muñoz
Jefa de Enseñanza e Investigación de Hospital de la Mujer de
Aguascalientes



Dra. María Del Consuelo Robles Martínez
Profesora Titular de Enseñanza e Investigación



Dr. Antonio Cruz Rodríguez
Asesor Clínico



Dr. Francisco Javier Serna Vela
Asesor Metodológico



ISSEA

SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

AGUASCALIENTES, AGS. 19 DE DICIEMBRE DEL 2018

A QUIEN CORRESPONDA:

EL COMITÉ ESTATAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, BASADO EN LOS ESTATUTOS CONTENIDOS EN EL MANUAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, HA TENIDO A BIEN REVISAR EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN INTITULADO.

“DETECCION DE METASTASIS GANGLIONARES EN CANCER CERVICOUTERINOTEMPRANO POR INMUNOHISTOQUIMICA”

OTORGANDO EL DICTAMEN DE “**ACEPTADO**” NÚMERO DE REGISTRO: 036 ISSEA-036/18

INVESTIGADOR (S) DE PROYECTO:

José de Jesús Oswaldo Yáñez Torres

LUGAR DE DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN:

Hospital de la Mujer de Aguascalientes

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Investigación para obtención de Grado de Especialidad en Ginecología y Obstetricia

ASESOR DE TESIS:

Dr. Francisco Javier Serna Vela

Dr. Antonio Cruz Rodríguez

ESPERANDO QUE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN REDUNDE EN BENEFICIO A NUESTRA POBLACIÓN, QUEDAMOS A SUS ÓRDENES.

ATENTAMENTE:


DR. JAVIER GÓNGORA ORTEGA, MCM
SECRETARIO TÉCNICO
C.C.P.- ARCHIVO



**UNIDAD
DE INVESTIGACION
EN SALUD**

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL.....	I
INDICE DE TABLAS	III
INDICE DE FIGURAS	III
AGRADECIMIENTOS	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
MARCO TEORICO	1
Cáncer Cervicouterino definición y epidemiología	1
Estadios de cáncer cervicouterino (describiendo mejor estadios I a IB1)	2
Métodos de detección de metástasis ganglionar en CaCu	4
Marcadores en inmunohistoquímica (CK AE1/AE3)	5
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	7
JUSTIFICACIÓN	9
Magnitud e Impacto	9
Trascendencia	9
Factibilidad.....	10
Vulnerabilidad	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
Pregunta de Investigación	10
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	11
Objetivo General.....	11
Objetivos Específicos.....	11

1. Describir la etapa clínica y el estado hormonal de los pacientes.	11
2. Conocer el tamaño tumoral y el total de ganglios disecados.	11
3. Determinar el tipo histológico del tumor.	11
4. Determinar el tiempo de seguimiento y el estatus vital de las pacientes.	11
6. Conocer la frecuencia de metástasis ganglionar por inmuno-histoquímica.	11
7. Comparar la frecuencia de metástasis y la tasa de sobrevida según la presencia o ausencia de metástasis ganglionar.	11
MATERIAL Y METODOS	11
Diseño de la investigación	11
Universo de estudio	12
Periodo del estudio	12
Definición y operacionalización de las variables de estudio	13
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	15
Tamaño de la muestra	15
Criterios de selección.....	15
RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	16
Descripción del estudio.....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	18
Recursos materiales	18
Recursos humanos	18
Recursos financieros	18
Factibilidad.....	19
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	20

RESULTADOS.....	21
Características demográficas de las pacientes.....	21
Etapa clínica del tumor al diagnóstico.....	22
Estado hormonal de las pacientes al diagnóstico	22
Tamaño del tumor y resección linfática.....	23
Tipo histológico	24
Resultados de la inmuno-histoquímica	24
Tiempo de seguimiento y estado actual de las pacientes.....	26
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Estadios de Cáncer Cervicouterino según la FIGO	3
---	---

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Distribución de las pacientes por grupos de edad.	21
Figura 2 Etapa clínica al diagnóstico de los pacientes con CaCu.....	22
Figura 3 Distribución de las pacientes por estado menopáusico.	23
Figura 4 Distribución de las pacientes según el número de ganglios extraídos.	24
Figura 5 Subtipo histológico identificado en las pacientes con CaCu temprano. ..	25
Figura 6 Resultado de las inmunohistoquímicas para citoqueratinas (en las pacientes con CaCu temprano.....	25

Figura 7 Inmunohistoquímica de nodos linfáticos resecados. Panel A. Nodo linfático sin evidencia de metástasis en la inmunohistoquímica de una de las pacientes. Panel B. Nodo linfático con evidencia de metástasis (color café) en la inmunohistoquímica (control positivo). 26

Figura 8 Estado vital al último seguimiento de las pacientes. 27



AGRADECIMIENTOS

No existen palabras suficientes para agradecer a las personas que me han acompañado en este largo camino, ningún agradecimiento alcanzaría para reponer lo que han hecho por mí, deben saber cuan agradecido estoy por ello.

Este trabajo está dedicado a completar una meta forjada especialmente por mis padres, donde a pesar de sus dificultades encontré siempre la guía adecuada que me ayudo a no declinar.

A mis padres.

Por haberme dado la vida, por su total apoyo, por creer en mí siempre, por acompañarme en este largo camino, en especial a mi madre por ser mi ejemplo a seguir y por qué detrás de un gran hombre hay una gran mujer, Dios los bendice siempre.

A mi familia.

Porque lo más importante en la vida es la familia, un reconocimiento especial a ellas que partieron hace unos pocos años de esta vida, y que sé que les hubiera gustado compartir conmigo este logro, Delia y Nora. †

Al personal del Hospital de la Mujer.

A mis maestros por ser la guía en mi formación profesional, por compartir sus enseñanzas, tiempo y paciencia, así como por la confianza que depositaron en mí. A mis compañeros residentes porque se convirtieron en una familia, por su apoyo estos largos años dentro y fuera del hospital. Al personal de enfermería porque sin su trabajo no podríamos completar el nuestro, y a los demás gracias por todo.

Institución (es) que financiaron la tesis.

Especial Agradecimiento al Dr. José Cruz Torres Lucatero y Dr. Antonio Cruz Rodríguez, que fueron pieza fundamental en el financiamiento de este protocolo.

RESUMEN

Introducción: Para el diagnóstico de metástasis ganglionar en cáncer cervicouterino se encuentran 3 pruebas: Resonancia magnética, tomografía computada y PET. En la inmuno-histoquímica existen marcadores para detección de metástasis. **Objetivo.** Determinar la tasa de detección de metástasis ganglionares por inmunohistoquímica en cáncer cervicouterino temprano. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes que fueron sometidas a Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica, por cáncer cervicouterino etapas tempranas, con interpretación histopatológica ganglionar sin presencia de células neoplásicas, en el Hospital de la Mujer de Aguascalientes del periodo de Enero del 2010 – Diciembre del 2017. Se obtuvo la información a partir de los expedientes. Se realizaron inmunohistoquímicas para citoqueratinas AE1/AE3. Se realizará un análisis estadístico en SPSS v. 21 consistente en estadística descriptiva. **Resultados:** Se incluyeron 14 pacientes de edad promedio 50.3 ± 9.6 años; 7.14% eran menores de 40 años, 72.43% (n=10) tenían de 40-60 años y 21.3% (n=3) eran mayores de 60 años. Al diagnóstico el 7.1% tuvieron etapa clínica IA1, el 0% IA2 y el 92.9% etapa clínica IB. El tamaño medio del tumor fue 0.21 ± 0.43 centímetros y el promedio de ganglios extraídos fue 8.1 ± 2.4 . El tipo histológico del tumor: epidermoide en 85.7% de los casos (n=12), adenocarcinoma en 7.1% (n=1) y otros con 7.1% de los casos. La tasa de positividad fue 0%, el 100% de las muestras ganglionares analizadas fueron negativas para citoqueratinas. **Conclusiones:** La tasa de detección de micrometástasis en nodos linfáticos negativos por inmunohistoquímica fue de 0%. **Palabras clave:** Metástasis ganglionares, cáncer cervicouterino, temprano, inmuno-histoquímica.

ABSTRACT

Introduction. For the diagnosis of lymph node metastasis in cervical cancer there are 3 tests: Magnetic Resonance, computed tomography and PET. In immunohistochemistry, there are markers for the detection of metastases. **Objective.** To determine the rate of detection of lymph node metastases by immunohistochemistry in early cervical cancer. **Material and methods:** A descriptive, retrospective study was performed in patients who underwent radical hysterectomy plus pelvic lymphadenectomy, for early stage cervical cancer, with lymph node histopathological interpretation without the presence of neoplastic cells, in the Hospital de la Mujer de Aguascalientes of the period January 2010 - December 2017. Information was obtained from the files. Immunohistochemistry was performed for cytokeratins AE1 / AE3. A statistical analysis will be carried out in SPSS v. 21 consisting of descriptive statistics. **Results:** Fourteen patients of average age 50.3 ± 9.6 years were included; 7.14% were under 40 years old, 72.43% (n = 10) were 40-60 years old and 21.3% (n = 3) were older than 60 years. At diagnosis, 7.1% had clinical stage IA1, 0% IA2 and 92.9% clinical stage IB. The average size of the tumor was 0.21 ± 0.43 centimeters and the average of extracted nodes was 8.1 ± 2.4 . The histological type of the squamous cell tumor in 85.7% of the cases (n = 12), adenocarcinoma in 7.1% (n = 1) and others with 7.1% of the cases. The positivity rate was 0%, 100% of the ganglion samples analyzed were negative for cytokeratins. **Conclusions:** The detection rate of micrometastases in negative lymph nodes by immunohistochemistry was 0%. **Key words:** Ganglion metastasis, cervical cancer, early, immunohistochemistry.

MARCO TEORICO

Cáncer Cervicouterino definición y epidemiología

El cáncer cervicouterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras, habitualmente de lenta y progresiva evolución, que se suceden generalmente en estadios. En grado variable evolucionan a displasia severa cuando compromete sólo al epitelio superficial y luego a cáncer invasor, cuando el compromiso traspasa la membrana basal. ¹

El cáncer cervicouterino es el cuarto cáncer más común con 528,000 nuevos casos al año y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial en el año 2014 con un estimado de 266,000 muertes. La enfermedad afecta de manera predominante a mujeres en países en vías de desarrollo ya que el 70% de los casos ocurren en áreas con niveles bajos o medios de desarrollo humano. ²

Las tasas de incidencia varían considerablemente de país a país y es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres en 39 países entre los que se incluyen países del África subsahariana, algunas partes de Asia y centro y sudamérica. ²

En México a partir del año 2006, el cáncer de mama desplaza al cáncer cérvico uterino para ubicarse como la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 20,444 casos en mujeres, con una incidencia de 35.4 casos por 100,000 mujeres. ³ En el año 2013, se registraron 5,405 defunciones en mujeres con una tasa de 16.3 defunciones por 100,000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de mama son Coahuila (24.2), Sonora (22.6) y Nuevo León (22.4). ³ El cáncer del cuello uterino es la

segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos en mujeres, con una incidencia de 23.3 casos por 100,000 mujeres. En el año 2013, en el grupo específico de mujeres de 25 años y más, se registraron 3,771 defunciones en mujeres con una tasa de 11.3 defunciones por 100,000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de cuello uterino son Morelos (18.6), Chiapas (17.2) y Veracruz (16.4).³

Estadios de cáncer cervicouterino (describiendo mejor estadios I a IB1)

Estadio IA1 Incluye lesiones diagnosticadas por conización cervical, donde la extensión en profundidad de la neoplasia es ≤ 3 mm con una extensión superficial de hasta 7 mm. El tratamiento de CaCu en esta etapa es fundamentalmente quirúrgico (conservador y radical), dependiendo del deseo de fertilidad de la paciente y de la infiltración linfática y vascular. Para esta etapa clínica se ha reportado una afectación ganglionar que varía del 0.1% con invasión al estroma inferior, a 1 mm y del 0.5% cuando ésta es de 1 a 3 mm.⁴⁻⁶ *Estadio IA2* Incluye lesiones diagnosticadas por cono cervical, donde la extensión en profundidad de la neoplasia está entre los 3 a 5 milímetros, con una extensión superficial hasta de 7 mm. En esta etapa clínica, la presencia de metástasis ganglionares puede llegar hasta 7%, y las recurrencias a cánceres invasores a 3.6%. En cuanto al tratamiento, si existe el deseo de preservación de la fertilidad, se puede realizar una conización cervical más linfadenectomía pélvica, o una traquelectomía radical, con disección linfática pélvica, por cirugía abierta o por laparoscopia. Con paridad satisfecha deberá realizarse histerectomía radical modificada con disección ganglionar pélvica por laparotomía o cirugía laparoscópica.⁴⁻⁶ *Estadio Ib1* Corresponde a las lesiones invasoras limitadas al cérvix con dimensiones hasta 4 cm. La tasa de metástasis en ganglios en este tipo de cáncer va desde el 15% al 31% según los estudios. En cuanto al tratamiento, se da radioterapia con quimioterapia, los tumores < 2 cm y con menos del 50% de invasión cervical pueden ser tratados con histerectomía radical modificada.^{7,8}

Tabla 1 Estadios de Cáncer Cervicouterino según la FIGO ⁹⁻¹¹

Categoría TNM	Estadio FIGO	Descripción
TX		El tumor primario no puede evaluarse.
T0		No hay evidencia de tumor primario
Tis		Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo).
T1	I	Carcinoma limitado al cérvix (no se cuenta la extensión al cuerpo)
T1a	IA	Carcinoma invasor diagnosticado sólo mediante microscopía.
T1a1	IA1	Invasión estromal ≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm de extensión horizontal.
T1a2	IA2	Invasión estromal > 3 mm y ≤ 5 mm en profundidad, con una extensión horizontal $\leq a 7$ mm.
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que T1a/IA2.
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor diámetro.
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro.
T2	II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no compromete la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.
T2a	IIA	Tumor sin invasión de parametrios
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor diámetro.
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro.
T2b	IIB	Tumor con invasión de parametrios, sin llegar a la pared pelviana.
T3	III	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.
T3a	IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
T3b	IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.
T4	IVA	Diseminación a órganos subyacentes
N1	IIIB	Metástasis en ganglios regionales
M1	IVB	Metástasis a distancia

Métodos de detección de metástasis ganglionar en CaCu

En la pelvis, el CaCu se extiende hacia los ganglios de los parametrios, a continuación, obturadores e ilíacos. Aunque no están incorporados al sistema de estadificación de la FIGO, la presencia de N+ es pronóstica y terapéutica; con tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con N+ es 39% a 54% vs. 67% a 92% cuando los ganglios linfáticos son negativos (N-). En CaCu en etapas tempranas el estado ganglionar es importante ya que la cirugía primaria no es curativa y requiere cambiar a un tratamiento a QT-RT.¹² Existen varios métodos de detección de metástasis ganglionar en CaCu. A continuación se mencionan los más importantes.

Resonancia magnética

Actualmente, el papel de la RM en Oncología Ginecológica ha evolucionado y es la modalidad de imagen utilizada en la estadificación inicial del CaCu. La RM es superior para valorar los tejidos blandos y delimitación de los tumores cervicales y forma parte integral de la estadificación local de las pacientes con CaCu en países desarrollados y es importante en determinar la viabilidad de la cirugía conservadora, respuesta al tratamiento, detección de recidiva, complicaciones, tratamiento y planificación de la RT.

El tamaño de los ganglios es el principal criterio que se utiliza para diagnosticar las metástasis, el umbral más ampliamente utilizado para considerarlo maligno es 10 mm de diámetro del eje corto. Otros criterios incluyen: la forma redonda (ganglios con diámetro de eje corto entre 8 y 10 mm), necrosis central, tejido blando de la misma señal de intensidad del tumor dentro de la extensión ganglionar y extracapsular del tumor más allá de la cápsula ganglionar. A pesar de la utilidad de la RM en el CaCu; utilizando los criterios de tamaño estándar, la sensibilidad para la detección de N+ en la RM es bajo y van de 29% a 86%, debido a la incapacidad para detectar micrometástasis en ganglios de tamaño normal.¹²

Tomografía computada

La TC es una de las técnicas más populares utilizada para la estadificación del CaCu debido a su disponibilidad y a un menor costo en comparación con otras técnicas. Al igual que en la RM, la TC identifica las metástasis ganglionares a través de modificación en el tamaño de los ganglios. Tiene la ventaja de no ser un método invasivo. Wu et al realizaron un metanálisis en 2016 para evaluar la RM, la TC y el PET/CT como métodos de detección de metástasis ganglionar en CaCu. Evaluaron 53 estudios con una población total de 15,479 pacientes. El estudio demostró que aunque el PET/CT fue el estudio con mayor sensibilidad y especificidad, pero la TC se situó por delante de la RM con una sensibilidad de 52% y una especificidad de 91% para la detección de metástasis ganglionares en CaCu).¹³

PET/CT

Esta técnica se basa en la administración de radioisótopos y otro sustrato metabólico radionucleido positron específico, los cuales se acumulan en el sitio de la lesión, permitiendo esto determinar el metabolismo en las lesiones. El sustrato más comúnmente utilizado es la F18-deoxiglucosa. Muchos estudios han evaluado la utilidad de utilizar esta técnica para el diagnóstico de metástasis ganglionar en pacientes con cáncer cervicouterino. Un metanálisis de 2018 evaluó 27 estudios sobre el tema y concluyó que el PET/CT tiene una sensibilidad de 72% (95% CI, 0.69 - 0.75) y una especificidad de 96% para el diagnóstico de metástasis ganglionares en pacientes con CaCu.¹⁴

Marcadores en inmunohistoquímica (CK AE1/AE3)

En cuanto a la inmunohistoquímica para cáncer cervicouterino, muchos marcadores se han descrito en la literatura. Entre ellos se encuentra p16 (proteína supresora de tumores y ciclina dependiente de cinasa), proteína E7 (regulación de

la replicación del DNA del VPH), Ki-67 (marcador de la proliferación en CIN), p53 (proteína supresora de tumores), e-cadherina (interacción célula-célula), LRIG3. Otras proteínas que se expresan en cánceres invasores son: CD4, CD44, cmyc, cox-2, EGFR, p27 y VEGF. ¹⁵

Citoqueratina AE1/AE3

La citoqueratina AE1/AE3 es una mezcla de 2 diferentes clones de anticuerpos monoclonales anti-citoqueratinas. Ambos clones detectan ciertas queratinas de bajo y alto peso molecular. AE1 es capaz de detectar las citoqueratinas de alto peso molecular: 10, 14, 15 y 16; además AE1 también es capaz de detectar la citoqueratina de bajo peso molecular 19. El clon AE3 detecta las citoqueratinas de alto peso molecular 1, 2, 3, 4, 5, 6; además es capaz de detectar las citoqueratinas de alto peso molecular 7 y 8. Al combinar estos 2 reactivos, se incrementa el espectro de reactividad contra citoqueratinas de alto y bajo peso molecular.

Debido a su amplio espectro de detección de citoqueratinas, el CK AE1/AE3 se ha utilizado como apoyo para la detección por HIC en muchos carcinomas, ya que estos expresan un espectro variable de las mismas. ¹⁶

En cuanto al cáncer de cervix, se ha visto que este expresa una gran variedad de estas proteínas según el tipo histológico, por lo que CK AE1/AE3 es capaz de identificarlas y ayudar en el diagnóstico del tipo de tumor así como de las metástasis ganglionares. ¹⁷

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Smedts et al realizaron un estudio para evaluar la expresión de queratinas en el cáncer cérvicouterino. Para ello utilizaron un panel de 21 anticuerpos monoclonales y 2 policlonales capaces de detectar 11 subtipos de queratina. Los autores realizaron la evaluación inmunohistoquímica con estos anticuerpos en 16 muestras de carcinoma de células escamosas, 9 adenocarcinomas y 3 carcinomas adenoescamosos. Los resultados mostraron que el fenotipo queratinizante del carcinoma de células escamosas tuvo una compleja expresión de queratinas: 4, 5, 6, 8, 13, 14, 16, 17, 18, 19 y ocasionalmente queratina 10. La variedad no queratinizante expresó las queratinas: 6, 14, 17 y 19 en todos los casos, usualmente las queratinas 4, 5, 7, 8, y 18; y algunas veces las queratinas 10, 13, 16. Los adenocarcinomas expresaron las queratinas: 8, 17, 18 y 19, la queratina 14 estuvo presente en algunos casos. Debido a los patrones ya mencionados puede observarse que los anticuerpos CK AE1/AE3 son capaces de detectar una gran cantidad de las queratinas expresadas por el CaCu, por lo que su uso puede ser útil para detectar metástasis en ganglios. ¹⁸

Lee et al realizaron un estudio para evaluar la expresión de citoqueratina 7 y 19 en la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado y en el carcinoma de células escamosas y su posible asociación con carcinogénesis. El estudio incluyó 25 casos de neoplasia intraepitelial de alto grado CIN3 y 30 casos de carcinoma de células escamosas. Las muestras fueron tomadas de estudios en los que se realizó biopsia por conización, procedimiento de escisión con asa electroquirúrgica y de histerectomías. Para analizar la presencia y el patrón de CK, se realizó inmunohistoquímica con anticuerpos anti CK7, anti CK19 y anti p16. Los resultados mostraron que CK7, CK19 y P16 fueron positivos en todos los casos de CIN3. Para CK7, el 48% mostró un patrón en parches y el 52% de las muestras un patrón difuso. En cuanto al carcinoma de células escamosas, CK7 fue positivo en 67% de las muestras. El patrón parcheado se observó en 43% de las muestras positivas y el difuso en el 57% restante. Esto demostró que CK7 está presente en

el CCE de cérvix y que la inmunohistoquímica con CK AE1/AE3 podría ser capaz de detectarlo en una muestra para evaluar metástasis en ganglios.¹⁹

Wang et al realizaron un estudio para detectar micrometástasis por detección de la expresión de citoqueratina 19 en ganglio centinela en pacientes con estadio temprano de cáncer cervicouterino. Para ello se estudiaron 125 biopsias de ganglio centinela de 46 pacientes con estadios tempranos de CaCu. La CK 19 se determinó mediante IHC y RT-PCR. Las técnicas convencionales histopatológicas determinaron 14 metástasis en biopsias de 11 de los 46 pacientes. La expresión de CK 19 y la RT-PCR fueron realizadas en las 125 muestras. Como control se utilizaron muestras de 9 pacientes con tumor confirmado y 5 de pacientes sin tumor. Al aplicarles las técnicas convencionales, la RT-PCR y la IHC para Ck 19, todas las metástasis fueron positivas y todos los controles negativos fueron negativos como era esperado. De los 35 pacientes sin presencia de micrometástasis por técnicas convencionales, la tasa de detección por RT-PCR fue de 42.5% y de 20% por IHC. Esto demostró que la RT-PCR y la IHC para CK 19 son más específicas para la detección de micrometástasis en ganglios en pacientes con estadios tempranos de CaCu que las técnicas convencionales.²⁰

Baghla et al realizaron un estudio para evaluar la expresión inmunoquímica de la citoqueratina 5 y 6 en diferentes cánceres ginecológicos. El estudio incluyó 40 muestras de pacientes con cánceres ginecológicos. Veinte de estas muestras corresponden a cáncer de cuello uterino, 10 de endometrio y 10 de ovario. Todas las muestras fueron sometidas a tinción con HE y con anticuerpos anti CK 5/ 6. Los resultados mostraron que en los cánceres de cuello uterino el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma escamoso no queratinizante, seguido del subtipo queratinizante y el de células pequeñas. La IHC reveló que las 20 muestras fueron positivas para estas citoqueratinas (aunque en distintos grados).²¹

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e Impacto

Se estima que el cáncer cervicouterino ocupa el cuarto cáncer más común a nivel mundial con 528,000 casos nuevos por año, representando la segunda causa de muerte en las mujeres. En nuestro país en el 2016 se posicionó como la primera causa de muerte en mujeres en edad reproductiva. Actualmente se estima que existen 20,444 casos, presentando una incidencia de 35.4 casos por 10,000 mujeres. Tan solo en el 2013 se registraron 5,405 defunciones de mujeres por esta causa, con una tasa de 16.3 defunciones por 10,000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de cuello uterino son Morelos (18.6), Chiapas (17.2) y Veracruz (16.4 x 10,000 mujeres).

Trascendencia

La realización del presente estudio permitirá determinar la tasa de detección de metástasis ganglionares en cáncer cervicouterino temprano por inmunohistoquímica en las pacientes del Hospital de la Mujer de Aguascalientes. También permitirá determinar el tipo histológico del tumor, tiempo de seguimiento y el estado vital de las pacientes; así mismo, al conocer la frecuencia de metástasis ganglionar por inmuno-histoquímica se podrá saber si aún en etapas tempranas existen micrometástasis o invasión ganglionar. En caso de detectarse metástasis ganglionares en estadios clínicos tempranos, se apoyará el uso de inmunohistoquímica para la detección temprana de estas y al tratarse de forma temprana podría reducirse la mortalidad de las pacientes o mejorarse su pronóstico.

Factibilidad

Será factible llevar a cabo el presente proyecto porque, no se requieren de recursos adicionales a los ya destinados a la atención de las pacientes, sólo se requerirá obtener información de sus expedientes, y realizar las pruebas por inmuno-histoquímica que serán costadas por el investigador. También, se podrá llevar a cabo porque se tiene la capacidad técnica para realizarlo.

Vulnerabilidad

El presente estudio es posible de realizar porque basta con obtener información clínica e histopatológica, y posteriormente analizarla para responder a la pregunta de investigación y los objetivos del proyecto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la tasa de detección de metástasis ganglionares por inmuno-histoquímica en cáncer cervicouterino temprano?

HIPÓTESIS

La tasa de detección de metástasis ganglionares por inmuno-histoquímica en cáncer cervicouterino temprano es de 10%.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la tasa de detección de metástasis ganglionares por inmunohistoquímica en cáncer cervicouterino temprano.

Objetivos Específicos

1. Describir la etapa clínica y el estado hormonal de los pacientes.
2. Conocer el tamaño tumoral y el total de ganglios disecados.
3. Determinar el tipo histológico del tumor.
4. Determinar el tiempo de seguimiento y el estatus vital de las pacientes.
6. Conocer la frecuencia de metástasis ganglionar por inmunohistoquímica.
7. Comparar la frecuencia de metástasis y la tasa de sobrevida según la presencia o ausencia de metástasis ganglionar.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos.

Universo de estudio

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer cervicouterino etapa temprana, que fueron sometidas a histerectomía radical más linfadenectomía pélvica, en el Hospital de la Mujer de Aguascalientes.

Periodo del estudio

Enero del 2010 a Diciembre 2017.



Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Variable	Definición	Categoría	Tipo de Variable	A. Estadístico
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Género	Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Estado hormonal	Premenopausica Posmenopausica	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Etapas clínicas	Estadio al diagnóstico de acuerdo a la clasificación TNM.	IA, IA1, IA2, IB, IB1	Cualitativa ordinal	Frecuencias, porcentajes
Número de ganglios disecados	Total de ganglios extraídos durante la cirugía para el análisis histopatológico.	Número	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Tamaño tumoral	Dimensiones del tumor en mm	mm	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Status	Situación vital de la paciente al momento del último seguimiento	Viva sin enfermedad Viva con enfermedad Defunción	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Seguimiento	Tiempo que se dio seguimiento a la paciente hasta la última consulta	Meses	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Histología	Subtipo histológico del tumor	Epidermoide	Cualitativa	Frecuencias,

	de acuerdo al análisis histopatológico	Adeno-carcinoma Otro	nominal	porcentajes
Inmuno-histoquímica para CK- AE1/AE3	Resultado de la inmunohistoquímica para citoqueratina AE1/AE3 en los ganglios extirpados	Positiva Negativa	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes



SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Por conveniencia se incluyeron tipo serie de casos todos los casos de pacientes que cumplieron los criterios de selección durante el periodo de estudio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Casos de pacientes mayores de 18 años.
- Que fueron sometidas a histerectomía radical más linfadenectomía pélvica
- En quienes se diagnosticó cáncer cérvico-uterino (CaCu) en etapas tempranas (Estadios Ia y Ib).
- Con interpretación histopatológica ganglionar sin presencia de células neoplásicas.

Criterios de no inclusión

- Casos de pacientes con información clínica incompleta, sin reporte histopatológico o cuyos bloques de parafina se hubiesen extraviado o no se encontraban en condiciones para el análisis de inmunohistoquímica.

Criterios de eliminación

- No aplica por ser un estudio retrospectivo.

RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Descripción del estudio

Tras la autorización del protocolo, se revisarán los expedientes de las pacientes que cumplan con los criterios de selección, no es necesario la carta de consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo. Se obtendrá la siguiente información de interés:

Edad, etapa clínica, número de ganglios disecados, tamaño tumoral, status vital, tiempo de seguimiento, resultado histopatológico, estado hormonal del tumor y resultado de la inmunohistoquímica para CKAE1/AE3.

Tras la captura de los datos, se realizará el análisis estadístico en SPSS v. 21 y se presentarán los resultados en forma de tesis.

Inmunohistoquímica para CKAE1/AE3

Se realizará la inmunohistoquímica para la detección de las proteínas citoqueratinas AE1/AE3 (CKAE1/AE3), las cuales son un marcador de células epiteliales metastásicas que pueden detectar metástasis de aún poco número de células. El procedimiento para ello, se describe brevemente a continuación.

Se procederá a realizar cortes histológicos a 2 micras, seguido de la recuperación antigénica con sustrato de sodio a 0.1%, pH 6.2. Posteriormente, se inactivará la peroxidasa endógena con H₂O₂ a 0.2% efectuando los lavados con agua destilada. Posteriormente, las laminillas se dejaron en reposo durante cinco minutos en amortiguador de fosfatos. Enseguida el tejido se incubará durante 45 minutos con los anticuerpos primarios marca Dako (citoqueratina AE1/AE3 en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

dilución 1:50); se utilizará el sistema MACH 1 durante 15 minutos para visualizar la reacción utilizando 3,3'-diaminobenzidina-H₂O₂ (ambos de Biocare Medical) como sustrato bajo el microscopio. Finalmente, se visualizarán las laminillas bajo el microscopio para determinar si son positivos los ganglios para el marcador de metástasis (citoqueratina AE1/AE3).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSSv. 21 para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo. Por la naturaleza del estudio no se realizó estadística inferencial.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizaron la media, la desviación estándar y el rango.

Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como **sin riesgo**, dado que se trata de un estudio observacional tipo serie de casos, en el cual las unidades de observación fueron los bloques de ganglios linfáticos embebidos en parafina.

También, el estudio se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Bioética e Investigación.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de los mismos.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

- Se utilizaron impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.
- Se compraron anticuerpos anti- CK- AE1/AE3, y los demás reactivos y materiales necesarios para la inmuno-histoquímica.

Recursos humanos

- **Tesista:** Dr. José de Jesús Oswaldo Yáñez Torres
- **Asesor Clínico:** Dr. Antonio Cruz Rodríguez
- **Asesor Metodológico:** Dr. Francisco Javier Serna Vela.

Recursos financieros

La papelería fue proporcionada por los investigadores. Los anticuerpos anti- CK-AE1/AE3, y los demás reactivos y materiales necesarios para la inmuno-histoquímica, que fueron financiados por Tesista, el Asesor Clínico y el Dr. José Cruz Torres Lucatero del Laboratorio Biopath México.

Factibilidad

Este estudio se llevó a cabo porque se tuvo el acceso a los expedientes de pacientes y los bloques de ganglios en parafina para la realización de las inmunohistoquímicas. Además, se contó con la capacidad técnica para llevarlo a cabo.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades															
	Agosto- Septiembre 2018			Octubre- Noviembre 2018			Diciembre 2018			Enero 2019			Febrero de 2019		
1.- Búsqueda bibliográfica	█	█	█												
2.- Diseño del protocolo				█	█	█									
3.- Aprobación del protocolo							█	█	█						
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										█	█	█			
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													█	█	█

RESULTADOS

Características demográficas de las pacientes

En el periodo de estudio un total de 17 pacientes fueron diagnosticadas con cáncer cérvico-uterino (CaCu) etapas tempranas (IA1 y IB1) y fueron sometidas a histerectomía radical más linfadenectomía pélvica, en el Hospital de la Mujer de Aguascalientes. De estas, 14 pacientes se incluyeron en el análisis final porque 3 pacientes no contaron con bloques de tejido tumoral en parafina para la realización del análisis inmunohistoquímico (Figura 1).

La edad promedio de las pacientes fue 50.3 ± 9.6 años (edad mínima de 32 años y máxima de 67 años). El 7.14% (n=1) de las pacientes eran <40 años, el 71.43% (n=10) tenían de 40-60 años y el 21.43% (n=3) eran >60 años (Figura 1).

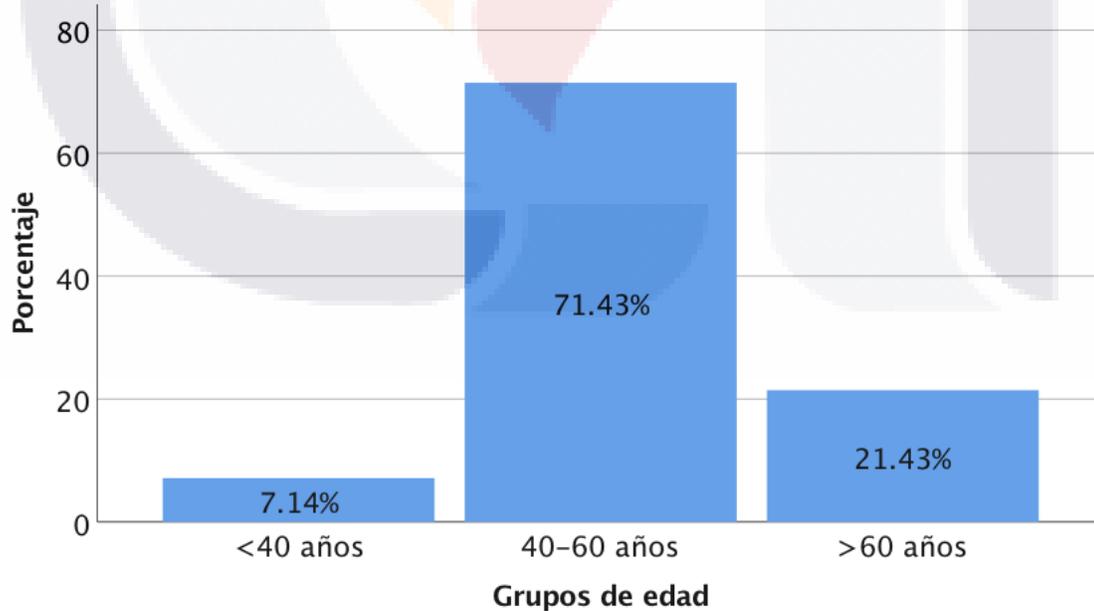


Figura 1. Distribución de las pacientes por grupos de edad.

Etapa clínica del tumor al diagnóstico

La etapa clínica del tumor al diagnóstico fue evaluada de acuerdo a la clasificación TNM, encontrando que el 7.1% tuvieron etapa clínica IA1, el 0% IA2 y el 92.9% etapa clínica IB1 (Figura 3).

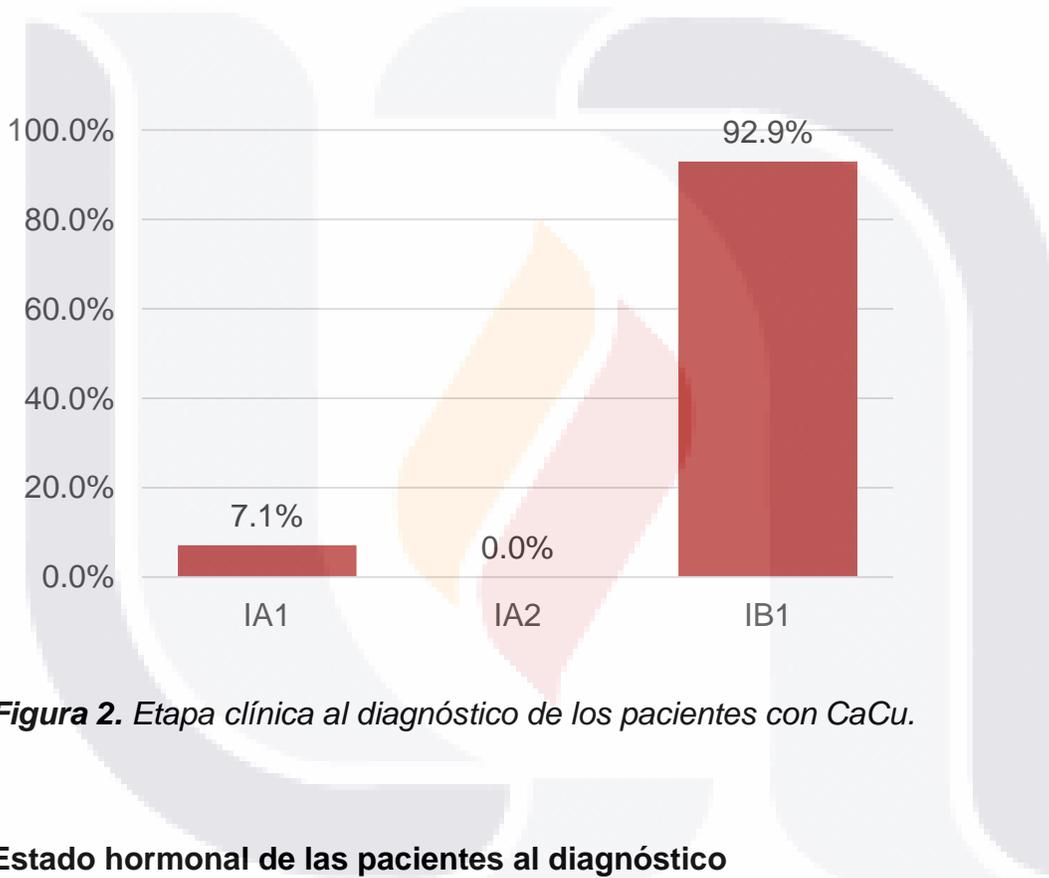


Figura 2. Etapa clínica al diagnóstico de los pacientes con CaCu.

Estado hormonal de las pacientes al diagnóstico

Al evaluar el estado hormonal de las pacientes al diagnóstico fue premenopáusica en el 64.29% de las pacientes y post-menopáusica en el 35.71% de las pacientes (Figura 3).

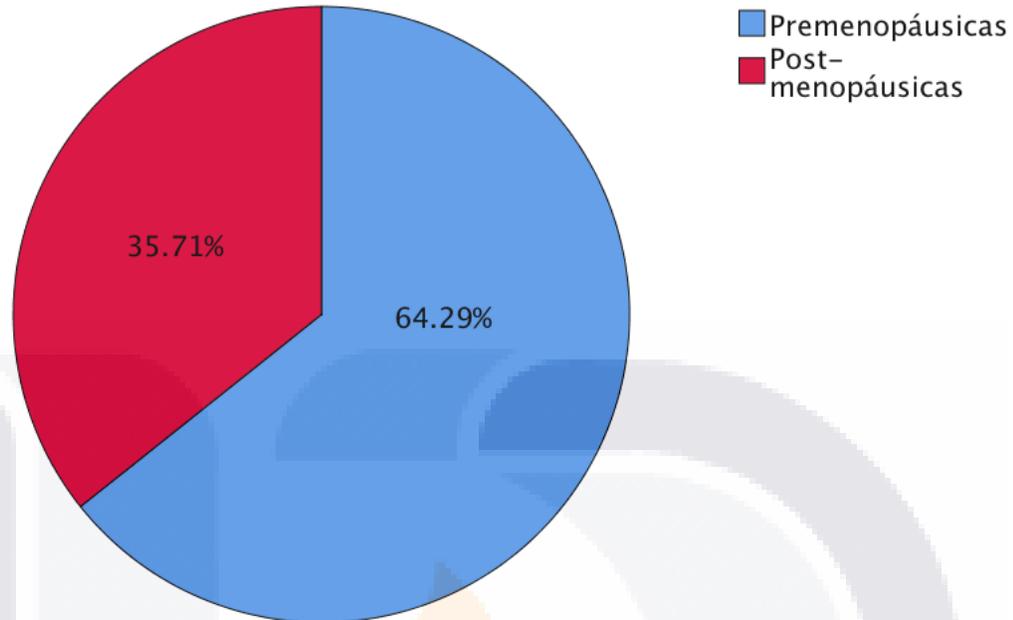


Figura 3 Distribución de las pacientes por estado menopáusico.

Tamaño del tumor y resección linfática

Se evaluaron las características del tumor en las pacientes incluidas. En primer lugar, el tamaño medio del tumor fue 0.21 ± 0.43 centímetros; mientras que el promedio de ganglios disecados y extraídos fue en promedio 8.1 ± 2.4 (mínimo 5 y máximo 14). Un histograma de la distribución de las pacientes según el número de ganglios extraídos se presenta en la Figura 4. A la mayoría de las pacientes se les extrajeron entre 5 y 10 ganglios (Figura 4).

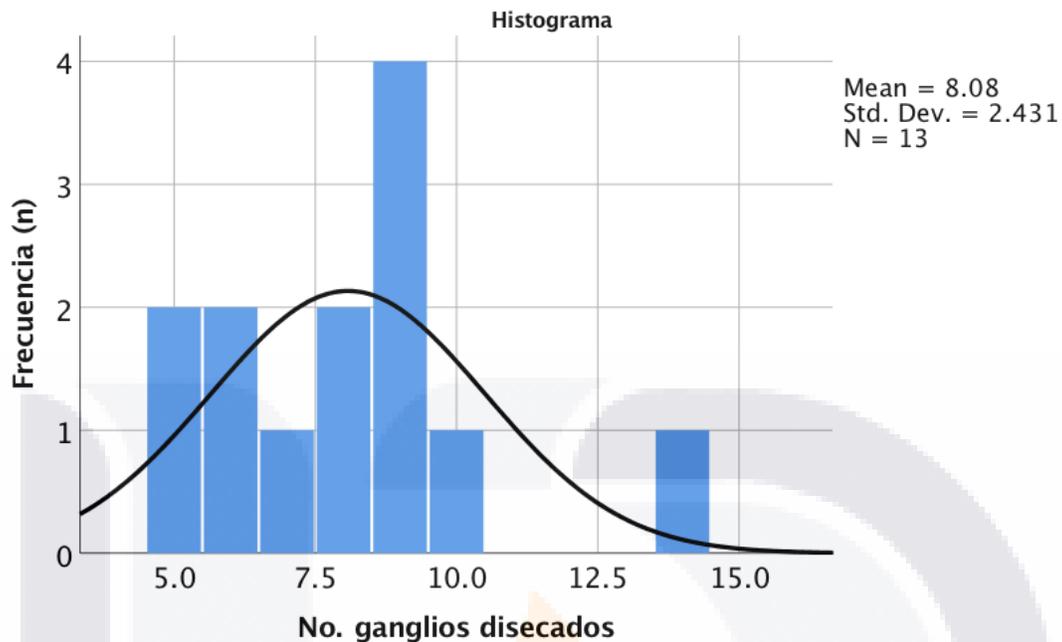


Figura 4 Distribución de las pacientes según el número de ganglios extraídos.

Tipo histológico

También, se evaluó el subtipo histológico del tumor en las pacientes con CaCu temprano, encontrando que el subtipo más común fue el epidermoide, que representó el 85.7% de los casos (n=12), seguido del adenocarcinoma con 7.1% (n=1) de los casos y otros con 7.1% de los casos (n=1; Figura 5).

Resultados de la inmuno-histoquímica

Se realizaron las inmunohistoquímicas anti- CK-AE1/AE3 para detectar la presencia de micrometástasis en las pacientes con CaCu temprano cuyo resultado histopatológico convencional fue negativo para metástasis. La tasa de positividad

fue 0%, el 100% de las muestras ganglionares analizadas fueron negativas para citoqueratinas (Figura 6).

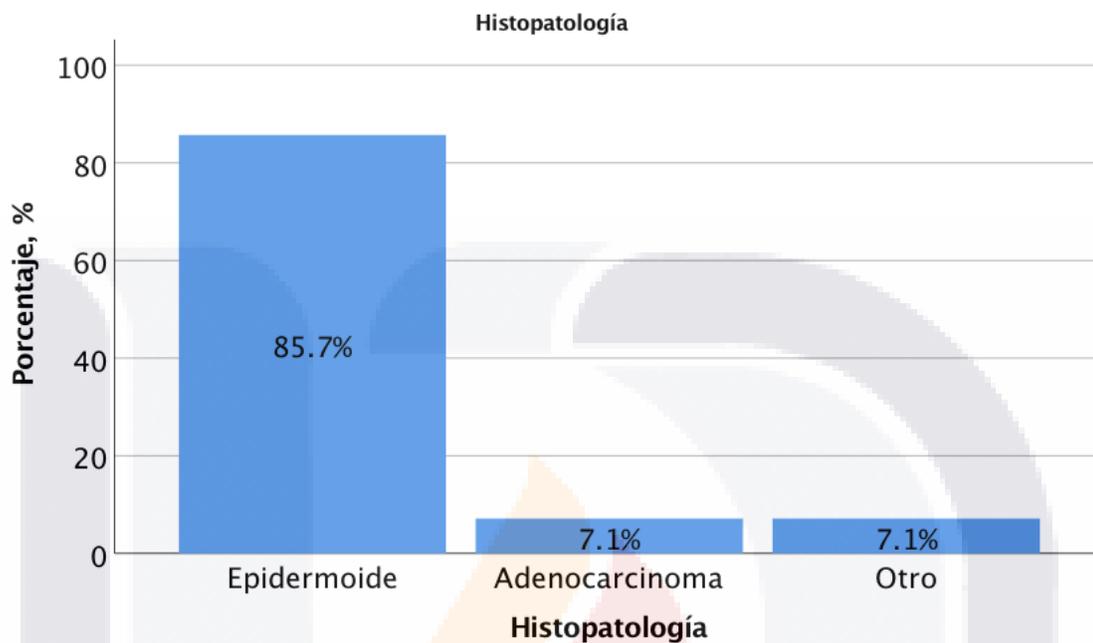


Figura 5 Subtipo histológico identificado en las pacientes con CaCu temprano.

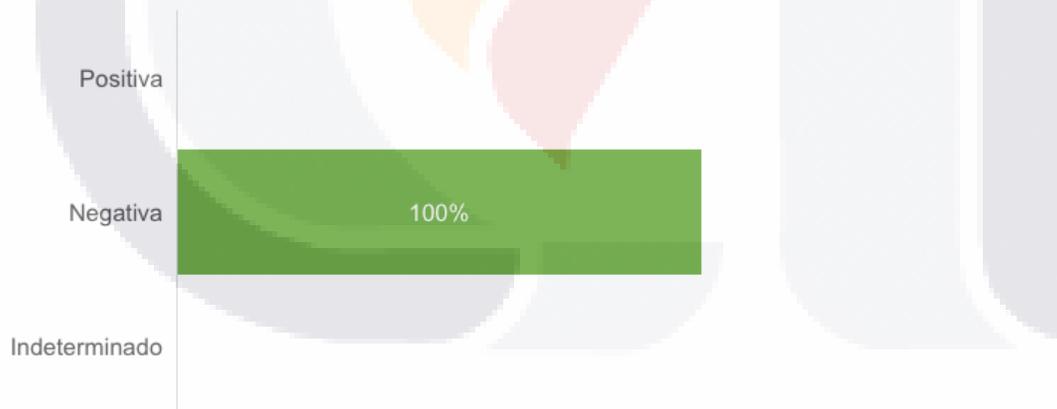


Figura 6 Resultado de las inmunohistoquímicas para citoqueratinas (en las pacientes con CaCu temprano).

En la Figura 7, se presentan imágenes del resultado de una inmunohistoquímica anti- CK-AE1/AE3 que fue negativa y un control positivo (Panel B).

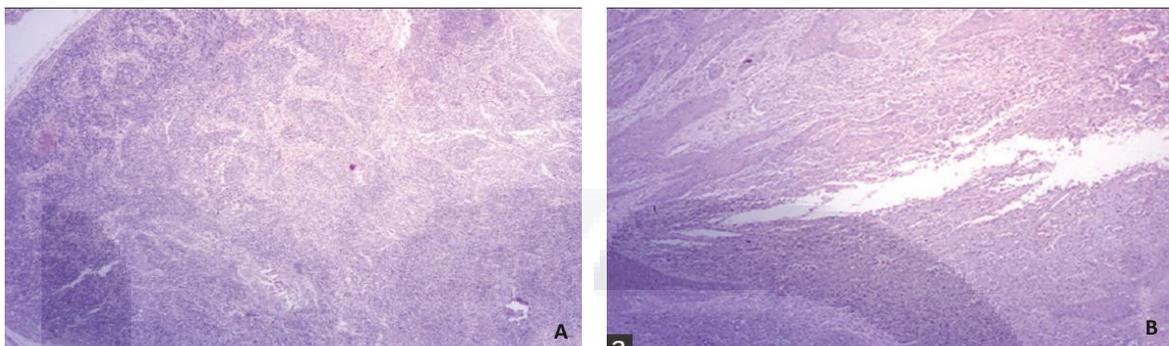


Figura 7 Inmunohistoquímica de nodos linfáticos resecados. Panel A. Nodo linfático sin evidencia de metástasis en la inmunohistoquímica de una de las pacientes. Panel B. Nodo linfático con evidencia de metástasis (color café) en la inmunohistoquímica (control positivo).

Tiempo de seguimiento y estado actual de las pacientes

Las pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 38 ± 20.6 meses, con un mínimo de 16 meses y un máximo de 74 meses. Al momento del último seguimiento, el 92.9%(n=13) de las pacientes vivían sin enfermedad y el 7.1% (n=1) vivían con enfermedad (Figura 8).

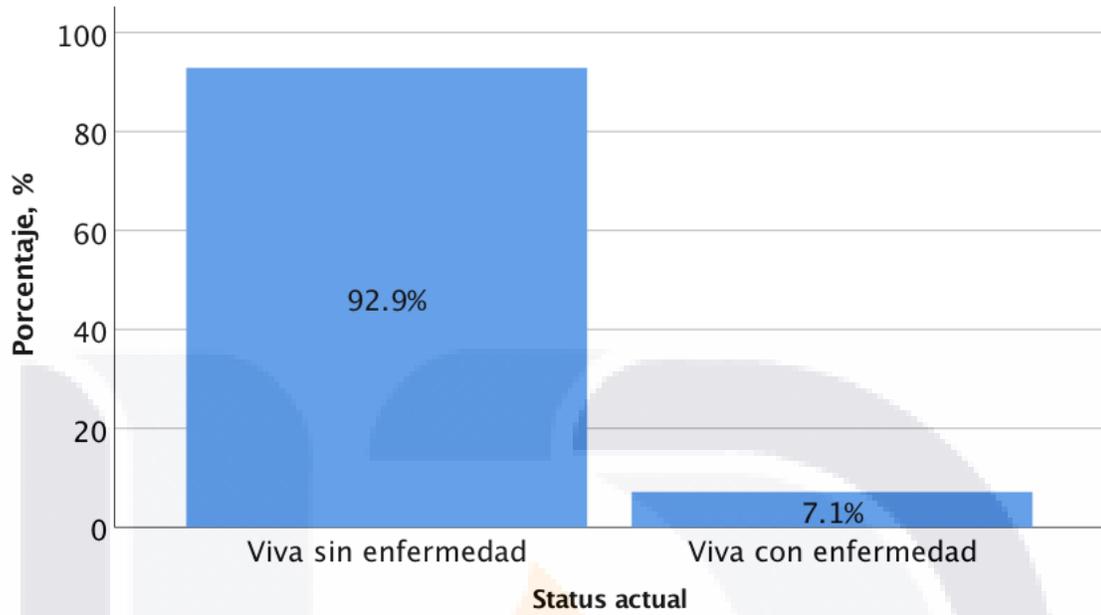


Figura 8 Estado vital al último seguimiento de las pacientes.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó la tasa de detección de metástasis ganglionares por inmuno-histoquímica en pacientes con cáncer cervicouterino temprano, estadios IA a IB1, que tuvieron un resultado histopatológico negativo para metástasis con tinción convencional de hematoxilina y eosina. A partir de los bloques de parafina se realizó una inmunohistoquímica para detectar citoqueratinas AE1/AE3 (CKAE1/AE3), las cuales son un marcador de células epiteliales metastásicas que pueden detectar metástasis de aún poco número de células.

Sin embargo, no se detectaron casos de micro-metástasis entre las 14 muestras de nódulos linfáticos evaluadas. Aunque, la inmuno-histoquímica tiene una alta sensibilidad y superior a la histología convencional para la detección de antígenos o marcadores de micrometástasis, no es una técnica 100% sensible dado que se realizan microcortes (3 um) en la muestra de tejido y podrían no detectarse en todos los casos micro-metástasis existentes.²² Así mismo, al realizarlos a partir de bloques de parafina, puede haber enmascaramiento de epítopes que aún con el uso de técnicas de desenmascaramiento de antígenos pudiesen impedir la detección de verdaderas metástasis en la muestra evaluada.²³

De hecho, en el presente estudio, a pesar de no haberse detectado micrometástasis por inmunohistoquímica, una paciente presentaba la enfermedad aún al momento de la última consulta (a 28 semanas de seguimiento) en comparación con pacientes que tenían menos meses de seguimiento, lo que podría significar que no había tenido respuesta al tratamiento o que no se detectaron micrometástasis a pesar del uso de la inmuno-histoquímica.

La detección de citoqueratinas fue seleccionada en el presente estudio dado que, estas han demostrado expresarse en células metastásicas de carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma de cáncer de cérvix (los dos subtipos histológicos más frecuentes en el presente estudio).¹⁸

Estudios previos como el realizado por Wang y cols. han reportado que el uso de inmuno-histoquímica mejora la tasa de detección de micrometástasis por histología convencional; no obstante, en el presente estudio no se detectó positividad para citoqueratinas por inmunohistoquímica, pero podría deberse a que el tamaño de muestra fue modesto. De hecho, se ha reportado que, la inmunohistoquímica incrementa un 20% la tasa de detección de micrometástasis en comparación con la histología convencional.²⁰

Lentz y cols. analizaron nodos linfáticos de 132 pacientes con CaCu en estadios tempranos por inmunohistoquímica para citoqueratinas AE-1, encontrando que, el 15% de las muestras fueron positivas para micrometástasis, una tasa similar a la que representan los casos de recurrencia, sugiriendo que los casos de recurrencia podría ser resultado de micrometástasis no detectadas por histología convencional.²⁴

Por su parte, Juretzka y cols. encontraron una tasa de detección de micrometástasis por inmunohistoquímica de 8.1% en nodos linfáticos negativos para metástasis por histología convencional. La mitad de estos pacientes con micrometástasis presentaron recurrencia. Lo que sugiere que la detección por inmunohistoquímica de micrometástasis en ganglios linfáticos pélvicos podría ser útil para identificar a las pacientes que necesitan quimiorradiación adyuvante.²⁵

La no detección de micrometástasis, también podría deberse a que no se identificó el ganglio centinela en la paciente que presentó recurrencia, ya que se ha demostrado que la tasa de detección cuando no se cuida la identificación correcta del ganglio centinela la tasa de detección de micrometástasis puede ser 0%, de acuerdo a lo reportado por Okamoto y colegas.²⁶

Sería ideal en el futuro implementar técnicas de detección más sensibles que la histología convencional e inmunohistoquímica, como la PCR en tiempo real (RT-PCR). Dado que, la RT-PCR incrementa la tasa de detección de micrometástasis un 42% de acuerdo con algunos estudios, se recomiendan estudios posteriores para determinar si es posible la detección de micrometástasis en pacientes con cáncer cérvicouterino temprano.²⁰

CONCLUSIONES

El subtipo histológico más común fue el epidermoide seguido del adenocarcinoma.

La tasa de detección de micrometástasis en nodos linfáticos negativos para cáncer por inmunohistoquímica fue de 0%.

Todas las pacientes sobrevivieron hasta el último seguimiento, el cual fue de 16-74 meses. Solamente una paciente tuvo recurrencia, aunque no fue posible detectar micrometástasis en su tejido linfático por inmunohistoquímica.

Dado que otras técnicas como la RT-PCR son más sensibles para la detección de micrometástasis, se recomienda su uso en futuros estudios para determinar si se puede mejorar la sensibilidad de detección de micrometástasis en cáncer cérvicouterino en etapas tempranas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de salud. Guía clínica, Cáncer Cervicouterino (CaCu). 2015. Disponible en: www.bibliotecaminsal.cl
2. OMS. World Cancer Report 2014. 2014. Disponible en: <http://publications.iarc.fr>
3. Secretaria de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013 - 2018. 2015. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud>
4. National Comprehensive Cancer Network .Cervical Cancer- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2013. Disponible en: <https://www.nccn.org>
5. Torres Lobatón A, Ávila Romero SA, Rico Olvera H, Caballero Moreno A, García Rodríguez F et al. Tratamiento de cáncer cervicouterino en estadios clínicos tempranos. *Gac Mex Oncol.* 2014. 13 (4); 59-66.
6. Sociedad Mexicana de Oncología. Primer consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. *Gac Mex Oncol.* 2014. 13 (4).
7. OMS. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd edition. 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
8. Chen Z, Huang K, Lu Z, et al. Risk model in stage IB1-IIIB cervical cancer with positive node after radical hysterectomy. *Onco Targets Ther.* 2016;9:3171-9.
9. Álvarez C, Castro Nessim E, Virginillo JM, Bruno G, González C, Vallejos J, Dieguez A. Actualización de la estadificación de cáncer de cuello uterino. *RAR.* 2013. 76 (2); 169-171
10. Ministerio de Salud de la Nación. Programa nacional de prevención de cáncer cérvico uterino. 2012. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar>
11. American Joint Committee on Cancer. 7th edition – Cervix Uteri Cancer Staging. 2012. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org>

12. Vargas-Hernández VM, Acosta-Altamirano G, Vargas-Aguilar VM, Moreno-Eutimiob MA, Rodríguez-Blaz AI. Imagenología en la estadificación y recurrencia del cáncer cervicouterino. *Gac Mex Oncol.* 2014;13(3):172–82.
13. Wu C, Lu L, Liu Y, Lu Y, Mi Y, Diao W. Evaluating MRI, CT, PET/CT in detection of lymph node status in cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016. 9(6):9917-9931
14. Ruan J, Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of PET/CT Detect Lymph Nodes Metastases of Cervical Cancer. *Open Med (Wars).* 2018;13:436-442.
15. Lindström AK, Hellberg D. Immunohistochemical LRIG3 expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell cervical cancer: association with expression of tumor markers, hormones, high-risk HPV-infection, smoking and patient outcome. *Eur J Histochem.* 2014. 58(2):2227.
16. Miller RT. Cytoketarín AE1/AE3. Disponible en: <http://propath.org/>
17. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for Diagnosis of Metastatic Carcinomas of Unknown Primary Site. *Cancers (Basel).* 2018;10(4):108.
18. Smedts F, Ramaekers F, Troyanovsky S, et al. Keratin expression in cervical cancer. *Am J Pathol.* 1992;141(2):497-511.
19. Lee H, Lee H, Cho YK. Cytokeratin 7 and cytokeratin 19 expression in high grade cervical intraepithelial neoplasm and squamous cell carcinoma and their possible association in cervical carcinogenesis. *Diagn Pathol.* 2017. 12(1):18.
20. Wang HY, Sun JM, Lu HF, Shi DR, Ou ZL et al. Micrometastases detected by cytokeratin 19 expression in sentinel lymph nodes of patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006. 16(2):643-8.
21. Baghla A, Choudhry S, Kataria A. Immunohistochemical Expression of Cytokeratin 5/6 in Gynaecological Tumors. *Int J Pathol.* 2012. 13: 2.
22. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, Frumovitz M. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):96-101.

23. Shi SR, Shi Y, Taylor CR. Antigen retrieval immunohistochemistry: review and future prospects in research and diagnosis over two decades. *J Histochem Cytochem.* 2011;59(1):13-32.
24. Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcuca CA. Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(6):1204-10.
25. Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol.* 2004; 93(1):107-11.
26. Okamoto S, Niikura H, Yoshinaga K, Nagase S, Takano T, Ito K, Yaegashi N. Detection of micrometastases in cervical cancer with a system that evaluates both sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(4):708-11.

