

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Valor de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el estadiaje del carcinoma de cérvix

Estudio de validación de la técnica

Egilea /Autor:

Jone Iraragorri Ayala

Zuzendaria / Director/a:

Jesús Hilario De la Rosa Fernández

© 2023, Jone Iraragorri Ayala

2023 ko apirilaren 18a / Leioa, 18 de abril de 2023

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Jesús Hilario De la Rosa, por su implicación y ayuda a lo largo de todo el trabajo. Y al resto del equipo de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario de Basurto, encargado de realizar las cirugías.

RESUMEN

Introducción: La importancia de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en pacientes con carcinoma de cérvix en estadios iniciales radica en su objetivo de disminuir la morbilidad que conlleva el estadiaje quirúrgico con la linfadenectomía (LND) y, al mismo tiempo, identificar aquellas pacientes con metástasis ganglionar con el objeto de aplicar un tratamiento correcto de acuerdo con su estadio.

Objetivos: Estudiar la tasa de detección y analizar el valor predictivo negativo (VPN) de la BSGC en las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadios iniciales que serán tratadas quirúrgicamente con un mapeo linfático intraoperatorio mediante inyección de verde de indocianina (ICG) como trazador y utilizando un equipo robótico (Da Vinci Xi), dotado de un sistema óptico adaptado para la reproducción de imágenes de fluorescencia (NIR).

Material y métodos: Estudio de cohortes prospectivo para validar la técnica de BSGC en pacientes con cáncer de cérvix en estadio inicial de cualquier tipo histológico y grado, que eran candidatas a cirugía, y que asistieron al Hospital Universitario (HU) de Basurto. Se llevó a cabo un proceso de mapeo linfático intraoperatorio mediante el uso del ICG como trazador y un sistema óptico NIR. El reclutamiento de las pacientes se realizó entre los años 2018 y 2020, en el que se incluyeron un total de 20 pacientes. A todas las pacientes se les realizó una LND pélvica, y a una de ellas, una LND paraaórtica asociada.

Resultados: 19 pacientes lograron un marcaje exitoso de al menos un ganglio centinela (GC), traducándose en una tasa de detección global del 95%. De las que marcaron, 3 pacientes (15%) tuvieron GC positivos constituyendo los verdaderos positivos; el resto, fueron negativos. No se hallaron falsos negativos. El VPN fue del 100%. No se hallaron complicaciones asociadas a la LND pélvica.

Conclusión: Se considera una técnica fiable y efectiva en la detección precisa de la enfermedad metastásica ganglionar, lo que permitiría un estadiaje adecuado y, por ende, un tratamiento correcto en pacientes con cáncer de cérvix en estadio inicial. Actualmente, ya está admitida esta técnica sin completar la LND para los estadios IA1 con invasión linfovascular y IA2. Para el resto de los estadios, son necesarios estudios prospectivos de mayor envergadura y tamaño muestral para poder implantar la técnica en el resto de los estadios iniciales de cáncer de cérvix.

PALABAS CLAVE: Biopsia selectiva de ganglio centinela. Cáncer de cérvix. Cirugía robótica. Robot Da Vinci Xi. Verde de Indocianina.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CÁNCER DE CÉRVIX	1
1.1.1. Epidemiología e incidencia	1
1.1.2. Factores de riesgo	1
1.1.3. Presentación clínica, prevención y diagnóstico	2
1.1.3.1. Valoración de la extensión locorregional con técnica no invasivas	2
1.1.4. Anatomía patológica	3
1.1.4.1. Grado histológico	4
1.1.5. Vías de diseminación	4
1.1.6. Estadificación quirúrgica de la FIGO (1988)	4
1.1.7. Linfadenectomía	5
1.1.8. Pronóstico	6
1.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA	6
1.2.1. Definición	6
1.2.2. Tipos de trazadores disponibles	7
1.2.3. Lugar de inyección del trazador	8
1.2.4. Localización de los ganglios centinela	8
1.2.5. Técnica	9
1.2.6. Anatomía patológica	9
1.2.7. Validación	9
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	10
3.1.1. Estrategias de búsqueda bibliográfica	10
3.1.2. Criterios de inclusión	12
3.1.3. Criterios de exclusión	12
3.1.4. Definiciones utilizadas	12
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	12
3.2.1. Muestra	13
3.2.2. Procedimiento	13

3.2.3. Variables a estudio.....	14
3.2.4. Recogida de datos	15
3.2.5. Análisis estadístico.....	15
3.2.6. Consideraciones éticas.....	15
3.2.7. Utilidad del estudio.....	16
3.2.8. Medios disponibles.....	16
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSIÓN	24
6. CONCLUSIÓN	33
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE CÉRVIX

1.1.1. Epidemiología e incidencia

El cáncer de cérvix es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial después del de mama, colon y pulmón. Las tasas de incidencia más altas se producen en América Central y del Sur, en el África Subsahariana y en el Sudeste Asiático (1,2,3). El cáncer de cuello uterino se diagnostica más frecuentemente en mujeres entre 35 y 44 años. La edad promedio del diagnóstico es de 50 años (4,5).

A nivel mundial, se estima que 604.127 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino en el año 2020. En todo el mundo, se calcula que 341.831 mujeres murieron de cáncer de cuello uterino en ese mismo año (3,5).

La tasa de supervivencia a los 5 años de todas las personas con cáncer de cuello uterino es del 66%. Las tasas de supervivencia dependen del estadio en el que se diagnostican. Cuando se detecta en un estadio temprano, la tasa de supervivencia a 5 años para las mujeres con cáncer invasivo es del 92%. Sin embargo, si el cáncer se ha diseminado hacia los tejidos o los órganos circundantes o los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años desciende al 58%. Si el cáncer se ha diseminado a una parte distante del cuerpo, la tasa de supervivencia a 5 años es del 18% (5).

1.1.2. Factores de riesgo

La infección crónica del VPH es la causa fundamental en más del 99% de los casos de cáncer de cérvix. Se consideran factores de riesgo todos aquéllos relacionados con la adquisición de dicha infección (1).

También se consideran factores de riesgo, la edad temprana de inicio de relaciones sexuales, la promiscuidad sexual o parejas de alto riesgo, la inmunosupresión, antecedentes de coinfección por ETS, uso de píldora anticonceptiva (porque habitualmente lleva asociado no usar método barrera), falta de adherencia al programa de cribado poblacional, tabaquismo (duplican el riesgo respecto a las no fumadoras), multiparidad y primer embarazo a una edad temprana y el tipo de infección por VPH, debido al potencial oncogénico de cada subtipo (1,3,6).

El uso continuado del preservativo reduce el riesgo de infección por VPH. Se ha descrito que, en las usuarias de DIU que son VPH positivas, se acelera el aclaramiento del virus, probablemente por una implementación de la inmunidad local provocada por el dispositivo (6).

1.1.3. Presentación clínica, prevención y diagnóstico

En los estadios iniciales la enfermedad es con frecuencia asintomática. Los síntomas más precoces incluyen sangrado genital anómalo (irregular/intermitente), sangrado tras relaciones sexuales (coitorragia) o durante el examen ginecológico y flujo maloliente que puede ser indicativo de vaginitis o cervicitis (1,6).

Los dos enfoques principales para el control del cáncer de cuello uterino a nivel poblacional incluyen la prevención del cáncer invasivo mediante la vacunación contra el VPH y la detección de lesiones precancerosas (2). En cuanto a la prevención primaria, la vacunación frente al VPH se considera la mejor estrategia. Actualmente se tiende a utilizar la vacuna nonavalente Gardasil 9 (1,2). Ésta debe estar dirigida a las mujeres antes del inicio de la actividad sexual, centrándose en niñas de 10 a 14 años estando incluida en el calendario vacunal (2). Mientras que la vacunación contra el VPH tiene como objetivo prevenir la neoplasia cervical mediante la prevención de la infección por VPH, el cribado tiene como objetivo detectar lesiones precancerosas cervicales prevalentes (2). En cuanto a la prevención secundaria, existe un programa de cribado que incluye la citología mediante la técnica de Papanicolau y la detección del VPH (1,2).

El examen pélvico y la biopsia o colposcopia son componentes obligatorios a realizar en el diagnóstico del cáncer de cérvix (6,7). Si la lesión es visible macroscópicamente, se llevará a cabo directamente la biopsia. Si la lesión no es visible macroscópicamente, es decir, se tiene una sospecha por la citología, se llevará a cabo una colposcopia; y de haber lesión, se realizará una biopsia; de lo contrario, si no hay lesión, un legrado endocervical. En algunas situaciones se precisa realizar una biopsia amplia (conización) para diferenciar entre micro y macroinvasión (6).

1.1.3.1. Valoración de la extensión locorregional con técnica no invasivas

En nuestro medio las pruebas de imagen más avanzadas que nos permiten un diagnóstico de extensión más preciso son la Tomografía Computarizada (TC), el cual ofrece información sobre el estadiaje resultando también de utilidad para la valoración de la

afectación ganglionar y/o metástasis orgánicas, y la Resonancia Magnética (RMN) que determina el tamaño del tumor, la invasión de tejidos adyacentes y la afectación ganglionar (1). La RMN es el mejor método de evaluación radiológica de tumores primarios mayores de 10 mm (2). Cabe mencionar que la administración de gadolinio intravenosa mejora la calidad de la imagen y la visualización de lesiones en la RMN pélvica oncológica, recomendándose su uso rutinario (8).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o PET-TC permite delimitar la extensión de la enfermedad y es de especial utilidad para la detección de una eventual afectación ganglionar (1). De hecho, para la detección de metástasis ganglionares mayores de 10 mm, la PET-TC es más precisa que la TC y la RMN, es decir, ha demostrado tener alta especificidad para la detección del estado ganglionar en pacientes (2,9).

Además, se debe considerar la realización de una biopsia en caso de sospecha de enfermedad extrauterina para confirmar o descartar enfermedad metastásica y para evitar un tratamiento inadecuado. La biopsia con Tru-cut es preferible a la biopsia por aspiración con aguja fina, ya que permite la evaluación histológica del tejido (7).

Las determinaciones analíticas tienen mayor utilidad cuando existe enfermedad avanzada ya sea localmente o a distancia (1). En cuanto a los marcadores tumorales, su utilidad es limitada. Parece que el SCC (el antígeno asociado a carcinomas de células escamosas) podría tener cierto papel en el seguimiento (10), ya que actúa como un marcador que predice la regresión o progresión del tumor. Este marcador tumoral debería ser especialmente útil para el seguimiento de pacientes (11). Por otro lado, el marcador CA 125 también puede predecir la progresión del tumor, y éste está más comúnmente elevado en el adenocarcinoma que en el tumor de células escamosas (11).

1.1.4. Anatomía patológica

Es esencial que todos los cánceres sean confirmados por examen microscópico (2). Histológicamente se diferencian dos tipos más frecuentes de carcinomas en el cuello uterino. El carcinoma escamoso constituye el subtipo histológico más frecuente (70-80%). El adenocarcinoma es el segundo subtipo histológico más frecuente (20-25%). Además, también existen histologías infrecuentes (<5%) como el adenosarcoma (1,6).

1.1.4.1. Grado histológico

El sistema de graduación más utilizado incluye tres grados: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado (grado 1, 2 y 3 respectivamente). Los tumores moderadamente diferenciados constituyen el 60% de todas las neoplasias escamosas (2,6).

Las pacientes con cáncer de cérvix deben estratificarse según la clasificación TNM. La clasificación TNM es el método para determinar el estado del tumor (T), el estado de los ganglios linfáticos (N) y el estado sistémico (M) (7). Dicha estratificación se incluye en la estadificación clínica (FIGO), que también debe documentarse (7).

1.1.5. Vías de diseminación

El carcinoma de cuello uterino se disemina por extensión directa al parametrio, la vagina, el útero y los órganos adyacentes, es decir, la vagina y el recto (2).

También se propaga a lo largo de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales como son el obturador, ilíaco externo, ilíaco interno, y de allí, a los ganglios ilíacos comunes y paraaórticos (2).

La metástasis a distancia en pulmones, hígado y esqueleto por vía hematogena es un fenómeno tardío (2).

1.1.6. Estadificación quirúrgica de la FIGO (1988) (2,7).

Estadio I: el carcinoma está estrictamente limitado al cuello uterino.

- IA: carcinoma invasivo que puede diagnosticarse sólo por microscopía, con una profundidad máxima de invasión ≤ 5 mm.
 - IA1: invasión estromal medida ≤ 3 mm de profundidad.
 - IA2: invasión estromal medida > 3 mm y ≤ 5 mm de profundidad.
- IB: carcinoma invasivo con invasión más profunda medida > 5 mm (mayor que en estadio IA); lesión limitada al cuello uterino con tamaño medido por el diámetro del tumor.
 - IB1: carcinoma invasivo > 5 mm de profundidad de invasión estromal y ≤ 2 cm en su mayor diámetro.
 - IB2: Carcinoma invasivo > 2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
 - IB3: Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión.

Estadio II: el carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.

- IIA: Compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial.
 - IIA1: Carcinoma invasivo ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
 - IIA2: Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión.
- IIB: Con compromiso parametrial, pero no hasta la pared pélvica.

Estadio III: El carcinoma afecta el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.

- IIIA: El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
- IIIB: Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que se sepa que se debe a otra causa).
- IIIC: Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos (incluidas las micrometástasis), independientemente del tamaño y la extensión del tumor (con anotaciones r y p).
 - IIIC1: Solo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos.
 - IIIC2: Metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos.

Estadio IV: El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado (probado por biopsia) la mucosa de la vejiga o el recto. Un edema ampolloso, como tal, no permite asignar un caso a la etapa IV.

- IVA: Propagación del crecimiento a los órganos pélvicos adyacentes.
- IVB: Propagación a órganos distantes.

1.1.7. Linfadenectomía

La linfadenectomía (LND) pélvica se llevará a cabo en los estadios IA1 con invasión linfovascular, IA2, IB1, IB2 y IIA1, a la cual es recomendable asociar la BSGC. En el caso de encontrar ganglios centinela positivos se procedería a realizar la LND paraaórtica (6,7). Si no se detecta el ganglio centinela (GC), se debe considerar el estudio intraoperatorio del resto de los ganglios linfáticos pélvicos (7).

En estadios IB3, IIA2 o superiores, es el estudio PET-TC el que permite el rastreo de cuerpo entero para estudiar la presencia de enfermedad ganglionar y enfermedad

metastásica. En el caso de no observarse afectación ganglionar en el estudio por imagen, se procederá a la LND paraaórtica. De lo contrario, no se realizará LND paraaórtica. Existe la posibilidad de añadir la exéresis de ganglios pélvicos voluminosos con intención de citorreducción (6).

Cabe mencionar que la LND, a pesar de que se haga en numerosas ocasiones, no está exenta de complicaciones como pueden ser las lesiones vasculares o las hemorragias, junto con las secuelas postoperatorias que se pueden ocasionar como la formación de linfoceles y linfedema, entre otras (12). Por ello, el intentar evitar dicho procedimiento, minimizaría el riesgo de las pacientes (12). Además, la extirpación de ganglios “sanos” puede influir negativamente en el sistema inmunitario (13).

1.1.8. Pronóstico

El riesgo de recidiva depende del estadio al diagnóstico (1,5). Aproximadamente el 30% de las pacientes con cáncer de cérvix sufrirá una recaída tras recibir un tratamiento óptimo. Hasta un 75% de las recidivas ocurren en los 3 años siguientes al diagnóstico. Su localización más frecuente es la pélvica y, a nivel ganglionar, la región paraaórtica (1,2).

Además, para las mujeres que presentan el cáncer en fase inicial (estadio IA1-IB1), el estado patológico de los ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos más importantes, y guía la terapia adyuvante postoperatoria, siendo de gran importancia a la hora de tomar decisiones de cara al tratamiento (14,15).

1.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

1.2.1. Definición

La técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se basa en el principio de que se puede identificar el primer grupo ganglionar que recibe el drenaje linfático de un tumor primario. Por lo tanto, si el drenaje linfático de un órgano o tumor es predecible, se detecta un ganglio centinela (GC), y éste resulta ser negativo para metástasis, el resto de los ganglios linfáticos de esa cadena también serán teóricamente negativos (16).

La técnica de la biopsia del ganglio centinela se utiliza habitualmente en los melanomas, y cáncer de mama, vulva y endometrio (16,17).

En los casos de mujeres en estadio temprano (estadio IA1-IIA1), la LND pélvica completa junto con la histerectomía radical o la traquelectomía radical sigue siendo el tratamiento

estándar. Sin embargo, la incidencia de metástasis ganglionares en este estadio oscila entre 15% y el 20%, lo que significa que entre el 80% y el 85% de las pacientes se someten a una LND pélvica innecesaria (14). Con el fin de reducir dicho número de pacientes sometidas a LND pélvica completa, y al mismo tiempo, disminuir las complicaciones de este procedimiento, adquiere utilidad el uso de la BSGC (14,17).

Por otro lado, la técnica de la BSGC tiene el potencial de guiar al cirujano/a hacia regiones ganglionares que no se diseccionan de forma rutinaria, y permite detectar metástasis ganglionares microscópicas y submicroscópicas mediante técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular (17).

Esta técnica se recomienda en estadios iniciales (IA1 con invasión linfovascular, IA2, IB1, IB2, IIA1). Sin embargo, actualmente únicamente está aprobada en los estadios IA1 con invasión linfovascular y IA2, siendo actualmente obligatorio realizar la LND pélvica en el resto de los estadios mencionados (6).

1.2.2. Tipos de trazadores disponibles

Antiguamente, se utilizaba la combinación de tecnecio-99m (^{99m}Tc) y colorante azul. El radiotrazador permite la obtención de imágenes preoperatorias con SPECT-TC, lo que ayuda a una rápida identificación de los GC a través de la detección intraoperatoria de la señal radioactiva (1). Su tasa de detección global oscila entre 70% y 100%; sin embargo, las tasas de detección bilateral son inferiores. Debido a su corta vida media, se le somete al paciente a una menor radiación, no estando exenta de ella (20).

El colorante azul se añade para visualizar la arquitectura linfática aferente y los GC durante la cirugía, en particular, los que se encuentran en la zona cercana al cuello uterino, donde la detección con el radiotrazador se ve dificultada (18). La combinación de ambas técnicas es superior a la del colorante o a la del radioisótopo por separado (20,19).

A pesar de los beneficios que se obtienen, se debe tener en cuenta que, al igual que otras técnicas, puede ocasionar complicaciones como reacciones alérgicas o shock vasomotor debido al colorante azul (21).

En la actualidad, el método más utilizado es la utilización del colorante verde de indocianina (ICG). El ICG se visualiza intraoperatoriamente con imágenes de fluorescencia en el infrarrojo cercano, proporcionando una navegación visual a tiempo real con una mejor penetración en el tejido que el colorante azul (18).

La tasa de detección global de ambas modalidades es alta y la diferencia entre ellas demostrada en diferentes estudios no resulta significativa (18). Sin embargo, se observa una diferencia significativa en la tasa de detección bilateral del 17% a favor de ICG (19). Aunque frecuentemente la comparación entre ambos no resulte significativa, en general, se observa una mejor tasa de detección bilateral de la ICG (18,19).

Se ha argumentado que, incluso en el caso de que las tasas de detección sean equivalentes, los resultados se orientan a favor de la utilización del ICG frente al ^{99m}Tc combinado con el colorante azul debido su perfil de seguridad, la reducción de la frecuencia de reacciones alérgicas del colorante azul, la evitación de radioactividad y la logística de la ICG, ya que ésta no requiere la inyección en un entorno controlado (18).

En cuanto a los falsos negativos, no se han registrado diferencias entre ICG y otros trazadores convencionales (20).

1.2.3. Lugar de inyección del trazador

En primer lugar, a través de una vía se inyecta 25 mg de ICG diluido con 20 ml de suero salina, por lo tanto, se utiliza 1,25 mg/ml de ICG (16, 22).

A continuación, tras la anestesia general e inmediatamente antes de colocar el manipulador uterino, se inyecta en el cuello uterino un total de 4 ml de ICG a las 3 y a las 9 horas (derecha e izquierda del cuello uterino), tanto superficialmente como en profundidad en el estroma cervical (16, 22).

A algunas pacientes también se les aplica una inyección superficial a las 6 y a las 12 horas de 0,5 ml cada una, dependiendo del tamaño y localización del tumor (16).

1.2.4. Localización de los ganglios centinela

Los ganglios centinela que captan contraste con mayor frecuencia son los de la región ilíaca externa, seguido generalmente de los obturadores y/o los de la bifurcación. Localizaciones menos frecuentes suelen ser la parametrial, la presacra y la zona paraaórtica baja (14, 20, 21).

1.2.5. Técnica

El proceso comienza, como se ha mencionado anteriormente, con la inyección del trazador, tanto por vía venosa como por inyección en el tejido del cuello del útero a las 3 y 9 horas (16, 22).

En el caso de que se identifiquen ganglios linfáticos agrandados o clínicamente sospechosos antes de la operación, éstos son extirpados por el cirujano/a antes de la LND, independientemente de su estado centinela, y se envían a ser analizados por anatomía patológica (14, 16).

A continuación, mediante la laparoscopia clásica o asistida por robot se evalúa el peritoneo con luz infrarroja cercana y con la ayuda del sistema de visión de fluorescencia que excita el ICG, permitiendo la identificación de los canales linfáticos y los ganglios centinela (14, 16).

Una vez identificados los ganglios centinela, se extirpan y se envían a anatomía patológica (14). Cuando el GC es negativo, es decir, está libre de células metastásicas, no se aplica ningún tratamiento adyuvante (14).

Por el contrario, si se identifica actividad metastásica en el GC, se procederá al tratamiento con radioquimioterapia en lugar de la histerectomía radical, y se le realizará una LND paraaórtica (6).

1.2.6. Anatomía patológica

A nivel intraoperatorio, los GC se someten a la biopsia por congelación (22). Asimismo, se realiza el estudio por inmunohistoquímica para la detección de las eventuales micrometástasis de los GC (20, 22). La micrometástasis se define como tamaño tumoral que mide entre 0,2 mm y 2 mm de diámetro (14, 16, 17).

En diferido, tanto lo GC como los ganglios extraídos por la LND se estudiarán mediante cortes en parafina (20, 22).

1.2.7. Validación

El mapeo del GC con ICG en cáncer de cuello uterino parece ser factible y tiene alta tasa de detección. Puede ser posible realizar la BSGC sólo en el cáncer de cuello uterino en fase inicial cuando el tumor es inferior a 4 cm y no se sospecha de metástasis en los

ganglios linfáticos en el examen de imágenes (estadios iniciales: IA1 con invasión linfovascular, IA2, IB1, IB2, IIA1) (22).

2. OBJETIVOS

El beneficio principal de la BSGC en las pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales (IA1 con invasión linfovascular, IA2, IB1, IB2, IIA1) consiste en intentar reducir la morbilidad del estadiaje quirúrgico con la LND pélvica completa en las pacientes que realmente no la requieren, y, al mismo tiempo, identificar a las pacientes que se van a beneficiar de la terapia adyuvante (RT/BT/QT).

El objetivo principal de estudio consiste en estudiar la tasa de detección y analizar el valor predictivo negativo (VPN) de la BSGC en las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadios iniciales (IA1 con invasión linfovascular, IA2, IB1, IB2, IIA1) que serán tratadas quirúrgicamente con un mapeo linfático intraoperatorio mediante inyección ICG como trazador y utilizando un equipo robótico con robot “Da Vinci Xi” dotado de un sistema óptico adaptado para la reproducción de imágenes de fluorescencia (NIR), dentro de un estudio de cohortes prospectivo para la validación de dicha técnica.

Secundariamente, se contemplan los siguientes objetivos:

- Determinar la sensibilidad y la especificidad.
- Analizar las tasas de detección de GC en cada hemipelvis.
- Topografiar las localizaciones de GC en el cáncer de cérvix.
- Analizar la incidencia de micrometástasis en GC.
- Describir fallos de detección y complicaciones del procedimiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1.1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Para la elaboración de este estudio, se ha realizado una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane y UpToDate. El objetivo es buscar los artículos actuales relevantes sobre el tema.

Además, se ha recurrido a guías de práctica clínica españolas como la de la “Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)”, y la de la “Sociedad Española de Ginecología

y Obstetricia (SEGO)” donde se describe de una manera clara el manejo actual del cáncer de cérvix.

Así mismo, se ha acudido a páginas webs de organizaciones como la de la “Sociedad Americana del Cáncer”, la “National Comprehensive Cancer Network (NCCN)” o “Global Cancer Observatory (GLOBOCAL)”, éste último perteneciente a la OMS, para la obtención de datos estadísticos actuales acerca del cáncer de cérvix.

En cuanto a libros, entre otros, se ha hecho uso del titulado “Obstetricia y Ginecología” de *Nieto Diaz A* para recoger cierta información.

Para la realización de la búsqueda de artículos se definieron los siguientes términos MESH: “Uterine Cervical Neoplasms”, “Sentinel Lymph Node Biopsy”, “Lymphatic metastasis”, “Indocyanine Green”. Una vez definidos, se llevaron a cabo varias combinaciones con dichos términos utilizando el operador booleano “AND”.

Como búsqueda principal, se introdujeron los términos “Uterine Cervical Neoplasms” (Mesh) AND “Sentinel Lymph Node Biopsy” (Mesh). A continuación, se realizaron búsquedas más específicas utilizando términos como “Technetium Tc 99m Sulfur Colloid” o “Indocyanine Green”, “Coloring Agents” para buscar artículos más concretos sobre el colorante usado; o “Sensitivity and Specificity” y “Predictive Value of Test” para comparar los resultados de la técnica en otros estudios ya realizados.

Dicha búsqueda se llevó a cabo principalmente en PubMed, debido a su amplia accesibilidad. Tras realizar la búsqueda se hallaron 493 resultados, de los cuales mediante el filtro de “free full text” se llegó a 126 artículos.

De este total de artículos, se fueron seleccionando aquéllos que tenían mayor impacto, especialmente los de Q1, y que se habían publicado en revistas como “Gynecology Oncology”, “International Journal of Gynecology & Obstetrics”, “International Journal of Gynecological Cancer” o “Journal of Clinical Oncology”.

En cuanto al idioma, se seleccionaron aquellos en idioma inglés o castellano. El rango de años de los artículos publicados fue amplio debido a que el número de publicaciones no era muy extenso, comenzando por el año 2000 hasta la actualidad.

Se optó preferentemente por estudios prospectivos aleatorizados, fundamentalmente revisiones y metaanálisis. Aun así, debido al interés del tema que trataban, también se

seleccionaron algunos estudios retrospectivos o no aleatorizados. Cabe mencionar que, dentro de dichos estudios, se incluyen amplios estudios como SENTICOL.

3.1.2. Criterios de inclusión

- Artículos publicados en los últimos 23 años.
- Estudios que utilicen ICG.
- Estudios que usen otros trazadores a modo de comparación.
- Estudios en los que la técnica utilizada sea la cirugía laparoscópica o robótica.

3.1.3. Criterios de exclusión

- Artículos que sólo se centren en la terapia adyuvante.
- Artículos que sólo incluyan tumores de alto riesgo.
- Artículos que realicen abordaje laparotómico.

3.1.4. Definiciones utilizadas

La tasa de detección global se ha calculado dividiendo el número de pacientes que han marcado al menos un GC por la técnica de BSGC, entre el total de las pacientes que han sido sometidas a la técnica.

Se han definido los falsos negativos como los casos en los que aparece algún ganglio linfático positivo tras realizar la LND cuando el GC fue negativo.

Por su parte, el VPN consiste en la proporción de pacientes que, tras dar negativo en la BSGC, posteriormente no tuvieron afectación linfática en el resto de la LND.

La especificidad se ha descrito como la probabilidad de que una paciente que no tenga enfermedad metastásica resulte negativa en el análisis del GC.

Y, por último, la sensibilidad se ha definido como la proporción de pacientes con enfermedad metastásica ganglionar, que dio positivo en el análisis del GC, es decir, el número de verdaderos positivos.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio a realizar consiste en un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyen todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en el HU de Basurto de Bilbao. Abarca todas las pacientes candidatas a cirugía laparoscópica asistida por robot,

incluyéndose todo tipo histológico, y no limitándose por antecedentes ni edad. El rango de años en los que se han recogido los datos del estudio oscila entre los años 2018 y 2020.

Para el tratamiento quirúrgico de las pacientes, se llevará a cabo un proceso de mapeo linfático intraoperatorio mediante el uso del ICG como trazador, y se utilizará un equipo robótico (Da Vinci Xi) con un sistema óptico adaptado para la reproducción de imágenes de fluorescencia (NIR).

El equipo de profesionales especializados en cirugía ginecológica oncológica del HU de Basurto está compuesto por tres profesionales con más de una década de experiencia en este tipo de intervenciones.

3.2.1. Muestra

Se realizó un reclutamiento de pacientes que acudieron al HU de Basurto entre los años 2018 y 2020 que habían sido diagnosticadas de cáncer de cérvix confirmado mediante la biopsia y, que, a su vez, eran candidatas para el tratamiento quirúrgico primario. A continuación, se les ofreció la participación en el estudio, y las que aceptaron, firmaron el consentimiento informado y participaron en dicho estudio.

3.2.1.1. Criterios de exclusión

- Contraindicación para tratamiento quirúrgico.
- Estadios no iniciales (a partir de IIA2).

3.2.2. Procedimiento

Inicialmente, todas las pacientes fueron sometidas a anestesia y se les realizó el neumoperitoneo. Seguidamente, se les inyectó 1 ml de ICG diluido (25 mg de ICG en 20 ml de suero salino = 1,25 mg/ml) en cérvix a las 3 h y otro ml a las 9 h. Pasados 15-20 minutos, mediante el uso de la cámara NIR a través de las ondas infrarrojas del robot Da Vinci Xi, se procedió a buscar los primeros ganglios marcados con el colorante ICG en cada hemipelvis, es decir, los ganglios centinela los cuales fueron extirpados. A continuación, dicho ganglios centinela se remitieron al servicio de Anatomía Patológica para su análisis intraoperatorio. Asimismo, también fueron enviados de manera intraoperatoria el resto de los ganglios linfáticos de cada hemipelvis. En caso de que alguno de estos ganglios fuera informado como positivo, a continuación, se realizó una LND paraaórtica de estadiaje, y no una histerectomía radical.

El análisis de Anatomía Patológica intraoperatoria, en el momento que se llevó a cabo el estudio, no se llevaba a cabo intraoperatoriamente la ultraestadificación con inmunohistoquímica, sino que se realizaba en diferido como se ha descrito. Sin embargo, actualmente, dicho procedimiento se hace intraoperatoriamente en los ganglios centinela.

Como se ha mencionado, en este estudio, el procedimiento quirúrgico se realizó de manera robótica con la utilización del robot Da Vinci Xi, realizando también de forma mínimamente invasiva la histerectomía radical. Sin embargo, es importante destacar que actualmente, ante publicación del estudio LACC, se recomienda el uso de la laparotomía para la realización de las histerectomías radicales en mujeres con el cáncer en estadio temprano, por la menor tasas de recidiva y mayor supervivencia global, a pesar de que el procedimiento de la BSGC se pueda seguir realizando de manera robótica.

3.2.3. Variables a estudio

Las diferentes variables que se recogieron en el estudio fueron las siguientes:

Datos personales: filiación, número de historia clínica y fecha de nacimiento.

Antecedentes personales: edad, enfermedades previas, alergias, cáncer previo, intervenciones quirúrgicas, tratamiento quimioterápico, radioterápico u hormonal previo, hábitos tóxicos, embarazos, estado menopáusico y antecedentes obstétricos.

Exploración: peso, altura e IMC.

Intervención quirúrgica:

1. Detección del GC: GC pélvico (derecho/ izquierdo) sí/no, tiempo de detección, número y localización, con/sin disección e inyección adicional de trazador sí/no
2. LND pélvica: sí/no, tiempo, complicaciones
3. Histerectomía y doble anexectomía: sí/no, tiempo, complicaciones
4. Otros procedimientos quirúrgicos: sí/no, tiempo, complicaciones
5. Transfusiones intraoperatorias: sí/no
6. Conversión: sí/no

Ingreso: día de ingreso, día de alta, días totales de ingreso, complicaciones postoperatorias, nutrición parenteral, transfusiones postoperatorias, variación hematocrito, reintervención sí/no.

Estudio patológico:

1. Tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral, afectación linfovascular sí/no, afectación extrauterina sí/no
2. Ganglios pélvicos derechos / izquierdos: número, afectación si/no, coincidencia con GC, localización
3. Micrometástasis en GC si/no
4. Estadificación pT FIGO

Tratamientos adyuvantes: quimioterapia (QT), radioterapia externa (RTE), braquiterapia (BT), hormonoterapia (HT).

Seguimiento: recidiva sí/no, fallecimiento sí/no.

3.2.4. Recogida de datos

Los datos requeridos para el estudio fueron recogidos por el cirujano/a responsable el día de la intervención en el cuaderno de recogida de datos, y posteriormente, clasificados en la base de datos Excel por diferentes participantes del estudio.

3.2.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico del estudio fue realizado por la Unidad de Investigación de HU de Basurto. Para el análisis de los objetivos principales se utilizaron los programas Stata v14.2 e IDM SPSS v23; y para algunos objetivos secundarios y para el estudio descriptivo de la muestra, se hizo uso de R commander. Cada paciente sirvió como su propio control, confrontando en la misma paciente los resultados de los ganglios centinela con los obtenidos de los ganglios no centinela obtenidos por la LND.

3.2.6. Consideraciones éticas

Todas las pacientes que participaron en el estudio fueron sometidas al tratamiento quirúrgico habitual (histerectomía radical), acorde con el estadio en el que estaban; o al tratamiento no quirúrgico, en el caso de una paciente por presentar enfermedad metastásica. Como riesgo adicional, se podría valorar la posibilidad de alergia al colorante ICG, a pesar de que se encuentre aprobado por la Agencia Española del Medicamento.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HU de Basurto contando con la autorización de la Dirección Médica del centro implicado

en el proyecto. Adicionalmente, cabe mencionar que sigue los principios éticos para las investigaciones médica en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki.

En cuanto a la confidencialidad del estudio, se aseguró los datos personales de las pacientes de acuerdo con la Ley orgánica de protección de datos de características personales 15/1999.

3.2.7. Utilidad del estudio

Si se demuestra que la técnica de la BSGC es factible y consigue reflejar con exactitud el estado ganglionar de la paciente, se podría evitar la realización de la LND de estadificación en las pacientes en estadios iniciales. De esta forma, el tiempo quirúrgico se reduciría considerablemente, ya que la LND dura al menos 3 horas e implica una gran complejidad, así como la morbilidad que conlleva dicho procedimiento y las posibles complicaciones intraoperatorias graves.

Además, mediante la detección de micrometástasis en los GC será posible diagnosticar a pacientes que con las técnicas habituales pasarían desapercibidas, y por consiguiente estarían infraestadiadas e infratratadas. De esta forma, aquellas pacientes con tamaño tumoral pequeño (< 2 mm) podrán ser diagnosticadas y beneficiarse del tratamiento adecuado para su estadio.

3.2.8. Medios disponibles

Se contó con un equipo multidisciplinar especializado en las diferentes áreas que abarcan el cáncer de cérvix (cuidado, diagnóstico, tratamiento) complementándose con los servicios de Ginecología, Radiología, Oncología Médica, Anatomía Patológica y Quirófanos del HU de Basurto, tanto las personas que lo formaban como el material requerido.

Además, para la realización práctica del procedimiento de la técnica, se dispuso de un robot Da Vinci Xi de última generación.

4. RESULTADOS

Para la realización de este estudio se reclutaron, entre los años 2018 y 2020, un total de 20 casos de pacientes del HU de Basurto con cáncer de cérvix en estadio inicial (IA1 con

invasión linfocelular, IA2, IB1, IB2, IIA1) que iban a ser sometidas a cirugía (histerectomía total / radical).

La edad media de las pacientes fue 50,5 años (rango: 35-72), por lo que ocho pacientes (40%) estaban menopáusicas. El índice de masa corporal (IMC) medio fue 21,5 (rango: 17,26-39,33).

Como antecedentes personales, el 65% presentaban alguna enfermedad previa, entre las que, debido al estilo de vida occidental, edad y sexo, las más frecuentes fueron hipercolesterolemia, obesidad, HTA y osteoporosis. Ninguna de ellas guarda una clara relación con el cáncer de cérvix. Sin embargo, no hubo pacientes con cáncer previo, y, por consiguiente, ninguna había sido sometida a tratamientos de quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.

En cuanto a los hábitos tóxicos, casi la mitad de las pacientes (45%) eran o habían sido fumadoras, siendo un dato relevante, ya que el tabaquismo es un factor de riesgo para este tipo de cáncer. Trece de las pacientes habían tenido algún hijo durante su vida; de las cuales el 30% (6/20) tenían un hijo, el 20% (4/20) dos hijos, el 10% (2/20) tres hijos y el 5% (1/20) cinco hijos (rango: 0-5).

Teniendo en cuenta que la infección crónica por el VPH es la causa fundamental de la gran mayoría de las pacientes con cáncer de cérvix, de las 20 pacientes que participaron en el estudio 18 mujeres fueron positivas a la infección por VPH de distintos genotipos. El resultado de las otras dos pacientes no fue significativo, ya que, en el caso de una de ellas, la prueba no fue concluyente, por lo que no podemos afirmar que el resultado fuese negativo; y en el caso de la segunda, no hay datos para comprobar la positividad, ya que provenía de otro hospital con el diagnóstico asignado. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Resultados microbiológicos obtenidos en las pacientes con respecto al VPH. La infección de VPH puede ser causada por los diferentes genotipos causantes de la enfermedad.

	Pacientes (n = 18) *
VPH positivo	18 (100%)
VPH negativo	0

*El número de las pacientes del que se parte es de n=18, ya que el resultado de las otras dos pacientes no es significativo.

Se realizó la técnica de BSGC a todas ellas, realizando LND pélvica bilateral a las 20 pacientes (100%).

El 15% (3/20) de las mujeres mostraron afectación metastásica en los ganglios linfáticos centinelas, y no el resto de los ganglios linfáticos de la pélvica. En la **Tabla 2** se muestran los factores de riesgo de metástasis ganglionar.

Tabla 2. Análisis de los factores de riesgo de metástasis linfática. Se incluyen los tres casos que tuvieron afectación metastásica ganglionar, y la relación con las características de la pieza quirúrgica obtenida en la LND pélvica.

	<u>Caso 1</u>	<u>Caso 2</u>	<u>Caso 3</u>
Tamaño tumoral	29 mm	8 mm	42 mm
Afectación linfovascular	Sí	Sí	Sí
Afectación extrauterina	No	No	No
Grado histológico	3	2	2
FIGO	IIIC1	IIIC1	IIIC2

Se puede comprobar que todas las pacientes que padecieron afectación metastásica a nivel ganglionar tenían a su vez afectación linfovascular, y el 100% partían de un grado histológico igual o superior a 2 y FIGO IIIC.

Tras la realización de la LND pélvica bilateral se extrajeron un total de 18,10 ganglios pélvicos de media (rango: 8-28). En la LND de la hemipelvis derecha se extrajo una media de 8,8 ganglios (rango: 3-16); y en el caso de la hemipelvis izquierda se extrajo una media de 9,3 ganglios (rango: 5-16).

En cuanto al marcaje de los GC, de las 20 pacientes que conformaron la muestra, 19 pacientes lograron un marcaje de GC como mínimo en una de las dos hemipelvis, dando como resultado una tasa de detección global de la técnica del 95%.

Del total de mujeres, 15 tuvieron marcaje en ambas hemipelvis derivando en una tasa de detección bilateral del 82,92%; en el lado derecho, se consiguieron marcar GC en 17 pacientes, siendo la tasa de detección en hemipelvis derecha del 85%; mientras que, en lado izquierdo, en 18 pacientes se marcó algún GC, siendo la tasa de detección de la hemipelvis izquierda del 90%.

Se mapearon un total de 62 GC. El número medio de GC totales marcados por paciente fue 3,1 (rango: 0-4) ganglios; por su parte, en el lado izquierdo fue de 1,65 (rango: 0-4) ganglios y en el lado derecho de 1,45 (rango: 0-4) ganglios.

En la **Tabla 3** se describen los resultados obtenidos en la BSGC.

Tabla 3: Resultados obtenidos en la BSGC

Número medio de GC pélvicos marcados por paciente *	3,1 (rango: 0-4)
Número medio de GC pélvicos izquierdos marcados por paciente *	1,65 (rango: 0-4)
Número medio de GC pélvicos derechos marcados por paciente *	1,45 (rango: 0-4)
Total de detección de GC pélvicos	
· Global	95% (19/20)
· Izquierda	90% (18/20)
· Derecha	85% (17/20)
Número de pacientes con metástasis linfática	15% (3/20)
Número medio de ganglios pélvicos disecados en total en cada paciente	18,10
Número medio de ganglios pélvicos disecados en la hemipelvis izquierda	9,3 (rango: 5-16)
Número de ganglio pélvicos disecados en la hemipelvis derecha	8,8 (rango: 3-16)

**El número medio de GC pélvicos marcados por paciente está basado en las pacientes que obtuvieron marcaje exitoso en la técnica (N=19), siendo la muestra global de 20 pacientes (N=20), número sobre la cual están calculados el resto de los datos.*

En la **Figura 1** y en la **Tabla 4** queda descrita la topografía de los GC disecados por los cirujanos/as que fueron marcados con el ICG en el área pélvica. Se observa que la gran mayoría de los GC pélvicos se hallaron en la cadena iliaca externa, encontrándose el 83,33% (15/18) en el lado derecho y el 68,43% (13/19) en el lado izquierdo. El segundo lugar en frecuencia fue el espacio obturador y los ganglios iliacos primitivos, dónde juntando ambas hemipevis (derecha e izquierda), se halló un total de 4 ganglios por localización.

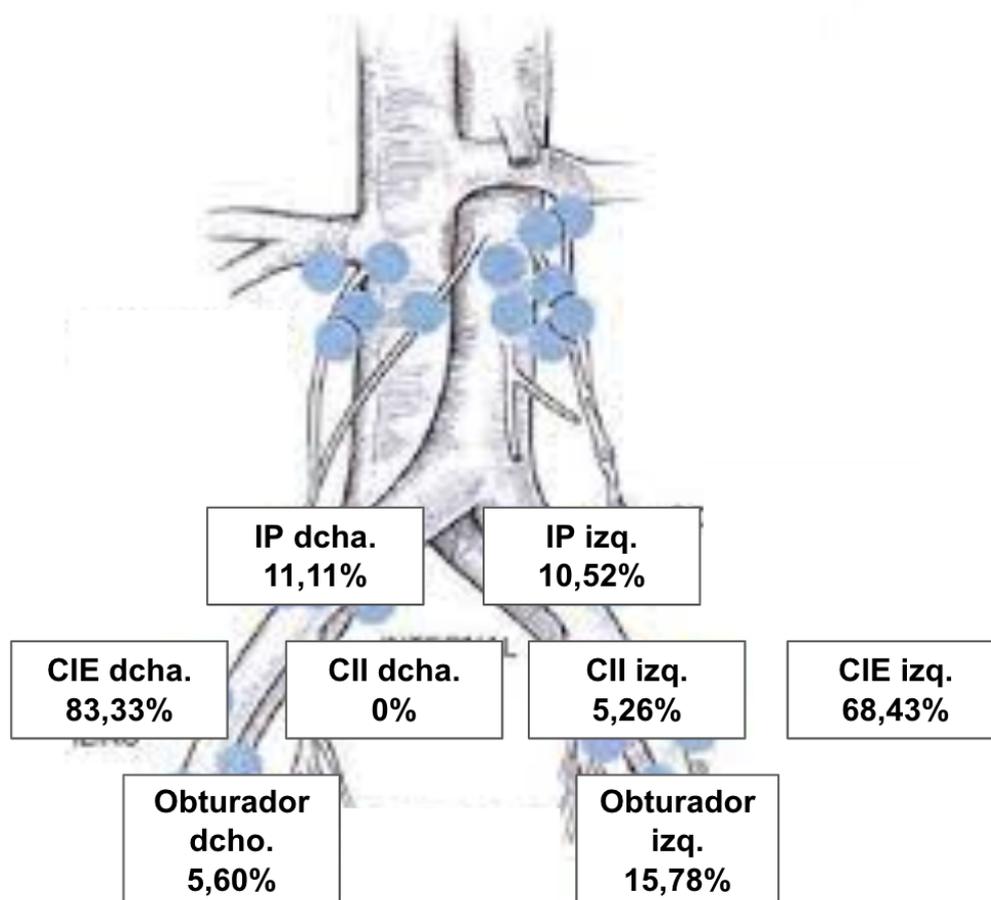


Figura 1. Localización anatómica de los GC encontrados. Representación gráfica de la localización y frecuencia de los GC marcados exitosamente. Los porcentajes hacen referencia al total de GC por hemipelvis.

Tabla 4. Localización anatómica de los GC encontrados. La "n" corresponde al número de GC que fueron extraídos en cada hemipelvis (izquierda/ derecha) tras el marcaje.

Localización GC pélvico	Derecha (GC n = 18)	Izquierda (GC n = 19)	GC pélvicos mapeados TOTAL (GC n=37)
Cadena iliaca externa	15 (83,33%)	13 (68,43%)	28 (75,68%)
Obturador	1 (5,6%)	3 (15,78%)	4 (10,81%)
Cadena ilíaca primitiva	2 (11,11%)	2 (10,52%)	4 (10,81%)
Cadena ilíaca interna	0 (0%)	1 (5,26%)	1 (2,7%)

De las 19 pacientes que mapearon al menos un GC, hubo tres (15%: 3/19) que tuvieron GC positivos (las tres en hemipelvis izquierda), ya que en el examen histopatológico se encontraron células tumorales.

Por un lado, dos (caso 1 y caso 2) de las tres mujeres que resultaron tener GC positivo, una de ellas padecía un carcinoma escamoso, y la otra un adenocarcinoma. A ambas dos se les realizó la histerectomía radical. Como se ha visto anteriormente tenían afectación linfovascular, pero ninguna afectación extrauterina.

En ambos casos, el tamaño global de la lesión metastásica que se halló fue entre 2-4 mm, lo cual adquiere la categoría de micrometástasis. Esto cobra gran importancia, ya que este tamaño tan ínfimo no es posible diagnosticarlo con las técnicas diagnósticas clásicas, y en este caso, de no haberse realizado la BSGC y el ultraestadiaje asociado, ambas pacientes hubieran sido infradiagnosticadas, y por consecuencia, infratratadas. De esta forma, se ha logrado obtener el modo de encontrar enfermedad micrometastásica en las pacientes y poder tratarlas adecuadamente por medio de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT).

En el estudio, ambas pacientes fueron tratadas mediante QT y RTE + BT (braquiterapia), además del tratamiento quirúrgico que habían recibido previamente. Esta situación debe ser evitada, debido a que las complicaciones postoperatorias y morbilidad tras el doble tratamiento (cirugía + QT/RT) aumentan razonablemente. En estos dos casos, el tipo de tratamiento inadecuado que se realizó fue debido a la falta de disponibilidad del estudio anatomopatológico de ultraestadificación intraoperatoria de los ganglios centinela. A

partir de este momento, se ha conseguido que se pueda realizar dicha técnica en nuestro hospital.

Por ello, el objetivo de la BSGC, como se ha descrito hasta el momento, consiste en evitar la LND pélvica en pacientes que no tienen afectación metastásica ganglionar, pero también es imprescindible para un correcto estadiaje y, por consiguiente, para prevenir el doble tratamiento en pacientes que tienen los ganglios afectados, obviando en ellas el tratamiento quirúrgico, y sometiénolas así únicamente a RTE/BT y QT.

Además, mediante el ultraestadiaje también es posible detectar tumores de tamaño $< 0,2$ mm, lo que se denomina “células aisladas”, que en el caso de cáncer de cérvix y endometrio no adquiere tal importancia porque no se les somete a las pacientes a tratamiento, pero en el cáncer de vulva sí.

En el caso de la tercera mujer (caso 3) con ganglios positivos se halló enfermedad macrometastásica (> 2 mm) en el GC. El tumor era un adenocarcinoma que superaba los 4 cm. No se le llevó a cabo la histerectomía radical debido a que tenía metástasis a nivel de ganglio pélvico. Se realizó LND paraaórtica y también tuvo ganglio metastásico a este nivel, por lo que al final resultó ser un estadio IIIC2. En esta ocasión, el tratamiento consistió también en QT + RTE.

Teniendo en cuenta todos los casos que conforman la muestra, el VPN de la técnica fue del 100%, ya que no se halló ningún falso negativo. Ésto se traduce en que todas las mujeres en las que no se encontró enfermedad mediante la BSGC, tampoco tuvieron afectación en el resto de los ganglios extirpados en la LND completa. Por su parte, la sensibilidad y la especificidad también fue del 100%.

A la única mujer que no obtuvo marcaje en ninguna de las hemipelvis, se le realizó la LND completa acompañada de la histerectomía radical. Se trataba de un adenocarcinoma de 25 mm de tamaño, grado 2, estadio FIGO IB2 y sin afectación linfovascular ni extrauterina. A esta paciente se le extirparon 20 ganglios, en los cuales no se encontraron células malignas.

La BSGC está indicada en los tumores en estadios iniciales. Sin embargo, los resultados obtenidos en la anatomía patológica fueron más dispares, ya que la muestra de este estudio abarcaba más estadios. En la **Tabla 5** se muestran los resultados obtenidos en la anatomía patológica de la pieza extraída.

Tabla 5. Características histopatológicas y estadiaje postquirúrgico de los tumores. El diagnóstico AP de los estadios IIC no fue intraoperatorio, sino en diferido.

Estirpe tumoral	
Carcinoma escamoso	12 (60%)
Adenocarcinoma	8 (40%)
Grado histológico	
G1	1 (5%)
G2	13 (65%)
G3	6 (30%)
Tamaño tumoral	
< / = 10 mm	10 (50%)
11 - 20 mm	3 (15%)
21 - 30 mm	4 (20%)
> 30 mm	3 (15%)
Estadio pT FIGO 2018	
IA1	1 (5%)
IA2	1 (5%)
IB1	10 (50%)
IB2	4 (20%)
IB3	1 (5%)
IIC1	2 (10%)
IIC2	1 (5%)

El tiempo medio de hospitalización fue de 5,3 días (rango: 3-11). De las 20 pacientes únicamente un caso tuvo complicaciones postoperatorias que consistieron en disnea, hipertensión y retenciones urinarias, no guardando relación con la LND. Esta paciente había sido sometida a histerectomía y LND, y no se le hallaron ganglios positivos.

Ninguna de las pacientes necesitó nutrición parenteral ni transfusiones sanguíneas, ya que el número de variación de **hematocrito** pre y postoperatorio fue del 5,14 (rango: 0,2 - 11,9). Tampoco se desarrolló ningún tipo de reacción adversa a ICG.

Durante el seguimiento de las pacientes no se detectó ninguna recidiva ni ningún fallecimiento.

5. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio era determinar la tasa de detección y el valor predictivo negativo (VPN) en las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadios iniciales (IA1 con invasión linfovascular, IA2, IB1, IB2 y IIA1) que fueron tratadas quirúrgicamente con un mapeo linfático intraoperatorio mediante inyección ICG como trazador y utilizando un equipo robótico con robot “Da Vinci Xi” dotado de un sistema óptico adaptado para la reproducción de imagen de fluorescencia (NIR).

En este estudio, se puede asegurar que el resultado fue preciso en el 100% de los casos que tuvieron GC negativos para enfermedad metastásica. Esto se ve reflejado en el VPN, que fue del 100%, ya que todas las pacientes que obtuvieron un resultado negativo en la detección del GC no tuvieron enfermedad metastásica en el análisis anatomopatológico de toda la pieza quirúrgica extraída LND pélvica completa; es decir, no se encontró ningún falso negativo. Esto demuestra que no hay diferencia entre el estadiaje quirúrgico realizado por medio de la técnica de BSGC y la LND. A su vez, el VPP fue también del 100%, ya que tampoco se encontraron falsos positivos, así como la especificidad y la sensibilidad.

Teniendo en cuenta el total de las pacientes que conforman la muestra, independientemente del estadio en el que se encontraban (IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1), la tasa de detección global fue del 95% (19/20).

A lo largo de los últimos años, diferentes estudios han realizado un análisis similar con el fin de poder validar la técnica de la BSGC en las pacientes con tumores en estadios iniciales (quirúrgicos). En la actualidad, a diferencia del cáncer de endometrio, esta técnica únicamente está aprobada en estadios IA1 con invasión linfovascular y IA2, como lo indica la guía SEGO (6); incluso ciertos grupos con experiencia, también la llevan a cabo en los estadios IB1.

Como anteriormente se ha presentado, existen diferentes tipos de trazadores. En este estudio, el procedimiento se ha llevado a cabo con ICG, pero los primeros estudios principalmente se realizaron con mezclas de colorantes azules y Tc99m, con el fin de validar la técnica y comprobar la superioridad entre los trazadores.

En el estudio llevado a cabo por Malur et al. en el que participaron 50 pacientes con cáncer de cérvix en estadio I, II y IV, la tasa de detección global fue del 78%, la cual varió dependiendo del trazador: 55,5% con colorante azul, 76,2% con albúmina radiomarcada y 90% con ambos trazadores combinados. Lo mismo ocurrió con VPN, que fue del 75% con colorante azul, 100% con albúmina radiomarcada y del 100% con ambas combinadas (13).

Además, se observó una tasa de falsos negativos total del 16,6% y una sensibilidad del 83%. En este caso, cuatro de las once pacientes cuyos ganglios no captaron, tenían metástasis en ganglios pélvicos y una de ellas también en ganglios paraaórticos. Dicho hecho podría estar explicado por el tamaño de los cuatro ganglios pélvicos, siendo aproximadamente de 3 cm, pudiendo haber perturbado el flujo linfático aferente (13).

Resultados similares se obtuvieron en el estudio llevado a cabo por Plante et al. en el que también se llevó a cabo la BSGC con diferentes tipos de trazadores en mujeres en estadios iniciales. En este caso, la tasa de detección global fue del 87%. En aquellas pacientes a las que únicamente se le inyectó colorante azul fue del 79%. Sin embargo, a las que se les administró la combinación de colorante azul junto con un coloide radiomarcado fue del 93% (21).

En dicho estudio tan solo se apreciaron 3 falsos negativos de 368 pacientes que conformaban la muestra, siendo la tasa de falsos negativos del 1%. En el primer caso, no estaba claro si el ganglio no centinela estaba en el mismo lado que el GC o en el otro; en el segundo caso, cuatro ganglios centinelas resultaron negativos, pero cuatro pequeños ganglios parametriales extirpados en bloque resultaron tener micrometástasis; y en el tercero, el GC falsamente negativa se encontró en la sección congelada y no en la patología final (21).

Del mismo modo, Rob et al. localizaron un ganglio centinela en el 83% de los pacientes utilizando únicamente colorante azul, mientras que con la combinación de colorante azul y un coloide radiomarcado la tasa de detección aumentó al 94% (23).

Esta comparación entre marcadores se recoge también en un metaanálisis realizado por la AGO (Asociación Alemana de Ginecólogos Oncólogos) en la que se incluyen varios estudios de los mencionados (entre otros el de Amalur et al. y Rob et al. (13,23)) constituyendo la muestra un total de 831 pacientes. La tasa de detección global fue del 90%, la cual varía entre los estudios, ya que en los estudios en los que únicamente se utilizó colorante azul fue del 84%, sin embargo, en otros estudios en los que se utilizó la combinación de radiocoloide y colorante azul fue del 96%, apoyando lo anteriormente mencionado (12).

Asimismo, se mostró una tasa de falsos negativos del 8%, siendo la sensibilidad del 92%. Además, el VPN fue de 97% lo cual indica que, si el GC era negativo, el resto de los ganglios también era negativos para la enfermedad (12).

En otro estudio llevado a cabo por Silvia et al. en el que participaron 56 pacientes con estadio FIGO IA2, IB1, IB2 y IIA, de las 56 pacientes que participaron, 52 captaron algún GC y 4 no, por lo que la tasa de detección fue del 92,8% utilizando fitato marcado con Tc 99 (20).

En este caso, la tasa de falsos negativos fue del 5,7%. En dos casos, las pacientes presentaban una intensa infiltración parametrial unilateral y el GC se identificó únicamente en la cuenca contralateral. Los ganglios linfáticos metastásicos se encontraban en la misma cuenca de la afectación parametrial, lo que sugiere que los parametrios bloqueaban el drenaje linfático de la cuenca. En el otro caso, se detectaron 2 GC en la zona ilíaca común izquierda y paraaórtica baja, y posteriormente se hallaron 2 ganglios linfáticos metastásicos en la región ilíaca externa derecha (20).

Cormier et al. analizaron una base de datos mantenida prospectivamente de todas las pacientes que se sometieron a un procedimiento de BSGC seguida de LND pélvica bilateral completa con estadios FIGO de IA1 y afectación linfovascular a IIA desde marzo del 2003 hasta septiembre de 2010. Se incluyeron 122 pacientes. La tasa de detección global fue de 93% y el VPN del 96,8%. La sensibilidad fue del 87,5% y se detectaron 3 falsos negativos, es decir, 12,5% (24).

Un amplio e importante estudio de validación multicéntrico realizado por Altgassen et al. halló una sensibilidad del 77% y sólo 42% mapearon bilateralmente. Es probable que estos resultados representen un efecto de curva de aprendizaje, ya que se trataba de un

estudio pionero que empezó a reclutar pacientes en el año 1998. A su vez, también pueden reflejar la falta de uniformidad en cuanto al método de cartografía utilizado (27).

Sin embargo, en un reciente estudio SENTICOL llevado a cabo en 7 centros diferentes de Francia con un total de 139 pacientes, que incluía pacientes en estadios FIGO entre IA1 y IB1, la tasa de detección global fue del 95% utilizándose el colorante azul junto con Tec 99 y tasa de detección bilateral del 76,5%. De los 136 que marcaron algún GC, 23 pacientes tuvieron ganglios positivos, y 2 pacientes que aparentemente no tenían metástasis ganglionar, resultaron tener ganglios positivos en la LND pélvica realizada posteriormente, constituyendo los falsos negativos. Por tanto, la sensibilidad fue del 92% y el VPN del 98,2% (23,28).

Actualmente, el trazador más utilizado generalmente por su mayor tasa de detección es el ICG (19). En el estudio retrospectivo llevado a cabo por Salve et al. se incluyeron 188 pacientes en estadios iniciales que se sometieron a un mapeo linfático y una BSGC seguida de LND pélvica completa como parte de tratamiento primario durante su enfermedad durante el periodo comprendido entre los años 1997 y 2015. La tasa de detección global con ICG fue del 89%, con Tc 99 o colorante azul por separado del 84% y en conjunto del 93%, pero no se hallaron diferencias significativas entre trazadores en la tasa de detección (14).

En dicho estudio se encontró un falso negativo en una paciente que en la biopsia tuvo detección bilateral detectándose un total de siete GC. La sensibilidad fue del 96,4% (95% CI 79.8% – 99.8%) y el VPN del 99,3% (95% CI 95.6% – 100.0%). Además, se describe que no hubo diferencias en la tasa de detección en función de conización previa, IMC, tamaño del tumor o tipo de abordaje quirúrgico. La alta sensibilidad y el alto VPN mostrado lleva a reafirmar el beneficio del cambio de la práctica de LND pélvica completa a sólo mapeo linfático y BSGC en las mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio inicial (14).

En otro estudio retrospectivo llevado a cabo por Beavis et al. se siguieron 30 mujeres a las que se les realizó un mapeo de GC con ICG durante el tratamiento quirúrgico primario en estadio inicial mediante histerectomía radical asistida por robot o cirugía para preservar la fertilidad. La tasa de detección global fue del 100% y la tasa de detección específica del lado del 93,3% (16).

Resultados parecidos se obtuvieron en el estudio retrospectivo por Kim et al. en el que se recogieron datos de 103 pacientes a las que se les trató quirúrgicamente y fueron sometidas a la BSGC desde 2015 hasta 2017 en el Asan Medical Center en la que la tasa de detección también fue del 100% (22).

La sensibilidad total fue del 76,92% (95% CI 57.95–88.97%) y los falsos positivos de 23,08%, pero cuando se cogieron únicamente a las pacientes cuyo tumor era menor de 2 cm, y en las que tanto la PET/TC con 18F FDG como la RM mostraban negatividad ganglionar, la sensibilidad, especificidad y VPN fueron del 100% (95% CI 20.65–100%) (22).

Del total de 12.900 pacientes que conformaban la muestra, se detectaron 9 falsos negativos, las cuales se vieron influenciados por factores como el tamaño del tumor mayor de 4 cm (OR: 8,125; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,831-36,049; P = 0,0059), invasión linfovascular (OR: 8,674, 95% CI 1,675-44,911; P=0,01) e invasión microscópica (OR 16,001, 95% CI 3,398- 75,35; P = 0,0005) para lo que se realizó un estudio de regresión logística univariable (22).

Un reciente estudio retrospectivo europeo ha realizado un análisis similar. En dicho estudio Imboden et al. evaluaron a pacientes sometidas a mapeo de GC por cáncer de cuello uterino utilizando ICG (n = 22) frente a 99Tc con colorante azul (n = 36). Los autores informaron que las tasas de detección bilateral fueron significativamente mejores con ICG (95,5% frente a 61%, p < 0,005). También se mostró una tendencia no significativa hacia mejores tasas de detección bilateral en tumores mayores de 2 cm (25).

Por lo tanto, teniendo en cuenta los primeros artículos en los que los trazadores utilizados era el colorante azul y el coloide radiomarcado, se observa que la combinación de la técnica de la linfogammagrafía y el colorante azul es superior al colorante solo, aumentando así la tasa de detección (13,21,23).

Asimismo, se puede considerar que el ICG, siendo el trazador más utilizado actualmente, es superior a la combinación usada anteriormente, tanto en la tasa de detección como en el VPN, observando así menor discordancia en los resultados.

Además, siendo cierto que las cifras no son extremadamente superiores a las vistas respecto a la combinación de radiocoloide y colorante azul, el uso de ICG tiene ventajas como la sencillez y rapidez de su uso, la ausencia de radiación sobre el paciente, y a su vez, la minimización de complicaciones.

En cuanto a la topografía, en nuestro estudio se observó que las zonas ganglionares que captan con más frecuencia son los ilíacos externos (derechos: 83,33% / izquierdos: 68,43%) seguidos de los obturadores (izquierdo: 15,78% / derecho: 5,60%), ilíacos primitivos (izquierda: 10,52% / derecha: 11,11%) e ilíacos internos (izquierdo: 5,26% / derecho: 0%).

La mayoría de los estudios coinciden en que los GC más frecuentemente captados fueron los de la región ilíaca externa, seguido generalmente de los obturadores y/o los de la bifurcación. (14, 20, 21, 24, 26). A su vez, las localizaciones menos frecuentes fueron parametrial, presacra y la zona paraaórtica baja (26).

Cabe mencionar, que, en el caso de un estudio, los GC que se identificaron con mayor frecuencia fueron en la región hipogástrica (40,3%), seguida de la obturatriz (26,0%), ilíaca externa (20,8%), ilíaca común (6,5%), paraaórtica (5,2%) y parametrial (1,3%) (16). Variaciones parecidas se hallaron en otro estudio en el que, por ejemplo, se encontró que en el ganglio linfático más frecuente fue el obturador (54,36%) (22).

Por otro lado, se detectó enfermedad metastásica ganglionar en el 15% de las pacientes, afectando a 3 de las 19 pacientes que marcaron algún GC en el estudio. Este hecho cobra gran importancia, ya que conlleva un tratamiento de quimioradioterapia en lugar de realizar el tratamiento habitual, la histerectomía radical (21).

En el caso del estudio llevado a cabo por Malur et al. diez de las pacientes (10/50), es decir, el 20% obtuvieron resultado de metástasis en el ganglio. Este dato tan elevado se ve reflejado en que el 50% de las pacientes con metástasis ganglionar se hallaban en un estadio FIGO IV. Sin embargo, las pacientes en estadio FIGO I constituían únicamente el 15,6%; y las que estaban en estadio FIGO II el 25%. Cabe mencionar, que en dichos estudios no se utilizaron métodos de biología molecular para la detección del GC (13).

En el estudio llevado por Plante et al. se encontró metástasis ganglionar en 12 pacientes (12/70) (17%). Todas ellas tenían carcinoma escamoso. Siete tenían una lesión en estadio IB1 y cinco en estadio IB2. Por tanto, como se ha mencionado anteriormente, al hallar enfermedad metastásica en los ganglios, se descarta la opción de la histerectomía radical, y el tratamiento se basa en radioquimioterapia. Sin embargo, puede ocurrir, como en este caso, que se descubra que los ganglios estaban afectados, una vez realizada la cirugía, en el análisis de Anatomía Patológica realizado posteriormente, por lo que estas pacientes, son sometidas inadecuadamente a cirugía a pesar de tener ganglios positivos (21).

Resultados parecidos se encontraron en el metaanálisis llevado a cabo por la AGO en el que se encontró que la tasa global de enfermedad metastásica ganglionar fue del 21% (12); y en el estudio retrospectivo de Salve et al. en el que el 19% tuvieron ganglios positivos (14).

El estudio de Silvia et al. refuerza una vez más la utilidad del BSGC. Se confirmaron metástasis ganglionar en 17 pacientes de las 56 que se incluían en la muestra (32%). En 10 de estas pacientes, sólo los ganglios centinelas presentaban metástasis. Además de los 98 ganglios centinela que resultaron negativos con hematoxilina y eosina, después de someterlos a un análisis inmunohistoquímico de citoqueratina, cinco (5,1%) de los 98 resultaron tener micrometástasis (20).

Cornier et al. documentaron enfermedad metastásica ganglionar en 25 de 122 pacientes (20,5%), excluyendo un fallo en el mapeo, 21 de los 24 pacientes tenían GC positivo (24).

Por último, en un estudio retrospectivo se identificaron ganglios positivos en cinco mujeres, constituyendo estas el 16,6%, cuyas exploraciones PET/TC preoperatorias fueron negativas para sospechar afectación ganglionar (16).

Como se puede apreciar, el porcentaje de pacientes afectadas de metástasis en los ganglios según los diversos estudios se mantiene en unos valores similares. La existencia o no de afectación ganglionar metastásica adquiere gran relevancia, ya que como se ha mencionado anteriormente, varía mucho el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad en las pacientes con cáncer en fase inicial (estadio IA1-IB1) (14,15).

Además, también es importante destacar que, como cualquier otra intervención, esta práctica no está exenta de complicaciones o de fallos, los cuales son objetivo de cambio y mejora en los próximos años.

Plante et al. describieron en su estudio realizado con colorante azul y radiocoloide, que una paciente desarrolló una reacción alérgica la cual consistía en tres manchas azules en el abdomen que desaparecieron en pocas horas. Otra paciente sufrió un shock vasomotor pocos minutos después de la inyección del colorante azul (21).

Dichas reacciones adversas se debieron a los trazadores que se utilizaron en la práctica, por lo que, por esta razón y debido a la posibilidad de mejorar las tasas de detección, la ICG ofrece mayores ventajas con respecto a la técnica tradicional de cartografía con radiocoloide/tinte azul. Entre las ventajas prácticas, cabe citar que se evita la exposición

a la radiación tanto de los pacientes como del personal, y que se necesita menos personal, puesto que no precisa personal de radiología. Además, el colorante ICG se inyecta en cérvix mientras el paciente está anestesiado, lo que evita la dolorosa administración del radiocoloide en el preoperatorio. Por último, el coste de la técnica de tinción con ICG es significativamente inferior al de la técnica combinada, ya que no se requiere tiempo de inyección adicional ni linfocintigrafía (18, 19, 21, 29).

En cuanto a la técnica, existen ciertas limitaciones en la detección que se han ido apreciando en diferentes estudios.

Por un lado, el tamaño del tumor juega un papel importante, ya que la tasa de detección, así como el VPN o la sensibilidad, se puede ver afectadas (13, 15, 16, 22, 26). Este fenómeno se da debido a que los tumores grandes producen una cantidad tan voluminosa de células tumorales, que a contrario de lo que se podría pensar, impiden u obstaculizan la captación.

En el metaanálisis llevado a cabo por Rob L. et al. se aprecian grandes diferencias a la hora de comparar el tamaño del tumor. En el caso de los tumores < 2 cm la tasa de detección global es del 95,4%, la sensibilidad es del 100% y el VPN es del 100%. Sin embargo, en el caso de los tumores > 2 cm la tasa de detección disminuye al 80,1%, la sensibilidad al 89,3% y el VPN al 94,9%. Estas cifras apoyan que la BSGC es útil para los tumores < 2 cm; sin embargo, es necesario mejorar la técnica para poder incluir los tumores > 2 cm (26).

Este análisis se reafirma en otra revisión realizada por Tax C. et al. en la que se incluyen 47 estudios con una muestra de un total de 4130 pacientes. Se observó una tasa de detección bilateral de 87% en los tumores < 2 cm y 83% en los < 4 cm. De esta manera, se apreció que es posible conseguir una tasa de detección aceptable con una tasa baja de falsos negativos cuando se utiliza una técnica de doble trazador en paciente con cáncer de cuello uterino en estadio temprano con tumor primario < 4 cm. La sensibilidad estimada fue del 99,6% y el VPN del 99,9% cuando se cumplieron los siguientes hallazgos: detección bilateral de GLC, ausencia de ganglios linfáticos sospechosos en las imágenes preoperatorias o durante la cirugía, y un diámetro del tumor primario de < 4 cm. Sin embargo, tumores con tamaños superiores no obtuvieron resultados tan favorables (15).

En el estudio retrospectivo de Beavis et al. se describió que las tasas de detección en tumores mayores de 2 cm fueron subóptimas, especialmente, en los casos en los que se había utilizado como trazador el radiocoloide/azul, siendo las tasas de detección global en los tumores de mayor tamaño del 80,1% con unas tasas de detección específicas de cada lado sólo del 58,8% (16).

Resultados similares sobre la influencia del tamaño tumoral se observan en el estudio retrospectivo ejecutado por Kim J-H et al. En este caso, la sensibilidad fue del 76,92% (95% CI 57.95 - 88.97%), la tasa de falsos negativos fue del 23,08% y el VPN del 92,41% (95% CI 84.40 - 96.47%). Sin embargo, para los tumores menores de 2 cm la sensibilidad fue del 100% (95% CI 20.65 - 100%), la especificidad fue del 100% (95% CI 94.42 - 100%) y el VPN también fue del 100% (5% CI 94.42 - 100%) (22).

Al igual que con el tamaño tumoral, también es importante tener en cuenta el tamaño de los ganglios.

Plante et al. muestra en su estudio que la tasa de detección global fue del 87%. Sin embargo, en los pacientes con ganglios comprometidos macroscópicamente en la laparoscopia, descendió al 56% (9/16 lados) ($p = 0,8$) (21).

Esta dificultad para la captación de los ganglios macroscópicos puede deberse a la obstrucción de los vasos linfáticos por grandes conglomerados de células tumorales, impidiendo así la migración del colorante/tecnecio inyectado o a la obstrucción a nivel de la cápsula del ganglio linfático por émbolos de células tumorales, impidiendo de nuevo que el colorante/tecnecio penetre en el ganglio (21).

Cornier et al. observaron un caso parecido en el que un paciente presentaba ganglios bilaterales macroscópicamente agrandados, los cuales no captaron, pero no se contabilizó como falso negativo, ya que se consideró un mapeo fallido (24).

Con todos los datos vistos hasta ahora, se puede deducir que la técnica de BSGC tiene gran valor y utilidad en el manejo de las pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales (quirúrgicos). No cabe duda de que es imprescindible conocer la afectación ganglionar, ya que juega un papel definitorio a la hora de elegir el tratamiento a seguir; tanto si son positivos, para poder aplicar un tratamiento adecuado al estadio de las pacientes, como si son negativos, para evitar someterlas a linfadenectomías pélvicas innecesarias que pueden conllevar en ellas mayores riesgos que beneficios.

Además, a lo largo de los diferentes estudios se ha observado que la BSGC tiene altas tasas de detección, lo que facilita poder marcar los máximos ganglios posibles, y obtener pocos falsos negativos, lo cual aporta gran fiabilidad a la técnica. Además, no sólo es capaz de evitar cirugías innecesarias, sino que también es posible encontrar enfermedad microscópica en los ganglios, la cual, con el uso de las pruebas clásicamente utilizadas, no podría ser posible, y de esta manera se infradiagnosticaría, persistiendo en las pacientes la enfermedad con capacidad de reproducción.

Importantes grupos de investigación están comenzando a usar esta técnica y corporaciones como la NCCN, la ESGO y la SEGO la incluyen en sus guías prácticas.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha incluido la BSGC como una opción en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino en estadios iniciales, pero también ha advertido de que una hemipelvis no mapeada debe someterse a una LND lateral específica completa (30).

La ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) ha informado en sus guías que la identificación del ganglio centinela y su ultraestadificación es muy recomendable en pacientes en estadios iniciales, ya que aumenta la precisión de estadificación, es decir, la identificación de micrometástasis (7).

A su vez, la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) todavía solo ha aprobado su uso en los estadios IA1 con afectación linfovascular, y estadios IA2. Sin embargo, en el caso de estadios IB1 y IIA1, se podría realizar la BSGC para la valoración de micrometástasis, pero asociando en todos los casos una LND pélvica completa (6).

6. CONCLUSIÓN

Como se ha podido observar a lo largo de todo el estudio, la afectación ganglionar en el cáncer de cérvix juega un papel muy relevante por su valor pronóstico. Sin embargo, dicha afectación no es frecuente en las pacientes en estadios iniciales (IA1 con invasión linfovascular, IA2, IB1, IB2, IIA1).

Por ello, habiendo observado las dificultades que presentan los exámenes preoperatorios para conseguir un buen estadiaje, es importante valerse de una técnica capaz de identificar con exactitud aquellas pacientes con afectación metastásica a nivel ganglionar, ya sea macroscópica o incluso microscópica, para poder obtener un estadiaje correcto y ofrecerles un tratamiento de acuerdo con el estadio de su enfermedad, sin cometer el fallo

de ser infratratadas. Al mismo tiempo, se consigue descartar de una manera fiable enfermedad metastásica ganglionar en aquellas pacientes que están libre de ella, sin ser necesario someterlas a un procedimiento más agresivo como la LND pélvica, junto con la comorbilidad y complicaciones que pueden afectarles.

Apoyándonos en los resultados obtenidos en el nuestro estudio y en la literatura identificada hasta la fecha, se aconseja la implementación estándar de la BSGC como herramienta de estadiaje en las pacientes con cáncer de cérvix en estadio inicial. Actualmente la SEGO, así como otras sociedades europeas y extraeuropeas, admiten la realización la BSGC de forma aislada en los estadios IA1 con invasión linfovascular y IA2.

El marcador que se está utilizando para llevar a cabo la técnica es el ICG, por las ventajas que presenta en comparación con otros marcadores. En cuanto a la vía de abordaje, durante el estudio se realizó por laparoscopia asistida por robot. Como se ha observado en este estudio y descrito en otros similares, la técnica detecta los GC pélvicos en un alto porcentaje.

Dado que los resultados de este estudio están en línea con otras investigaciones similares, se recomienda incorporar la técnica de BSGC en el protocolo quirúrgico del HU de Basurto para pacientes con cáncer de cérvix en etapas tempranas (actualmente aceptado en los estadios IA1 con invasión linfovascular y IA2). Esta técnica ha demostrado ser fiable y efectiva en la detección precisa de la enfermedad metastásica ganglionar, lo que permitiría un estadiaje adecuado y, por ende, un tratamiento correcto que beneficie a las pacientes con el fin de evitar el sobretratamiento. Esto podría tener impacto positivo en la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes al evitar eventuales efectos secundarios.

Múltiples estudios junto con el nuestro coinciden en la necesidad de investigar más y llevar a cabo estudios prospectivos de mayor envergadura y amplio tamaño muestral en los que se planifiquen protocolos homogéneos y bien estructurados. Esto permitiría obtener conclusiones con mayor evidencia y validar la técnica incluso en el resto de los estadios iniciales de cáncer de cérvix.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sistema. Cáncer de cervix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [citado el 28 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=1>
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(S1):28–44.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
4. Estadísticas importantes sobre el cáncer de cuello uterino [Internet]. Cancer.org. [citado el 28 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/acerca/estadisticas-clave.html>
5. Cáncer de cuello uterino - Estadísticas [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado el 28 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-cuello-uterino/estadisticas>
6. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario [Internet]. Seor.es. [citado el 8 de marzo de 2023]. Disponible en: https://seor.es/wp-content/uploads/2019/10/Cancer_cervix_2018_5.pdf
7. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):641–55.
8. Johnson W, Taylor MB, Carrington BM, Bonington SC, Swindell R. The value of hyoscine butylbromide in pelvic MRI. *Clin Radiol.* 2007;62(11):1087–93.
9. Magné N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magné J, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(8):671–81.
10. Nieto Diaz A, Rubio JMQ, Cascales Campos PA. *Obstetricia Y Ginecologia* [Internet]. Elsevier; 2022. Disponible en: <https://books.google.at/books?id=DJpxEAAAQBAJ>

11. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and ovarian carcinoma antigen (CA 125) in patients with benign and malignant diseases of the uterine cervix. *Oncology* [Internet]. 1994 [citado el 13 de febrero de 2023];51(5):430–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8052484/>
12. Frumovitz M, Ramirez PT, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008 [citado el 17 de febrero de 2023];110(3 Suppl 2):S17-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502488/>
13. Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 [citado el 17 de febrero de 2023];80(2):254–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11161868/>
14. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):96–101.
15. Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):559–67.
16. Beavis AL, Salazar-Marioni S, Sinno AK, Stone RL, Fader AN, Santillan-Gomez A, et al. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;143(2):302–6.
17. Belhocine TZ, Prefontaine M, Lanvin D, Bertrand M, Rachinsky I, Ettl H, et al. Added-value of SPECT/CT to lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in gynaecological cancers. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;3(2):182–93.
18. Baeten IGT, Hoogendam JP, Jeremiasse B, Braat AJAT, Veldhuis WB, Jonges GN, et al. Indocyanine green versus technetium-99m with blue dye for sentinel lymph node detection in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep*. 2022;5(1):e1401.
19. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: Indocyanine green versus other conventional dyes—A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3749–56.

20. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):588–95.
21. Plante M, Renaud M-C, Têtu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2003 [citado el 13 de febrero de 2023];91(3):494–503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675667/>
22. Kim J-H, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, et al. The efficacy of sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):52.
23. Rob L, Charvat M, Robova H, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2007 [citado el 21 de febrero de 2023];17(1):304–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291273/>
24. Cormier B, Diaz JP, Shih K, Sampson RM, Sonoda Y, Park KJ, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 [citado el 27 de enero de 2023];122(2):275–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21570713/>
25. Imboden, S., Papadia, A., Nauwerk, M., McKinnon, B., Kollmann, Z., Mohr, S., et al. A comparison of radiocolloid and indocyanine green fluorescence imaging, sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer undergoing laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4701-2>
26. Rob L, Robova H, Halaska MJ, Hruda M, Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2013 [citado el 28 de enero de 2023];13(7):861–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23875664/>
27. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2943–51.
28. LeCuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1686–91.

29. Buda, A., Crivellaro, C., Elisei, F., Di Martino, G., Guerra, L., De Ponti, E., et al. Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer (99 m)Tc and/or blue dye. *Ann Surg Oncol*. 2015
30. National Comprehensive Cancer Network, Cervical Cancer (Version 1.2017) Accessed January 30, 2017: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf.