

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA**

**ESTUDIO PROSPECTIVO PARA LA
VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DEL
GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE
CERVIX UTERINO INICIAL**

TESIS DOCTORAL

Dirección: Prof. Jordi Xercavins y Dr. Antonio Gil-Moreno

**BERTA DIAZ FEIJOO
AÑO 2006**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA**

**ESTUDIO PROSPECTIVO PARA LA VALIDACIÓN
DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN
CÁNCER DE CERVIX UTERINO INICIAL**

Proyecto de investigación de la Fundació de Recerca de l'Hospital
Universitari Vall d'Hebron PR(AMI)53/2005.

**Tesis doctoral presentada por la licenciada Berta Díaz Feijoo
para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía.**

A Oscar y Marc.

Y por supuesto, a mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Xercavins, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Area Materno-infantil del Hospital Vall d'Hebron, por su estimulación y dirección en la realización de la tesis doctoral.

Al Dr Antonio Gil-Moreno, médico adjunto de la Unidad de Ginecología Oncológica, por su constante motivación en todos las vertientes profesionales pero especialmente en la dirección de esta tesis doctoral, además de su amistad incondicional.

Al Dr Jose M^a Martínez i Palones, Jefe Clínico de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, por ser un ejemplo tanto a nivel personal como profesional.

Al Dr Ignacio Aguilar, la Dra M^a Asunción Pérez-Benavente y al Dr Oriol Puig i Puig, por sus inestimables consejos en el día a día.

Al Dr Sergio Morchón, médico adjunto del Departamento de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital de Bellvitge, por el manejo de los datos estadísticos.

A todos los miembros del comité de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, Dr Angel García, Dra Ramona Vergés y Dr Josep Maria Del Campo, por ser un estímulo constante en el campo de la ginecologia oncológica.

Al equipo de Anestesiología y Reanimación del Hospital Vall d'Hebron, sin el cual parte de este estudio no hubiese podido realizarse.

A todo el equipo de Instrumentistas, al equipo de Enfermería de la Planta 9ª y de las consultas externas de Ginecología Oncológica, por su buen hacer en el día a día.

INDICE

	página
1. Introducción del concepto del ganglio centinela	17
1.1 Historia del ganglio centinela	17
1.2 Técnica del ganglio centinela	23
1.3 Análisis histopatológico del ganglio centinela	27
1.4 Ganglio centinela en el cáncer ginecológico	31
1.4.1 Ganglio centinela en el cáncer de mama.....	31
1.4.2 Ganglio centinela en el cáncer de vulva	35
2. Cáncer de cérvix uterino	38
2.1 Epidemiología.....	38
2.2 Etiopatogenia y factores de riesgo.....	43
2.2.1 Infección por HPV	43
2.3 Anatomía patológica.....	45
2.3.1 Tipos histológicos	47
2.3.1.1 Carcinoma escamoso.....	47
2.3.1.2 Adenocarcinoma	48
2.3.1.3 Otros tipos histológicos.....	49
2.4 Diagnóstico clínico	50
2.5 Estudio de extensión y estadificación.....	52
2.6 Factores de pronóstico	62
2.7 Tratamiento.....	72
2.7.1 Histerectomía radical	75
2.7.2 Linfadenectomía pélvica y aórtica	81
2.7.3 Tratamiento con quimio-radioterapia	83

3. Hipótesis.....	87
4. Objetivos y finalidad del estudio	90
4.1 Objetivo principal	90
4.2 Especificación del objetivo principal.....	90
4.3 Objetivo secundario	92
5. Material y métodos	93
5.1 Diseño del estudio.....	93
5.2 Pacientes	96
5.3 Variables del estudio.....	97
5.4 Dificultades y limitaciones	98
5.5 Análisis estadístico	101
5.5 Plan de trabajo y aplicabilidad clínica	102
6. Resultados.....	104
6.1 Análisis descriptivo de las variables epidemiológicas del grupo total	104
6.2 Datos descriptivos y análisis estadístico de la técnica del ganglio centinela y motivos de fallo de drenaje de los trazadores.....	118
6.2.1 Detección del ganglio centinela por linfogammagrafía	122
6.2.2 Detección intraoperatoria del ganglio centinela tecnecio positivo	124
6.2.3 Detección intraoperatoria del ganglio centinela azul positivo.....	126
6.2.4 Detección conjunta del ganglio centinela	128
6.2.5 Análisis anatomopatológico del ganglio centinela	132

6.2.6 Valor predictivo positivo y negativo, sensibilidad, especificidad y falsos negativos para la detección de las metástasis ganglionares con el estudio del ganglio centinela	136
6.3 Análisis estadístico de la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad	137
6.3.1 Supervivencia global.....	137
6.3.1.1 Supervivencia global según ganglio centinela positivo o negativo	138
6.3.1.2 Supervivencia global según vía de abordaje	140
6.3.1.3 Supervivencia global según estadio clínico FIGO.....	141
6.3.1.4 Supervivencia global según permeación linfovascular.....	142
6.3.1.5 Supervivencia global según administración de tratamiento adyuvante	144
6.3.2 Tiempo libre de enfermedad	145
6.3.2.1 Tiempo libre de enfermedad según ganglio centinela positivo o negativo.....	146
6.3.2.2 Tiempo libre de enfermedad según vía de abordaje	148
6.3.2.3 Tiempo libre de enfermedad según estadio clínico FIGO	149
6.3.2.4 Tiempo libre de enfermedad según permeación linfovascular	150
6.3.2.5 Tiempo libre de enfermedad según administración de tratamiento adyuvante	152

6.4 Análisis descriptivo y comparativo de la vía de abordaje quirúrgica: laparotómica versus laparoscópica.....	154
6.5 Validación de la técnica del ganglio centinela mediante metaanálisis de la literatura mundial	166
7. Discusión.....	169
7.1 Tasa de detección del ganglio centinela	173
7.2 Motivos de fallo de drenaje	181
7.2.1 Curva de aprendizaje.....	186
7.2.2 Efectos secundarios del procedimiento.....	187
7.3 Localizaciones del ganglio centinela	189
7.4 Números de ganglios centinelas detectados.....	196
7.5 Análisis histopatológico del ganglio centinela y valor de las micrometástasis	198
7.6 Falsos negativos, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.....	203
7.7 Supervivencia y período libre de enfermedad	208
7.8 Comparación de la realización de la técnica del ganglio centinela y tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix inicial según la vía de abordaje laparoscópica o laparotómica.....	215
7.8.1 Comparación de la técnica del ganglio centinela según la vía de abordaje	216
7.8.2 Comparación de los datos quirúrgicos de la histerectomía radical según la vía de abordaje.....	223
7.8.2.1 Tiempo quirúrgico	225

7.8.2.2 Sangrado intraoperatorio	227
7.8.2.3 Complicaciones quirúrgicas intraoperatorias y postquirúrgicas inmediatas	229
7.8.2.4 Estancia hospitalaria	230
7.4.2.5 Complicaciones postoperatorias tardías	231
7.8.3 Comparación de la supervivencia y tiempo libre de enfermedad según la vía de abordaje.....	234
7.9 Revisión de la literatura mundial y validación de la técnica	237
8. Conclusiones.....	245
9. Referencias bibliográficas.....	249
Anexo I. Índice de talbas	289
Anexo II. Índice de figuras	293
Anexo III. Abreviaciones	295
Anexo IV. Consentimiento informado del protocolo de investigación.....	297

1. INTRODUCCIÓN DEL CONCEPTO DEL GANGLIO CENTINELA

1.1 Historia del ganglio centinela.

La diseminación linfática de los tumores y sus implicaciones en el tratamiento y supervivencia de los pacientes con cáncer han sido estudiadas durante siglos. Diferentes teorías sobre la diseminación de los tumores sólidos han sido introducidas, basadas en estudios observacionales y experimentales durante el seguimiento de los pacientes con cáncer. Todo ello ha concluido en la realización de linfadenectomías sistemáticas, como parte del tratamiento en numerosos tipos de neoplasias. No obstante, la práctica de linfadenectomías sistemáticas sigue siendo un tema controvertido ya que en los casos de ausencia de metástasis ganglionares se produce un sobretratamiento asociado a morbilidad sin beneficios en la supervivencia. Desde la introducción del concepto del ganglio centinela es posible detectar los ganglios linfáticos con metástasis ocultas, mediante un procedimiento de mínima invasión.

El concepto del ganglio centinela fue acuñado por primera vez por Braithwaite que usó el término de “glands sentinel” en 1923 [1] para especificar los nódulos en los cuales finalizaba el drenaje linfático tras inyectar colorantes vitales en diferentes localizaciones anatómicas: primero en gatos y posteriormente reproducirlo en modelos humanos. No obstante, todo ello no hubiese sido posible sin que previamente, a mediados del siglo XIX, el patólogo alemán Rudolf Virchow hubiese descrito el sistema linfático, el cual en presencia de infección o de enfermedad tumoral contenía el drenaje de bacterias o bien de células tumorales respectivamente [2,3]. Ya en 1953, Sherman y Ter-Pogossian [4] describieron la lingofammagrafía con radioisótopos que confirmaba la hipótesis de que el drenaje linfático ocurre ordenadamente y de forma predecible.

Posteriormente en 1960, Gould et al [5] revisaron el concepto del ganglio centinela aplicado al cáncer de parótida. Localizaron el “ganglio centinela” en la confluencia de la vena facial anterior y posterior, realizando en el mismo acto quirúrgico de la parotidectomía una biopsia por congelación del ganglio centinela, tal que si esta era positiva para metástasis realizaban una exéresis radical de la zona del cuello y si era negativa únicamente la parotidectomía. Pocos años después, en 1966, Sayegh et al [6] describieron el drenaje linfático de los testículos tras realizar limfangiografías y acuñaron el término de “ganglio centinela” para describir el primer ganglio en el cual drena directamente el fluido linfático. Pero no fue hasta 1977 cuando Cabanas [7] demostró en tumores primarios de pene la existencia de nódulos linfáticos que llamó centinelas por tratarse de aquellos en los cuales el tumor metastatizaba de forma primaria. Para ello, realizó una linfangiografía a 100 pacientes afectados de cáncer de pene, realizando una disección anatómica exhaustiva y una evaluación microscópica de todos los nódulos visualizados radiológicamente. La linfangiografía la realizó inyectándola en los linfáticos dorsales del pene, que drenaban mediante el sistema linfático hacia la zona de alrededor de la vena epigástrica superficial. Halló 15 metástasis en los 46 pacientes en los cuales drenó la linfogammagrafía, y de estos 15 pacientes con metástasis, en 12 fueron los únicos ganglios afectados. Con este estudio demostró que no existía afectación ganglionar linfática ilíaca o inguinofemoral en los casos de ausencia de afectación del ganglio centinela de la zona de la vena epigástrica superficial, ya que el ganglio centinela era la primera estación de drenaje linfático del tumor y por lo tanto el primer ganglio donde metastizaría el tumor.

Fue el mismo Cabanas [8] quien más adelante demostró en el cáncer de pene que no es necesario completar la linfadenectomía en el caso de que el ganglio centinela sea negativo. El examen histológico minucioso del ganglio centinela nos informaría

fielmente del estado del resto de los ganglios linfáticos de la región anatómica, ya que el flujo linfático eferente de los tumores sigue un patrón ordenado de progresión. Así, un examen anatomopatológico negativo del ganglio centinela sería predictivo de la ausencia de metástasis en el resto de ganglios locoregionales.

El siguiente tumor con importante drenaje linfático donde se utilizó el concepto del ganglio centinela fue el melanoma, donde Morton et al [9,10,11] utilizaron la inyección de colorantes vitales para la identificación del ganglio más cercano a la zona del tumor primario, considerado como el primer ganglio donde drenaría el tumor y por lo tanto como el ganglio centinela. En los pacientes afectados de melanoma en estadio clínico I tras la identificación y disección del ganglio considerado centinela utilizando colorantes vitales, realizaban un análisis anatomopatológico intraoperatorio para identificar células tumorales del melanoma que habían pasado inadvertidas clínicamente y posteriormente realizaban la linfadenectomía. Demostraron en 194 pacientes que con la técnica del ganglio centinela, con una tasa de detección de más del 81% y menos de un 1% de falsos negativos, se podía detectar a aquellos pacientes con melanoma en estadio clínico I que se beneficiarían de una linfadenectomía radical.

Krag et al [12] fueron los siguientes en aplicar el concepto del ganglio centinela en cáncer inicial de mama. Diseñaron un estudio para discernir si en el cáncer de mama era posible identificar el ganglio centinela y para estudiar si el ganglio centinela era capaz de ser el predictor de la afectación ganglionar de la axila. Para ello realizaron en 20 pacientes una inyección de tecnecio radioactivo alrededor del tumor mamario y utilizaron una sonda polar manual para la localización del ganglio centinela. La tasa de detección fue del 90% y no hubo ningún caso de falso negativo.

En 1994, Levenback et al [13] realizaron un estudio en 9 pacientes para determinar la factibilidad de realización de la técnica del ganglio centinela en cáncer de

vulva. Realizaron un mapa linfático mediante la inyección peritumoral de azul de isosulfán, con una tasa de detección del 77% y ningún caso de falso negativo.

Tanto en cáncer de mama como en cáncer de vulva, la aplicación del concepto del ganglio centinela es particularmente interesante por la gran morbilidad que comporta la disección completa de la linfadenectomía axilar e inguinal respectivamente en forma de linfedemas y linfangitis.

La aplicación del ganglio centinela en el cáncer de cérvix es más reciente, descrita por primera vez por Echt et al [14] en 1999. Realizaron un estudio conjunto del ganglio centinela con azul de isosulfán en cáncer de vulva, cáncer de endometrio y cáncer de cérvix, con tasas de detección del 75%, 0% y 15,4% respectivamente. Únicamente utilizaban para su localización un colorante vital y ello unido a un número de pacientes francamente bajo de trece y a la baja experiencia, y por lo tanto, dentro de la curva de aprendizaje de la técnica del ganglio centinela, explica la baja tasa de detección. Pero a pesar de ello, múltiples estudios posteriores han demostrado que se trata de una técnica prometedora en cáncer de cérvix inicial.

Otros autores han intentado determinar la factibilidad de realización de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de endometrio [15]. Los resultados fueron dispares por tratarse de un tumor con dificultades obvias para la inyección peritumoral y al realizarse intraoperatoriamente y en el fundus uterino, el drenaje linfático fue muy errático. Estudios posteriores [16] han realizado la detección del ganglio centinela en cáncer de endometrio con inyección pericervical con buenos resultados, detección del 94.1% y ningún falso negativo, pero en un número muy reducido de pacientes. También en cánceres gastrointestinales se ha aplicado el concepto del ganglio centinela intraoperatorio [17,18] pero se ha visto que su drenaje linfático es más complicado que en otros territorios y sobretodo no escalonado, con lo cual son frecuentes las “skip” metástasis (salto

ganglionar metastático). En cáncer de colon tras la realización de estudios multicéntricos [19], se ha concluido que no es aceptable su aplicación por tasas de detección muy bajas, del orden del 54%, y tasas de falsos negativos muy altas, del orden del 20%. A pesar de ello, su aplicación para analizar más exhaustivamente el ganglio centinela con técnicas de inmunohistoquímica o de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detectar micrometástasis está todavía por determinar [20] y podría ayudar a disminuir la tasa de recidivas, que se cree secundaria a la no detección de las mismas. En cáncer gástrico, la detección intraoperatoria mediante la inyección peritumoral de verde de indocianina en el área perigástrica puede ayudar a seleccionar a los pacientes a los cuales debe realizarse una linfadenectomía hasta el nivel de la segunda vértebra dorsal, pero no para obviar la linfadenectomía por su elevado número de casos con “skip” metástasis [21,22].

Existen resultados prometedores en tumores escamosos de cabeza y orofaringe [23,24], con tasas de detección del 100% y tasas de falsos negativos del 8% [25]. La morbilidad derivada de la realización de la linfadenectomía sistemática en los tumores de cabeza y orofaringe es muy elevada, sobretodo por disfunciones del nervio facial que se van a ver reducidas con la aplicación del ganglio centinela, además de permitir la detección de micrometástasis de gran valor en estas neoplasias. La técnica del ganglio centinela en estos tumores se encuentra actualmente en fase de validación en un protocolo de investigación prospectivo de la American Collage of Surgenos Oncology Group [26].

Respecto a los tumores urológicos, en cáncer de pene está por determinar su rol en el tratamiento, mientras que en cáncer de próstata resultados preliminares sugieren que no es útil la detección del ganglio centinela respecto a la realización de la linfadenectomía por la variabilidad del drenaje linfático del tumor [27].

Otros tumores donde está por demostrar su implicación clínica son los tumores de tiroides y el cáncer de pulmón de célula no pequeña [27].

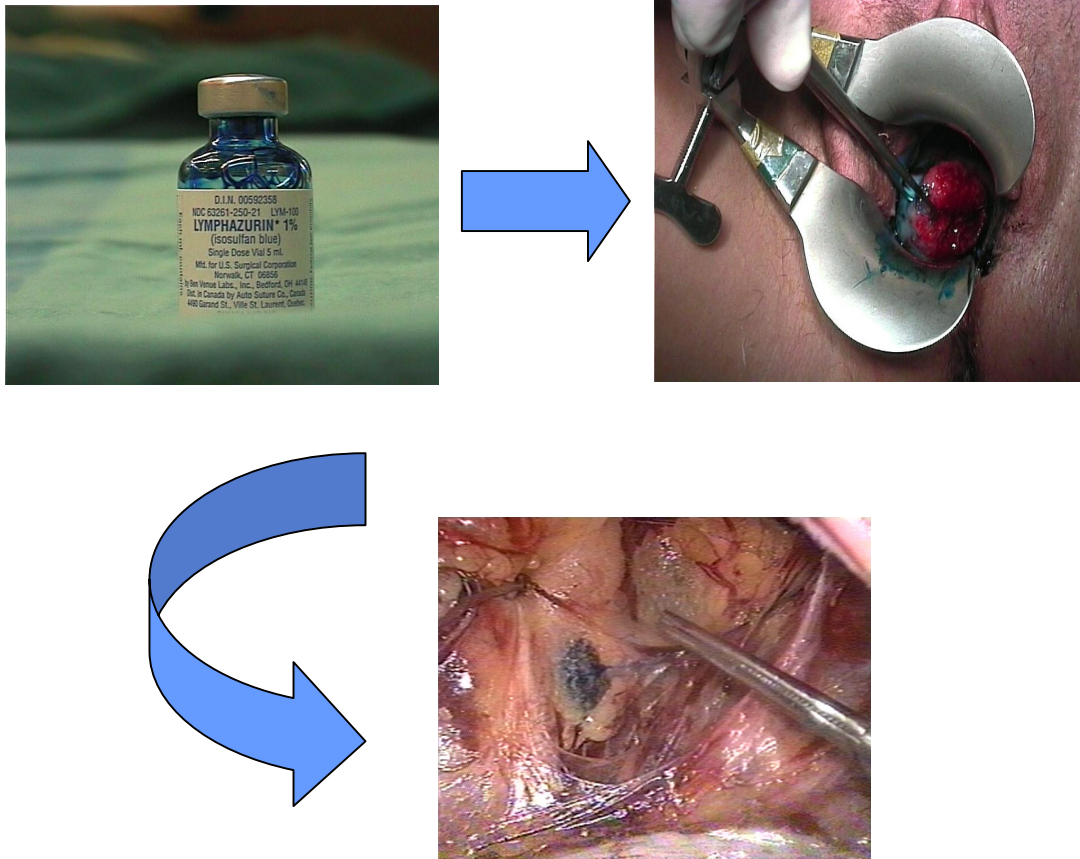
Desde el inicio de la técnica, la validación del concepto del ganglio centinela ha sido confirmada por numerosos estudios realizados en diversos centros del mundo y en múltiples tumores, confirmando que el ganglio centinela refleja fielmente la presencia o ausencia de afectación metastásica de la región linfática en pacientes con estadios precoces de cáncer de mama [28,29], melanoma [30,31] y vulva [32].

De esta manera, con un método mínimamente invasivo es posible seleccionar a los pacientes que presentan metástasis en el ganglio centinela y que van a beneficiarse de la realización de una linfadenectomía sistemática regional. Por otro lado, la técnica de detección del ganglio centinela va a permitir seleccionar a los pacientes con ausencia de metástasis en la región linfática y por lo tanto, aquellos que no van a precisar de una linfadenectomía radical. No obstante, para aplicar el concepto de la biopsia del ganglio centinela únicamente se precisa del cumplimiento de dos principios básicos: que sea un tumor de diseminación linfática conocida y que su drenaje linfático sea predecible y escalonado [33].

1.2 Técnica del ganglio centinela.

Al inicio de la técnica, se utilizaron colorantes vitales para la detección del ganglio centinela como el azul de isosulfán [14], también llamado azul patente o violeta patente [34] y el azul de metileno. En estudios animales, el azul de isosulfán es el que presenta mayor linfotropismo, ya que en solución acuosa es absorbido mayoritariamente por los vasos linfáticos por su unión de, aproximadamente el 50%, a proteínas séricas como la albúmina. La tinción azulada intensa que adquiere el ganglio centinela ayuda intraoperatoriamente al cirujano a su localización. No obstante, dicha localización quirúrgica precisa tanto del conocimiento previo de la zona de drenaje del tumor como de la disección completa de la zona a examinar siguiendo el canal linfático desde el punto de inyección peritumoral hasta la región linfática de drenaje. Todo ello se traduce en la necesidad de mayor experiencia por parte del cirujano así como de mayor tiempo quirúrgico, ya que debe realizarse una disección cuidadosa de la zona de drenaje linfático (figura 1).

Figura 1. Secuencia de inyección del azul de isosulfán peritumoral en cáncer de cérvix y localización de un ganglio azul a nivel ganglionar pélvico.

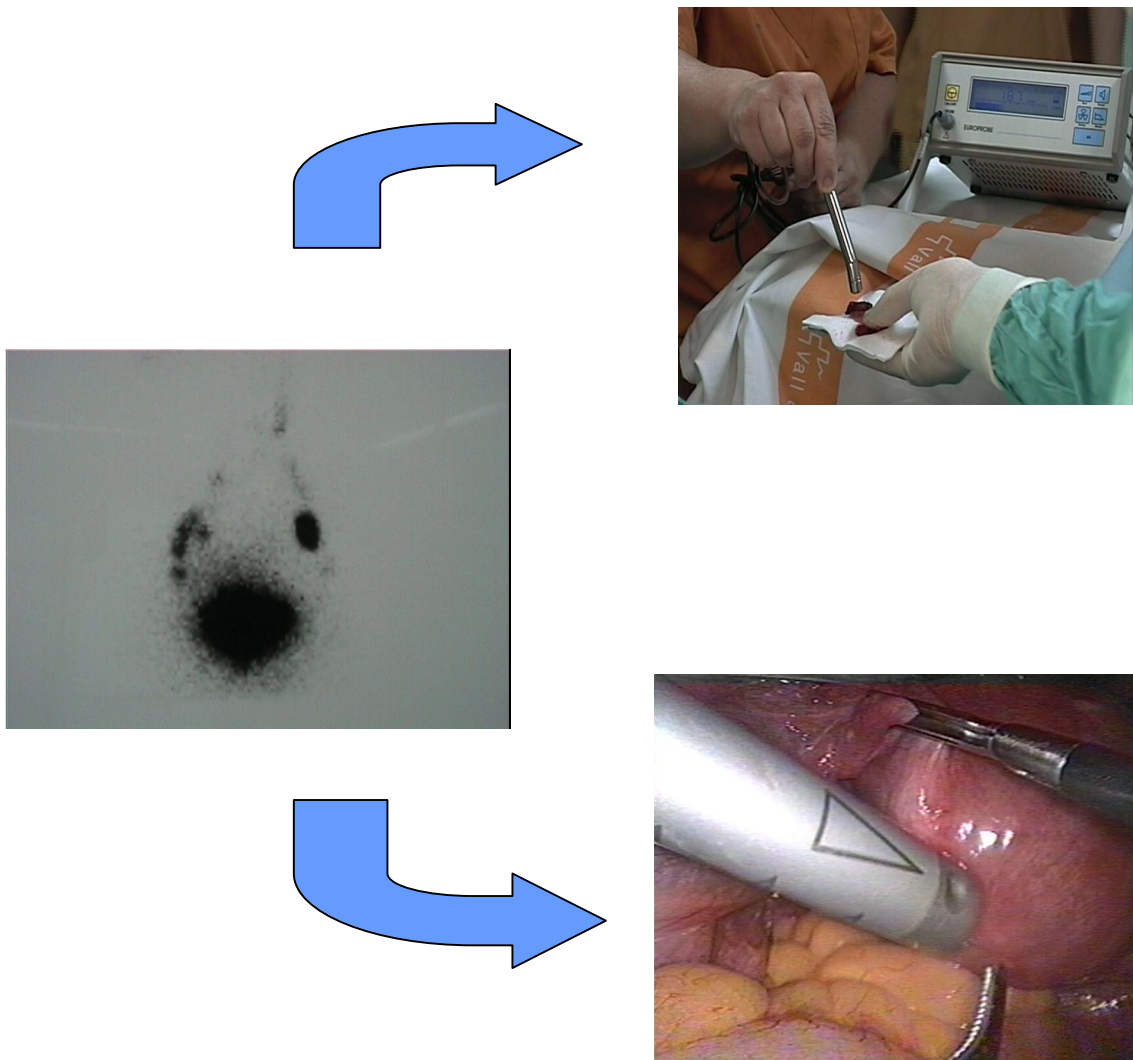


En los tumores donde no es posible la predicción del drenaje linfático por tratarse de órganos de localización media y con drenaje linfático bilateral, la utilización de la linfogramografía prequirúrgica está plenamente justificada, como es el caso del cáncer de cérvix uterino [35] o en los melanomas de tronco, abdomen y cabeza [36].

Así, el propósito de la linfogramografía prequirúrgica es la identificación de la región linfática donde drena el tumor, así como el número y la localización exacta de los posibles ganglios centinelas. La realización de imágenes en dos proyecciones, anteriores,

posteriores y laterales, permite la identificación exacta del ganglio centinela en el espacio. Posteriormente, en el acto quirúrgico, la utilización de sondas polares permite la localización del ganglio centinela guiado por señales acústicas secundarias al nivel de irradiación del radiotrazador (figura 2).

Figura 2. Linfogramagrafía en cáncer de cérvix inicial y localización del ganglio tecnecio positivo con la sonda polar de mano y laparoscópica.



El tecnecio ha sido la sustancia radioactiva más comúnmente utilizada para marcar las moléculas por tener una vida media corta, de aproximadamente 6 horas y por lo tanto, como la intervención se realiza pasadas tres medias vidas la exposición a la radiación es corta, tanto para el paciente como para el personal médico. Puede ser utilizado para marcar diversas sustancias como la albúmina sérica humana, el sulfuro coloidal, el trisulfuro antimonio coloidal y el fitato. El radiotrazador más utilizado en cáncer de cérvix inicial ha sido la albúmina marcada con tecnecio 99 nanocoloidal [37], aunque otros autores [38] han utilizado el fitato marcado con tecnecio 99, con resultados equiparables a los previamente descritos con la albúmina marcada con tecnecio 99. El tamaño de las nanopartículas más utilizadas en cáncer de cérvix son: 5-80 nm la albúmina humana, 2-3 nm la seroalbúmina y 15-50 nm el sulfuro coloidal. El fitato es una molécula de 200-1000 nm de diámetro y por lo tanto tan larga como la albúmina nanocoloidal o el sulfuro coloidal. Estas partículas tan grandes tienen tendencia a estacionarse en los ganglios linfáticos más grandes y moverse hacia otros ganglios secundarios más lentamente. Esta sustancia ha sido utilizada con resultados similares a los descritos previamente con la albúmina en melanoma, cáncer de mama y cáncer vulvar [39]. La radiación en el área de inoculación es absorbida por el tejido que posteriormente va a ser extirpado. La radiación externa que se ha valorado mediante dosímetros termoluminiscentes y la dosis absorbida por las manos del cirujano en la técnica del ganglio centinela en cáncer de mama, están dentro de los límites de la recomendación de la Comisión Internacional de Protección Radiológica y no se requieren medidas de protección adicionales [40].

La realización conjunta de un mapa linfático preoperatorio mediante linfogammagrafía y un mapa linfático intraoperatorio obtenido mediante la inyección de colorantes vitales como el azul de isosulfán, ha permitido optimizar la detección del ganglio centinela así como mejorar los conocimientos del drenaje linfático de los tumores

[41]. La detección intraoperatoria se realiza mediante sondas polares que detectan la radioactividad de las partículas coloides inyectadas peritumoralmente así como visualmente por la tinción azul del ganglio centinela. Ello ha permitido realizar biopsias selectivas del ganglio centinela y en tumores donde el proceso ya está validado como en melanoma o cáncer de mama, obviar la linfadenectomía radical en caso de negatividad del mismo. Al analizar minuciosamente por parte del patólogo un ganglio centinela idealmente, pero en ocasiones varios ganglios centinelas, es posible detectar micrometástasis ganglionares, que con los métodos convencionales no se identifican, aunque el valor clínico de las mismas y la conducta a seguir están aún por determinar.

1.3 Análisis histopatológico del ganglio centinela.

El análisis histopatológico del ganglio linfático es una fase crucial del procedimiento para la detección intraoperatoria y postoperatoria de la afectación metastásica ganglionar. El nódulo linfático debe ser fijado libre de grasa y cortado en su diámetro axial máximo. Se realizan cortes cada 2.5 mm y cada sección es analizada con hematoxilina-eosina y métodos de inmunohistoquímica. Posteriormente, en la actualidad se aconseja la realización de secciones a intervalos de 150- μ m y siempre cada nivel de sección es analizado con hematoxilina y eosina y técnicas de inmunohistoquímica para queratinas. Si la técnica de inmunohistoquímica resulta negativa, el resultado del ganglio es negativo para metástasis. Si da positivo, se analizan las secciones inmediatamente adyacentes con hematoxilina-eosina, para determinar el tamaño de la metástasis ganglionar.

De acuerdo con la definición de Hermanek et al [42] la afectación metastásica de los ganglios linfáticos puede dividirse en macrometástasis, micrometástasis y en células tumorales aisladas. La diferencia entre macrometástasis y micrometástasis obviamente se halla en el tamaño, tal que las macrometástasis son mayores de 2 mm y las micrometástasis menores de 2 mm. Las células tumorales aisladas se definen como células sueltas o acúmulos de células no mayores de 0.2 mm en su máximo diámetro, básicamente detectadas por inmunohistoquímica o métodos moleculares, las cuales deben ser verificadas mediante hematoxilina y eosina. La presencia de células tumorales aisladas no muestra evidencia de actividad metastásica como proliferación o reacción estromal, ni tampoco afectación de los espacios linfovascuales. Debido a la existencia de estos tres tipos de afectación metastásica ganglionar y a su distinto valor pronóstico e influencia en el tratamiento, deben ser referidas por el patólogo, tal como se indica en la clasificación de metástasis ganglionares de la Internacional Union Against Cancer [43]. Dicha clasificación propone indicar la realización del ganglio centinela mediante la sigla “sn” detrás de la estadificación ganglionar N de la TNM y en los casos de células tumorales aisladas o micrometástasis clasificarlas como pN0 (i+)(sn) y pN1(mi)(sn) respectivamente. La exacta clasificación histopatológica del ganglio centinela es básica para poder comparar los resultados de tratamientos en cohortes históricas.

Las queratinas son un grupo de proteínas monofilamentosas que forman parte del complejo citoesqueleto de la epidermis y de otros tejidos epiteliales. El cáncer de cérvix es uno de los tumores malignos derivados del epitelio que constitucionalmente expresan citoqueratinas como la citokeratina 19, mientras que las células normales de los ganglios linfáticos no lo hacen. Es por ello que los ganglios metastáticos pueden ser diagnosticados mediante la detección de la expresión de la citokeratina 19, ya sea con técnicas de inmunohistoquímica o de biología molecular.

La biopsia del ganglio centinela por congelación, permite determinar en el mismo acto operatorio la presencia o ausencia de metástasis ganglionares, y modificar intraoperatoriamente la conducta terapéutica a seguir. En cáncer de mama, un estudio retrospectivo de 874 biopsias intraoperatorias por congelación, demostró una sensibilidad para la detección de metástasis del 60% y una especificidad del 100% [44] o Veronesi et al [45] únicamente realizando la biopsia por congelación mediante la bisección del ganglio, obtuvieron una sensibilidad diagnóstica del 64% y una especificidad del 83%.

En un intento de aumentar la sensibilidad intraoperatoria del examen del ganglio centinela se han introducido técnicas de inmunohistoquímica que se utilizan al tiempo que se realiza la biopsia intraoperatoria por congelación, utilizando las preparaciones citológicas del mismo. Algunas de estas técnicas aumentan el tiempo de la biopsia intraoperatoria pero consiguen tasas de sensibilidad del hasta el 93% [46].

No obstante, para minimizar el riesgo de falso-negativo del análisis histopatológico del ganglio centinela por su importante implicación en el tratamiento adyuvante, pronóstico y supervivencia de los pacientes con cáncer, además del extenso examen histopatológico del ganglio centinela, se están utilizando técnicas moleculares.

Se trata de identificar marcadores mRNA tumor específico mediante técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) sobre tradicionales métodos histológicos o de inmunohistoquímica [47,48]. Al inicio de la técnica con PCR se obtuvieron altas tasas de sensibilidad entre 73,2% y 95,7% pero con escasa especificidad. Debido a que la causa de identificación de falsos positivos en metástasis ganglionares mediante RT-PCR (PCR de transcripción reversa a tiempo real) podía ser la expresión ilegítima de bajos niveles de mRNA en células no neoplásicas, se han desarrollado técnicas cuantitativas de RT-PCR (qRT-PCR) que identifican las metástasis ganglionares de acuerdo con los niveles de

expresión de mRNA, con sensibilidad del orden del 93,8% y especificidad del 94,8% [49].

En cáncer de cérvix, en el estudio de Van Trappen et al [50] utilizaron la detección de la transcripción de la citokeratina 19 mRNA mediante RT-PCR, ya utilizado en cáncer de mama [51] para la detección de micrometástasis. Hallaron micrometástasis en el 50% de las 32 pacientes con cáncer de cérvix inicial mediante una sobreexpresión de la citokeratina 19 en el sistema linfático.

Su significado clínico es incierto ya que únicamente una fracción de estas micrometástasis tiene capacidad para formar tumores, pero podrían explicar los casos de recidiva tumoral ya que se hallaban significativamente asociadas a factores histopatológicos de mal pronóstico y por lo tanto deben ser estudiadas mediante estudios prospectivos en el futuro.

Recientemente han aparecido “kits” e instrumentos para la detección rápida e intraoperatoria de metástasis ganglionares en ganglio centinela en diversos tipos de neoplasias mediante qRT-PCR, aunque se requieren más estudios para su aplicabilidad en la clínica, además de estudios coste-efectividad respecto al extenso análisis histopatológico del ganglio centinela [52].

1.4. Ganglio centinela en el cáncer ginecológico.

La aplicación de la técnica del ganglio centinela por parte del ginecólogo oncólogo no es nueva, ya que previamente se ha introducido como parte del algoritmo diagnóstico en el cáncer de mama y de vulva. Ello ha permitido acumular experiencia en su realización para disminuir la curva de aprendizaje, inherente a cualquier proceso novedoso.

1.4.1 Ganglio centinela en cáncer de mama.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer y el tumor donde los ginecólogos primero aplicamos el concepto del ganglio centinela. Ello ha permitido desarrollar el ganglio centinela en otros cánceres ginecológicos como la vulva y el cérvix. Así mismo, la experiencia en la realización del ganglio centinela en mama y vulva, nos ha permitido disminuir la curva de aprendizaje en la detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix.

La biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama está validada en numerosos estudios y se realiza habitualmente como parte indiscutible del protocolo de tratamiento del cáncer de mama [53,54,55,56].

El factor pronóstico más importante en cáncer de mama es el estado ganglionar donde drena el tumor primario. Los pacientes con metástasis axilar tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica y menor supervivencia a los 5 años, entre un 28-40% menos que aquellos con ganglios negativos [57]. La determinación del “status” ganglionar se realiza de forma estándar mediante la linfadenectomía axilar. No obstante, la linfadenectomía se asocia a numerosa morbilidad postquirúrgica a corto y a

largo plazo: linfedemas, linfoangitis, limitación del grado de movilidad, dolor crónico y lesiones de nervios, entre otras, siendo un procedimiento innecesario en un 70-80% de aquellas pacientes con ganglios negativos. La técnica del ganglio centinela es un buen método para determinar el estado ganglionar de la axila en pacientes con cáncer de mama, ya que idealmente el ganglio centinela refleja fielmente el estado ganglionar y es un buen indicador de la necesidad de realizar la linfadenectomía axilar.

Así pues, el mapa linfático con biopsia del ganglio centinela se convierte en una buena alternativa para completar la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama en estadios I o IIa y ganglios axilares clínicamente negativos. Las potenciales contraindicaciones de su realización incluyen lesiones multifocales, ganglios clínicamente sugestivos de invasión, enfermedad metastásica, cáncer de mama localmente avanzado, cirugía axilar previa, tumor primario no localizado o pacientes embarazadas. La eficacia del procedimiento se evalúa con la tasa de falsos negativos que idealmente debe ser inferior al 5%, ya que si los pacientes son falsamente diagnosticados de ausencia de metástasis ganglionares, pueden ser infratratadas y las tasas de supervivencia obviamente disminuirán. Se han utilizados tres tipos diferentes de métodos de detección para identificar los ganglios centinelas: trazadores radioactivos, colorantes vitales y la combinación de ambas técnicas.

Las conclusiones a las que llega el ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement) [58] sobre la técnica del ganglio centinela son.

1. La técnica de detección del ganglio centinela mediante mapa linfático es una buena alternativa a la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama con tumores de menos de 5 cm y axila clínicamente negativa. La técnica de detección del ganglio debe ser realizada por un cirujano para obtener una tasa de

detección aceptable que se sitúe a partir del 85% con una tasa de falsos negativos inferior al 5%.

2. El procedimiento es seguro con una incidencia de complicaciones relativas al procedimiento muy rara, efectos secundarios mínimos y una exposición a materiales radioactivos muy aceptable.
3. Existe una curva de aprendizaje para la localización del ganglio centinela que debe comprender por lo menos entre 10 y 20 casos. Los protocolos que utilizan colorantes vitales y radiotrazadores son fáciles de aprender, con tasas de falsos negativos muy bajos.
4. La técnica de localización del ganglio centinela es una técnica multidisciplinaria que precisa de cirujanos, especialistas en medicina nuclear si se utilizan materiales radioactivos y patólogos.
5. La utilización de técnicas de inmunohistoquímica detecta mayor número de micrometástasis, aunque faltan estudios que determinen el significado de dichas micrometástasis detectadas por inmunohistoquímica.
6. No existen datos de supervivencia a largo plazo.

El estudio multicéntrico y randomizado de validación del ganglio centinela en cáncer de mama ALMANAC [59] analizó 842 pacientes para comparar la biopsia del ganglio centinela con la realización de la linfadenectomía axilar para la detección de metástasis ganglionares. Demostró que la técnica del ganglio centinela es un método adecuado para determinar el estado ganglionar de las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y axila clínicamente negativa, con una tasa de detección con técnica combinada del 96,1% y una tasa de falsos negativos del 6,7%. Participaron 15 cirujanos, a los cuales se les entrenó y únicamente entraron en el estudio si tras 40 casos, su tasa de

detección era al menos del 90% y un máximo de un 5% de falsos negativos. Los factores asociados al fallo de localización fueron un elevado índice de masa corporal, la localización del tumor en los cuadrantes inferiores e internos y la no visualización del ganglio centinela en la linfogammagrafía. Respecto a la diferencia de morbilidad en los dos grupos, con un tiempo medio de seguimiento de 18 meses, el grupo de la biopsia del ganglio centinela presentó menos morbilidad e iguales niveles de ansiedad respecto a la calidad de vida [60].

El estudio clásico de validación de la técnica del ganglio centinela en cáncer de mama es el realizado por el grupo italiano de Veronesi et al [29]. Realizaron un estudio randomizado en una única institución con 516 pacientes y tumores de mama menores de 2 cm. A todas las pacientes se les realizaba la detección del ganglio centinela con biopsia peroperatoria pero al primer grupo si era negativa no se realizaba la linfadenectomía axilar y al segundo grupo independientemente del resultado peroperatorio se realizaba la linfadenectomía axilar sistemática. La tasa de falsos negativos, asumiendo que debía ser igual en ambos grupos, fue del 4,6% en el grupo de la linfadenectomía axilar sistemática. A pesar de ello, no hubo ningún caso de recidiva axilar en el grupo del ganglio centinela exclusivo. Tras 60 meses de seguimiento, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global de ambos grupos.

Numerosos aspectos de la técnica del ganglio centinela en cáncer de mama, tanto en realización, curvas de aprendizaje, criterios de validación, técnicas histológicas y demás, nos van a servir para aplicarlas en cáncer de cérvix, debido a la alta incidencia del cáncer de mama en estadios iniciales por la existencia de la mamografía como método de detección precoz.

1.4.2 Ganglio centinela en el cáncer de vulva.

El tratamiento del cáncer de vulva escamoso en estadios iniciales implica una exéresis amplia de la lesión o hemivulvectomía o vulvectomía radical además de la linfadenectomía inguinal ipsilateral o bilateral por tratarse de un tumor de diseminación linfática escalonada. En cáncer de vulva la disección ganglionar inguinal superficial y profunda comporta una morbilidad muy importante. Actualmente, la tasa de linfedema crónico de la extremidad está alrededor del 19% y la tasa de infección y dehiscencia de la incisión de la linfadenectomía inguinal en el 29% [61].

La presencia de afectación linfática inguinal se correlaciona con la supervivencia, disminuyendo hasta un 80% a los cinco años si únicamente existe un ganglio afectado y hasta un 12% en el caso de más de tres ganglios afectados, comparada con un 96% en los casos de ausencia de afectación. Por otro lado, únicamente el 27% de las pacientes con cáncer escamoso de vulva en estadios I-II tendrán afectación ganglionar, lo que significa que se realizarán más de un 80% de linfadenectomías inguinales sin beneficio y con un aumento de la morbilidad secundaria a la cirugía inguinal [62].

Desde 1994, cuando Levenback et al. determinaron la factibilidad de realización de la técnica del ganglio centinela en cáncer de vulva [13] numerosos estudios han demostrado tasas de detección cercanas al 100%, casi todos con técnicas combinadas de azul de isosulfán y de Tc⁹⁹ radioactivo y tasa de falsos negativos de casi el 0% [63,64,65,66,67].

La posibilidad de analizar un único ganglio centinela que refleje el estado de afectación metastásica del resto de región linfática, ha permitido disminuir la morbilidad secundaria a la realización de la linfadenectomía sistemática inguinal superficial y

profunda. Es posible aplicar extensos exámenes anatomopatológicos al ganglio centinela para realizar un estadiaje más minucioso, impensable en la totalidad de los ganglios extraídos después de la linfadenectomía. También en cáncer de vulva, el uso de técnicas de inmunohistoquímica ha permitido la detección de micrometástasis y de acúmulos de células tumorales aisladas [68]. No obstante, se precisan estudios más amplios para determinar el significado clínico de las micrometástasis en cáncer de vulva así como su implicación en la supervivencia.

El método del ganglio centinela en cáncer de vulva es una técnica de mínima invasión que permite la evaluación metastásica de la región ganglionar inguinal susceptible de estar afectada. Se trata de una técnica factible con tasas de detección superior al 85% y menos del 5% de falsos negativos. Además permite la ultraestadificación ganglionar mediante la detección de micrometástasis y de acúmulos de células tumorales de significado incierto [69]. No obstante, faltan estudios prospectivos y randomizados que demuestren tasas similares de supervivencia iguales tanto si se realiza la técnica del ganglio centinela como si se realiza la linfadenectomía inguinal (tabla I).

Tabla I. Estudios publicados a nivel mundial sobre cáncer de vulva y detección del ganglio centinela.

AUTOR	AÑO	TECNICA		TASA DE DETECCIÓN		AFECTACIÓN GANGLIONAR		FALSOS NEGATIVOS
		Tc	B-D	n	%	n	%	
Barton et al ⁷⁰	1992	+	-	10	90	NA	NA	NA
De Cesare et al ⁶⁶	1997	+	-	11	100	18	100	0
Echt et al ¹⁴	1999	-	+	12	75	23	NA	1
Ansink et al ⁷¹	1999	-	+	51	NA	93	56	2
Rodier et al ⁷²	1999	+	+	8	100	NA	NA	0
De Cicco et al ⁶⁷	2000	+	-	37	100	55	100	0
Terada et al ⁷³	2000	+	+	10	100	12	100	0
De Hullu et al ⁶⁵	2000	+	+	59	100	107	89	0
Sideri et al ⁷⁴	2000	+	-	44	100	77	100	0
Levenback et al ⁶⁴	2001	-	+	52	88	76	75	2
Molpus et al ⁷⁵	2001	+	+	11	73	16	NA	0
Tavares et al ⁷⁶	2001	+	-	18	100	NA	NA	0
Sliutz et al ⁷⁷	2002	+	+	26	100	32	100	0
De Hullu et al ⁷⁸	2002	+	+	9	100	NA	NA	0
Zambo et al ⁷⁹	2002	+	+	10	100	20	100	0
Abramova et al ⁸⁰	2002	+	-	4	100	NA	NA	0
Moore et al ⁶⁸	2003	+	+	29	100	42	100	0
Puig-Tintore et al ⁸¹	2003	+	+	26	96	37	97	0
Boran et al ⁸²	2003	+	-	10	100	17	100	2
Hakam et al ⁸³	2004	+	-	14	NA	NA	NA	0
Louis-Sylvestre et al ⁸⁴	2005	+	+	17	100	34	NA	0
Merisio et al ⁸⁵	2005	+	-	20	100	30	NA	1
Martínez-Palones ³²	2006	+	+	28	96.4	40	97.5	1
Total		20	14	516	96.1	729	56-100	9 (1.7%)

Tc: tecnecio; B-D: blue-dye; SLN: ganglio centinela; NA: datos no evaluables.

2. CANCER DE CÉRVIX UTERINO.

2.1 Epidemiología.

Los tumores del tracto genital femenino representan a nivel mundial una quinta parte de los tumores de la mujer, siendo el cáncer de cérvix el más frecuente, seguido del cáncer de ovario, de endometrio y el de vulva-vagina.

A pesar de que el cáncer de cérvix es una enfermedad prevenible, se estima una incidencia aproximada de 493.000 casos nuevos anuales que causan más de 273.000 muertes al año [86].

A nivel mundial, el cáncer de cérvix uterino es el segundo cáncer ginecológico en frecuencia y el tercero que causa más mortalidad (figuras 3 y 4).

En España, igual que en el resto de los países desarrollados, la frecuencia varía, situándose en primer lugar el de endometrio, seguido del de ovario y después el de cérvix (4.5%) (figura 5).

En nuestro medio hospitalario, en el periodo comprendido entre 1985 y 1998, el cáncer de cérvix representó el 12% del total de neoplasias del tracto genital inferior.

Es un tumor al que pueden aplicarse técnicas de cribado para prevención secundaria. El empleo generalizado de la citología cérvico-vaginal como método de cribado ha contribuido eficazmente al descenso de la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix [87,88], si bien no está exento de una tasa de falsos negativos no despreciable, entre un 5 y un 45%, que puede disminuir con la aplicación simultánea de la colposcopia. El tratamiento de la enfermedad pre-invasora y del cáncer cervical invasor es altamente efectivo cuando se diagnostica en estados iniciales.

Figura 3. Tasa de incidencia mundial por cada 100.000 mujeres de cáncer de cérvix uterino [86].

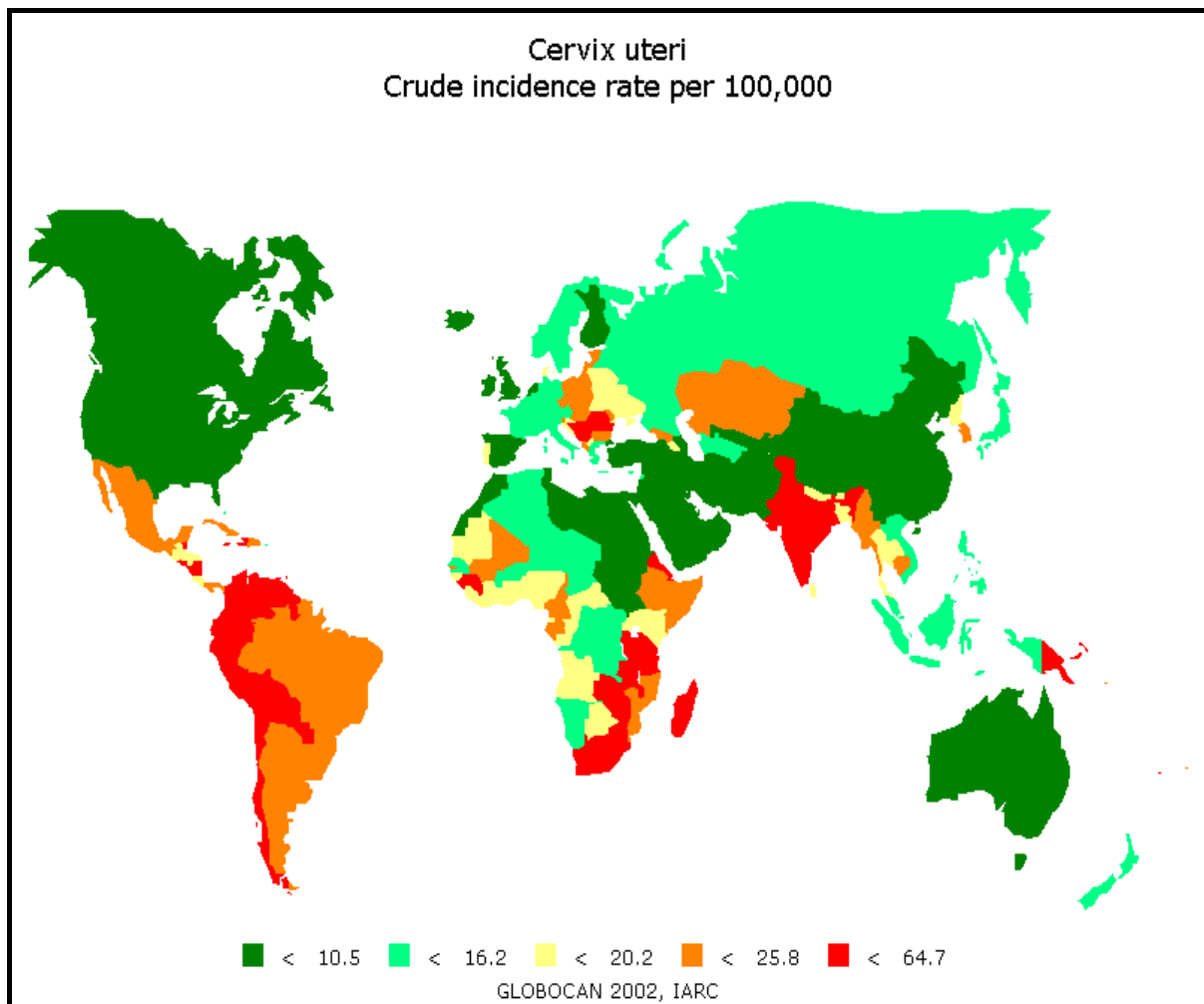


Figura 4. Tasa de mortalidad mundial por cada 100.000 mujeres de cáncer de cérvix uterino [86].

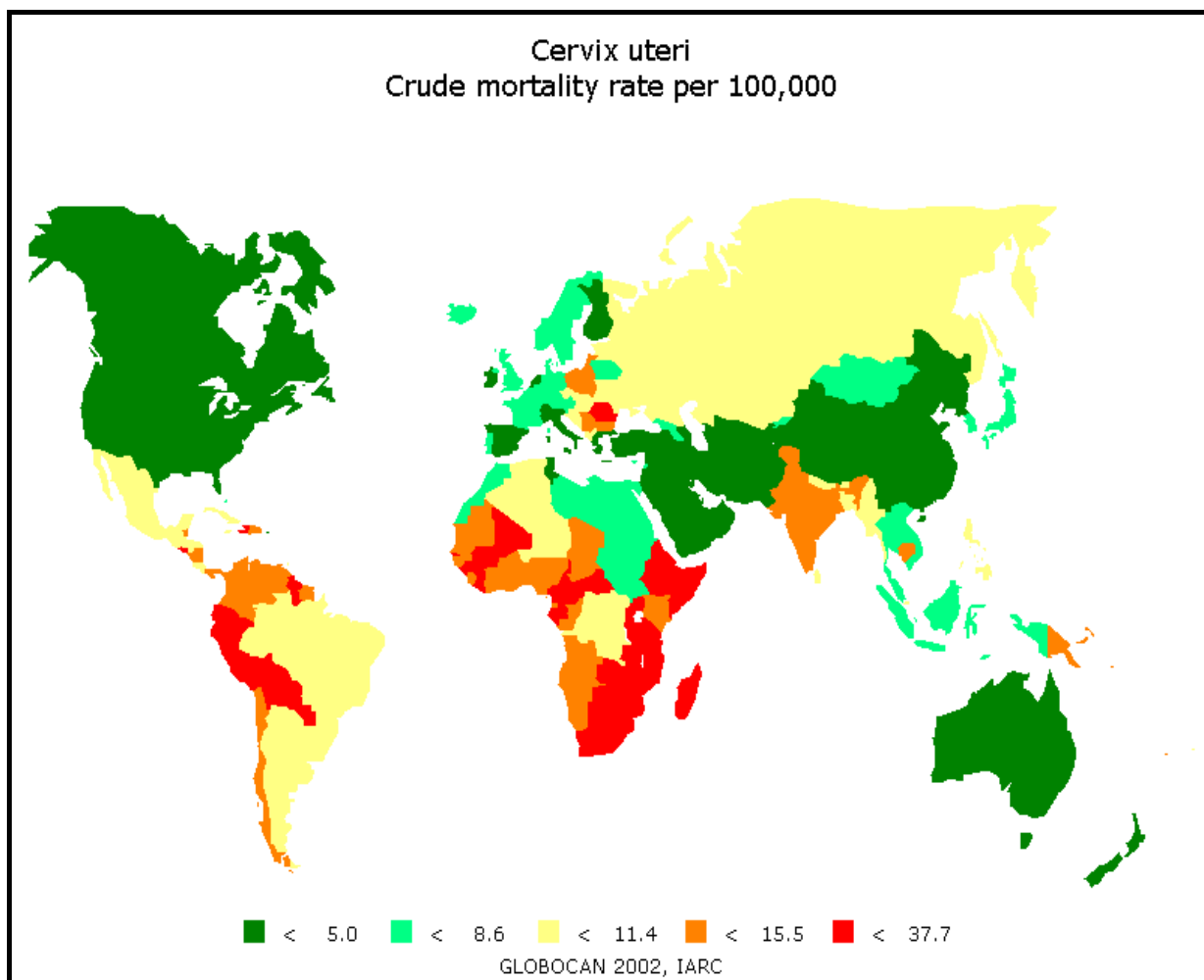
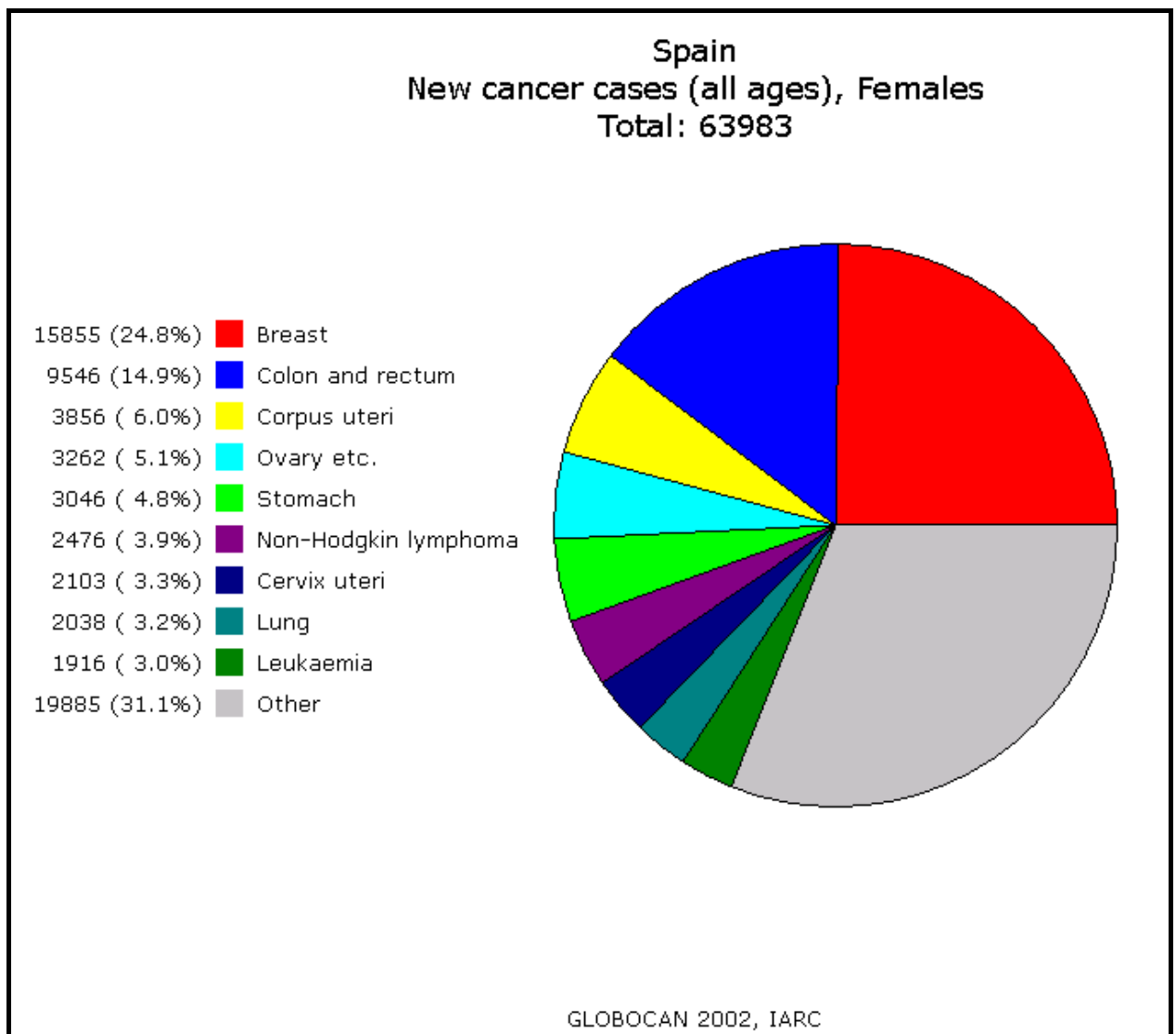
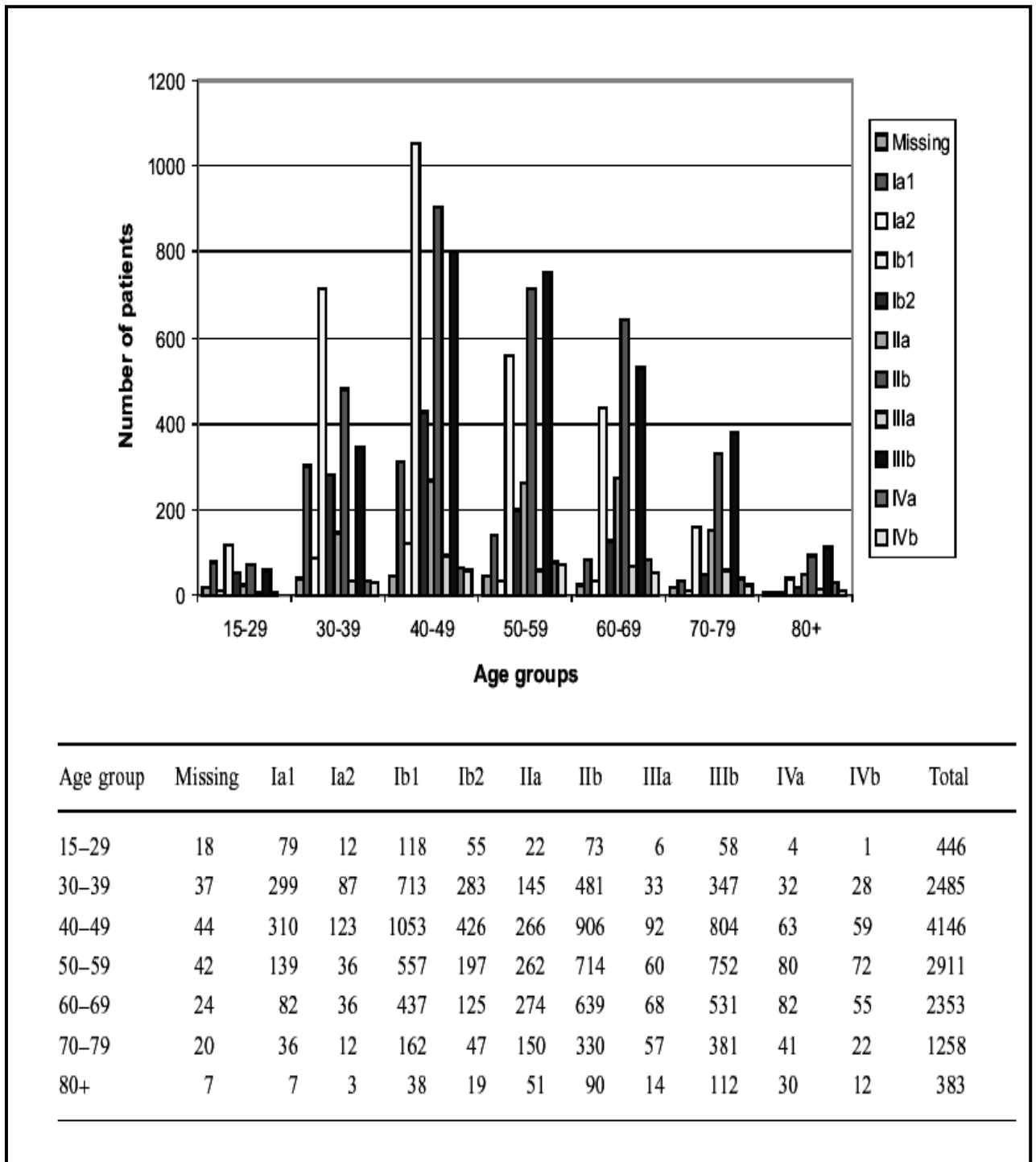


Figura 5. Tasa de incidencia de cáncer en mujeres en España [86].



Existe una incidencia máxima entre los 50 y 55 años, con aproximadamente 19,1 casos por 100.000 mujeres y año en países menos desarrollados y de 10,3 en países desarrollados [86]. El 90% de los tumores de cervix acontecen en la franja de edad entre 35-65 años (figura 6).

Figura 6. Relación de edades según estadios de carcinoma cervical según el 25th Annual Report de la FIGO [89].



En tasas ajustadas por edad, la incidencia estimada del cáncer de cérvix en España es de 8.5 casos por 100.000 mujeres/año.

La afectación ganglionar pélvica o paraaórtica es el factor de pronóstico independiente más importante en el cáncer de cérvix en estadio precoz y ello acontece en el 31.4% y 19% de los casos respectivamente de forma global [89]. La afectación linfática requiere tratamiento adyuvante radioterápico o con radio-quimioterapia y ello conlleva un aumento de la morbilidad, siempre superior que para cada uno de los procedimientos por separado.

2.2 Etiopatogenia y factores de riesgo.

2.2.1 Infección por HPV.

Las evidencias actuales sugieren que el cáncer cervical es un proceso multifactorial vinculado a unos factores clínico-epidemiológicos que actúan aisladamente o en asociación con la infección por papilomavirus (HPV). Entre los factores de riesgo identificados destacan: bajo nivel socioeconómico, inicio precoz de las relaciones sexuales y promiscuidad, uso de anticonceptivos orales durante más de 5 años, no utilización de métodos contraceptivos de barrera, comportamiento de la pareja masculina (factor cada vez más relevante), tabaco, estado de inmunodeficiencia, antecedente de lesiones preinvasoras en cérvix y/o vulva relacionadas con infecciones víricas por HPV y/o herpes virus genital, entre otros. Estos agentes actúan como promotores de de carcinogénesis en presencia de DNA viral.

La prevalencia del ADN de HPV en muestras de carcinoma invasor de cérvix es superior al 95% y prácticamente del 100% cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad. Los estudios de casos y controles de carcinoma invasor cérvix uterino indican estimaciones del riesgo relativo (factor multiplicador de la probabilidad de enfermar sobre una probabilidad de referencia, también denominada odds ratios) entre 50 y 100 para la detección de ADN de HPV, y riesgos entre 100 y 500 para los serotipos 16 y 18 [90,91]. En algunos estudios estas cifras alcanzan valores entre 500 y 1000.

La prevalencia acumulativa de 4 tipos (HPV 16, 18, 45 y 31) explicaría cerca del 80% de los casos. Esta información es de interés para la definición de antígenos tipo-específico requerida en vacunas para la prevención del cáncer.

Las fracciones de cáncer de cuello uterino atribuibles a HPV (proporción de casos en una población en los que el HPV está considerado como agente casual) calculadas a partir de estos estudios oscilan alrededor de 95-99%. Las asociaciones observadas entre la infección por HPV y el cáncer cervical son las más fuertes de las identificadas en la cancerología humana, existiendo un consentimiento creciente en calificarlas como causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad) debido al gran número de infecciones que se resuelven espontáneamente [92].

Está ampliamente aceptada la infección de HIV como factor de riesgo para la infección por HPV y su consiguiente aparición desde lesiones preinvasivas hasta cáncer cervical invasor [93,94]. En 1993 se reconoció el cáncer de cérvix uterino como criterio clínico para la definición de SIDA. El curso clínico, tanto de las lesiones preinvasivas como de las lesiones invasoras, presentan tasas de progresión más rápidas a lesiones de alto grado, con menor probabilidad de regresión espontánea en los casos de SIL de bajo

grado y con mayores tasas de recidiva y de fracasos de tratamiento [95]. Actualmente, los avances en tratamientos antiretrovirales ha permitido mejorar el estado inmune de estas pacientes, pudiendo mejorar teóricamente las tasas de infección por HPV y la progresión de las lesiones epiteliales precursoras [96].

2.3 Anatomía patológica.

La tradicional clasificación anatomopatológica de la neoplasia intraepitelial cervical, como secuencia progresiva entre la lesión premaligna y el carcinoma invasivo, ha sido durante años un modelo de aplicación clínico indiscutible. Al igual que las lesiones premalignas, prácticamente todos los carcinomas del cérvix uterino se originan en la zona de transformación desde donde se extienden al exocérvix, al endocérvix o a ambos. Actualmente se considera que prácticamente todos los carcinomas del cérvix uterino, tanto escamosos como glandulares están relacionados con la infección por el HPV, exceptuando los adenocarcinomas de célula clara, serosos y mesonéfricos [97,98].

El cáncer de cérvix uterino puede adoptar dos patrones de crecimiento macroscópicos:

- 1.- Exofítico (65%), en forma de masas exofíticas, irregulares y friables.
- 2.- Endofítico (35%), en forma de lesión crateriforme, con crecimiento en profundidad y con infiltración del estroma fibroso adyacente.

La clasificación histopatológica más utilizada en la práctica clínica, se fundamenta en la propuesta por la organización mundial de la salud (Scully 1994) (tabla II).

Tabla II. Clasificación de la OMS de los tumores malignos del cérvix uterino.

- ❖ **Tumores epiteliales**
- ❖ Tumores escamosos y sus precursores.
 - Carcinoma escamoso.
 - Queratinizante.
 - No queratinizante.
 - Basaloide.
 - Condilomatoso (Warty).
 - Verrucoso.
 - Papilar.
 - Linfoepitelioma-like.
 - Escamotranscional.
 - Carcinoma escamoso microinvasor.
- ❖ Neoplasia intraepitelial escamosa.
 - Neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN3)
 - Carcinoma escamoso *in situ*.
- ❖ Tumores glandulares y sus precursores.
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinoma mucinoso.
 - ◆ Endocervical.
 - ◆ Intestinal.
 - ◆ Con células en anillo de sello.
 - ◆ De desviación mínima.
 - ◆ Villoglandular.
 - Adenocarcinoma endometriode.
 - Carcinoma de células claras.
 - Adenocarcinoma seroso.
 - Adenocarcinoma mesonéfrico.
 - Adenocarcinoma con infiltración incipiente.
 - Adenocarcinoma *in situ*
- ❖ Otros tumores epiteliales.
 - Carcinoma adenoescamoso.
 - Variante de células esmeriladas (*glassy cell*).
 - Carcinoma adenoide quístico.
 - Carcinoma adenoide basal.
 - Tumores neuroendocrinos.
 - Carcinoide
 - Carcinoide atípico.
 - Carcinoma de células pequeñas.
 - Carcinoma neuroendocrino de células grandes.
 - Carcinoma indiferenciado.
- ❖ **Tumores de tejidos blandos.**
- ❖ **Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales.**
- ❖ **Tumores melanocíticos.**
- ❖ **Miscelánea.**
- ❖ **Neoplasias hematopoyéticas y linfoides.**
- ❖ **Tumores metastáticos.**

2.3.1 Tipos histológicos.

2.3.1.1 Carcinoma escamoso.

Es el tipo histológico más frecuente del cérvix uterino. Microscópicamente los carcinomas escamosos de cérvix uterino pueden mostrar diversos patrones. El más frecuente está formado por masas compactas y nidos de tamaño variable que invaden el estroma subyacente. En general, el epitelio escamoso de superficie muestra cambios de carcinoma *in situ* (SIL de alto grado, CIN 3), aunque en ocasiones puede existir necrosis o ulceración superficial y resultar prácticamente imposible identificar los cambios intraepiteliales. En otros casos, se observan grandes masas de epitelio escamoso con muy escaso estroma interpuesto, y en otros, las células tumorales invaden de forma individual o formando pequeños cordones celulares. En general, las células del carcinoma escamoso se caracterizan por tener una morfología poligonal, unos bordes bien definidos y un citoplasma amplio y eosinófilo. Frecuentemente, pero no siempre, se observan puentes intercelulares. Los núcleos pueden mostrar un pleomorfismo variable, la cromatina suele ser granular y tosca y se observa actividad mitótica. Con frecuencia, puede detectarse focalmente mucina en el citoplasma de las células, aunque este hecho no debe alterar el diagnóstico ni parece afectar el pronóstico [99].

El carcinoma escamoso queratinizante se caracteriza por presentar nidos de células escamosas grandes, con amplio citoplasma, que en su porción central tienden a la maduración, mostrando perlas córneas constituidas por células queratinizadas sin núcleos. La presencia de una sola perla córnea es suficiente para establecer el diagnóstico de carcinoma queratinizante. Las figuras de mitosis se hallan, por regla general, confinadas a la porción periférica de los nidos. La variedad de carcinoma no

queratinizante se diferencia básicamente del tipo anterior por carecer de perlas córneas, aunque con frecuencia muestra células aisladas disqueratóticas. La variante del carcinoma escamoso de célula pequeña de las clasificaciones anteriores ha sido incluida en el grupo de carcinomas escamosos no queratinizantes, y el término no debe ser utilizado, debido a la posibilidad de confusión con el carcinoma de células pequeñas de tipo neuroendocrino, mucho más agresivo.

Se han descrito también diferentes variantes morfológicas del carcinoma escamoso entre las que cabe destacar el carcinoma condilomatoso, el carcinoma verrucoso y el carcinoma escamoso papilar o transicional.

2.3.1.2 Adenocarcinoma.

La segunda neoplasia maligna del cérvix uterino, en orden de frecuencia, es el adenocarcinoma, del cual existen numerosos subtipos que presentan grandes diferencias histológicas. Representan aproximadamente el 10-20% de las neoplasias de cérvix uterino. Sin embargo, si exceptuamos los ejemplos infrecuentes de adenocarcinomas de célula clara, seroso o mesonéfricos, prácticamente todos los restantes comparten entre sí, y con el carcinoma escamoso, su relación constante con la infección HPV [100].

La variedad histológica más frecuente es el adenocarcinoma mucinoso que representan más de la mitad de los adenocarcinomas endocervicales. Los tumores de este grupo pueden presentar una morfología variable, con casos de tipo mucinoso mülleriano semejantes al epitelio endocervical, intestinal, en anillo de sello o mixtos. Los adenocarcinomas endometrioides representan una tercera parte de los casos y en la mayoría de los casos son adenocarcinomas con gran deplección mucoide. Una mención especial merecen los adenocarcinomas bien diferenciados, de desviación mínima o

adenomas malignos por su extremada diferenciación que dificulta muchas veces su distinción de la mucosa endocervical normal o reactiva en las biopsias pequeñas. [101]

Los adenocarcinomas villoglandulares son muy bien diferenciados y presentan un peculiar aspecto macroscópico exofítico y veloso [102]. Aparece en mujeres jóvenes [103] y puede estar asociado con el uso de contraceptivos orales, teniendo en general un pronóstico más favorable que el adenocarcinoma del cuello uterino en general [104] , aunque algunos autores advierten de su mayor agresividad y asociación con peor pronóstico [105].

Entre las variedades no asociadas a la infección por HPV destacan los adenocarcinomas serosos y los de célula clara, idénticos a sus respectivos homólogos de endometrio y ovario, y los excepcionales adenocarcinomas mesonéfricos, cuyo diagnóstico se basa en su asociación a restos mesonéfricos y su positividad para el antígeno CD10 [106].

En nuestro centro, y como dato curioso, el porcentaje de adenocarcinomas respecto a carcinomas escamosos, es especialmente elevado, del orden de un 35%, que podría responder al tipo de población del área de referencia.

2.3.1.3 Otros tipos histológicos.

Se han descritos numerosos tipos histológicos infrecuentes, cuya morfología se halla a caballo entre los adenocarcinomas y los carcinomas escamosos. Entre estas destacan los carcinomas adenoescamosos y mucoepidermoides, los carcinomas de células

vidriosas, esmeriladas o glassy cell carcinomas, los carcinomas adenoides quísticos y adenoides basales y el carcinoma tipo linfopitelioma-like.

Los tumores neuroendocrinos del cérvix uterino se clasifican como los pulmonares. Aunque se han descrito casos de carcinoide, la mayoría corresponden a carcinomas de células pequeñas o grandes con morfología y marcadores inmunohistoquímicos (cromogranina, sinaptofisina) de tipo neuroendocrino. En general se asocian a adenocarcinomas o carcinomas escamosos, contienen secuencias de HPV y tienen un comportamiento muy agresivo.

Se han descrito, por último, casos de melanomas, sarcomas (rabdomiosarcoma embrionario en niñas y leiomiomas en mujeres adultas), linfomas y tumores metastásicos de endometrio, ovario, etc.

2.4 Diagnóstico clínico.

Alrededor del 60% de las pacientes afectas de cáncer de cérvix son diagnosticadas en fases iniciales. En pacientes jóvenes (<35 años), el diagnóstico en estadios iniciales supera el 80%, mientras que en pacientes con edades superiores a 50 años el diagnóstico en fases iniciales es inferior al 50%.

Clínicamente se trata de una neoplasia poco sintomática. Las lesiones preinvasoras o en estadios iniciales son asintomáticas y suelen ser diagnosticadas por cribado (PAP +/- colposcopia-biopsia). Incluso los estadios avanzados de la enfermedad pueden progresar sin ocasionar síntomas. Puede aparecer: hemorragia genital intermenstrual, irregular e intermitente, muchas veces en forma de coitorragias; leucorrea maloliente, oscura y sanguinolenta; de forma menos frecuente, y generalmente en estadios avanzados, puede aparecer otros síntomas como dolor sacro que suele ser

referido a flancos y extremidades inferiores, generalmente secundario al compromiso ureteral, pared pélvica o nervios pélvicos; disuria, hematuria, rectorragia y constipación por invasión vesical uretral y rectal. En fases avanzadas también puede observarse tenesmo rectal o presencia de fistulas; en casos de recidiva o estadios avanzados puede aparecer edema persistente de una o ambas extremidades inferiores como resultado de una obstrucción venosa y/o linfática debido a un compromiso extenso de la pared pelviana.

Respecto a la exploración física, la mayoría de las pacientes con carcinoma de cérvix presentan una lesión visible por colposcopia que puede ser exofítica (65%), endofítica (30%) o exo-endofítica (5%). La variedad exofítica se expande en superficie en forma de masas vegetantes, irregulares, sangrantes, con fenómenos de necrosis y congestión vascular. La variedad endofítica posee un crecimiento en profundidad en el estroma subyacente, de forma que el cérvix aparece muy voluminoso y deformado (“bulky”). Una variante es el “barrel-shaped” o tumor en tonel, el cual crece en el conducto endocervical y estroma, con el exocérvix intacto.

Siempre es obligatoria en todos los casos la confirmación histológica. El material necesario para el estudio histopatológico puede obtenerse por biopsia de forma dirigida con un colposcopio, por exéresis de la zona de transformación con asa diatérmica, por legrado del canal endocervical o por conización.

2.5 Estudio de extensión y estadificación.

Uno de los mejores avances de la Ginecología Oncológica moderna es la utilización de los estadios quirúrgicos-patológicos para el conocimiento del pronóstico que va a presentar cada paciente, y como consecuencia, adecuar las pautas de tratamientos adyuvantes al tratamiento primario. En el cérvix, al igual que en la vagina, la estadificación continúa siendo de momento por evaluación clínica. Su última modificación, por parte de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, data de 1994 [107] y ha sido refrendada en el 2000 [108] (Tabla III y figura 7).

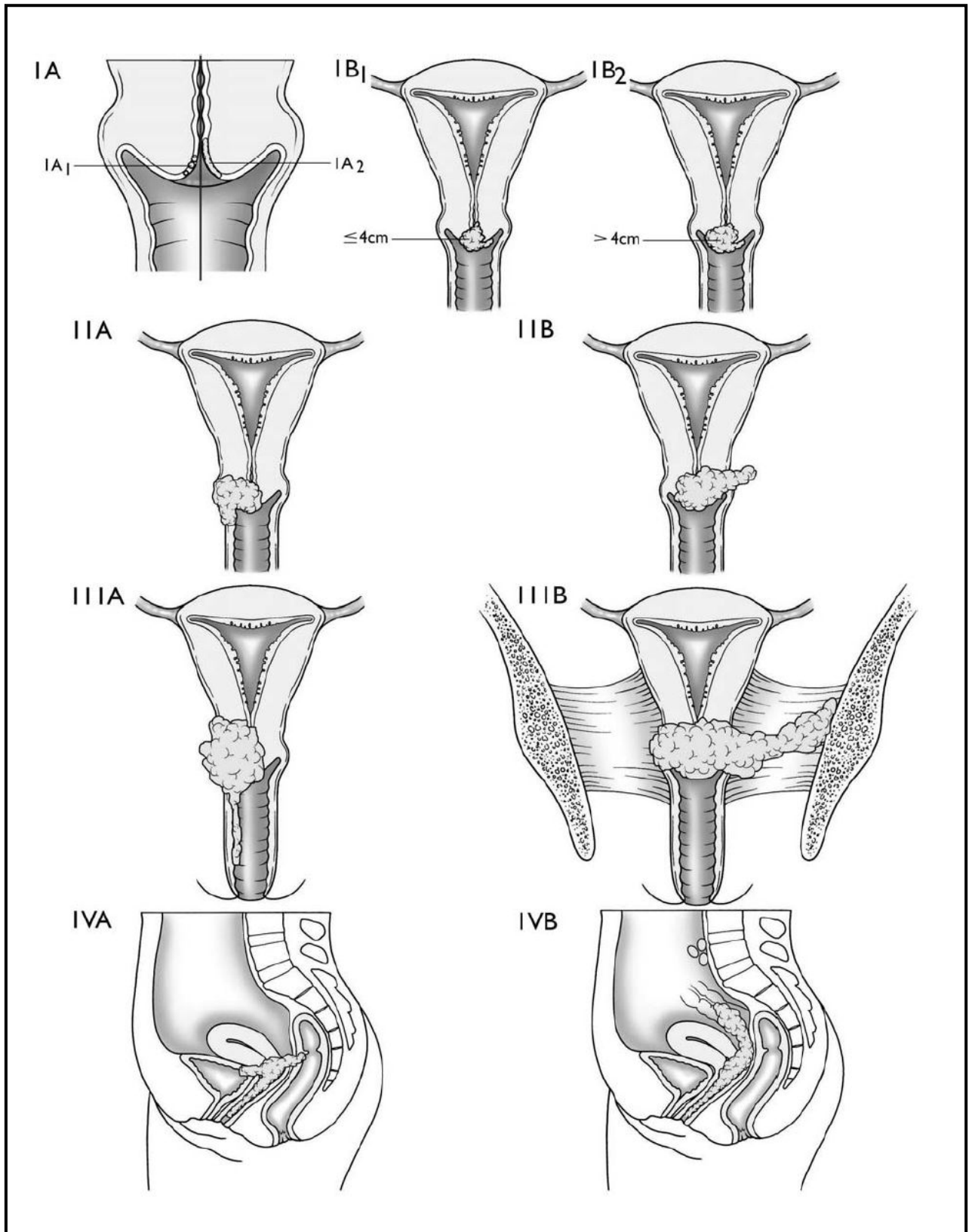
La estadificación se realiza antes del tratamiento, ya que no debe olvidarse que los estadios localmente avanzados no son tributarios de tratamiento quirúrgico, al menos de primera elección. El tratamiento óptimo dependerá de la precisión de esta primera estadificación que no deberá ser modificada por los hallazgos quirúrgicos o por determinadas técnicas de imagen. Cuando hay dudas sobre si debe incluirse en un estadio u otro siempre debe elegirse el estadio inferior.

Tabla III. Clasificación por estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, Montreal 1994).

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
Estadio 0	Carcinoma “in situ”. No sobrepasa la membrana basal
Estadio I	Carcinoma estrictamente limitado al cérvix uterino
IA	Carcinoma invasivo pre-clínico, diagnosticado únicamente por histología (1)
IA1	Invasión mínima del estroma, inferior a 3 mm y extensión superficial inferior a 7 mm
IA2	Invasión en profundidad superior a 3 mm e inferior a 5 mm, con extensión superficial inferior a 7 mm
IB	Lesiones clínicas confinadas al cérvix o pre-clínicas superiores al estadio IA
IB1	Lesiones clínicas inferiores a 4 cm de tamaño
IB2	Lesiones clínicas superiores a 4 cm
Estadio II	Carcinoma extendido fuera del cérvix sin llegar a la pared pélvica y/o extendida a la vagina sin llegar al tercio inferior
IIA	Afecta a vagina sin llegar al tercio inferior y no hay afectación parametrial
IIB	Extensión al parametrio sin llegar a la pared pélvica
Estadio III	Carcinoma extendido hasta la pared pélvica y/o al tercio inferior de la vagina y/o tercio inferior de la vagina y/o causando hidronefrosis o anulación funcional del riñón
IIIA	Extensión al tercio inferior de la vagina
IIIB	Extensión hasta la pared pélvica y/o hidronefrosis y/o anulación renal
Estadio IV	Carcinoma extendido hasta los órganos pélvicos o metastásico
IVA	Afectación de la mucosa de la vejiga o del recto (2)
IVB	Presencia de metástasis a distancia

1. El cáncer de carácter microinvasivo únicamente se identifica microscópicamente. Todas las lesiones macroscópicas, aunque sean con invasión superficial, son cánceres en estadio IB. La profundidad de invasión no tendrá que ser mayor de 5 mm medidos desde la base del epitelio, sea de superficie o glandular donde se haya originado. La presencia de invasión del espacio linfovascular no altera la clasificación
2. Un edema bulloso no permite que, a un caso determinado se le asigne el estadio IV_A. Es necesaria una confirmación histológica.

Figura 7. Estadificación cáncer de cérvix según Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, Montreal 1994).



La clasificación TNM (tabla IV), recomendada por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y el American Joint Cancer committee (AJCC) [89], que valora la T como la extensión del tumor primario, la N como el estado de los ganglios linfáticos locoregionales y la M como la existencia de metástasis a distancia, es poco empleada para los tumores del tracto genital inferior. No obstante, goza de una serie de ventajas respecto a la estadificación clínica. Permite que en aquellos casos que hayan sido tributarios de tratamiento quirúrgico primario, sean los patólogos quienes determinen el estadio quirúrgico, valorando además una serie de factores que puedan ser importantes para el pronóstico, sin que ello condicione un cambio en el estadio clínico. La estadificación quirúrgica es más precisa y su estudio de extensión de la enfermedad se acerca más a la realidad, permitiendo una individualización del tratamiento e incluso ayudando a adecuar el campo de irradiación de las áreas afectadas. Respecto a la estadificación FIGO, incluye como parámetro el tamaño o volumen tumoral e incluye la afectación ganglionar pélvica y aórtica, que representa el factor pronóstico de mayor impacto en la supervivencia y periodo libre de enfermedad.

Tabla IV. Clasificación TNM del cáncer de cérvix (UICC) y correspondencia con la clasificación FIGO.

FIGO Stage	UICC		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Ia1	T1a1	N0	M0
Ia2	T1a2	N0	M0
Ib1	T1b1	N0	M0
Ib2	T1b2	N0	M0
IIa	T2a	N0	M0
IIb	T2b	N0	M0
IIIa	T3a	N0	M0
IIIb	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	any N	M0
IVa	T4	any N	M0
IVb	any T	any N	M1

Respecto a los métodos de estadificación, existen técnicas aceptadas y no aceptadas o controvertidas.

Métodos aceptados:

1. Exploración física, incluyendo la palpación de la región inguinal y supraclavicular para la detección de adenopatías. La exploración bajo anestesia mejora la estadificación clínica en un 25%, si bien es un tema controvertido. El tacto

vaginoabdominal y vagino-rectal puede determinar el tamaño y volumen tumoral, así como la posible extensión a vagina y parametrios. En fases precoces (estadio IA) puede ser suficiente para reconocer la extensión de la enfermedad.

2. Radiología: urografía endovenosa, radiografía de tórax y ósea y enema opaca.

3. Otros procedimientos: examen bajo anestesia, colposcopia, biopsia, conización, legrado endocervical, histeroscopia, cistoscopia y rectoscopia.

Métodos no aceptados o controvertidos:

1. Resonancia magnética: se presenta como un método útil para la valoración del tamaño y volumen tumoral, de la afectación de los parametrios, de los ganglios retroperitoneales y órganos vecinos. La resonancia magnética representa actualmente el método de imagen de elección no invasivo para la estadificación prequirúrgica, siendo utilizada cada vez más de manera protocolaria. Algunos autores refieren que prevé de forma más correcta la estadificación clínica, la respuesta completa al tratamiento, el control local y la supervivencia libre de enfermedad [109].

2. Tomografía axial computerizada: permite la valoración del tamaño de los ganglios retroperitoneales, pélvicos y aórticos, y también diagnosticar masas intraperitoneales, metástasis en órganos intraabdominales y obstrucciones ureterales. No obstante, no resulta un método fiable para la valoración de la afectación de los parametrios. Igual que la resonancia magnética, también puede ser un método útil para el seguimiento de pacientes y detección de recurrencias. La punción aspiración con aguja fina guiada por tomografía axial computerizada, puede ser utilizada en determinados casos como en la valoración de adenopatías paraaórticas sospechosas, antes de iniciar una pauta de tratamiento o en posibles metástasis a distancia. Si la punción aspiración con

aguja fina no es posible y la sospecha por imagen es alta, deberá realizarse un linfadenectomía retroperitoneal paraaórtica vía laparoscópica.

3. Linfografía: Tiene una baja sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis.

4. Ultrasonografía: se ha utilizado para la valoración ganglionar con una buena especificidad (98%) pero pésima sensibilidad. Puede ser útil para determinar el volumen tumoral y el grado de angiogénesis, pero no sirve para una correcta estadificación.

5. Gammagrafía, especialmente utilizada para descartar metástasis a distancia.

6. Marcadores tumorales: SCC, Ca 125 y CEA.

“Squamous cell carcinoma antigen” (SCC-Ag): Pertenece a la familia de inhibidores de las proteasas y constituye la subfracción más neutra del antígeno TA-4 [110]. Es un marcador que permite el estudio y el seguimiento del cáncer cervical de tipo escamoso, pero es necesario descartar una insuficiencia renal. Ha presentado una sensibilidad que oscila entre el 20 y 95% dependiendo del estadio de la enfermedad. También se correlaciona con el volumen tumoral, la profundidad de invasión del estroma y las metástasis ganglionares [111].

Se podría establecer un pronóstico de la enfermedad según valores séricos superiores a 1.5-2 ng/ml, los cuales presentan mayor riesgo de recidiva, así mismo, en un 75% de las recurrencias también se encuentra incrementado, incluso antes de la manifestación clínica [112].

Por otro lado, en valores iniciales altos de SCC-Ag, el seguimiento también puede ser un marcador para la valoración de la eficacia terapéutica, especialmente en la monitorización de la respuesta a la radioterapia, aunque como método objetivo se utiliza la resonancia nuclear magnética [113].

El antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno carbohidratado (CA 125) son de menor utilidad que el SCC en los tumores escamosos, pero de mayor aplicabilidad en los adenocarcinomas. El CA 125, está relacionado con el estado tumoral y CEA con la existencia de tumor extrauterino.

7. Tomografía de emisión de positrones: El radiotrazador utilizado en el PET (tomografía de emisión de positrones) es un análogo de la glucosa 18-F-FDG, que entra en las células utilizando los transportadores de la glucosa, de forma similar a la glucosa y se acumula intracelularmente después de su fosforilización para ser utilizada en el futuro metabolismo. Su acumulación en las células es relativo a la ratio del metabolismo celular y por lo tanto, a su potencial de malignidad. El acúmulo de 18-F-FDG en la región abdómno-pélvica es especialmente cambiante debido a la actividad en el intestino y en los uréteres que dificultan la localización de tumor respecto al peritoneo, omento y enfermedad mesentérica o afectación ganglionar. Por ello, es especialmente interesante su unión al TAC para localizar las lesiones hipercaptantes y evitar los falsos positivos con quistes serosos, mucinosos, teratomas, endometriomas, cuerpos lúteos, quistes dermoides o endometriomas [114]. El PET se utiliza en cáncer de cérvix inicial para detectar afectación ganglionar. Su sensibilidad para detectar adenopatías metastásicas es del 75-85%, pero no puede detectar micrometástasis [115]. Un metaanálisis sobre 15 estudios de PET en cáncer de cérvix inicial [116] demostró una sensibilidad del 84% y una especificidad del 95% para detectar adenopatías paraaórticas y una sensibilidad del 79% y una especificidad del 99% para detectar adenopatías pélvicas.

8. Cirugía laparotómica y laparoscópica: con cierta frecuencia el estudio de extensión practicado antes de la intervención, en los casos que son tributarios, no coincide con los hallazgos del estudio histológico de la pieza. La estadificación quirúrgica pre-tratamiento es el método más adecuado para determinar la extensión de la enfermedad en cáncer de cérvix localmente avanzado, e incluye también la biopsia del ganglio escaleno. La exploración de la fosa supraclavicular puede objetivar un aumento del tamaño de estos ganglios, que deben biopsiarse para adecuar el estudio de extensión. La afectación del ganglio escaleno ocurre en un tercio de las pacientes con ganglios paraaórticos positivos y su determinación es importante ya que son pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos paliativos.

Durante los últimos años y coincidiendo con el inicio del tratamiento concomitante con radio-quimioterapia en cáncer de cérvix voluminoso y localmente avanzado, se ha conseguido un mejor control del cáncer de cérvix a nivel local, observándose más a menudo fallos en el control sistémico de la enfermedad. Una de las principales causas es no tratar la enfermedad a nivel de los ganglios paraaórticos, fundamentalmente por desconocer su afectación, que en estadios avanzados puede llegar hasta un 30-66% [117] ya que las pruebas de imagen tienen un alto porcentaje de falsos negativos. Es en este momento en el cual surge la linfadenectomía paraaórtica por laparoscopia para poder conocer mejor la extensión de la enfermedad de forma preterapéutica, y por vía retroperitoneal que permite disminuir las complicaciones derivadas de la posible irradiación extendida, descrita por Querleu [118].

La linfadenectomía aórtica retroperitoneal mediante abordaje laparoscópico es una técnica con baja morbilidad y permite el inicio inmediato de tratamiento quimioradioterápico por la mínima agresión que representa [119].

Es en este apartado de estadificación pretratamiento donde debe incluirse la determinación del ganglio centinela en cáncer de cérvix en estadios iniciales, tributarios de tratamiento quirúrgico. En estos casos, la determinación del ganglio centinela, considerado como la primera estación de drenaje linfático y por lo tanto el primer lugar donde metastatizaría en caso de diseminación linfática, permitirá su análisis anatomopatológico para descartar invasión neoplásica. De esta manera, podrían identificarse aquellos casos con afectación ganglionar que contraindicarían un tratamiento quirúrgico radical y serían tributarias de tratamientos quimio-radioterápicos, aunque todavía está pendiente de ser evaluado.

2.6 Factores de pronóstico.

Las principales vías de propagación tumoral son:

1. Extensión local: extensión a la parte proximal o superior de la vagina y al tejido parametrial, bien sea por contigüidad o por implantación directa. Clínicamente se traduce por un incremento de consistencia tisular que puede alcanzar incluso la pared pélvica. En fases avanzadas el tumor puede afectar por contigüidad el cuerpo uterino y órganos vecinos, como el recto o más frecuentemente la vejiga. Al alcanzar la pared pélvica puede comprimir los uréteres.

2. El drenaje linfático del cérvix es secuencial y escalonado y se produce a través de los plexos paracervicales siguiendo tres vías linfáticas principales:

- a. La primera transcurre paralela al útero y finaliza en el ganglio localizado en la zona de contacto con el origen de las otras colaterales de la arteria ilíaca externa (uterina, obturadora y glútea superior).
 - b. La segunda colateral sigue la ruta del plexo nervioso superior hipogástrico y termina en el ganglio localizado a la izquierda de la vena ilíaca común en frente de la unión lumbo-sacra.
 - c. La tercera colateral sigue el tronco posterior hacia los ganglios pre-sacos y paraaórticos. La afectación de estos últimos, para muchos autores, se considera metástasis a distancia.
3. Diseminación vascular o hemática: Las metástasis a distancia son infrecuentes y suelen acontecer en estadios avanzados de la enfermedad, cuando el tumor se halla fuera de la pelvis. Se han visto en un 20-25% de las pacientes que mueren por la enfermedad. Los lugares más frecuentemente afectados son ganglios aórticos-mediastínicos, pulmón, hígado, hueso y SNC.

Los principales factores de pronóstico para supervivencia global y periodo libre de enfermedad de las pacientes tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica identificados mediante análisis multivariable son:

1. Tamaño y volumen tumoral.

El tamaño/volumen tumoral es un importante factor de pronóstico. Cuando la enfermedad está localizada en el cérvix (estadio I), el tamaño del tumor es un claro

indicador pronóstico y hace que en el estadio Ib [120], por ejemplo, las pacientes tengan un pronóstico absolutamente diferente según el mismo y de ahí su incorporación en la última estadificación FIGO de 1994 (tabla V y VI).

Pocos autores han analizado la supervivencia en relación al tamaño o volumen tumoral. Las tasas de supervivencia decrecen a medida que el tamaño tumoral aumenta, independientemente de otros factores de riesgo. En un estudio prospectivo del Gynecologic Oncology Group (GOG) con 645 pacientes el periodo libre de enfermedad de pacientes con tumores menores de 3 cm de diámetro fue del 85% comparado con el 68% para aquéllas con tumores de mayor tamaño [120].

Tabla V. Metástasis ganglionares y supervivencia según el tamaño tumoral.

Estudio	Número de pacientes	Tamaño T	Ganglios +	Supervivencia
Piver ¹²¹	96	< 3cm	21.2%	88.5%
	52	> 3cm	35.2%	65.4%
Van Nagell ¹²²	46	< 2cm	9%	94%
	36	> 2cm	31%	40%
Shingleton ¹²³	117	< 2cm	12%	91.4%
	64	> 2cm	37.5%	63.9%

Tabla VI. Afectación ganglionar, recurrencia y supervivencia según el tamaño tumoral (estadio IB1 y estadio IB2) [121].

ESTADIO IB	Ganglios +	Recidivas	Supervivencia a 5 años
< 4cm	15%	20%	>80%
> 4 cm	40%	50%	50-70%

2. El estado ganglionar:

Juntamente con el tamaño del tumor, el estado ganglionar es uno de los factores más predictivos de resultados. A pesar de estar confirmado como factor pronóstico, no está incluido en la clasificación actual FIGO, que es clínica.

Las metástasis ganglionares disminuyen un 30% la supervivencia esperada para cada estadio de la FIGO. La frecuencia de ganglios pélvicos positivos aumenta con el estadio. En el caso de afectación ganglionar pélvica, la incidencia de invasión de los ganglios paraaórticos oscila entre un 10-50%. En el caso de ganglios pélvicos negativos, la posibilidad de afectación de los ganglios ilíacos comunes es inferior al 2% así como la posibilidad de afectación de los ganglios aórticos es del 1% (*skip* metástasis).

El índice de recidivas es más alto si hay afectación de los ganglios ilíacos comunes o paraaórticos, al contrario que si únicamente estaban afectados los ganglios pélvicos.

Los cuatro factores que tienen más impacto en la posibilidad de afectación ganglionar son: la profundidad de invasión del estroma cervical, la afectación del espacio linfático capilar, la diseminación parametrial y el tamaño tumoral [124].

La supervivencia también se asocia al número de ganglios afectados, al número de grupos ganglionares afectados y al tamaño de las metástasis en estos ganglios (tabla VII a X).

Tabla VII. Supervivencia a los 5 años en relación al número de ganglios linfáticos positivos [125].

GANGLIOS POSITIVOS	N	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
0	256	89%
1	53	70%
2-3	60	62%
>4	51	37%

Tabla VIII. Supervivencia a los 5 años en relación al número de grupos ganglionares con afectación [125].

GRUPOS GANGLIONARES POSITIVOS	N	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
0	256	89%
1	76	70%
3	44	53%
3-7	44	39%

Tabla IX. Supervivencia a los 5 años en relación al tamaño de las metástasis ganglionares [125].

TAMANO DE LAS METÁSTASIS GANGLIONARES	N	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
0 (ganglios negativos)	260	90%
<2 mm	35	68%
2-10 mm	47	59%
10-20 mm	58	54%
>20 mm	20	39%

Tabla X. Supervivencia según el estado ganglionar, N=10525. Annual Report Vol 25th [89].

GANGLIOS	N	SUPERVIVENCIA GLOBAL A:					
		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Odds Ratio (IC 95%)
Negativos	2462	98.2	95.2	92.8	91.3	90	Reference
Positivos	762	91.8	78.8	70	64.2	59.5	3.1 (2.6-3.8)
Desconocido	7301	89	77.2	70.8	66.9	63.8	2.3 (1.9-2.7)

3. Estadio clínico FIGO.

El actual sistema de estadificación FIGO es clínico y tiene un gran componente subjetivo. Por ejemplo, los tumores definidos con el estadio IB1 son lesiones con un amplio rango de tamaño y pronósticos. El tamaño tumoral se relaciona de forma directa con la tasa de afectación ganglionar y, por lo tanto, la tasa de supervivencia puede alcanzar un 90% en series con una tasa de afectación ganglionar del 10-14% [125]. La incidencia de afectación ganglionar según el estadio clínico FIGO, en los estadios iniciales varía entre un 5-26% y según el último Annual Report vol 25th (volumen 25), con un mismo estadio clínico FIGO la presencia de afectación ganglionar disminuye la supervivencia global a cinco años de manera significativa (tablas XI y XII).

Tabla XI. Incidencia de metástasis ganglionares según estadio clínico FIGO [126].

Estadio FIGO	Ganglios pélvicos + (%)	Ganglios aórticos + (%)
IA1	0.5	
IA2	5-8	
IB	12-27	0-28
IIA	20-50	3-22
IIB	16-36	3-32
III	35-53	46-42
IV	56-66	30-66

Tabla XII. Supervivencia global según estadio clínico FIGO y presencia o ausencia de afectación ganglionar. Annual Report vol 25th [89].

Ganglios negativos.

Estadio FIGO	Pacientes (n)	Supervivencia global a los 5 años
Ia1	211	98,4
Ia2	118	98,1
Ib1	1265	92,9
Ib2	238	87,1
IIa	156	80,9
IIb	123	74,4
IIIa	4	100
IIIb	11	52,9
IVa	6	50,0
IVb	1	-

Ganglios positivos.

Estadio FIGO	Pacientes (n)	Supervivencia global a los 5 años
Ia1	10	100
Ia2	6 (4,8%)	100
Ib1	236 (15,7%)	72,7
Ib2	100	65,0
IIa	66 (29,7%)	62,8
IIb	108	50,5
IIIa	4	75,0
IIIb	16	37,5
IVa	5	-
IVb	3	33,3

4. Subtipo histológico.

El tipo histológico del adenocarcinoma frecuentemente ha sido presentado como de peor pronóstico con un índice de diseminación regional y a distancia más alto. Se han encontrado metástasis ganglionares en un 20-22% de los casos versus un 13-15% en el mismo estadio de los escamosos [128].

5. Afectación parametrial.

La afectación parametrial confirmada histológicamente se asocia con un marcado incremento en la tasa de afectación ganglionar pélvica. La invasión tumoral de la zona transicional vascular entre el cérvix y el tejido conectivo del parametrio es responsable de la rápida extensión neoplásica.

6. Afectación del espacio linfovascular.

El significado pronóstico de la afectación del espacio linfovascular es controvertido. Algunos autores han publicado tasas de supervivencia a los 5 años del orden del 50-70% para pacientes con afectación del espacio linfovascular, comparadas con el 90% para las pacientes sin invasión [128]. Baltzer et al. refieren una tasa de supervivencia del 31% para pacientes con afectación de los espacios vasculares y un 70% para aquéllas con invasión de los espacios linfáticos [129]. Otros autores no han confirmado el valor pronóstico independiente al realizar un análisis multivariable ajustado para otros factores de riesgo. Así, en la revisión de Creasman y Kohler [130] basada en 25 publicaciones sobre 6500 pacientes con cáncer de cérvix en estadio Ib o II, el análisis multivariable solo encontró valor pronóstico independiente en tres publicaciones (12%) para la presencia de permeación linfovascular. Este parámetro se relaciona con el tamaño tumoral y la tasa de afectación ganglionar pélvica, la cual, es mayor en presencia de invasión de los espacios linfovascuales [131]. La invasión de los espacios vasculares parece asociada a un significativo peor pronóstico que la invasión de los espacios linfáticos.

7. El tiempo global de tratamiento.

La prolongación del tiempo global de tratamiento radioterápico disminuye el control pélvico en un 0,85% cada día en todos los estadios. En numerosos estudios, el tiempo global de tratamiento ha sido predictivo de control pélvico existiendo una evidencia de repoblación acelerada del tumor a partir del día 37 de tratamiento.

8. Baja tasa de hemoglobina.

La hipoxia es un conocido factor limitante en la respuesta a la radioterapia. Se ha asociado a una pobre respuesta al tratamiento, a un aumento de las recurrencias locales y a un aumento de las metástasis a distancia [132,133].

9. Afectación de los márgenes quirúrgicos de la pieza.

Es un factor pronóstico de recurrencia y la mayoría de los grupos lo consideran como indicación de tratamiento adyuvante con radioterapia [134].

Otros factores de pronóstico, estudiado por pocos autores, pero que se ha encontrado correlación con peor supervivencia incluyen: edad de la paciente, oxigenación intratumoral, vascularización del tumor, ploidía del DNA del tumor e infección por HPV.

2.7 Tratamiento.

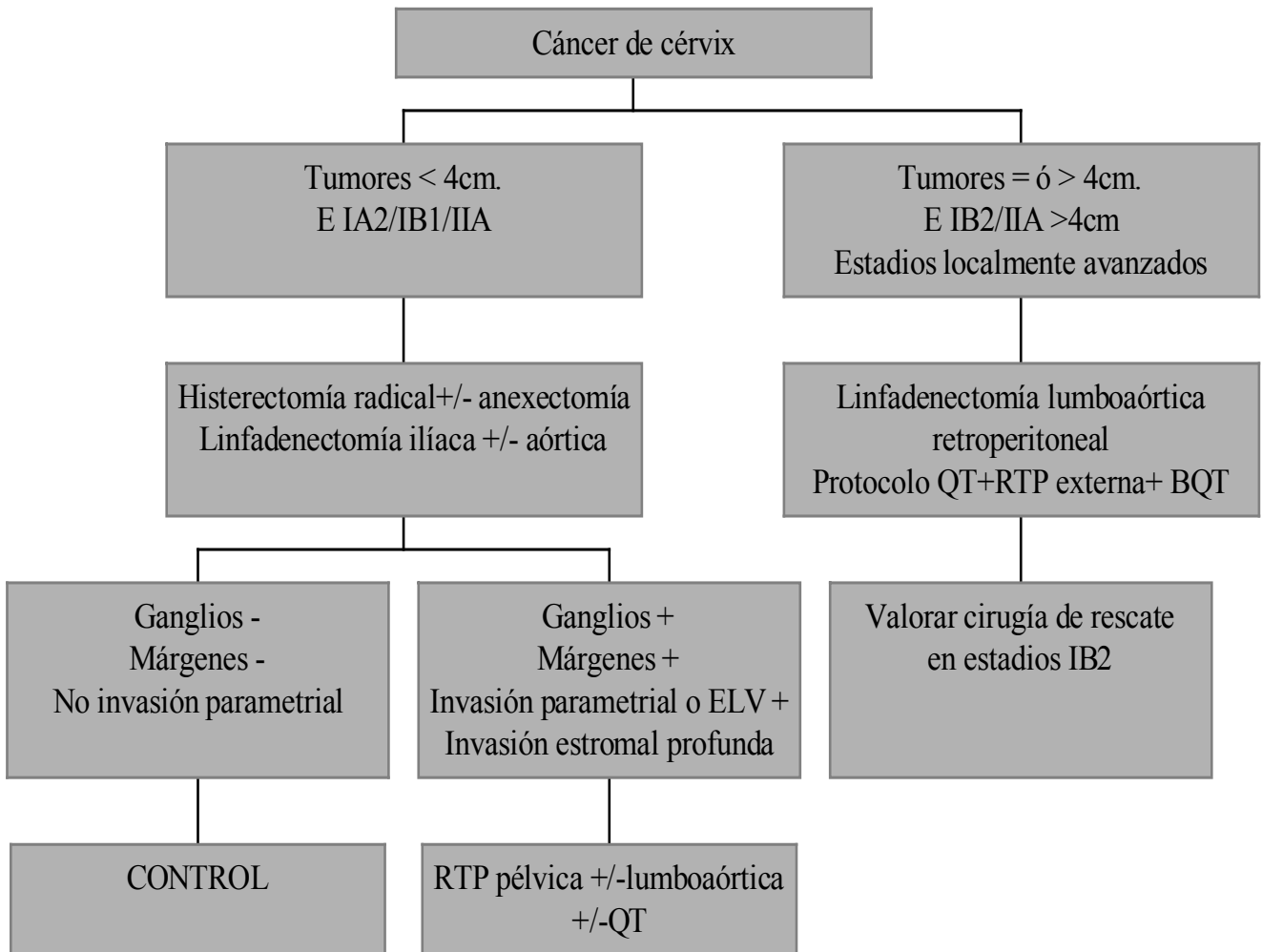
En los casos de cáncer de cérvix en estadio precoz a partir del estadio IA2, según estadiaje clínico de la FIGO: estadio IA2, IB1 y IIA no bulky, el tratamiento de elección consiste en la realización de una histerectomía radical tipo II ó III de Piver [135] (figura 8) con linfadenectomía pélvica o pélvica-aórtica. La anexectomía no forma parte del tratamiento del cáncer de cérvix en estadio inicial y únicamente se realiza en pacientes mayores de 45 años. El tratamiento adyuvante posterior consiste en radioterapia pélvica externa o bien braquiterapia ± quimioterapia adyuvante en función de si existen ganglios pélvicos positivos, afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica, afectación parametrial, permeación de los espacios linfovascuales o invasión estroma profunda.

Figura 8. Pieza quirúrgica de histerectomía radica tipo III de Piver [135].



En los casos de cáncer de cérvix localmente avanzado o tumores “bulky”, según estadificación clínica de la FIGO: estadios IB2 y IIA bulky y estadios IIB, IIIA, IIIB y IVA, el tratamiento primario de elección consiste en quimio-radioterapia concomitante, previa realización de una linfadenectomía pélvica-paraaórtica retroperitoneal para acotar los campos de irradiación. En algunos casos de estadios IB2 con tumores mayores de 4 centímetros se puede realizarse una histerectomía total extrafascial de rescate (figura 9).

Figura 9. Protocolo de tratamiento del cáncer de cérvix del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.



2.7.1 Histerectomía radical.

El término de histerectomía radical se refiere a la extirpación del útero con un manguito vaginal y con los tejidos de los parametrios y paracolpos [136,137,138,139].

La linfadenectomía pélvica también forma parte de la intervención quirúrgica. En cambio, la extirpación anexial no es un componente de la histerectomía radical. Las discusiones o controversias en radicalidad quirúrgica se centran en cuánto tejido parametrial y rodete vaginal deben ser extirpados, es decir, qué margen libre de tumor es necesario.

La extensión de la radicalidad quirúrgica depende del tamaño del tumor y de si existen signos de extensión hacia el parametrio o hacia la vagina. El tejido parametrial lateral al útero es la estructura por la cual la enfermedad se extiende directamente a la pared pélvica.[140]. La afectación parametrial normalmente se acompaña de afectación de los vasos linfáticos y de los ganglios del parametrio. La frecuencia de la afectación parametrial se asocia al tamaño tumoral (volumen). La localización topográfica de las metástasis en el tejido parametrial es impredecible. Los ganglios positivos parametriales pueden estar cerca del cérvix, cerca de la pared pélvica o en ambas localizaciones [141].

La histerectomía radical original descrita por Wertheim [142] supone la división del parametrio entre el cérvix y la pared pélvica. El discípulo Latzko [143] extendió la resección hasta el parametrio distal, lateral a la pared pélvica. TeLinde describió la histerectomía radical modificada, la cual reseca un fragmento de parametrio entre el cérvix y el uréter y un rodete vaginal pequeño [135]. No obstante, no queda claro que esta operación ofrezca mejor resultado curativo que la histerectomía simple sin resección parametrial ni vaginal. Piver et al realizaron una clasificación de las diferentes variantes de la histerectomía radical [135]. El tejido vesico-uterino y vesico-vaginal

anteriormente y los ligamentos útero-sacos posteriormente son afectados raramente por la extensión del cáncer cervical. La extensión del tejido anterior está limitada por la proximidad de la vejiga al cérvix. El ligamento útero-sacro, que no contiene tejido linfático, debe ser escindido posterior al recto. El tamaño del manguito vaginal depende del volumen y extensión del tumor, si bien el margen debe ser de 2-3 cm. desde el tumor. Las histerectomías radicales originales han sido modificadas repetidamente para adaptar la intervención al tamaño del tumor y reducir la tasa de complicaciones postoperatorias.

Por otro lado, la incidencia de metástasis ováricas en el cáncer escamoso estadio I clínico es menor al 0,5% [129]. La anexectomía bilateral rutinaria no estará indicada en mujeres premenopáusicas. Si estas pacientes son posibles candidatas a radioterapia adyuvante se realizará una transposición ovárica fuera del campo de irradiación, a los espacios parietocólicos [144].

Actualmente se diferencian dos tipos de histerectomía radical: proximal, modificada o tipo II de Piver y distal o tipo III-IV de Piver [135]. El tipo proximal implica la resección sólo de la parte proximal del parametrio, medialmente a nivel de los uréteres. La resección de los ligamentos útero-sacos también se realiza en la parte medial y el margen vaginal será de 2 cm. El tipo distal implica la resección de todo el parametrio, a nivel de su inserción lateral en la pared pélvica, y también de todo el ligamento útero-sacro, y con 2 cm. de vagina.

La importancia de la amplitud radical se basa en el concepto de margen libre de tumor y del riesgo de invasión paracervical. Un margen de resección de al menos 1 cm., (idealmente 2 cm.), es necesario en todas las direcciones de la exéresis (lateral, posterior, vaginal), conociendo que el margen anterior está parcialmente limitado por la presencia del aparato urinario. El riesgo de invasión lateral es mínimo para tumores de

tamaño inferior a 2 cm., sin afectación del espacio linfovascular y sin metástasis en los ganglios regionales pélvicos. La histerectomía radical proximal es suficiente cuando se reúnen estos criterios y la histerectomía radical distal se aplicaría a los tumores de hasta 4 cm., pero que también pueden ser tributarios de tratamiento quirúrgico primario. Esta clasificación simplifica la semántica, haciendo referencia únicamente a la radicalidad sobre el parametrio proximal o distal. Describe la realidad de la forma más fácilmente transmisible de un cirujano a otro, en comparación con las clasificaciones antiguas (“pequeño” o “gran” Wertheim) o pseudo-objetivas (clases 1-5 de Piver and Rutledge [135] o que tienen nombres propios (Okabayashi, Meigs, etc). Por otro lado, esta clasificación se adapta a todas las vías de abordaje: la histerectomía radical vaginal, como su equivalente abdominal, puede ser ampliada al paracérvix proximal o distal. Otra ventaja de esta clasificación es que no excluye la posibilidad de intervenciones asimétricas (proximales de un lado y distales del otro) en tumores lateralizados a un lado.

Existen de manera básica dos vías de abordaje: abdominal y vaginal. No obstante, el desarrollo tecnológico ha permitido la incorporación de otra vía de abordaje en las estrategias terapéuticas: la laparoscopia. Actualmente, determinados estadios iniciales de cáncer cervical pueden tratarse mediante vía vaginal asistida por laparoscopia o únicamente de forma laparoscópica [145]. La aceptación de una nueva técnica quirúrgica requiere, no obstante, demostrar que sea factible, que las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas no sean mayores y que la supervivencia sea equiparable a la de las técnicas convencionales.

La histerectomía radical vaginal fue descrita por Schauta en 1901, y modificada por Stoeckel en 1918 y por Amrëich en 1943. Tiene la ventaja de conocer la sección

vaginal necesaria, a distancia de las lesiones visibles. También existe una variante proximal y otra distal en la histerectomía vaginal ampliada (Operación de Schauta-Stoëckel y Operación de Schauta-Amreich respectivamente), las cuales tienen un diferente tiempo de preparación que condiciona la suerte de la intervención. Su inicial inconveniente de no asociar la linfadenectomía ha sido solucionado actualmente al practicar ésta por vía laparoscópica o por vía abdominal extraperitoneal (Operación de Mitra). La variedad distal frecuentemente se asociaba a una incisión perineal izquierda (incisión de Schuchardt) si bien actualmente puede quedar abolida por la preparación celioscópica. No obstante, es obvio reconocer que ésta operación es ligeramente menos radical que la histerectomía radical abdominal, por dos razones: a) no se puede asegurar que se ha seccionado la arteria uterina en su exacto origen, b) no se puede emplazar un clamp justo a nivel de la pared pélvica. Por otro lado, la supuesta incisión de Schuchardt puede ser tan traumática para la paciente como una laparotomía. Por estos motivos, los cirujanos franceses (Dargent y Querleu) desarrollaron vías mixtas, laparoscópicas y vaginales, que evitaban esta incisión perineal y aseguraban las exéresis de los ligamentos cardinales a nivel de la pared pélvica (variedad distal). Este nuevo tipo de cirugía, denominado histerectomía radical vaginal asistida por laparoscopia o mejor “Celio-Schauta proximal y distal”, además permite que el acceso vaginal sea menos difícil, con mayor hemostasia y menor pérdida sanguínea (menos número de transfusiones), y con mejor recuperación de la paciente. La verdadera diferencia entre estas intervenciones y la histerectomía radical totalmente laparoscópica es que los ligamentos cardinales son resecaos por vía vaginal en las primeras y por vía laparoscópica en la segunda. En definitiva, permiten que se hayan unificado la radicalidad y la seguridad, todo ello sin necesidad de realizar la incisión perineal.

La ventaja de la histerectomía radical laparoscópica es que el procedimiento es realizado en su totalidad bajo visión directa, con lo cual es posible reducir la posibilidad de lesión en un órgano visceral que acontece en la cirugía vaginal y el sangrado durante la disección por esta vía. Ésta técnica, en conjunto, no representa una diferencia con respecto a la histerectomía ampliada y linfadenectomía que se realiza por vía abdominal, excepto en el empleo del instrumental. Todos los principios y estrategias quirúrgicas de la vía abdominal son imitados en mayor o menor medida para realizar una variedad proximal o distal, siempre respetando los estándares oncológicos. Es necesario tener obturada la vagina para evitar la pérdida del neumoperitoneo cuando se escinde y tras retirar la pieza por esta vía. Algunos autores seccionan la vagina y la suturan por vía vaginal. Para esta técnica se requieren dos condiciones: tener experiencia en laparoscopia avanzada y conocer bien este tipo de operación.

Adicionalmente, la vía laparoscópica puede reducir el riesgo de lesión ureteral y evitar la incisión perineal de Schuchardt en el transcurso de la histerectomía radical vaginal [146]. Algunos autores piensan que la paridad y la configuración de la pelvis pueden limitar la cirugía vaginal [147]. La cirugía endoscópica (asociada o no a la vía vaginal) va a permitir, a pesar de trabajar con menor campo quirúrgico, una menor agresión, un mayor logro estético, una rápida incorporación a la vida activa, un menor sangrado intraoperatorio, un menor número de transfusiones sanguíneas y una menor estancia hospitalaria [148]. Recientemente, y de forma escalonada, se describe en la literatura metástasis en los trayectos de los trócares de punción o en forma de carcinomatosis peritoneal [149,150,151], en la mayoría de los casos en adenocarcinomas en estadios localmente avanzados y en pacientes con ganglios positivos [152]. No obstante, se deben tomar precauciones para disminuir potenciales

riesgos, como es la extracción de los ganglios en bloque mediante bolsas cerradas y la irrigación de los orificios antes del cierre de los mismos. [146,147].

Las complicaciones urológicas funcionales de la histerectomía radical están directamente ligadas al grado de radicalidad del procedimiento, independientemente de la vía de abordaje quirúrgica elegida, y se observan hasta en un 15-20% de las exéresis distales y en un 3% de las proximales [151,153].

Se deben a un traumatismo de los filetes vasculonerviosos hipogástricos distales incluidos en el parametrio, con inervación uretrovesical. En este sentido, pensamos que es fundamental la colocación de un drenaje suprapúbico para la determinación de los residuos postmiccionales durante el curso postoperatorio, que podría reducir el porcentaje de atonías vesicales e incluso de disfunciones urinarias tardías, con una escasa morbilidad para la paciente, tal y como realizan otros autores [154,155,156,157].

Este drenaje debe retirarse cuando los residuos sean inferiores a 100 ml. repetidamente.

Las fistulas son cada vez más infrecuentes. Las fistulas recto-vaginales son raras y las vesico-vaginales sólo suelen verse cuando se ha realizado una cistectomía parcial. En cambio, las fistulas uretero-vaginales secundarias, que aparecen alrededor de los días 10-14 del postoperatorio, son la consecuencia de una devascularización del uréter terminal. Lógicamente, son más frecuentes tras un exéresis distal del paracérvix y tras una irradiación previa [158].

2.7.2 Linfadenectomía pélvica y aórtica.

La linfadenectomía tiene un papel diagnóstico y de pronóstico, pero en el caso de nódulos macroscópicos o positivos, la realización de un “debulking” o vaciado ganglionar podría tener un papel terapéutico [159].

La linfadenectomía puede ser selectiva o radical, considerando como selectiva (“*sampling*”) aquella en la que se extrae solamente una muestra ganglionar representativa para completar la estadificación del tumor. La linfadenectomía radical consiste en la extirpación reglada de todos los grupos ganglionares que pueden afectarse si existe diseminación de la neoplasia, por lo que tiene intención diagnóstica y de estadificación, además de posible intencionalidad curativa [160]. Sin embargo, no existe consenso sobre cual debe ser el tipo de linfadenectomía a utilizar, el mínimo número de ganglios a extirpar ni sobre la extensión de la misma. La introducción de las técnicas de estudio anatomopatológico, mediante inmunohistoquímica y biología molecular de los ganglios, puede probablemente en un futuro próximo limitar la extensión de la linfadenectomía tal y como se persigue con el estudio selectivo del ganglio centinela. La anexectomía no es imprescindible en el tratamiento de la patología y por lo tanto, es sólo una cuestión de edad.

La técnica quirúrgica de la linfadenectomía pélvica laparoscópica se asemeja a la realizada habitualmente por vía laparotómica. La correcta visualización de la pelvis se facilita por la colocación de la paciente en posición de Trendelenburg, con 20-35° de inclinación. En primer lugar se moviliza el útero hacia el lado opuesto, quedando expuesto un espacio triangular, mejor reconocido si la paciente no es demasiado obesa, y cuyos límites son el ligamento redondo, los vasos ilíacos externos y el ligamento infundibulopélvico. El acceso al espacio retroperitoneal se consigue mediante una

incisión a nivel de la parte media de dicho triángulo mediante una tijera endoscópica, a menudo previa coagulación con corriente monopolar. Dicha incisión se amplía hasta la bifurcación de los vasos ilíacos en sentido craneal y hasta el ligamento redondo en dirección caudal, el cual puede seccionarse al principio o posteriormente dependiendo de las necesidades del campo quirúrgico. Deben localizarse y disecarse los espacios avasculares correspondientes a las fosas paravesical y pararectal para así poder identificar y disecar más fácilmente el tejido ganglionar regional. Los vasos ilíacos externos se hallan situados a lo largo del borde medial del músculo psoas-ilíaco, con la vena en localización más profunda. Paralelamente a los vasos y sobre el mismo músculo discurre el nervio genitocrural, que debemos conservar. Por debajo de los vasos ilíacos externos se sitúa la fosa obturatriz ocupada por el nervio obturador, vasos del mismo nombre y tejido linfoganglionar. Es necesaria la disección del nervio para completar la correcta extirpación de los grupos ganglionares a este nivel, para lo cual nos ayudaremos de disectores endoscópicos, pinzas atraumáticas y demás material endoscópico.

Los límites anatómicos de la linfadenectomía pélvica vienen representados por la bifurcación de los vasos ilíacos comunes en sentido craneal, caudalmente por el ligamento inguinal, lateralmente por los vasos ilíacos externos y profundamente por el nervio obturador. La disección debe comprender la extirpación bilateral de todo tejido ganglionar y disección de todos los vasos sanguíneos comprendidos desde la porción media de la arteria ilíaca común hasta la vena circunfleja de la vena ilíaca; lateralmente desde la porción media del músculo psoas hasta el uréter que deberá ser identificado y liberado, incluyendo los vasos hipogástricos; y desde la porción anterior de la fosa obturatriz al nervio obturador. Los ganglios obtenidos pueden extraerse mediante pinzas

endoscópicas directamente o, más aconsejable, mediante bolsas extractoras que evitan una potencial contaminación neoplásica de la pared abdominal.

Un concepto bastante actual sería el de la linfadenectomía paracervical o parametrial, la cual se puede asociar a una histerectomía ampliada vaginal proximal en el cuadro de una estrategia terapéutica quirúrgica de tumores mayores a 2 cm. (o cuando existe una invasión estromal cervical profunda). La parte proximal del paracérvix se trata por vía vaginal y la parte distal por laparoscopia. De esta forma, el resultado de esta combinación podría equivaler a una cirugía radical distal, pero sin las potenciales complicaciones de la misma, al disecar y respetar los vasos y nervios de este ligamento cardinal. Los ganglios linfáticos parametriales o paracervicales pueden ser positivos hasta en el 22,5% de los cánceres estadios IB-II [161] de tal forma que su extirpación puede reducir la tasa de recurrencias tardías lateropélvicas. Esta linfadenectomía parametrial no estaría justificada de antemano en tumores de tamaño inferior a 2 cm. o volumen menor a 10 cc. determinado por resonancia magnética, debido a la escasa probabilidad de afectación de este ligamento cardinal. Un dato todavía no demostrado sería si es necesaria esta linfadenectomía parametrial o paracervical en casos de existir una afectación del espacio linfovascular.

2.7.3 Tratamiento con quimio-radioterapia.

La radioterapia pélvica no consigue controlar la progresión del carcinoma cervical en un 35-90% de pacientes con enfermedad localmente avanzada. Desde hace aproximadamente 20 años se utilizan terapias combinadas de quimioterapia concomitantes con radioterapia para el tratamiento del cáncer de cérvix voluminoso y

localmente avanzado. Pero no ha sido hasta 1999, cuando la introducción de los regímenes combinados de quimio-radioterapia ha sido refrendada por cinco estudios prospectivos y randomizados fase III [162,163,164,165,166] en los cuales se incluyeron más de 2000 pacientes y pusieron de manifiesto una clara ventaja en el tratamiento del cáncer de cérvix voluminoso (bulky) y del cáncer localmente avanzado con la combinación de quimio-radioterapia frente a la radioterapia sola, que era anteriormente el tratamiento estándar. Dichos estudios demuestran, entre otras cosas, una reducción de la mortalidad del orden del 30-50% y un aumento de la supervivencia de los regímenes combinados respecto a los de radioterapia sola.

En estos estudios que han modificado el tratamiento estándar anterior basado en radioterapia de forma aislada, se han utilizado diferentes pautas de citostáticos y los beneficios mayores se han observado en los esquemas que contenían platino.

Finalmente, el metaanálisis de Green et al [167] corroboró dichos hallazgos, confirmando que la quimioterapia adyuvante y concomitante con la radioterapia ofrecía beneficios en la supervivencia a los 5 años del 12%. Desde entonces, esquemas de quimioradioterapia concomitante basados en cisplatino han sido aceptados como el tratamiento estándar en los pacientes con cáncer de cérvix voluminoso y localmente avanzados, que precisan radioterapia. El protocolo de tratamiento consiste en radioterapia pélvica con fotones de 18 MV, dosis de 45 Gy/25 fracciones, prescrita según ICRU-50 (International Commission on Radiation Units), concomitante con cisplatino semanal, 40 mg/m² x 6 ciclos seguido de braquiterapia endocavitaria, una aplicación de baja tasa de dosis con Cesio-137, 25 Gy referida a la isodosis que rodea el cuello del útero, según ICRU-38.

Por otro lado, la afectación ganglionar en cáncer de cérvix es el factor de pronóstico más importante junto con el estadio FIGO [168]. La afectación ganglionar paraaórtica

ocurre en el 23% de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado. Éstas pacientes en ausencia de metástasis a distancia son candidatas a irradiación de campo extendido, “extended field”, para tratar las cadenas aórticas, tratamiento no exento de numerosas complicaciones especialmente intestinales. Así el 10% de los estadios Ib2 serán infratratados únicamente con irradiación pélvica, mientras que hasta el 83% de los estadios localmente avanzados serían sobretratados con irradiación de campo extendido. Numerosos métodos han sido utilizados para evaluar la afectación ganglionar aórtica, como el TAC, la RNM, linfangiografía y el PET. No obstante el “gold standard” sigue siendo la estadificación quirúrgica, ya que permite la evaluación histológica exhaustiva de los ganglios y por otro lado permite su exéresis en caso de estar afectados, con un efecto terapéutico aún por definir [159,169,170].

El acceso laparoscópico retroperitoneal es una excelente vía de abordaje, ya que reduce la incisión quirúrgica asociada a la laparotomía, la pérdida hemática, el tiempo de estancia hospitalaria y sobre todo no interfiere en el inicio del tratamiento quimioradioterápico. Otras ventajas del acceso retroperitoneal respecto al abordaje transperitoneal tradicional son la disminución del riesgo de lesión intestinal y disminución de la formación de adherencias intestinales que posteriormente pueden tener un impacto en la toxicidad del tratamiento radioterápico en caso de precisar irradiación de campo extendido [171]. Así mismo parece que la presencia de cirugía abdominal previa no supone un inconveniente para la realización de la linfadenectomía aórtica retroperitoneal.

El procedimiento consiste en primer lugar en realizar una laparoscopia transabdominal tradicional con un trocar de 11mm umbilical, que nos va a permitir tanto descartar la presencia de carcinomatosis peritoneal como la realización de una eventual transposición ovárica parietocólica bilateral en pacientes jóvenes al finalizar la

intervención. Con el paciente en decúbito supino y el cirujano a la izquierda del paciente se realiza un abordaje retroperitoneal izquierdo ya que la mayoría de los ganglios paraaórticos se hallan en este lado (60-70%) [118]. Posteriormente y bajo visión directa trasabdominal se procede a la movilización del peritoneo parietal 2 cm por encima de la espina iliaca antero-superior y 2 cm por debajo y tras eliminar el pneumoperitoneo intraabdominal se insufla CO² en el espacio retroperitoneal con presiones máximas de 12 mmHg. Al introducir el laparoscopio de 30° y con la ayuda del mismo se procede a liberar el tejido conectivo hasta la visualización del músculo psoas y de la aorta. Se introduce en el espacio retroperitoneal un trócar de 11 mm y otro de 5 mm para los instrumentos de trabajo. Tras la exéresis de los ganglios paraaórticos desde la arteria iliaca común izquierda hasta la vena renal se extraen embolsados a través del trócar de 11mm. En los casos de sospecha de afectación ganglionar por TAC o RNM por hallarse aumentados más de un centímetro, la linfadenectomía aórtica y pélvica puede ir orientada a realizar un “debulking” ganglionar por el posible beneficio previa a la radioquimioterapia. Finalmente se realiza una abertura del peritoneo parietal a modo de marsupialización que permita el drenaje linfático y prevenir así la formación de linfoceles.

3. HIPOTESIS.

El cáncer de cérvix es un buen candidato para la realización de la técnica del ganglio centinela por varias razones:

1. La principal causa de infraestadificación en el cáncer de cérvix es la no evaluación de las metástasis ganglionares, además de ser el principal factor de pronóstico independiente con impacto en la supervivencia de las pacientes.

2. La incidencia de ganglios positivos en los estadios precoces de cáncer de cérvix varía entre un 8% en el estadio Ia2 y un 26% en el estadio IIa. Esto significa que a más del 80% se les practicará una linfadenectomía sin beneficios lo cual supone:

- incremento del tiempo operatorio.
- incremento del sangrado.
- incremento de linfquistes y linfedemas postquirúrgicos.
- anulación de la función inmunitaria de los ganglios sanos.

3. El cérvix es una estructura de la línea media con un drenaje linfático complejo, y es necesario la disección de todos los nódulos linfáticos regionales (bilateralmente).

4. La localización de los ganglios linfáticos no puede ser predecida por el tamaño del tumor primario, su morfología o su localización.

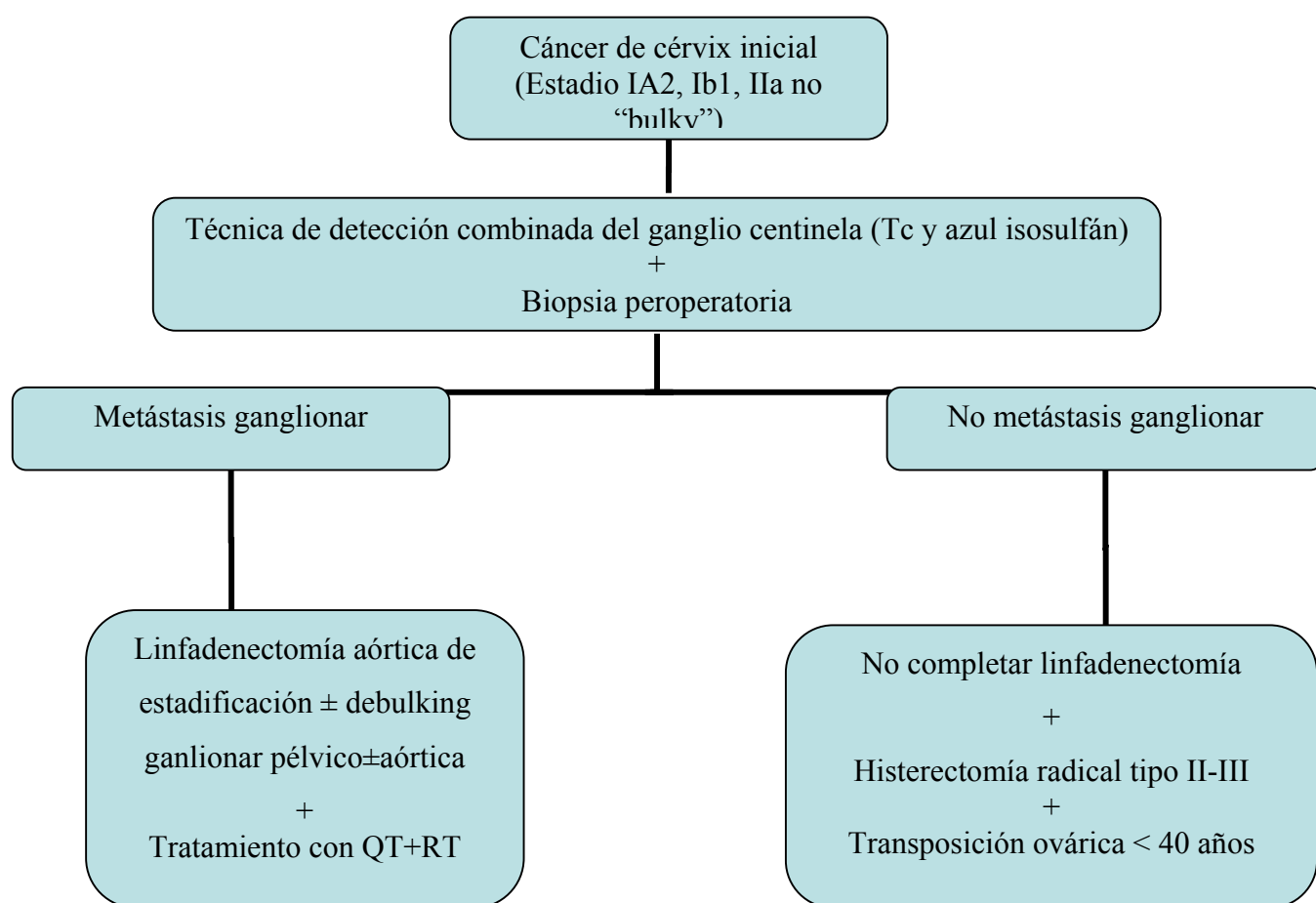
5. La determinación de metástasis en el estudio anatomopatológico de los ganglios de estas pacientes puede determinar el cambio de estrategia quirúrgica hacia tratamientos combinados de quimio-radioterapia, previo estadiaje preterapéutico de los ganglios aórticos para acotar los campos de irradiación con menor demora en su inicio.

Si solo debe analizarse uno o varios ganglios considerados centinelas, y por tanto la primera estación de drenaje linfático de la enfermedad, estos podrán ser analizados más minuciosamente por parte del patólogo, con técnicas de inmunohistoquímica o de biología molecular, capaces de detectar micrometástasis que pasarían inadvertidas con técnicas habituales de hematoxilina-eosina.

Nuestra hipótesis de trabajo para la validación de la técnica del ganglio centinela es:

- Si se constata que el valor predictivo negativo de la determinación del ganglio centinela es mayor del 95%, disminuiría el número de linfadenectomías pélvicas y paraaórticas innecesarias con la consecuente disminución de sus complicaciones y la posible influencia de su exéresis en la inmunidad.
- En el caso de ser positivo el ganglio centinela, las pacientes pasarían a ser consideradas como cáncer de cérvix localmente avanzado y a ser tratadas con radioquimioterapia que ha demostrado mejores resultados. De esta manera se evitaría la morbilidad al 15-20% de las pacientes que tras un tratamiento quirúrgico deben someterse a radioterapia o quimio-radioterapia posterior por presentar enfermedad ganglionar (figura 10).

Figura 10. Esquema del tratamiento de cáncer de cérvix inicial propuesto en nuestra hipótesis.



4. OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO.

4.1 Objetivo principal:

Estudiar la tasa de detección y analizar el valor predictivo negativo de la técnica del ganglio centinela en las pacientes afectas de cáncer de cérvix en estadio inicial que serán tratadas con cirugía radical utilizando un mapa linfático pre e intraoperatorio, mediante un estudio prospectivo para la validación de dicha técnica.

4.2 Especificación del objetivo principal:

- 1.- Realizar un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas del grupo a estudiar.
- 2.- Estudiar la tasa de detección y localizaciones del ganglio centinela en cáncer inicial cervical utilizando la linfogammagrafía prequirúrgica y la detección intraoperatoria con sonda polar y azul de isosulfán.
- 3.- Estudiar la tasa de detección y localizaciones del ganglio centinela en cáncer inicial cervical utilizando la combinación de tecnecio y azul de isosulfán.
- 4.- Analizar los datos descriptivos de la realización de la técnica del ganglio centinela y estudiar los motivos de fallo de drenaje de los trazadores así como las complicaciones del procedimiento.

5.- Analizar el valor predictivo positivo y negativo, la sensibilidad y especificidad y la tasa de falsos negativos para la detección de las metástasis ganglionares mediante la técnica del ganglio centinela.

6.- Estudiar la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad medidos tanto en proporción de pacientes vivos a los 5 años como en media de tiempo de vida (en meses) después del tratamiento.

7.- Comparar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad dependiendo del resultado para metástasis del ganglio centinela, medidos tanto en proporción de pacientes vivos a los 5 años como en media de tiempo de vida (en meses) después del tratamiento.

8.- Analizar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad estratificada por estadios FIGO de la enfermedad, según presencia o ausencia de permeación linfovascular y según administración o no de tratamiento adyuvante, medidos tanto en proporción de pacientes vivos a los 5 años como en media de tiempo de vida (en meses) después del tratamiento.

9.- Realizar un análisis descriptivo y comparativo de los resultados clínicos del mapa linfático del ganglio centinela y de las variables quirúrgicas del tratamiento realizado vía laparoscópica versus laparotómica.

10.- Comparar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad según la vía de abordaje laparoscópica o laparotómica medidos tanto en proporción de pacientes vivos a los 5 años, como en media de tiempo de vida (en meses) después del tratamiento.

4.3 Objetivo secundario:

Agrupar los datos de la literatura mundial para conseguir el número suficiente de pacientes para la validación del método del ganglio centinela determinando una tasa de detección que sea superior al 85% y un valor predictivo negativo superior al 95% con una significación inferior al 5%.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1 Diseño del estudio.

Estudio prospectivo y consecutivo para la validación de la técnica del ganglio centinela con la técnica combinada de Tecnecio⁹⁹ (Tc⁹⁹) nanocoloide y azul de isosulfán en pacientes afectas de cáncer de cérvix en estadio inicial (estadios FIGO Ia2, Ib1 y IIa <4cm) tratadas inicialmente con cirugía.

El estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron entre septiembre del 2000 y enero del 2005.

Para la validación de la técnica del ganglio centinela se utilizó la combinación de dos métodos de detección: Tecnecio⁹⁹ y azul de isosulfán. El primero permitió la obtención de un mapa linfático prequirúrgico del ganglio centinela mediante la realización de una linfogammagrafia y la combinación de ambos la detección intraoperatoria del ganglio más radioactivo con Tecnecio⁹⁹ y teñido más intensamente de color azul.

Para la realización del mapa linfático preoperatorio del ganglio centinela se procedió el día previo de la intervención a la administración de 4 inyecciones de 0.2 ml de suero salino con 70 mBq de Tecnecio⁹⁹ nanocoloide (Albu-res®, Pharmaceutical Nycomed Amersham, Bruanschweig, Germany), teniendo en cuenta que la intervención se realiza aproximadamente a las 24 horas de la inyección. La inyección se realiza alrededor del cérvix a nivel submucoso, en los cuatro puntos cardinales peritumorales, utilizándose una aguja de 27G con presión continua para intentar prevenir la extravasación del tecnecio. La linfogammagrafia se realizó con la gammacámara a los 10 minutos y a las 2-3 horas de la inyección del Tc⁹⁹, con proyecciones anteriores,

posteriores y laterales, obteniéndose un mapa linfático preoperatorio que facilitó la localización intraoperatoria del ganglio centinela. Se consideró ganglio centinela el primer ganglio visualizado con la linfogramagrafía en la zona ganglionar pélvica y aórtica y con mayor actividad.

El día de la intervención quirúrgica, tras la inducción anestésica, con la paciente colocada en posición de litotomía se procedió a la inyección del colorante. Se realizó una exploración pélvica bajo anestesia e inyección de 2-4 ml de azul de isosulfán (Lymphazurin 1%) en los mismos cuatro puntos cardinales peritumorales, a una profundidad de 0.5-1 cm. Ello permitió y facilitó la localización de los ganglios centinelas al cirujano en el momento operatorio. Este linfotropismo se cree que es debido a que en solución acuosa es absorbido mayoritariamente por los vasos linfáticos por su unión de, aproximadamente el 50%, a proteínas séricas.

La localización del ganglio centinela se llevó a cabo siguiendo la guía tanto del mapa linfático preoperatorio de la linfogramagrafía como de la señal auditiva secundaria al nivel de irradiación del tecnecio y por otro lado, visualmente por el colorante vital. Para la identificación del ganglio centinela tecnecio positivo se utilizó intraoperatoriamente una sonda polar detectora de rayos gamma de tipo manual en cirugía laparotómica (Europrobe®) y una sonda adaptada al campo quirúrgico laparoscópico en cirugía laparoscópica (Navigator®, Tyco-Mallinckrodt) dirigiendo el colimador de la misma nivel de los ganglios retroperitoneales pélvicos o paraaórticos. Se consideró ganglio centinela si el conteo fue al menos 10 veces mayor que el nivel inicial de irradiación. Respecto al azul de isosulfán, se consideró ganglio centinela cualquier ganglio teñido más o menos intensamente de azul.

Así se detectaron tres tipos de ganglios centinela:

- ganglios tecnecio positivos (detectados únicamente con Tecnecio⁹⁹)
- ganglios azules positivos (detectados únicamente con azul de isosulfán)
- ganglios tecnecio-azules positivos.

La linfadenectomía pélvica sistemática y bilateral se completó posteriormente en todos los casos desde la arteria iliaca común hasta la vena circunfleja caudalmente. Eventualmente se realizó una linfadenectomía paraaórtica en los casos en que la linfogammagrafía orientaba la localización del ganglio centinela a este nivel y si existía sospecha de afectación por ganglios pélvicos macroscópicamente. Finalmente se prosiguió con la histerectomía radical tipo II o proximal en tumores menores de 2 cm y tipo III o distal en tumores mayores de 2 cm.

Tanto los ganglios detectados por linfogammagrafía, como los detectados intraoperatoriamente por ser tecnecio positivo o azul positivo, se catalogaron en función de la arteria o vena a la cual se hallaban adyacentes o bien según la zona anatómica, obteniéndose 13 posibles localizaciones: bifurcación de la arteria ilíaca común derecha o izquierda, arteria-vena ilíaca externa derecha o izquierda, arteria ilíaca común derecha e izquierda, fosa obturatriz derecha e izquierda, parametrio derecho e izquierdo, presacro derecho e izquierdo y bifurcación de la arteria aorta.

Los ganglios considerados centinela fueron inspeccionados y analizados minuciosamente por el patólogo. Si macroscópicamente se consideraba afecto de metástasis, se realizaron secciones simples. Si macroscópicamente se consideró normal, se procesó seccionándolo perpendicularmente en cortes separados 0.2 mm y sometiéndolos al procesamiento de tinción hematoxilina-eosina. Si la sección inicial fue

negativa, se prepararon para el análisis con citokeratinas-inmunohistoquímica. La citoqueratina polivalente utilizada para inmunohistoquímica fue la CK-88 (Cytokeratine broad spectrum, clone CK-88). Únicamente se realizaron secciones por congelación si fue requerido por el ginecólogo-oncólogo.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron con el número PR (AMI)53/2005) y sigue los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. Todos los datos se han mantenido en el anonimato y no se han relacionado con información que identifique a las pacientes.

5.2 Pacientes.

Se incluyeron todas las pacientes con cáncer de cérvix en estadio inicial, en las cuales el comité de ginecología oncológica del Hospital Vall d'Hebron decidió que eran tributarias de tratamiento quirúrgico primario.

Se excluyeron del estudio las pacientes afectas de cáncer de cérvix precoz en las cuales no se podía realizar un tratamiento quirúrgico primario por el estado general de la paciente u otros motivos. Así mismo, se excluyeron a las pacientes con cáncer de cérvix en estadio inicial cuyo tratamiento primario había consistido en terapias radioterápicas o bien con quimioterapia. También se excluyeron aquellas pacientes a las cuales se les había practicado cirugía retroperitoneal pélvica, por su posibilidad de alterar los resultados de la detección del ganglio centinela y las que presentaban afectación ganglionar pélvica o aórtica en las técnicas de imagen de estadificación prequirúrgica. La conización previa no representó un criterio de exclusión.

Todas las pacientes otorgaron su consentimiento informado para la realización del procedimiento de detección del ganglio centinela, conocedoras de sus ventajas e inconvenientes, así como de sus complicaciones. También firmaron el consentimiento del Servicio de Anestesiología y fueron informadas del tipo de anestesia, que fue general con intubación traqueal ± epidural.

5.3 Variables del estudio.

Las variables que se evaluaron fueron especificadas en la hoja de recogida de datos, individualizada para cada paciente.

Se analizaron las siguientes variables:

- Datos personales de las pacientes, donde se incluyeron filiación, edad y número de historia clínica, que sirvió como número de identificación exclusivo.
- Antecedentes personales de interés: paridad de la paciente, tratamientos con anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, tabaco así como antecedente de alguna intervención previa o cáncer previo.
- Sintomatología antes de inicio, así como citología o biopsia cervical y la realización de conización para el diagnóstico.
- Estadificación preterapéutica por imagen (resonancia nuclear magnética).
- Linfogammagrafía: número y localización.
- Detección de ganglios Tc99: número y localización de los ganglios centinelas tecnecio positivo.
- Detección de ganglios azul: número y localización de los ganglios centinelas azul positivo.
- Fallo de la técnica con Tc99 o azul isosulfán y motivo.

- Resultado anatomopatológico: ganglios centinelas y ganglios no-centinelas.
- Tipo de intervención y vía de abordaje.
- Datos quirúrgicos: tiempo quirúrgico, sangrado operatorio, transfusión sanguínea, días de estancia y complicaciones quirúrgicas precoces y tardías.
- Estadío clínico FIGO prequirúrgico y TNM postquirúrgico.
- Estudio histológico de la pieza: tipo histológico, grado histológico, afectación de los espacios linfovasculares, etc.
- Tratamientos adyuvantes: tipo, dosis y complicaciones.
- Saturación de O₂ post-inyección de azul de isosulfán.
- Tiempo de seguimiento, estado de la paciente y de su enfermedad y aparición de recidivas.

Los datos se recopilaron en una base de datos del paquete estadístico SPSS (versión 12.1, SPSS Inc., Chicago IL) para ser analizada posteriormente.

5.4 Dificultades y limitaciones.

Dificultades:

-El efecto secundario-complicación más frecuente en la inyección del azul de isosulfán son las reacciones alérgicas, que acontecen aproximadamente en un 1,5% de los pacientes. Estas reacciones son raras y sobre todo es muy infrecuente que sean severas. Ocurren inmediatamente tras la inyección, mientras el paciente todavía está bajo anestesia general y únicamente deben controlarse con estricta observación y tratamiento sintomático.

-También está descrita una falsa disminución de la saturación de oxígeno medida con el pulsioxímetro, pero sin repercusión clínica. La absorción de azul de isosulfán en la circulación puede interferir en la determinación de la saturación mediante pulsioximetría, causando falsas bajas lecturas. La saturación empieza a descender 15 minutos tras la inyección peritumoral de azul de isosulfán, pudiendo llegar a niveles de 89-90% a los 30 minutos. No obstante, la gasometría arterial muestra niveles normales de presión parcial de oxígeno en sangre. Las falsas lecturas de saturación de oxígeno con el pulsioxímetro pueden perdurar hasta 6 horas post inyección, aunque la duración, magnitud y latencia de este efecto, pueden ser muy variables. Posiblemente, ello es debido a una interacción de este agente en la absorción mediante espectroscopia y en la longitud de onda utilizada para la medición de la saturación de la hemoglobina mediante el pulsioxímetro.

- La orina, las siguientes 24-48 horas se vuelven de color verde-azulado, también sin repercusión clínica, debido a su metabolización y eliminación renal.

Límites de la técnica:

- La presencia de ganglios clínicamente y radiológicamente invadidos de manera macroscópica supone una contraindicación para la realización de la técnica.

- Como en todas las técnicas quirúrgicas de aplicación novedosa, existe una curva de aprendizaje por parte del cirujano, respecto a la localización del ganglio centinela. Se trata de lograr un adiestramiento en la detección del ganglio caliente con la sonda polar intraoperatoriamente, referido éste a la detección del que mayor ruido produce por la alta tasa de cuentas por segundo. En mama, se consideró que cada cirujano precisaba de 30 casos en su curva de adiestramiento, mientras que en vulva únicamente 6 pacientes. No

obstante, la experiencia previa en la realización de mapas linfáticos en cáncer de vulva por parte del ginecólogo oncólogo, disminuye considerablemente esta curva de aprendizaje.

- El análisis peroperatorio: El problema más controvertido a nivel anatomopatológico es el fallo en la identificación del ganglio positivo por congelación, especialmente cuando existen solo micrometástasis. La sensibilidad de detección por congelación de ganglios afectados por neoplasia es alta, de aproximadamente el 92.3%.

- Existe controversia respecto al supuesto de que haya más de un ganglio centinela, o bien un ganglio sea azul positivo y otro positivo para tecnecio. La tendencia mayoritaria es a considerarse ganglios centinelas los dos.

- Otra posibilidad que genera controversia, es cuando el ganglio centinela se encuentra situado a nivel parametrial. Dichos ganglios son extraídos con la pieza quirúrgica y además resulta extremadamente difícil su detección por hallarse cerca del cérvix. Es por ello que algunos autores no los consideran ganglios centinelas.

- El salto ganglionar de la región pélvica a la aórtica supone otra posibilidad de controversia, que solo ocurre en el 1% de los casos ("*skip*" metástasis). Aunque posiblemente la realización de la técnica del ganglio centinela en estos casos permita su mayor identificación y detección.

5.5 Análisis estadístico

La distribución de las variables, así como las asociaciones entre los diferentes factores clínicos se han realizado mediante métodos estadísticos estándares. Las variables con distribución normal se expresaron con la media y la distribución estándar (DS) y las variables que no seguían una distribución según la normalidad se definieron con la mediana y el rango. Las estimaciones de supervivencia global, tiempo libre de enfermedad se realizaron utilizando el modelo de Kaplan y Meier [172], calculadas desde el día de la cirugía hasta la fecha de la muerte o recurrencia o de la última fecha de seguimiento. La comparación univariante de las curvas de supervivencia para dos factores clínicos se realizaron utilizando el log-rank test [173]. Para cada evento de interés (muerte, progresión de la enfermedad, recurrencias) las asociaciones entre el tiempo de aparición y los distintos factores clínicos, ajustados para otras covariantes (como el estado de la enfermedad) se analizaron utilizando el modelo de Cox para *Proportional Hazards* [174]. Además, para cada uno de los eventos se utilizará un análisis de regresión de Cox, ajustado para cada estado, para identificar los factores asociados a los eventos en relación con los estados. Se aplicó el método estadístico de la *t de Student* para la comparación de las variables descriptivas continuas o cuantitativas y la *chi-cuadrado* para la comparación de variables descriptivas categóricas o cualitativas. Se consideró que existían diferencias significativas estadísticamente cuando los valores de la p fueron inferiores a 0,05.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (versión 12.1. SPSS Inc., Chicago IL).

5.6 Plan de trabajo y aplicabilidad.

El trabajo se ha desarrollado en los siguientes pasos:

1. Inclusión de pacientes en el estudio.

Actualmente en la Unidad de Ginecología Oncológica del Vall d'Hebron se tratan quirúrgicamente de cáncer de cérvix precoz una media de 12-15 pacientes anualmente.

Desde septiembre del 2000 hasta enero del 2005 se ha aplicado esta técnica a 50 pacientes consecutivas.

No existe consenso respecto a número de pacientes necesarias para la validación de la técnica, pero en mama, donde la detección del ganglio centinela se utiliza normalmente como método ya validado, se cree que 40 pacientes aproximadamente son suficientes para la validación de la técnica. Además, el ginecólogo oncólogo ya dispone de cierta experiencia al utilizar la técnica del ganglio centinela en las pacientes afectas de cáncer vulvar.

2. Seguimiento de las pacientes.

Se ha necesitado entre 1 y 2 años más después de la etapa de inclusión de pacientes para establecer un período de seguimiento mínimo que pueda identificar diferencias en la supervivencia, período de enfermedad o complicaciones del tratamiento.

3. Análisis de los datos y realización del manuscrito.

El análisis de todos los datos definitivos, con el estudio estadístico y la redacción de las conclusiones se han realizado en los 6-9 últimos meses del estudio.

La duración total del estudio, desde su inicio a la publicación de resultados, ha sido de 6 años.

Aplicabilidad:

Si la hipótesis de nuestro estudio se confirma, será posible validar la técnica del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial en nuestro centro. Si a nivel mundial se valida el método del ganglio centinela en cáncer de cérvix, será posible aplicar la técnica y únicamente analizar el ganglio centinela, tal que si resulta negativo, se obviará la linfadenectomía y si resulta positivo podrán realizarse tratamientos basados en quimioradioterapia.

6.- RESULTADOS

6.1 Análisis descriptivo de las variables epidemiológicas del grupo total.

Se incluyeron en el estudio de validación de la técnica del ganglio centinela 50 pacientes consecutivas afectas de cáncer de cérvix en estadio inicial (estadios FIGO Ia2, Ib1 y IIa no “bulky”), tratadas de forma primaria con cirugía. A todas ellas se les practicó, en el periodo comprendido entre enero del 2000 y enero del 2005 en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d’Hebron, una histerectomía radical y linfadenectomía pélvica ± aórtica, realizándose también un mapa linfático pre e intraoperatorio con tecnecio y azul de isosulfán, para la detección del ganglio centinela. Únicamente en una paciente con el antecedente de histerectomía subtotal por miomas uterinos, se realizó una traquelectomía radical laparoscópica con detección intraoperatoria del ganglio centinela.

Todos los casos fueron revisados retrospectivamente, aunque el estudio tuvo carácter prospectivo y consecutivo, tras ser introducidos en una base de datos de 100 variables y analizados estadísticamente con el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows.

En referencia al estudio de las variables epidemiológicas, inicialmente se determinaron la edad de la paciente, la paridad, el uso de anticonceptivos orales, el hábito tabáquico y el índice de masa corporal (IMC).

La edad media de las 50 pacientes estudiadas fue de 49,4 años (SD±12,3; rango 30-78). El 42% de las pacientes tenían menos de 45 años. La paridad media fue de 1,83 hijos, rango 0-7. Presentaban el antecedente de anticoncepción oral el 24% de las pacientes y ninguna paciente había recibido tratamiento hormonal sustitutivo. El 38% de

las pacientes referían hábito tabáquico de más de 7 cigarrillos/día. El IMC medio de nuestra población estudio fue de 26,2 Kg/m² (SD±4,6; rango19,98-38,90). Cuando se dividió el IMC en diferentes categorías catalogadas como normopeso <25, sobrepeso entre 25-30 y obesidad >30, se obtuvo que el 46% tenían normopeso, el 34% sobrepeso y el 20% obesidad.

Otros datos epidemiológicos de interés fueron la presencia de cirugía abdominal anterior, el antecedente de patología cervical preinvasora y antecedente de neoplasias personales.

Los antecedentes quirúrgicos abdominales estuvieron presentes en el 26% de las pacientes. La cirugía abdominal más frecuentemente presentada fue la de apendicectomía en el 12%, seguida de un 4% de cesáreas, 4% de ligaduras tubáricas, 2% de embarazos ectópicos, 2% de quistectomías ováricas y 2% de histerectomía subtotal, que correspondió a la paciente a la cual se le practicó una traquelectomía radical total vía laparoscópica. Ninguna paciente presentó más de 2 antecedentes quirúrgicos abdominales.

Únicamente el 4% de las pacientes eran VIH positivas (2 pacientes).

El antecedente de conización por patología cervical preinvasora se halló en el 14% de las pacientes, mientras que en el 86% no constaba antecedente de lesión cervical. Como antecedente neoplásico personal, únicamente 2 pacientes (4%), presentaban antecedente de neoplasia mamaria.

La sintomatología más frecuente en el momento del diagnóstico fue la de metrorragia, presente en el 30% de las pacientes. Otros síntomas y signos menos frecuentes fueron: coitorragias el 8% y dolor el 6%. Cabe destacar que la mayoría de las pacientes (56%) se hallaban asintomáticas en el momento del diagnóstico y fueron

diagnosticadas en la consulta tras la realización de citología y/o biopsia cervical y/o conización cervical.

Se realizó citología cervical en 45 pacientes, con resultado de carcinoma escamoso en el 26%, de adenocarcinoma en el 16%, CIN III en el 28%, CIN II en el 14%, CIN I en el 2%, AGUS en 2% y ASCUS en el 2%.

A todas las pacientes se les practicó una biopsia cervical dirigida por colposcopia, motivada por la citología cervical previa patológica o bien por imagen colposcópica patológica. El tipo histológico más frecuente hallado en la biopsia cervical fue el carcinoma escamoso (44%), seguido del adenocarcinoma (28%), CIN III (14%), carcinoma indiferenciado (4%), CIN II (4%), carcinoma de células transicionales (2%), sarcoma de cérvix (2%) y GIN (2%) (tabla XIII).

Tabla XIII. Resultados histopatológicos tras la realización de biopsia cervical.

Tipo histológico en la biopsia cervical	Pacientes (n)	Porcentaje
ADENOCARCINOMA	14	28,0
CA ESCAMOSO	22	44,0
CA TRANSICIONAL	1	2,0
CAINDIFERENCIADO	2	4,0
CIN II	2	4,0
CIN III	7	14,0
GIN	1	2,0
SARCOMA CERVIX	1	2,0
Total	50	100,0

Se practicó una conización cervical para diagnóstico de cáncer cervical en el 46% de los casos, todos ellos motivados por citología cervical patológica y biopsia cervical dirigida mediante colposcopia no concluyente o para valorar la profundidad de invasión. El resultado de la conización fue de carcinoma escamoso en el 34% y adenocarcinoma en el 12% (tabla XIV).

Tabla XIV. Resultados histopatológicos tras la realización de conización cervical diagnóstica de cáncer de cérvix.

Tipo histológico en el cono diagnóstico	Pacientes (n)	Porcentaje
ADENOCARCINOMA	6	12,0
CA ESCAMOSO	17	34,0
NO CONIZACIÓN	27	54,0
Total	50	100,0

El grado histológico de la biopsia y/o conización cervical prequirúrgico se determinó en el 84% de las pacientes, resultando G1 el 12%, G2 el 46% y G3 el 26%.

La estadificación se realizó en todos los casos de forma clínica mediante exploración ginecológica y resto de pruebas radiológicas admitidas según la FIGO, con la siguiente distribución: estadio Ia2 3 pacientes, estadio Ib1 43 pacientes, Ib2 1 paciente, estadio Ila 3 pacientes (tabla XV). La paciente en estadio Ib2 se introdujo en el estudio porque en el comité de Ginecología oncológica se decidió realizar tratamiento primario con cirugía radical por tratarse de un sarcoma cervical.

Tabla XV. Distribución según estadio clínico de la FIGO.

Estadio clínico	Pacientes (n)	Porcentaje
IA2	3	6,0
IB1	43	86,0
IB2	1	2,0
IIA < 4 cm	3	6,0
Total	50	100,0

Dentro del estadio Ib1 y Iia, se diferenció clínicamente entre las pacientes con tamaño tumoral menor, igual o superior de 2 cm, Se hallaron 16 pacientes en estadio Ib1 y tamaño tumoral < de 2 cm (32%), 8 pacientes con estadio Ib1 y tamaño tumoral igual a 2 cm (16%) y 19 pacientes en estadio Ib1 y tamaño tumoral superior a 2 cm (38%). Las 3 pacientes en estadio Iia presentaban un tamaño tumoral superior a 2 cm. (tabla XVI).

Tabla XVI. Distribución estadio clínico FIGO según tamaño tumoral.

Estadio clínico FIGO y tamaño	Pacientes (n)	Porcentaje
IA2	3	6,0
IB1 < 2 CM	16	32,0
IB1 = 2 CM	8	16,0
IB1 > 2 CM	19	38,0
IB2	1	2,0
IIA > 2 CM	3	6,0
Total	50	100,0

Se realizó una RNM de estadificación prequirúrgica a 37 pacientes (74%) (tabla XVII), si bien no supuso en ningún caso un retraso para la realización del tratamiento, aunque algunas pacientes con fecha quirúrgica programada no pudieron someterse a la técnica de imagen para no demorar el tratamiento.

Tabla XVII. Estadificación prequirúrgica mediante RNM.

Estadificación por RNM	Pacientes (n)	Porcentaje
IA2	3	6,0
IB1	27	54,0
IIA	2	4,0
IIB	5	10,0
NO REALIZADA RNM	13	26,0
Total	50	100,0

Se compararon los hallazgos de la RNM con los hallazgos de la pieza quirúrgica definitiva, tomando ésta última como “Gold Standard”. Se analizó la concordancia para los diferentes estadios mediante el índice de Kappa, obteniéndose un índice de concordancia global =0,466, es decir una concordancia entre los dos métodos del 46,6%, que resulta aceptable.

El tipo de abordaje quirúrgico fue mediante laparotomía en 30 pacientes y vía laparoscópica en 20 pacientes. Al 98% de las pacientes se les realizó una histerectomía radical y linfadenectomía pélvica sistemática tras la determinación del ganglio centinela. Únicamente en una paciente se realizó una traquelectomía radical total laparoscópica con

detección intraoperatoria del ganglio centinela y linfadenectomía pélvica bilateral. En el 42% de las pacientes (21 pacientes) también se realizó linfadenectomía aórtica hasta la arteria mesentérica inferior por ganglios pélvicos macroscópicamente sospechosos (aumentados de tamaño o según criterio del cirujano). Se practicó conservación de 1 ovario al 26% de las pacientes y conservación de 2 ovarios al 14% (tabla XVIII). Los criterios para realizar conservación los anejos fue edad inferior a 45 años, previo consentimiento informado en todas las pacientes.

Tabla XVIII. Distribución de las pacientes según conservación de los anejos.

CONSERVACIÓN DE ANEJOS	Pacientes (n)	Porcentaje
CONSERVA 1 OVARIO	13	26,0
CONSERVA 2 OVARIOS	7	14,0
NO CONSERVACION	30	60,0
Total	50	100,0

Por lo que se refiere a las variables quirúrgicas se recogió información sobre el tiempo operatorio, el sangrado intraoperatorio, los días de estancia hospitalaria y las complicaciones precoces y tardías, consideradas como precoces las que acontecieron los primeros 42 días post-intervención y tardías las que tuvieron lugar a partir del día 42.

El tiempo medio quirúrgico fue de 253 minutos con una mediana de 245 minutos (SD±34.5; rango 190-330 min). El sangrado medio intraoperatorio fue de 534 mililitros (SD±247; rango100-1110). Precisaron de transfusión sanguínea 6 pacientes (12%). La

estancia media hospitalaria fue de 8,4 días con una mediana de 8 días (SD±5.2; rango 2-33).

Hubo 4 complicaciones intraoperatorias que se dividieron en: una coagulopatía intravascular diseminada que motivó la defunción de la paciente tras 5 días en la UCI, una sección de uréter que se resolvió en el mismo acto quirúrgico y dos fallos técnicos en el equipo laparoscópico que en uno de ellos motivó la conversión a laparotomía.

No hubo ningún caso de reacción alérgica al azul de isosulfán. Se constató disminución de la saturación de O₂ menor al 93%, reflejada en el pulsioxímetro tras la inyección de azul de isosulfán, en el 50% de las pacientes, ninguna de ellas con significación clínica tras la realización de una gasometría arterial para valorar la presión parcial de oxígeno en sangre. En el 42% se constató una saturación normal y el 8% no existió constancia en la historia clínica (tabla XIX).

Tabla XIX. Distribución de pacientes según la disminución de la saturación de O₂ en pulsioxímetro.

Disminución de la saturación de O ₂ en pulsioxímetro	Frecuencia	Porcentaje
NO	21	42,0
SI	25	50,0
NO DETERMINADO	4	8,0
Total	50	100,0

Presentaron complicaciones postquirúrgicas precoces el 8% de las pacientes, consideradas como tales aquellas que tuvieron lugar los primeros 42 días. Las complicaciones postoperatorias se dividieron en: un hematoma de pared, una cistitis concomitante con seroma, un absceso de pared y una cistitis.

Las complicaciones quirúrgicas tardías fueron consideradas como aquellas que acontecieron pasados 42 días de la intervención quirúrgica. Únicamente tuvieron lugar en 6 pacientes (12% del total): 2 pacientes presentaron incontinencia urinaria de esfuerzo que se resolvieron mediante intervención quirúrgica y colocación de malla tipo TVT®. Tres pacientes, todas del grupo laparoscópico, precisaron reintervención por dehiscencia de la sutura vaginal con herniación en dos casos de asas intestinales. Todas ellas ocurrieron entre los 3 y 6 meses postquirúrgicos y siempre tras la primera relación sexual postquirúrgica, pudiéndose suturar el defecto vía vaginal sin necesidad de laparotomía o laparoscopia y sin más complicaciones. Una única paciente presentó atonía vesical que se solucionó con rehabilitación del suelo pélvico a los 6 meses tras rehabilitación.

Dentro de los factores morfológicos que determinan el pronóstico de la enfermedad y la necesidad de tratamientos adyuvantes, se determinó el tipo histológico definitivo de la pieza quirúrgica, la afectación de los espacios linfovasculares, el estadio quirúrgico y el tamaño tumoral de la pieza quirúrgica y la afectación ganglionar.

El resultado anatomopatológico definitivo en la pieza quirúrgica se distribuyó de la siguiente manera: tumores epiteliales escamosos el 58%, tumores glandulares el 38%, otros tumores epiteliales en forma de carcinoma neuroendocrino el 2% y tumores de tejidos blandos en forma de sarcoma el 2% (tabla XX). Dentro de los tumores

glandulares el más frecuente fue el adenocarcinoma mucinoso en 13 pacientes (26%), el adenocarcinoma indiferenciado en 2 pacientes (4%), el adenocarcinoma papilar transicional también en 2 pacientes (4%), 1 paciente con adenocarcinoma endometrioide (2%) y otra con adenocarcinoma seroso papilar (2%).

Tabla XX. Tipo histológico de la pieza quirúrgica.

TIPO HISTOLÓGICO QUIRÚRGICO	Pacientes (n)	Porcentaje
ESCAMOSO	28	56.0
ADENOCARCINOMA MUCINOSO	13	26.0
ADENOCARCINOMA INDIFERENCIADO	2	4.0
ADENOCARCINOMA PAPILAR-TRANSICIONAL	2	4.0
ADENOCARCINOMA NEUROENDOCRINO	1	2,0
ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE	1	2,0
ADENOCARCINOMA SEROSOPAPILAR	1	2,0
SARCOMA	1	2,0
WARTYCARCINOMA	1	2,0
Total	50	100,0

La presencia de permeación linfática o vascular en la pieza quirúrgica se determinó en 18 pacientes (36%), mientras que en 32 pacientes (64%) no se halló presencia de células neoplásicas en los espacios linfovasculares.

El estadio quirúrgico definitivo más frecuente tras el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica fue el estadio Ib1 presente en el 76% de las pacientes. Menos frecuentes y por orden de mayor a menor frecuencia fueron: estadio IIb el 8%, estadio IIA menor de 4 cm el 6%, estadio Ib2 el 4%, estadio IA2 el 4% y estadio IIA mayor de 4 cm el 2% (tabla XXI).

Tabla XXI. Distribución de las pacientes según estadio quirúrgico.

ESTADIO QUIRÚRGICO	Pacientes (n)	Porcentaje
IA2	2	4,0
IB1	38	76,0
IB2	2	4,0
IIA	3	6,0
IIA < 4 CM	1	2,0
IIB	4	8,0
Total	50	100,0

La distribución de las pacientes según estadio quirúrgico y tamaño tumoral del estadio Ib1 que comprende tumores hasta 4 cm fue: 17 pacientes (34%) en estadio Ib1 con tumor menor a 2 cm, 15 pacientes (30%) en estadio Ib1 con tumor mayor a 2 cm y tumor en estadio IB1 y tumor igual a 2 cm 6 pacientes (12%) (tabla XXII).

Tabla XXII. Distribución según estadio quirúrgico y tamaño tumoral.

ESTADIO QUIRÚRGICO Y TAMAÑO TUMORAL	Pacientes (n)	Porcentaje
IA2	2	4,0
IB1 < 2 CM	17	34,0
IB1 = 2 CM	6	12,0
IB1 > 2 CM	15	30,0
IB2	2	4,0
IIA > 2 CM	3	6,0
IIA < 4 CM	1	2,0
IIB	4	8,0
Total	50	100,0

La media de ganglios pélvicos extirpados fue de 20,54 (rango 5-34). La media de ganglios pélvicos derechos fue de 9,78 (rango 2-18), mientras que la media de ganglios pélvicos izquierdos fue de 8,86 (rango 3-21). Hubo afectación metastásica de los ganglios pélvicos en 4 pacientes (8%), que coincidieron con los ganglios centinelas en todos los casos.

La media de ganglios aórticos resecaados en las 21 pacientes a las que se les realizó una linfadenectomía paraaórtica fue de 3,95, con un rango de 1-9. No hubo ningún caso de afectación metastásica en los ganglios aórticos.

Se administró tratamiento adyuvante al 42% de las pacientes (21 pacientes), según protocolo por presentar diversos factores de mal pronóstico. El tratamiento adyuvante fue en forma de radioterapia exclusiva a 13 pacientes (26%), mientras que a 8 pacientes (16%) se les administró tratamiento adyuvante de quimio-radioterapia concomitante.

El tratamiento radioterápico fue en forma de radioterapia externa y posteriormente braquiterapia a 6 pacientes, en forma de radioterapia externa exclusivamente a 5 pacientes y con braquiterapia exclusiva a 2 pacientes.

Se evidenciaron complicaciones del tratamiento adyuvante con radioterapia en 3 pacientes (14,3%) en forma de enteritis rádica grado 2-3 que no precisaron ingreso hospitalario, no constatándose ningún otro tipo de complicación como suboclusiones intestinales, rectorragias, cistitis u otras. Todas las pacientes finalizaron el tratamiento de quimio-radioterapia o radioterapia exclusiva.

Tras 28,81 meses de seguimiento medio y una mediana de 30 meses (rango 2-57), permanecen vivas y sin evidencia de enfermedad 46 pacientes (92%), viva pero con enfermedad una paciente (2%), muertas por enfermedad dos pacientes (4%) y muerta por complicación del tratamiento otra paciente (2%), que corresponde a una paciente que presentó una coagulopatía intravascular diseminada. Ninguna paciente se halla en estado de la enfermedad desconocida (tabla XXIII).

Tabla XXIII. Estatus de las pacientes.

ESTATUS DE LAS PACIENTES	Pacientes (n)	Porcentaje
VIVA SIN ENF	46	92,0
VIVA CON ENF	1	2,0
MUERTA ENF	2	4,0
MUERTA POR TRATAMIENTO	1	2,0
Total	50	100,0

Hubo un total de 3 recidivas que se trataron la primera con cirugía más quimioterapia y las dos siguientes con cirugía más radioterapia. La localización de las recidivas fueron en 2 casos centropélvicas y 1 caso lateropélvica, y únicamente una de ellas tenía 2 ganglios centinelas positivos (tabla XXIV). Dos de ellas han fallecido y la otra sigue viva con enfermedad locoregional.

Tabla XXIV. Relación entre las recidivas y el ganglio centinela y estadio clínico y quirúrgico.

RECIDIVAS	Estadio clínico	Estadio quirúrgico	AP ganglio centinela	Status
RECIDIVA 1	Ib1>2 cm	Iib	positivo	Muerta por enfermedad
RECIDIVA 2	Ib1>2 cm	Ib2	negativo	Muerta por enfermedad
RECIDIVA 3	Iia	Iib	negativo	Viva con enfermedad

6.2 Datos descriptivos y análisis estadístico de la técnica del ganglio centinela y motivos de fallo de drenaje de los trazadores.

Se realizó la técnica de detección del ganglio centinela con Tc⁹⁹ nanocoloide en el 94% de las pacientes, mientras que en el 6% no se realizó por motivos logísticos. No hubo drenaje del Tc⁹⁹ en el 6% de las pacientes, dándose la técnica por fallida, con lo cual se consiguió realizar una técnica correcta en el 88% de las pacientes (tabla XXV).

Tabla XXV. Distribución de las pacientes según la realización de la detección del ganglio centinela con Tc⁹⁹.

Técnica de detección del ganglio centinela con Tc ⁹⁹		Pacientes (n)	Porcentaje	Porcentaje acumulado
SI	TECNICA CORRECTA	44	88,0	88,0
	TECNICA FALLIDA	3	6,0	94,0
NO		3	6,0	100,0
Total		50	100,0	

La tasa de detección del ganglio centinela tecnecio positivo con linfogammagrafía e identificación intraoperatoria fue del 93,61%.

Para analizar los posibles motivos de fallo de la técnica de detección del ganglio centinela con tecnecio se valoró su asociación con la presencia de conización previa, el estadio clínico FIGO, el tamaño tumoral y la presencia de permeación linfovascular, utilizándose para ello la prueba de *chi-cuadrado de Pearson*.

Al asociar el fallo de la técnica de ganglio centinela con tecnecio y su relación con la presencia de conización previa, el resultado fue de $p=0,429$, no hallándose por tanto asociación significativa.

Se calculó la asociación entre técnica fallida con tecnecio y la presencia o ausencia de permeación linfovascular, hallándose una $p=0,017$, y por lo tanto existiendo una asociación significativa entre técnica fallida y la presencia de permeación linfovascular. El 100% de los fallos de la técnica con tecnecio se dieron en los casos de permeación linfovascular, mientras que en los que no fallaba la técnica solamente tenían permeación linfovascular el 31,8%.

Se analizó la asociación entre técnica fallida con tecnecio y el estadio clínico FIGO, no hallándose significación estadística ($p=0,256$), ya que 2 fallos se dieron en estadios Ib1 y el tercero en el estadio IIa.

También se correlacionó el fallo de la técnica con el tamaño tumoral, utilizando para ello la variable estadio quirúrgico FIGO y ordenándola según el tamaño tumoral ascendente en estadio Ia2, Ib1<2cm, Ib1=2cm, Ib1>2cm, IIa<4cm, Ib2, Iia>4cm y IIb, no existiendo diferencias estadísticamente significativas, $p=0,155$.

Se realizó la técnica de detección del ganglio centinela con azul de isosulfán en el 92%, ya que en el 8% (4 pacientes) no se realizó por falta de stock. En 3 pacientes (6%) se consideró fallida la técnica por no hallarse ningún ganglio teñido de azul, atribuyéndose tal evento a la falta de drenaje (tabla XXVI).

Tabla XXVI. Distribución de las pacientes según la realización de la detección del ganglio centinela con azul de isosulfán.

Técnica de detección del ganglio centinela con azul de isosulfán		Pacientes (n)	Porcentaje	Porcentaje acumulado
SI	TECNICA CORRECTA	43	86,0	86,0
	TECNICA FALLIDA	3	6,0	92,0
NO		4	8,0	100,0
Total		50	100,0	

La tasa de detección del ganglio centinela azul fue del 93,48%.

Para analizar los posibles motivos de fallo de la técnica de detección del ganglio centinela con azul de isosulfán se valoró su asociación con la presencia de conización previa, el estadio clínico FIGO, el tamaño tumoral y la presencia de permeación linfovascular, utilizándose para ello la prueba de *chi-cuadrado de Pearson*.

Al valorar la asociación entre el fallo de la técnica de detección del ganglio centinela con azul de isosulfán, y su asociación con presencia de conización previa, se halló una $p=0,525$, y por lo tanto no hallándose asociación.

Al analizar la posible asociación entre fallo de la técnica con azul de isosulfán y presencia de permeación linfovascular, no se halló asociación con una $p=0,198$, ya que los 3 casos de fallo de la técnica se dieron en pacientes que no presentaban permeación linfovascular (90,3%), mientras que el 100% de la técnica correcta se presenta en pacientes con permeación linfovascular.

Al asociar el fallo de la técnica de azul de isosulfán con el estadio clínico FIGO, no se halló asociación estadísticamente significativa con una $p=0,905$, a pesar de que los 3 casos de fallo de la técnica de azul de isosulfán se hallaron en estadios Ib1.

Se analizó el fallo de la técnica de azul de isosulfán con el tamaño tumoral, utilizando la variable del estadio quirúrgico FIGO dividido de forma ascendente en estadio Ia2, Ib1<2cm, Ib1=2cm, Ib1>2cm, IIa<4cm, Ib2 y IIa>4cm, no hallándose asociación estadísticamente significativa con una $p=0,944$, aunque los fallos se produjeron 2 en el estadio Ib1<2cm y el tercero en el estadio Ib1>2cm.

La tasa de detección conjunta del ganglio centinela fue del 100%, ya que no hubo concordancia en el fallo de la técnica o en la no realización de las dos técnicas.

6.2.1 Detección del ganglio centinela por linfogammagrafía.

En las 44 pacientes que se inyectó el Tc⁹⁹ se detectaron por linfogammagrafía un total de 92 ganglios centinela que corresponde a una media de 2,09 ganglios por pacientes (rango 1-4). En 10 pacientes únicamente se detectó un ganglio centinela por linfogammagrafía, en 22 pacientes 2 ganglios centinelas, en 10 pacientes 3 ganglios centinelas y en 2 pacientes se consideraron 4 ganglios centinelas.

La localización más frecuente del ganglio centinela por linfogammagrafía fue a nivel de la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha (bif ilíaca dcha) tanto respecto a la primera y más intensa localización del ganglio centinela en la linfogammagrafía (11 ganglios) como respecto a la localización más frecuente del total de los ganglios centinelas con 20 ganglios (21,73%). La segunda localización más frecuente fue a nivel de la bifurcación de la arteria ilíaca común izquierda (bif ilíaca izq) con un total de 17 ganglios (18,47%); la tercera localización más frecuente fue en la arteria-vena ilíaca externa derecha (ilíaca ext dcha) con un total de 11 ganglios centinelas (11,95%); la cuarta y quinta localización más frecuente fueron en la arteria-vena ilíaca izquierda (ilíaca ext izq) y en la fosa obturatriz derecha (fosa obt dcha) ambas con 8 ganglios centinelas (8,69%); la sexta localización más frecuente fue a nivel de la arteria ilíaca común derecha (ilíaca com dcha) con 7 ganglios (7,60%); la séptima localización más frecuente fue en la fosa obturatriz izquierda (fosa obt izq) con 6 ganglios centinelas (6,52%), seguida de la ilíaca común izquierda (ilíaca com izq) con 5 ganglios (5,43%), de la bifurcación aórtica (bif aórtica) con 4 ganglios (4,34%), del parametrio izquierdo (parametrio izq) con 2 ganglios (2,17%), del parametrio derecho (parametrio dcho) también con 2 ganglios (2,17%) y de la localización a nivel presacro izquierdo (presacro izq) y presacro derecho (presacro dcho) ambos con 1 ganglio centinela (1,08%) (Tabla XXVII).

Tabla XXVII. Distribución de la localización del ganglio centinela en la linfogammagrafía.

Localización del ganglio centinela por linfogammagrafía	1ª localización (ganglios)	2ª localización (ganglios)	3ª localización (ganglios)	4ª localización (ganglios)	Total ganglios (porcentaje)
BIF ILIACA DCHA	11	8	0	1	20 (21,73%)
BIF ILIACA IZQ	9	7	1	0	17 (18,47%)
ILIACA EXT DCHA	9	2	0	0	11 (11,95%)
ILIACA EXT IZQ	2	3	3	0	8 (8,69%)
FOSA OBT DCHA	7	0	1	0	8 (8,69%)
ILIACA COM DCHA	1	5	1	0	7 (7,60%)
FOSA OBT IZQ	1	4	1	0	6 (6,52%)
ILIACA COM IZQ	1	2	2	0	5 (5,43%)
BIF AORTICA	0	2	2	0	4 (4,34%)
PARAMETRIO IZQ	2	0	0	0	2 (2,17%)
PARAMETRIO DCHO	1	0	1	0	2 (2,17%)
PRESACRO DCHO	0	1	0	0	1 (1,08%)
PRESACRO IZQ	0	0	0	1	1 (1,08%)
Total X±SD	44	34	12	2	92 2,09±0,802

Desde el punto de vista de la lateralidad, el 53,26% (49 ganglios) se localizaron en la hemipelvis derecha, mientras que el 42,39% (39 ganglios) en la hemipelvis izquierda y el 4,34% (4 ganglios) a nivel central en la bifurcación de la aorta.

El mapa linfático realizado mediante la linfogammagrafía localizó el ganglio centinela unilateralmente en 24 pacientes (54.5%), mientras que en 20 pacientes (45.5%) el drenaje del radiotrazador fue bilateral, en ambos lados de la pelvis.

6.2.2 Detección intraoperatoria del ganglio centinela tecnecio positivo.

Intraoperatoriamente se detectaron un total de 109 ganglios y una media de 2,48 ganglios tecnecio positivo por paciente (rango 1-5). En 10 pacientes se detectó únicamente un ganglio centinela tecnecio positivo, en 14 pacientes dos ganglios centinelas, en 11 pacientes 3 ganglios centinelas, en 7 pacientes 4 ganglios centinelas y en 2 pacientes 5 ganglios centinelas tecnecio positivo.

La localización más frecuente del ganglio centinela tecnecio positivo fue a nivel de la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha con un total de 28 ganglios centinela tecnecio positivo que representan un 25,69%; la segunda localización más frecuente fue en la bifurcación de la ilíaca común izquierda con 20 ganglios (18,34%), la tercera más frecuente en la arteria-vena ilíaca externa derecha con 12 ganglios tecnecio positivo (9,17%); la siguiente localización más frecuente fue en la arteria ilíaca común derecha con 10 ganglios (9,17%); tanto en la arteria-vena ilíaca externa derecha como en la fosa obturatriz derecha se obtuvieron un total de 9 ganglios tecnecio positivo, que representan un 8,26% cada uno del total de ganglios tecnecio positivo. La séptima localización más frecuente fue a nivel de la fosa obturatriz izquierda con 7 ganglios tecnecio positivo (6,42%). La siguiente fue en la ilíaca común izquierda con 5 ganglios (4,59%), seguida de la bifurcación aórtica, parametrio izquierdo, parametrio derecho y presacro izquierdo, todas ellas con 2 ganglios centinela tecnecio positivo (1,83%). La localización más

infrecuente fue a nivel presacro derecho, únicamente con 1 ganglio (0,92%) (tabla XXVIII).

Tabla XXVIII. Distribución de la localización intraoperatoria del ganglio centinela tecnecio positivo.

Localización del ganglio centinela tecnecio positivo	1ª localización (ganglios)	2ª localización (ganglios)	3ª localización (ganglios)	4ª localización (ganglios)	5ª localización (ganglios)	Total ganglios (porcentaje)
BIF ILIACA DCHA	14	9	3	2	0	28 (25,69%)
BIF ILIACA IZQ	9	7	2	2	0	20 (18,34%)
ILIACA EXT DCHA	9	2	1	0	0	12 (9,17%)
ILIACA COM DCHA	2	4	3	1	0	10 (9,17%)
ILIACA EXT IZQ	2	3	1	3	0	9 (8,26%)
FOSA OBTE DCHA	4	2	3	0	0	9 (8,26%)
FOSA OBTE IZQ	1	3	3	0	0	7 (6,42%)
ILIACA COM IZQ	1	2	1	0	1	5 (4,59%)
BIF AORTICA	0	1	1	0	0	2 (1,83%)
PARAMETRIO IZQ	1	0	1	0	0	2 (1,83%)
PARAMETRIO DCHO	1	0	1	0	0	2 (1,83%)
PRESACRO IZQ	0	0	0	1	1	2 (1,83%)
PRESACRO DCHO	0	1	0	0	0	1 (0,92%)
Total X±SD	44	34	20	2	2	109 2,48±1,15

Desde el punto de vista de la lateralidad, el 56,88% (62 ganglios) se localizaron en la hemipelvis derecha, mientras que el 41,28% (45 ganglios) en la hemipelvis izquierda y el 1,83% (2 ganglios) a nivel central en la bifurcación de la aorta.

Por otro lado, en 21 pacientes (47.7%), únicamente se hallaron ganglio centinela positivo unilateralmente, mientras que en 23 pacientes (52.3%) se localizaron bilateralmente.

6.2.3 Detección intraoperatoria del ganglio centinela azul positivo.

También intraoperatoriamente, en las 43 pacientes que se realizó la técnica de detección con azul de isosulfán con éxito, se detectaron un total de 86 ganglios y una media de 2 ganglios azul positivo por pacientes (rango 1-4). El número de ganglios centinela azul positivo detectado por cada paciente fue el siguiente: en 15 pacientes un ganglio, en 16 pacientes 2 ganglios, en 9 pacientes 3 ganglios, y en 3 pacientes 4 ganglios centinela azul positivo.

La localización intraoperatoria más frecuente del ganglio centinela azul positivo fue tanto a nivel de la bifurcación de la arteria iliaca común derecha como en la izquierda con 19 ganglios azul positivo cada lado y un 22,09% cada una del total. La tercera localización más frecuente fue en la arteria-vena iliaca externa derecha, donde se hallaron 11 ganglios centinelas azul positivo (12,79%). La siguiente localización por orden de frecuencia fue la fosa obturatriz derecha con 10 ganglios (11,63%), seguida de la arteria-vena iliaca externa izquierda con 8 ganglios centinela azul positivo (9,30%). Tanto en la arteria iliaca común derecha como en la fosa obturatriz izquierda se obtuvieron 5 ganglios centinelas azul positivo (5,81%). La octava localización más frecuente fue en la arteria iliaca común izquierda con 4 ganglios (4,65%), seguida del parametrio derecho con 2 ganglios (2,33), y únicamente se localizó un ganglio centinela azul positivo en el

parametrio izquierdo, a nivel presacro derecho e izquierdo (1,16%). No se halló ningún ganglio azul positivo en la bifurcación aórtica. (Tabla XXIX).

Tabla XXIX. Distribución de la localización intraoperatoria del ganglio centinela azul positivo.

Localización del ganglio centinela azul positivo	1ª localización (ganglios)	2ª localización (ganglios)	3ª localización (ganglios)	4ª localización (ganglios)	Total ganglios (porcentaje)
BIF ILIACA DCHA	14	4	1	0	19 (22,09%)
BIF ILIACA IZQ	9	8	2	0	19 (22,09%)
ILIACA EXT DCHA	8	3	0	0	11 (12,79%)
FOSA OBTE DCHA	6	2	2	0	10 (11,63%)
ILIACA EXT IZQ	2	3	2	1	8 (9,30%)
ILIACA COM DCHA	1	3	1	0	5 (5,81%)
FOSA OBTE IZQ	1	3	1	0	5 (5,81%)
ILIACA COM IZQ	1	1	1	1	4 (4,65%)
PARAMETRIO DCHO	0	0	2	0	2 (2,33%)
PARAMETRIO IZQ	1	0	0	0	1 (1,16%)
PRESACRO DCHO	0	1	0	0	1 (1,16%)
PRESACRO IZQ	0	0	0	1	1 (1,16%)
BIF AORTICA	0	0	0	0	0
Total X±SD	43	28	12	3	86 2±0,92

Desde el punto de vista de la lateralidad, el 55,81% (48 ganglios) se localizaron en la hemipelvis derecha, mientras que el 44,19% (38 ganglios) en la hemipelvis izquierda. No se halló ningún ganglio en la bifurcación aórtica.

En 24 pacientes (55.8%) se localizó el ganglio centinela azul positivo únicamente unilateralmente respecto a las hemipelvis, mientras que en 19 pacientes (44.2%) bilateralmente.

6.2.4 Detección conjunta del ganglio centinela.

Al analizar la tasa de detección conjunta con ambos métodos para la localización del ganglio centinela, resultó del 100%, ya que no hubo concordancia en ninguna de ellas cuando se produjo el fallo de drenaje del radiotrazador o del colorante o bien cuando no se realizó una u otra técnica.

La sensibilidad de la técnica combinada fue del 100% ya que se detectaron todos los ganglios con afectación metastásica.

Se identificaron un total de 126 ganglios centinelas, indistintamente si eran tecnecio y azul positivo o únicamente tecnecio positivo o azul positivo (tabla XXX y figura 11). La media total de ganglios centinelas en el total de las 50 pacientes fue de 2,52 (SD±1,07; rango 1-5). La localización más frecuente del ganglio centinela mediante detección combinada con radiotrazador y colorante vital fue en la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha e izquierda, con 33 (26,19%) y 22 (17,46%) ganglios respectivamente. En la arteria ilíaca externa derecha se localizaron el 12,7% y en la fosa obturatriz derecha el 10,31%. Las siguientes localizaciones por orden de frecuencia

fueron la arteria ilíaca externa izquierda, la arteria ilíaca común derecha, la fosa obturatriz izquierda, la ilíaca común izquierda, el parametrio derecho e izquierdo, la bifurcación aortica y a nivel presacro izquierdo y derecho.

Se hallaron 70 ganglios que coincidieron en ser tecnecio positivo y azul positivo, mientras que únicamente mostraron radioactividad 40 ganglios y únicamente mostraron coloración azul 16 ganglios.

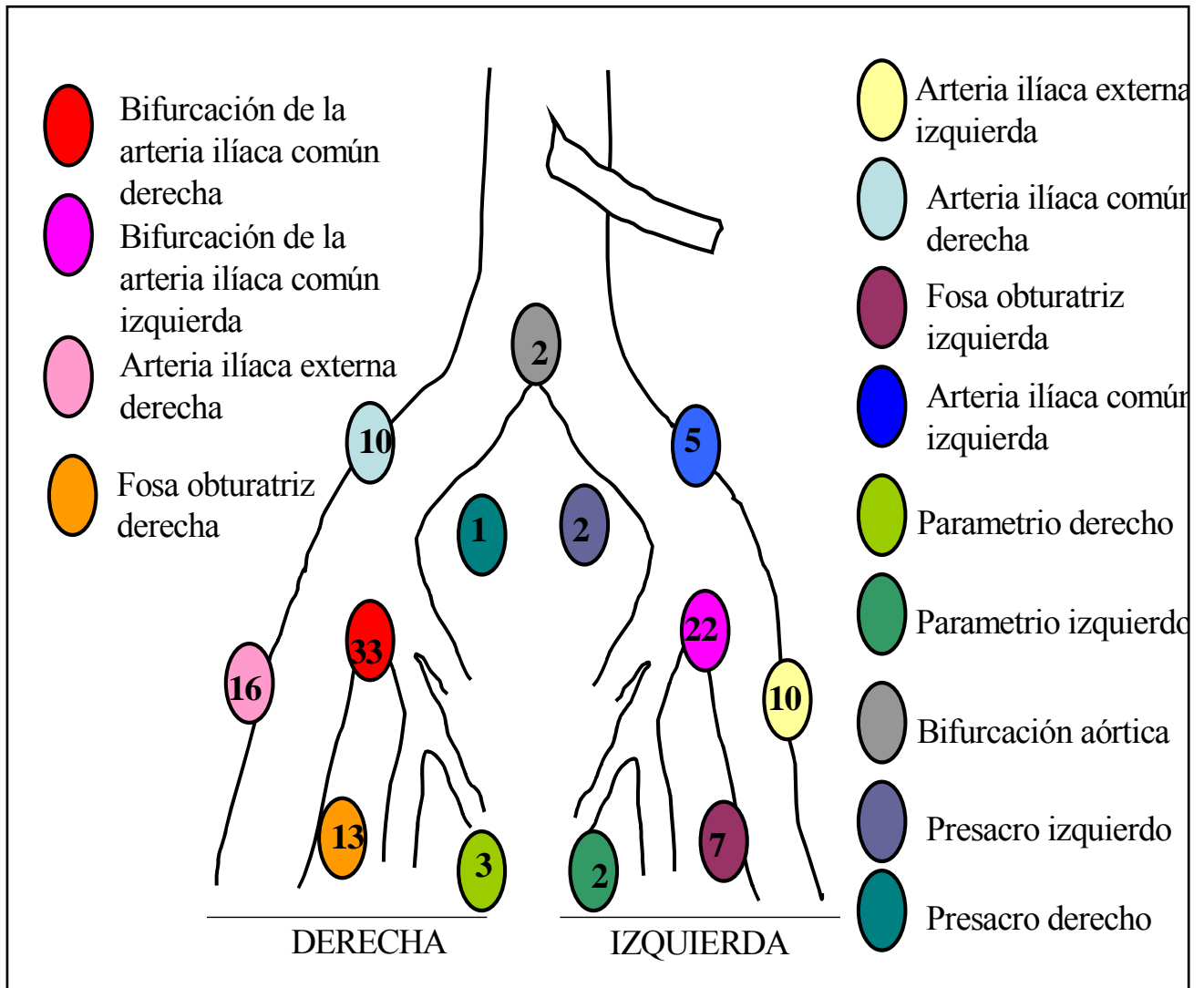
Respecto a la lateralidad, se detectaron en la hemipelvis derecha el 60,31% (76 ganglios), en la hemipelvis izquierda el 38,1% (48 ganglios) y a nivel central el 1,58% (2 ganglios).

Por otro lado, se obtuvieron ganglios centinela únicamente en un lado de la hemipelvis en 26 pacientes (52%) y bilateralmente en 24 pacientes (48%).

Tabla XXX. Distribución de la localización del ganglio centinela mediante detección combinada con tecnecio y azul.

Localización del ganglio centinela	Tecnecio positivo Azul positivo	Tecnecio positivo Azul negativo	Tecnecio negativo Azul positivo	Total ganglios (porcentaje)
BIF ILIACA DCHA	16	13	4	33 (26,19%)
BIF ILIACA IZQ	15	5	2	22 (17,46%)
ILIACA EXT DCHA	7	5	4	16 (12,7%)
FOSA OBT DCHA	6	3	4	13 (10,31%)
ILIACA EXT IZQ	8	1	1	10 (7,93%)
ILIACA COM DCHA	5	5	0	10 (7,93%)
FOSA OBT IZQ	5	2	0	7 (5,55%)
ILIACA COM IZQ	4	1	0	5 (3,96%)
PARAMETRIO DCHO	1	1	1	3 (2,38%)
PARAMETRIO IZQ	1	1	0	2 (1,58%)
BIF AORTICA	0	2	0	2 (1,58%)
PRESACRO IZQ	1	1	0	2 (1,58%)
PRESACRO DCHO	1	0	0	1 (0,79%)
Total X±SD	70	40	16	126 2,52±1,07

Figura 11. Esquema de distribución de la localización del ganglio centinela mediante detección combinada con tecnecio y azul.

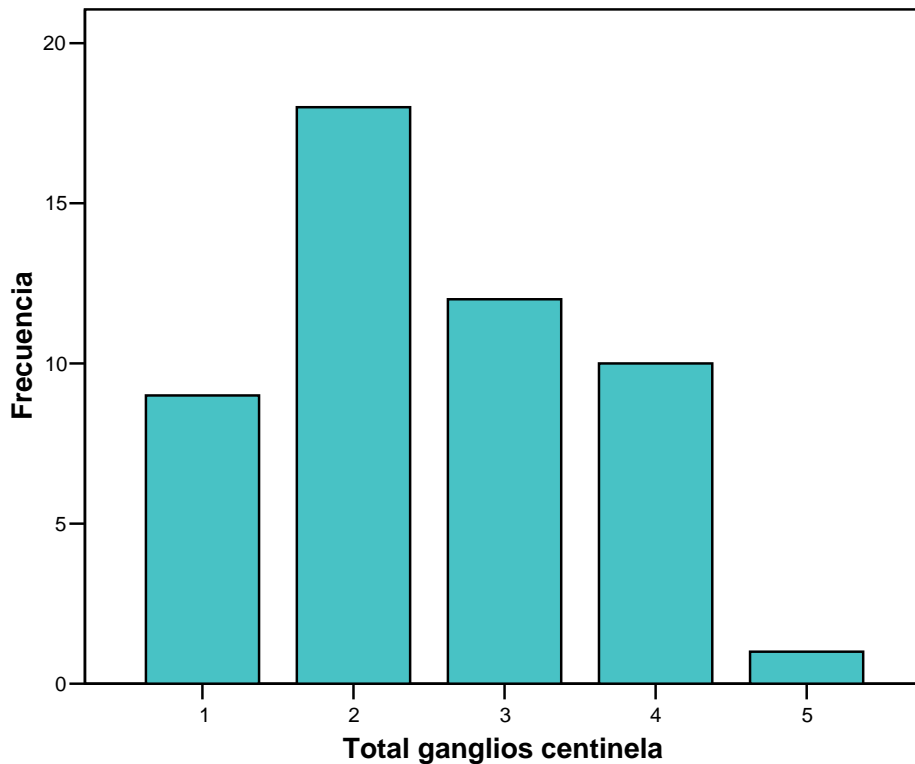


6.2.5 Análisis anatomopatológico del ganglio centinela.

Finalmente, se analizaron histológicamente un total de 126 ganglios considerados centinelas independientemente si eran tecnecio positivo, azul positivo o concordante respecto a tecnecio y azul positivos, que constituyen una media de 2,52 ganglios centinelas por paciente (SD±1,07; rango 1-5).

Se remitieron para estudio anatomopatológico 1 ganglio centinela en 9 pacientes, en 18 pacientes 2 ganglios centinelas, en 12 pacientes 3 ganglios centinelas, en 10 pacientes 4 ganglios centinelas y únicamente en una paciente 5 ganglios centinelas (figura 12).

Figura 12. Gráfico de distribución del número ganglios centinelas por paciente.



Resultaron positivos para metástasis un total de 6 ganglios centinelas (4,76% del total de ganglios centinelas) que tuvieron lugar en 4 pacientes (8% del total de las pacientes): en dos de ellas únicamente 1 de los 3 ganglios considerados centinelas fue positivo para metástasis, en 1 paciente dos de los dos ganglios considerados centinelas fueron positivos y en otra paciente hubo metástasis en 2 de los 3 ganglios considerados centinelas. Ningún otro ganglio no considerado centinela presentó metástasis del total de 1027 ganglios. Tampoco se halló ninguna micrometástasis tras aplicar las técnicas de inmunohistoquímica con la citokeratina CK-88.

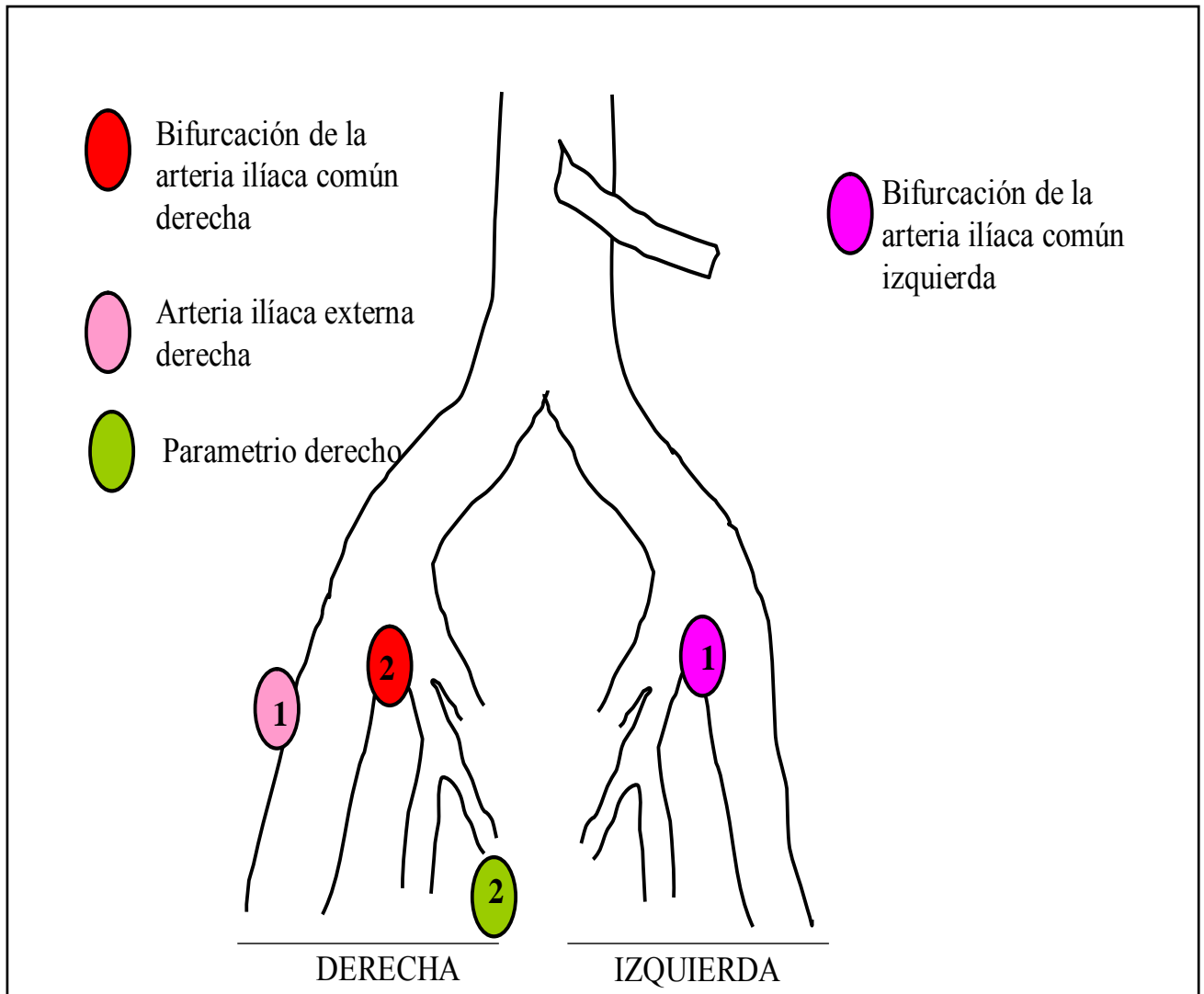
La localización de los ganglios centinela positivos para metástasis en las cuatro pacientes fue (tabla XXXI y figura 13):

- ✓ paciente 1: ganglio del parametrio derecho detectado por ser tecnecio positivo en una paciente que no se realizó la técnica de azul de isosulfán.
- ✓ Paciente 2: ganglio de la bifurcación de la arteria ilíaca común izquierda también detectado por ser tecnecio positivo en otra de las pacientes que no se realizó la técnica con azul.
- ✓ Paciente 3: ganglios de la arteria ilíaca externa derecha y de la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha que resultaron ser concordantes respecto a la positividad del tecnecio y del azul.
- ✓ Paciente 4: ganglio de la bifurcación ilíaca común derecha y parametrio derecho concordantes respecto a tecnecio y azul.

Tabla XXXI. Resumen de ganglios centinelas positivos, ganglios centinelas no positivos y ganglios no centinelas.

	LOCALIZACIÓN	N GANGLIOS (%)	PORCENTAJE DEL TOTAL
Ganglios centinela positivo para metástasis	PARAMETRIO DCHO	2 (33,3%)	
	BIF ILIACA COM DCHA	2 (33,3%)	
	BIF ILÍACA COM IZQ	1 (16,6%)	
	ILIACA EXT DCHA	1 (16,6%)	
	Subtotal	6	
Ganglios centinela negativo para metástasis		120	10.41%
Ganglios no centinela		1027	89,07%
Total		1153	

Figura 13. Esquema de distribución de la localización de los ganglios centinelas positivos anatomopatológicamente.



6.2.6 Valor predictivo positivo y negativo, sensibilidad y especificidad y falsos negativos para la detección de las metástasis ganglionares con el estudio del ganglio centinela.

Lo importante de la técnica del ganglio centinela consiste en determinar con exactitud el estado ganglionar susceptible de afectación únicamente con la biopsia del ganglio considerado “centinela”. Es por ello, que tiene importancia la determinación del valor predictivo positivo o denominado por muchos autores como tasa de exactitud, es decir, el número de casos en que el estado anatomopatológico del ganglio centinela se corresponde con el estados anatomopatológico de la zona ganglionar pélvica.

En nuestro estudio sobre la técnica del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial el valor predictivo positivo o tasa de exactitud mediante la técnica combinada fue del 100%.

De igual manera, también es importante identificar el porcentaje de pacientes en los cuales fue incorrecta la identificación del ganglio centinela determinando el número de casos de falsos negativos. Tampoco se constató ningún caso de falso negativo al considerar la técnica combinada y por lo tanto, el valor predictivo negativo fue del 100%.

La sensibilidad de la técnica combinada fue del 100% ya que se detectaron todos los ganglios con afectación metastásica, al igual que la especificidad, aunque son determinaciones estadísticas con menor valor en la técnica del ganglio centinela, ya que no se trata de detectar todos los ganglios positivos, sino únicamente el centinela que

indicará la posible afectación del resto así como el concepto de diseminación de la enfermedad.

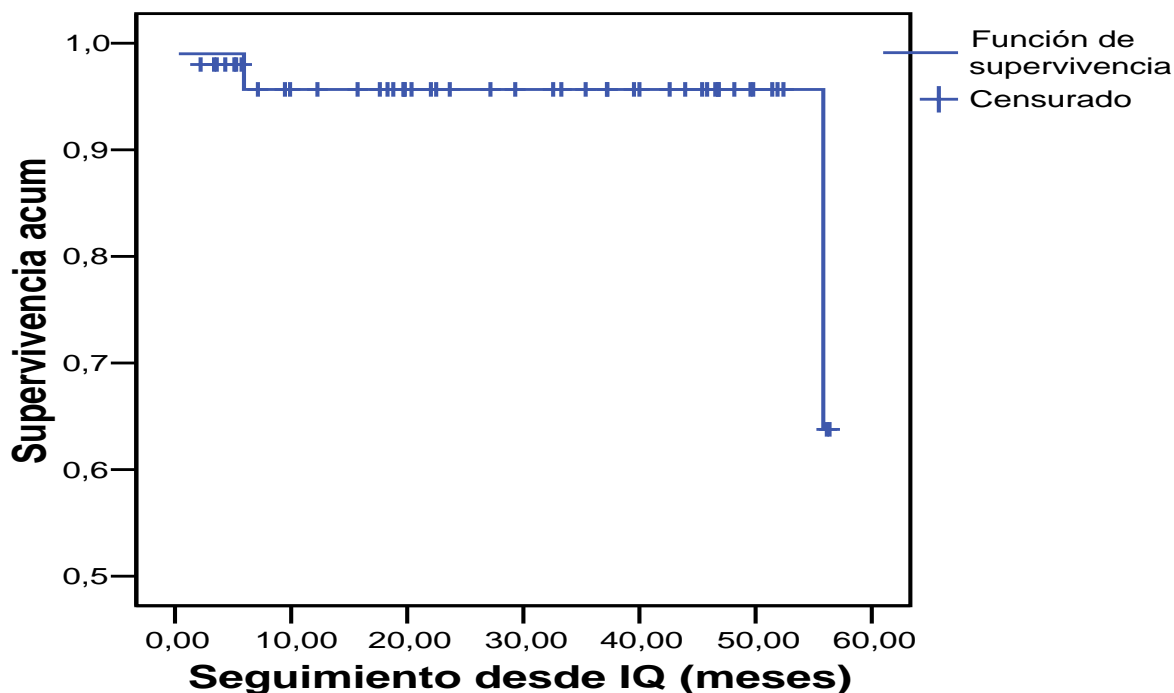
6.3. Análisis estadístico de la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad.

Las estimaciones de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad se calcularon utilizando el modelo de Kaplan y Meier. La comparación de las curvas de supervivencia para los diferentes factores clínicos e histopatológicos se realizó utilizando el long-rank test. La supervivencia global se definió como el tiempo transcurrido desde la entrada en el estudio hasta la muerte por cualquier causa. El intervalo libre de enfermedad se definió como el tiempo transcurrido desde la entrada en el estudio hasta la evidencia de recurrencia por clínica, histología o estudio radiológico.

6.3.1 Supervivencia global.

El tiempo de supervivencia global media se expresó en meses, calculado gracias al seguimiento de las pacientes que efectuamos en nuestra Unidad. El tiempo de seguimiento medio de las pacientes fue de 28,81 meses con una mediana de 30 meses (rango 2-57). El resultado de la supervivencia global fue del 94% con una supervivencia media de 53,90 meses (IC 95%: 50,78-57,02) (figura 14).

Figura 14. Curva de supervivencia global (Kaplan y Meier).

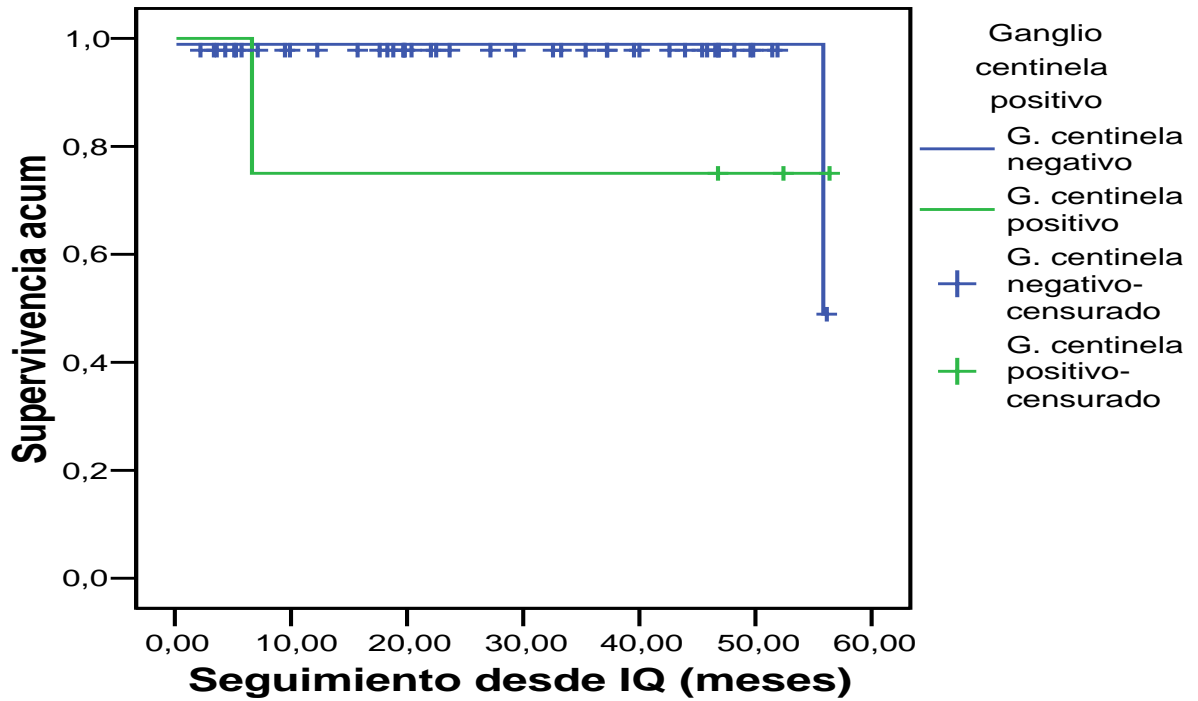


6.3.1.1 Supervivencia global según ganglio centinela positivo o negativo.

Se diferenciaron dos grupos en función del análisis anatomopatológico definitivo del ganglio centinela según fueron positivos o negativos. La supervivencia global de las pacientes con ganglio centinela negativo fue del 95,65% con una supervivencia media de 54,77 meses (IC 95%: 52,41-57,13). En el grupo del ganglio centinela positivo la supervivencia global fue del 75% con una supervivencia media de 43,93 (IC 95%: 22,83-65,04) (figura 15).

La comparación univariante de las dos curvas de supervivencia global según si el ganglio centinela fue positivo o negativo, se realizó mediante el log-rank test con un resultado no significativo, $p=0,4265$ (tabla XXXII).

Figura 15. Curvas de supervivencia global según ganglio centinela positivo o negativo (Kaplan y Meier).



p=0,4265

Tabla XXXII. Supervivencia global según ganglio centinela positivo o negativo.

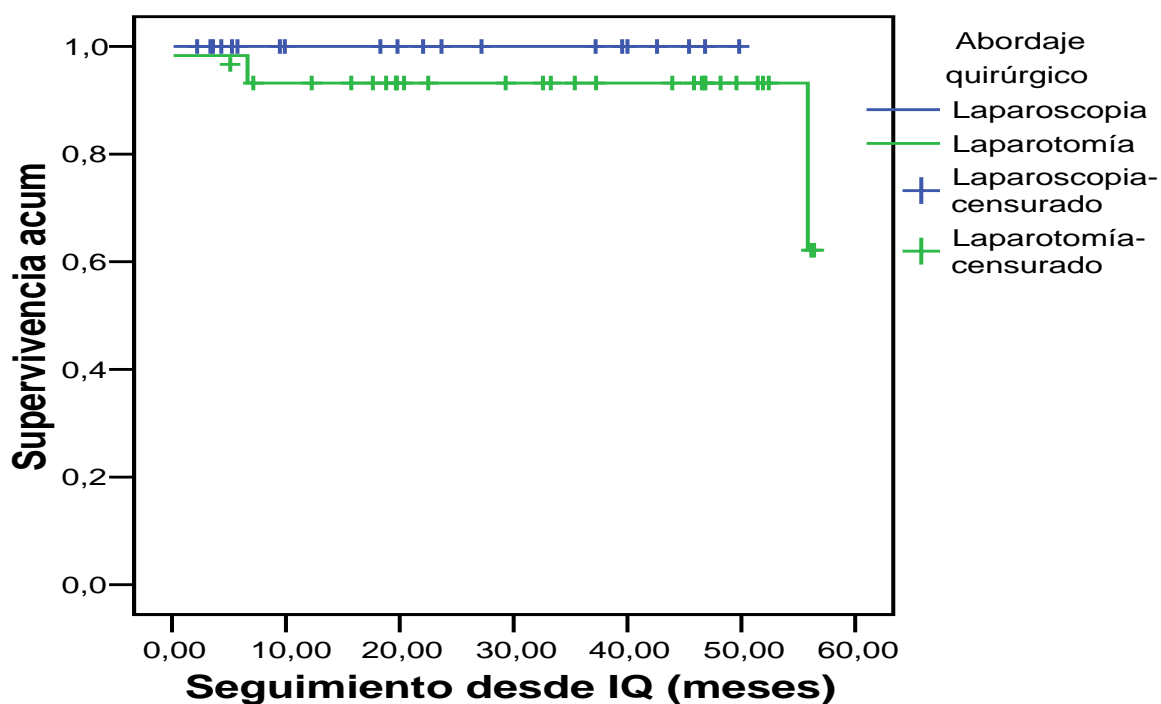
GANGLIO CENTINELA	Pacientes (n)	Muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media (IC 95%) (meses)
NEGATIVO	46	2	95,65%	54,77 (52,41-57,13)
POSITIVO	4	1	75%	43,93 (22,83-65,04)
GLOBAL	50	3	94%	53,90 (50,78-57,02)
P=0,4265				

6.3.1.2 Supervivencia global según vía de abordaje.

Se diferenciaron dos grupos en función de la vía de abordaje quirúrgico, laparotómica o laparoscópica. El tiempo de seguimiento medio en el grupo laparotómico fue de 34,6 meses (SD±16,6; rango 5-57) y el grupo laparoscópico de 23,3 meses (SD±17,5; rango 2-52). La supervivencia global para la vía de abordaje laparotómica fue del 90% con una supervivencia media de 52,61 meses (IC 95%: 47,81-57,41) y del 100% para la vía laparoscópica ya que ninguna paciente falleció durante el seguimiento (figura 16).

El log-rank test no mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la curvas de supervivencia global en función de la vía de abordaje, $p=0,2807$ (tabla XXXIII).

Figura 16. Curvas de supervivencia global según vía de abordaje (Kaplan y Meier).



$p=0,2807$

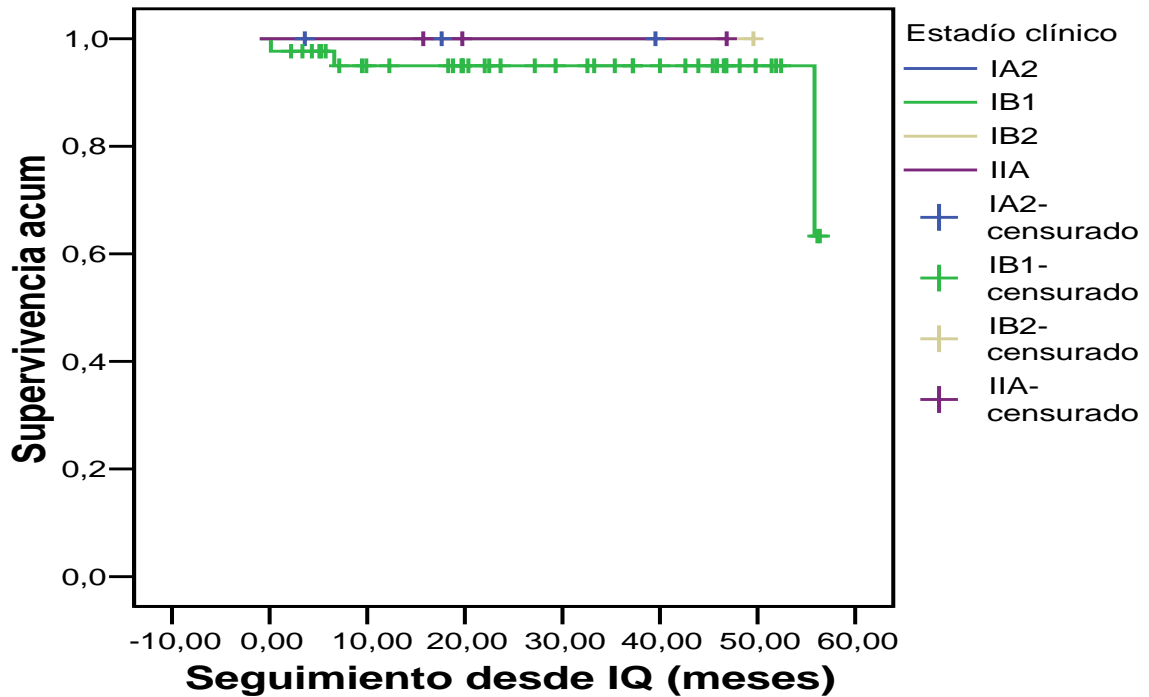
Tabla XXXIII. Supervivencia global según vía de abordaje.

VIA DE ABORDAJE	Pacientes (n)	Muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media (IC 95%) (meses)
LAPAROTÓMICO	30	3	90%	52,61 (47,81-57,41)
LAPAROSCÓPICO	20	0	100%	-
GLOBAL	50	3	94%	53,90 (50,78-57,02)
P=0,2807				

6.3.1.3 Supervivencia global según estadio clínico FIGO.

Únicamente se pudo calcular la supervivencia global de las pacientes en estadio clínico Ib1 ya que en el resto de estadios no se produjo ningún fallecimiento. En el estadio clínico Ib1 la supervivencia global fue del 93,02% con una supervivencia media de 53,54 meses (IC 95%: 49,15-57,13) (figura 17). La comparación de las curvas de supervivencia según estadio clínico realizada con el log-rank test no mostró diferencias estadísticamente significativas, $p=0,9544$.

Figura 17. Curvas de supervivencia según estadio clínico FIGO (Kaplan y Meier).

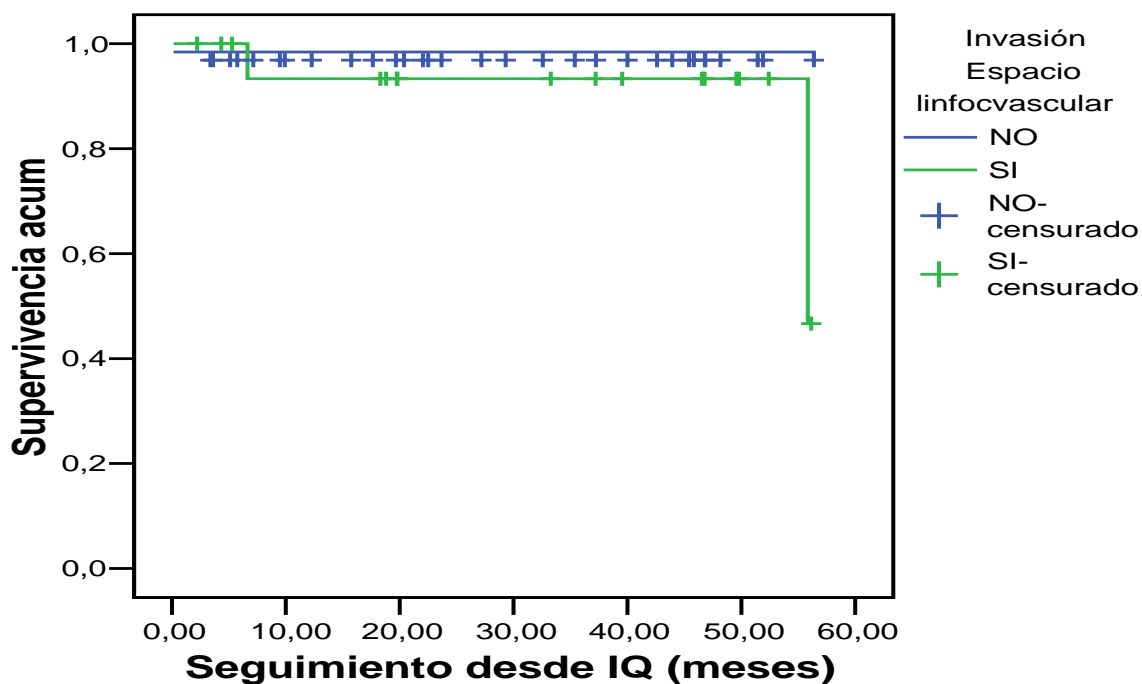


p=0,9544

6.3.1.4 Supervivencia global según permeación linfovascular.

Según si en el análisis histopatológico definitivo se hallara o no la presencia de permeación linfovascular se distinguieron dos grupos. En el grupo con permeación linfovascular la supervivencia global fue del 88,89% con una supervivencia media de 52,69 meses (IC 95%: 46,46-58,93). En el grupo en el que no se observó permeación linfovascular, la supervivencia global fue del 96,88% con una supervivencia media de 54,61 meses (IC 95%: 51,22-58) (figura 18 y tabla XXXIV). Al comparar las dos curvas de supervivencia mediante log-rank test, no se hallaron diferencias significativas, p=0,4557.

Figura 18. Curvas de supervivencia global según permeación linfovascular (Kaplan y Meier).



p=0,4557

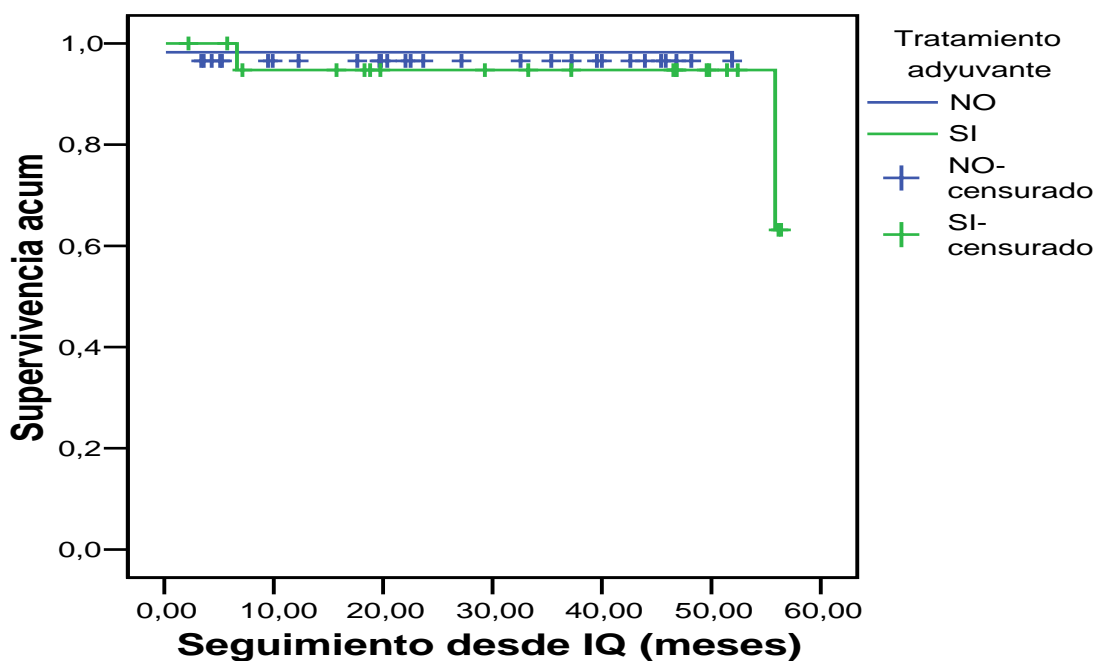
Tabla XXXIV. Supervivencia global según permeación linfovascular.

PERMEACIÓN LINFOVASCULAR	Pacientes (n)	Muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media (IC 95%) (meses)
PRESENTE	18	2	88,89%	52,69 (46,46-58,93)
AUSENTE	32	1	96,88%	54,61 (51,22-58)
GLOBAL	50	3	94%	53,90 (50,78-57,02)
P=0,4557				

6.3.1.5 Supervivencia global según administración de tratamiento adyuvante.

Se diferenciaron dos grupos en función de la administración o no de tratamiento adyuvante, independientemente de si fue radioterapia externa más braquiterapia, radioterapia externa o braquiterapia solas o protocolos de quimioradioterapia. La supervivencia global en el grupo al cual se le administró tratamiento adyuvante fue del 90,48% con una supervivencia media de 53,58 meses (IC 95%: 48,60-58,56), mientras que en el grupo al que no se administró tratamiento adyuvante fue del 96,55% con una supervivencia media de 50,11 meses (IC 95%:46,68-53,55) (figura 19 y tabla XXXV). Al comparar las dos curvas de supervivencia mediante el log-rank test no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,8555$.

Figura 19. Curvas de supervivencia global según tratamiento adyuvante (Kaplan y Meier).



$p=0,8555$

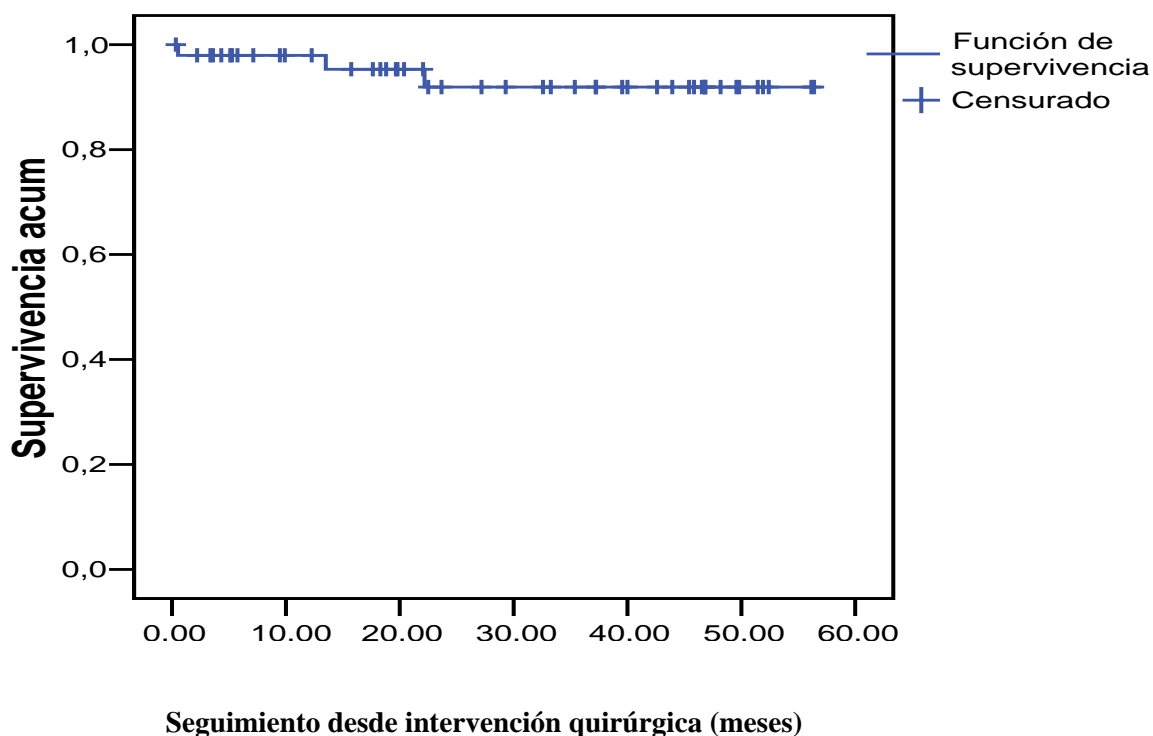
Tabla XXXV. Supervivencia global según tratamiento adyuvante.

TRATAMIENTO ADYUVANTE	Pacientes (n)	Muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media (IC 95%) (meses)
SI	21	2	90,48%	53,58 (48,60-58,56)
NO	29	1	96,55%	50,11 (46,68-53,55)
GLOBAL	50	3	94%	53,90 (50,78-57,02)
P=0,8555				

6.3.2 Tiempo libre de enfermedad.

El tiempo libre de enfermedad se expresó en meses, calculado gracias al seguimiento de las pacientes que efectuamos en nuestra Unidad y definido como aquel intervalo de tiempo libre de recurrencia. El tiempo libre de enfermedad global fue del 94% con un tiempo libre de enfermedad medio de 52,93 meses (IC 95%: 49,18-56,68) (figura 20).

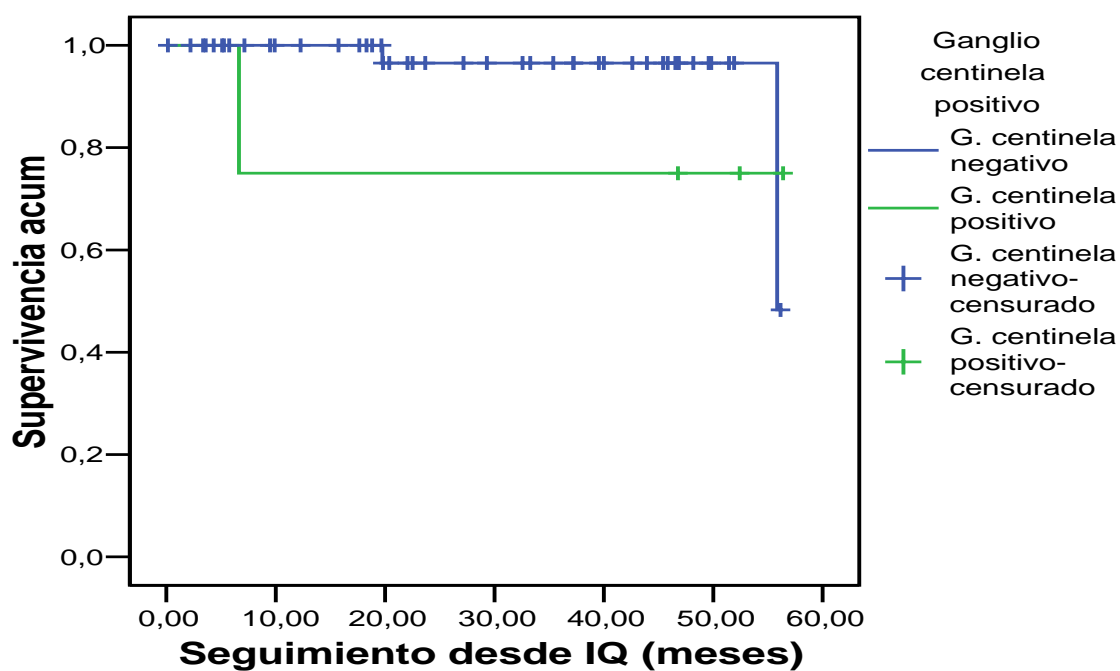
Figura 20. Curva de tiempo libre de enfermedad (Kaplan y Meier).



6.3.2.1 Tiempo libre de enfermedad según ganglio centinela positivo o negativo.

Se diferenciaron dos grupos en función del análisis anatómopatológico definitivo del ganglio centinela. En el grupo donde el resultado fue negativo para metástasis, el tiempo libre de enfermedad fue del 95,65% y un tiempo libre de enfermedad medio de 54,73 meses (IC 95%: 52,32-57,15). En el grupo del ganglio centinela positivo, el tiempo libre de enfermedad fue del 75% con un tiempo libre de enfermedad medio de 43,93 meses (IC 95%: 22,83-65,04) (figura 21). Al comparar las dos curvas el log-rank test no mostró diferencias estadísticamente significativas, $p=0,4463$ (tabla XXXVI).

Figura 21. Curvas de tiempo libre de enfermedad según ganglio centinela positivo o negativo (Kaplan y Meier).



p=0,4463

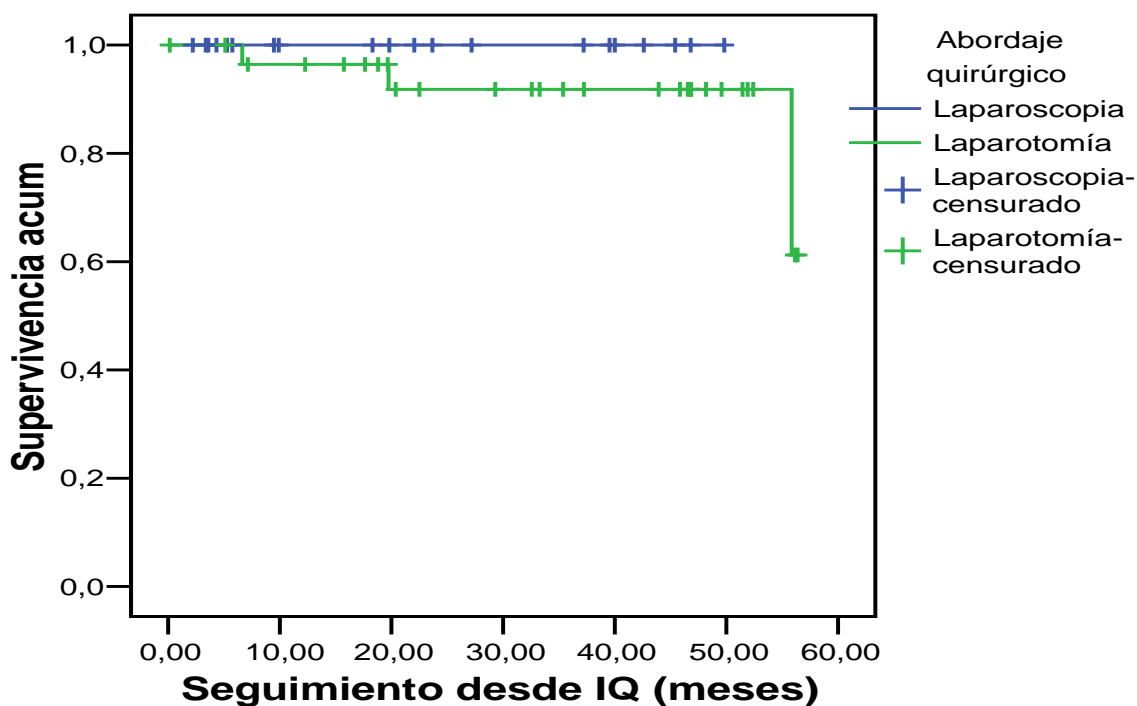
Tabla XXXVI. Tiempo libre de enfermedad según ganglio centinela positivo o negativo.

GANGLIO CENTINELA	Pacientes (n)	Recidivas	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio (IC 95%) (meses)
NEGATIVO	46	2	95,65%	54,73 (52,32-57,15)
POSITIVO	4	1	75%	43,93 (22,83-65,04)
GLOBAL	50	3	94%	52,93 (49,18-56,68)
P=0,4463				

6.3.2.2 Tiempo libre de enfermedad según vía de abordaje.

Se diferenciaron dos grupos en función de la vía de abordaje quirúrgico, laparoscópica o laparotómica. El tiempo de seguimiento medio en el grupo laparotómico fue de 34,6 meses (SD±16,6; rango 5-57) y el grupo laparoscópico de 23,3 meses (SD±17,5; rango 2-52). El tiempo libre de enfermedad para el grupo laparotómico fue del 90% con un tiempo libre de enfermedad medio de 52,75 meses (IC 95%: 48,15-57,34). En el grupo laparoscópico no se pudo calcular el tiempo libre de enfermedad por no haber ninguna paciente con recidiva (figura 22). Al comparar las dos curvas de tiempo libre de enfermedad mediante log-rank test no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,3116$ (tabla XXXVII).

Figura 22. Curvas de tiempo libre de enfermedad según vía de abordaje (Kaplan y Meier).



$p=0,3116$

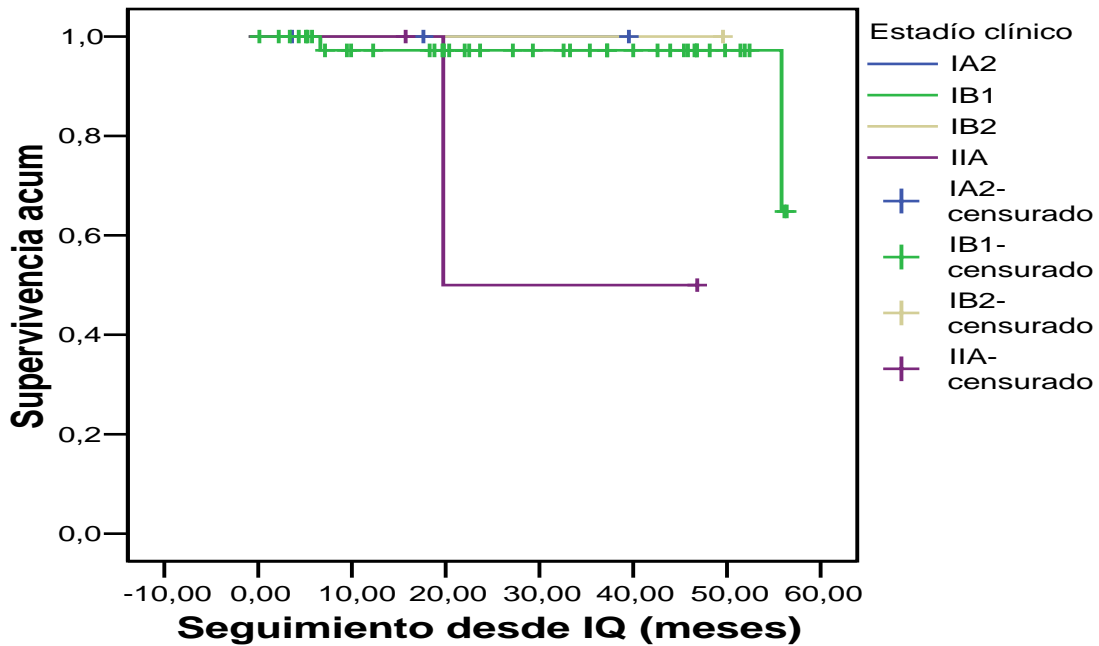
Tabla XXXVII. Tiempo libre de enfermedad según global según vía de abordaje.

VIA DE ABORDAJE	Pacientes (n)	Recidivas	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio (IC 95%) (meses)
LAPAROTÓMICA	30	3	90%	52,75 (48,15-57,34)
LAPAROSCÓPICA	20	0	100%	-
GLOBAL	50	3	94%	52,93 (49,18-56,68)
P=0,3116				

6.3.2.3 Tiempo libre de enfermedad según estadio clínico FIGO.

El tiempo libre de enfermedad únicamente pudo calcularse en los estadios clínicos FIGO Ib1 y IIa, ya que fue en estos en los que únicamente se constató la presencia de recidiva. Para el estadio clínico Ib1 el tiempo libre de enfermedad fue del 95,35% con un tiempo libre de enfermedad medio de 54,81 meses (IC 95%: 52,14-57,49). Para el estadio IIa el tiempo libre de enfermedad fue del 66,67% con un tiempo libre de enfermedad medio de 33,28 meses (IC 95%: 14,50-52,06). Para el resto de estadios, el tiempo libre de enfermedad fue del 100% (figura 23). Al comparar las curvas de tiempo libre de enfermedad mediante log-rank test no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,1094$.

Figura 23. Curvas de tiempo libre de enfermedad según estadios clínico FIGO (Kaplan y Meier).



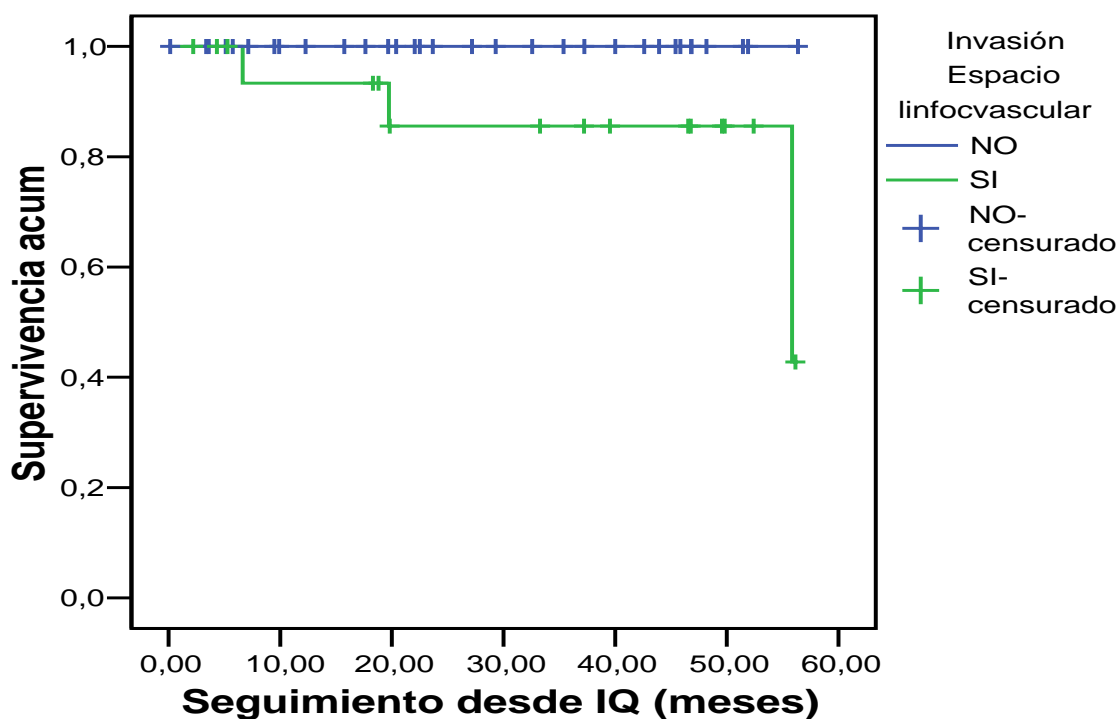
p=0,1094

6.3.2.4 Tiempo libre de enfermedad según permeación linfovascular.

Según la presencia o ausencia de permeación linfovascular en la pieza de anatomía patológica, se diferenciaron dos grupos. El grupo con presencia de permeación linfovascular tuvo un tiempo libre de enfermedad del 83,33% con una media de 49,87 meses (IC 95%: 41,99-57,76). No se observó ninguna recidiva en el grupo de ausencia de permeación linfovascular con lo cual el tiempo libre de enfermedad global fue del 100% (figura 24). Al comparar las dos curvas de tiempo libre de enfermedad mediante el log-rank test, se hallaron diferencias estadísticamente significativas, p=0,05 (tabla XXXVIII). En las pacientes con células neoplásicas en los vasos sanguíneos o linfáticos de la pieza

quirúrgica el tiempo libre de enfermedad fue menor y presentaron mayor número de recidivas.

Figura 24. Curvas de tiempo libre de enfermedad según permeación linfovascular (Kaplan y Meier).



p=0,05

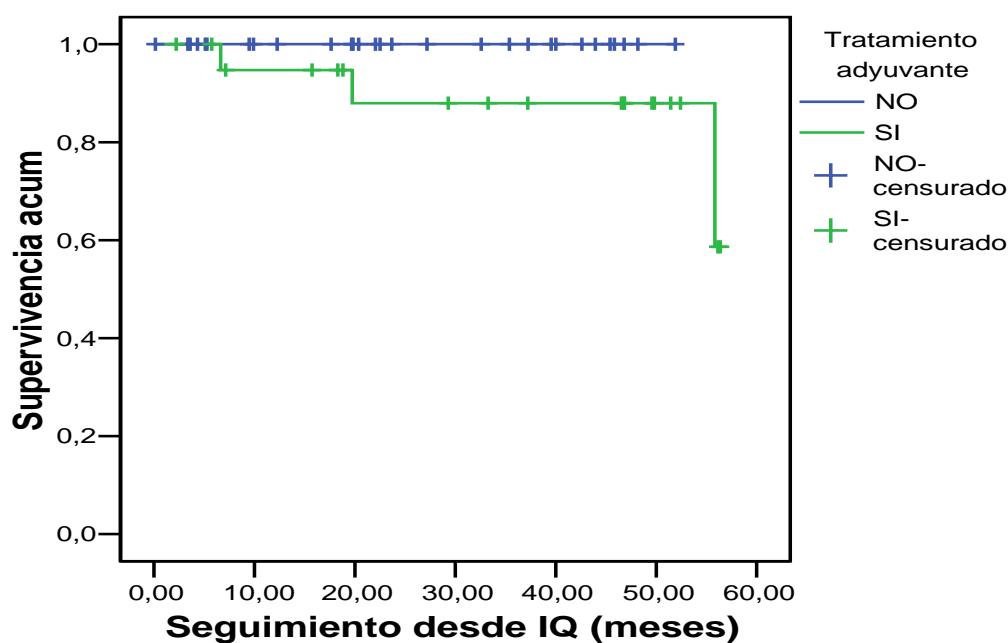
Tabla XXXVIII. Tiempo libre de enfermedad según permeación linfovascular.

PERMEACION LINFOVASCULAR	Pacientes (n)	Recidivas	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio (IC 95%) (meses)
PRESENCIA	18	3	83,33%	49,87 (41,99-57,76)
AUSENCIA	32	0	100%	-
GLOBAL	50	3	94%	52,93 (49,18-56,68)
P=0,05				

6.3.2.5 Tiempo libre de enfermedad según administración de tratamiento adyuvante.

Se diferenciaron dos grupos en función de la administración o no de tratamiento adyuvante, sin discernir entre radioterapia externa con o sin braquiterapia, braquiterapia sola o quimioradioterapia. En el grupo al cual se le había administrado tratamiento adyuvante el tiempo libre de enfermedad fue del 85,71% y un tiempo libre de enfermedad medio de 51,11 meses (IC 95%: 44,48-57,75), mientras que en el grupo al cual no se le administró el tiempo libre de enfermedad fue del 100% ya que no se constató ninguna recidiva (figura 25). Al aplicar el log-rank test para comparar las dos curvas no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,1142$ (tabla XXXIX).

Figura 25. Curvas de tiempo libre de enfermedad según administración de tratamiento adyuvante (Kaplan y Meier).



$p=0,1142$

Tabla XXXIX. Tiempo libre de enfermedad según tratamiento adyuvante.

TRATAMIENTO ADYUVANTE	Pacientes (n)	Recidivas	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio (IC 95%) (meses)
SI	21	3	85,71%	51,11 (44,48-57,75)
NO	29	0	100%	-
GLOBAL	50	3	94%	52,93 (49,18-56,68)
P=0,1142				

6.4 Análisis descriptivo y comparativo de la vía de abordaje quirúrgica: laparotómica versus laparoscópica.

Se compararon los dos grupos de abordaje quirúrgico para la detección del ganglio centinela y la realización de la histerectomía radical y linfadenectomía pélvica y/o aórtica. Para ver si existía homogeneización de los dos grupos a estudiar, se aplicó el método estadístico de la *t de Student* para la comparación de las variables descriptivas continuas o cuantitativas y la *chi-cuadrado* para la comparación de variables descriptivas categóricas o cualitativas. Se consideró que existían diferencias significativas cuando los valores de la p fueron inferiores a 0,05.

La vía de abordaje fue laparotómica en 30 de las 50 pacientes (60%) incluidas en el estudio mientras que en 20 pacientes (40%) la vía de abordaje fue totalmente laparoscópica.

La edad media del grupo laparotómico fue de 52,4 años (SD±13,3; rango 30-78) y del grupo laparoscópico de 44,9 años (SD±9,2; rango 32-62). El índice de masa corporal del grupo laparotómico fue de 27,6 Kg/m² (SD±4,91; rango 20,20-38,9) y del grupo laparoscópico de 24,01 Kg/m² (SD±3,04; rango 19,98-27,34). Al comparar ambas variables se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad con una p=0,024 y también respecto al índice de masa corporal con una p=0,002; es decir, en el grupo laparoscópico las pacientes eran más jóvenes y en el grupo laparotómico tenía mayor índice de masa corporal (tabla XL).

Presentaban antecedente de cirugía abdominal previa 10 pacientes del grupo de abordaje laparotómico (33,3%) y 3 pacientes del grupo laparoscópico (15%), que al compararlos mediante la *chi-cuadrado* no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,273$ (tabla XL).

La distribución del estadio clínico FIGO prequirúrgico en el grupo laparotómico fue de 1 paciente en estadio Ia2 (3,3%), 25 pacientes en estadio Ib1 (83,3%), 1 paciente en estadio Ib2 (3,3%) y 3 pacientes en estadio IIa (10%) (tabla XL).

La distribución según el estadio clínico FIGO en las pacientes con abordaje laparoscópico fue: 2 pacientes en estadio Ia2 (10%) y 18 pacientes en estadio Ib1 (90%) (tabla XL).

Al comparar la distribución de los estadios FIGO según la vía de abordaje no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,306$ (tabla XL).

Tabla XL. Comparación de las variables basales entre los dos grupos de abordaje quirúrgico.

VARIABLES	Laparotomía (n=30)	Laparoscopia (n=20)	p
Edad (X± SD)	52,4 ±13,3	44,9±9,2	0,024
IMC (X± SD)	27,6±4,91	24,01±3,04	0,002
Antecedentes quirúrgicos:			
- Apendicectomía	6	0	0,273
- Cesarea	1	1	
- GEU	1	0	
- Histerectomía subtotal	0	1	
- Ligadura tubárica	1	1	
- Quistectomía	1	0	
Estadios FIGO:			
- IA2	1	2	0,306
- IB1	25	18	
- IB2	1	-	
- IIA	3	-	

La técnica del ganglio centinela con tecnecio se realizó en las 30 pacientes del grupo laparotómico (100%) y fue en este grupo donde se produjeron los 3 fallos (10%) de la técnica por falta de drenaje. La tasa de detección del ganglio centinela con tecnecio en el grupo laparotómico fue de 90% (tabla XLI).

En el grupo laparoscópico se agruparon los 3 casos (15%) en los que no se pudo realizar la técnica de detección del ganglio centinela con tecnecio por motivos logísticos,

por lo que se realizó en 17 pacientes (85%), con una tasa de detección del 100%, no constatándose ninguna técnica fallida (tabla XLI).

Respecto a la técnica del azul de isosulfán, se realizó en 26 pacientes (86,66%) del grupo laparotómico, mientras que no se efectuó en 4 pacientes (13,33%) por falta de stock. Hubo fallo de la técnica de detección del ganglio centinela con azul de isosulfán en 3 pacientes (10%), por falta de drenaje. La tasa de detección con azul de isosulfán en el grupo laparotómico fue del 88,46% (tabla XLI).

En el grupo laparoscópico no hubo ninguna paciente a la que no se le realizase la técnica de detección del ganglio centinela con “blue dye” y en todas ellas se consiguió localizar el ganglio centinela. La tasa de detección del ganglio centinela azul en el grupo laparoscópico fue del 100% (tabla XLI).

En ambas vías de abordaje, la tasa de detección del ganglio centinela mediante la combinación de ambos métodos, fue del 100%.

Tabla XLI. Descripción y comparación de la realización de la técnica del ganglio centinela y su tasa de detección según la vía de abordaje.

	Laparotomía N=30 (60%)			Laparoscopia N=20 (40%)		
	Técnica sí	Técnica no	Tasa detección	Técnica sí	Técnica no	Tasa detección
TÉCNICA TC ⁹⁹	30 (100%)	0	90%	17 (85%)	3 (15%)	100%
TÉCNICA AZUL	26 (86,66%)	4 (13,33%)	88,46%	20 (100%)	0	100%

Respecto a la técnica de detección del ganglio centinela según la vía de abordaje, se obtuvieron mediante linfogammagrafía en el grupo laparotómico una media de 2,15 ganglios centinelas por paciente (SD±0,66; rango 1-3) y en el grupo laparoscópico de 2 ganglios centinelas (SD±1; rango 1-4) con una $p=0,55$, es decir no se hallaron diferencias en el número de ganglios centinela detectados en la linfogammagrafía según la vía de abordaje (tabla XLII).

Intraoperatoriamente, en el grupo laparotómico se detectaron una media de 2,52 ganglios tecnecio positivo (SD±1,08; rango 1-5) y en el grupo de vía de abordaje laparoscópico una media de 2,41 (SD±1,27; rango 1-5), que al compararlos se obtuvo una $p=0,768$, no hallándose diferencias significativas en el número de ganglios tecnecio según la vía de abordaje (tabal XLII).

También intraoperatoriamente y en el grupo laparotómico se detectaron una media de 1,96 (SD±0,87; rango 1-4) ganglios con la técnica de detección de azul de isosulfán. En el grupo laparoscópico la media de ganglios azules fue de 2,05 (SD±0,99; rango 1-4). Al aplicar la *t de Student* para comparar variables independientes se obtuvo una $p=0,74$ y por lo tanto no se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto al número de ganglios centinelas azules (tabla XLII).

Tabla XLII. Comparación del número de ganglios centinelas detectados por linfogammagrafía, tecnecio positivo y azul positivo según las dos vías de abordaje quirúrgico (*t de Student*).

	Laparotomía N=30 (60%)	Laparoscopia N=20 (40%)	p
Ganglios detectados por linfogammagrafía X±SD	2,15±0,66	2±1	0,55
Ganglios tecnecio positivo X±SD	2,52±1,08	2,41±1,27	0,768
Ganglios azul positivo X±SD	1,96±0,87	2,05±0,99	0,74
Ganglios centinelas X±SD	2,5±1,1	2,55±1,05	0,874

La media de ganglios considerados centinela en cada paciente independientemente de si se localizaron por ser tecnecio positivo o azul positivo fue de 2,5 ganglios (SD±1,106; rango 1-5) en la vía de abordaje laparotómico, mientras que en la vía laparoscópica fue de 2,55 ganglios (SD±1,05; rango 1-4), no hallándose diferencias estadísticamente significativas según la vía de abordaje al aplicar la *t de Student* con una $p=0,874$.

La localización más frecuente del ganglio centinela tecnecio positivo mediante linfogammagrafía y mediante detección intraoperatoria con sonda polar fue en la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha en ambas vías de abordaje al igual que el ganglio azul positivo.

No hubo ningún caso de reacción alérgica al azul de isosulfán en ninguno de los dos grupos. Se constató disminución de la saturación de O₂ menor al 93%, reflejada en el pulsioxímetro tras la inyección de azul de isosulfán, en el 50% de las pacientes del grupo laparotómico, del total del 86% en los que se evaluó. En el grupo laparoscópico se evaluó al 100% de las pacientes y únicamente en el 50% se objetivó desaturación de O₂. Ninguna de ellas con significación clínica tras la realización de una gasometría arterial para valorar la presión parcial de oxígeno en sangre.

Se realizó en todos los casos de laparotomía una histerectomía radical tipo II o III de Piver con linfadenectomía pélvica bilateral sistemática tras la detección del ganglio centinela y una linfadenectomía paraaórtica el 63,3% de los casos. En el grupo laparoscópico se realizó en 19 pacientes una histerectomía radical tipo II o III de Piver con linfadenectomía pélvica bilateral sistemática posterior a la detección del ganglio centinela y la linfadenectomía paraaórtica se realizó en el 10,5% de los casos. En un paciente con antecedente de histerectomía subtotal por miomas, se practicó una traquelectomía radical laparoscópica total con detección del ganglio centinela y linfadenectomía pélvica bilateral. Se conservaron los dos ovarios en el 35% de las pacientes del grupo laparoscópico y en ningún caso del grupo laparotómico y únicamente un ovario en el 20% del grupo laparoscópico y en el 30% del laparotómico.

El tiempo quirúrgico medio en el grupo de vía de abordaje laparotómico fue de 240 minutos con una mediana de 232 (SD±32,7; rango 190-300), mientras que en la vía laparoscópica fue de 272,5 minutos con una mediana de 270 (SD±27,6; rango 220-330), hallándose diferencias estadísticamente significativas al aplicar la *t de Student* con una $p=0,001$ (tabla XLIII).

El sangrado quirúrgico medio en el grupo laparotómico fue de 623 ml (SD±234,02; rango 300-1100) y en el grupo laparoscópico de 400 ml (SD±205,19; rango 100-800). Para analizar las diferencias se aplicó la *t de Student* constatándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$), ya que en el grupo laparoscópico el sangrado intraoperatorio fue menor (tabla XLIII).

Precisaron de transfusión sanguínea 5 pacientes (16,7%) que se abordaron quirúrgicamente mediante laparotomía y únicamente 1 paciente (5%) del abordaje laparoscópico.

Presentaron complicaciones intraoperatorias 2 pacientes del grupo laparotómico (6,6%) en forma de coagulopatía intravascular diseminada que motivó la defunción y una sección de uréter, y únicamente 2 pacientes del grupo laparoscópico (10%), en forma de fallos del equipo técnico que en una de las pacientes motivó la conversión a laparotomía.

Las complicaciones postoperatorias inmediatas del grupo laparotómico estuvieron presentes en el 13,3% de las pacientes: 1 cistitis, 1 seroma concomitante con cistitis, 1 hematoma de pared y 1 absceso de pared. No hubo constancia de ninguna complicación postoperatoria inmediata en el grupo laparoscópico.

La estancia hospitalaria media del grupo laparotómico fue de 10,7 días con una mediana de 9 (SD±5,2; rango 6-36) mientras que en el grupo laparoscópico fue de 4,95 días con una mediana de 4 (SD±2,7; rango 2-15), observándose diferencias estadísticamente significativa al aplicar la *t de Student* con un $p<0.001$ (tabla XLIII).

Tabla XLIII . Comparación datos quirúrgicos (tiempo quirúrgico, sangrado quirúrgico y estancia media hospitalaria) según las dos vías de abordaje (t de Student).

	Laparotomía (n=30=)	Laparoscopia (n=20)	p
Tiempo quirúrgico (minutos) X±SD	240±32,7	272,5±27,6	0,001
Sangrado quirúrgico (mL) X±SD	623±234,02	400±205,19	0,001
Estancia media hospitalaria (días) X±SD	10,7±5,2	4,95±2,7	<0,001

Las complicaciones quirúrgicas tardías fueron consideradas como aquellas que acontecieron pasados 42 días de la intervención quirúrgica. Únicamente se constató en una paciente del grupo laparotómico (3,3%) en forma de incontinencia urinaria de esfuerzo que se solucionó mediante intervención quirúrgica para la colocación de una malla tipo TVT®. En el grupo laparoscópico presentaron complicaciones quirúrgicas tardías el 25% de las pacientes: 1 incontinencia urinaria de esfuerzo que se solucionó con la colocación de una TVT®, 1 atonía vesical que se solucionó a los 6 meses tras rehabilitación del suelo pélvico y 3 dehiscencias de la sutura vaginal con herniación de las asas intestinales tras relación sexual, pudiéndose suturar el defecto vía vaginal sin más complicaciones.

Se analizaron histopatológicamente una media de 21,6 (SD±7,5; rango 5-34) ganglios en el grupo laparotómico y de 18,95 (SD±6,21; rango 8-28) en el grupo laparoscópico, no hallándose diferencias estadísticamente significativas al emplear la *t de Student* (p=0,19)(tabla XLIV).

El tipo histológico definitivo en la pieza quirúrgica del grupo laparotómico fue: 18 pacientes con carcinoma escamoso ((60%), 6 pacientes con adenocarcinoma mucinoso (20%), 1 paciente con adenocarcinoma neuroendocrino (3,3%), 1 paciente con adenocarcinoma indiferenciado (3,3%), 1 adenocarcinoma papilar-transicional (3,3%), 1 adenocarcinoma seroso-papilar (3,3%), 1 sarcoma cervical (3,3%) y 1 Warty carcinoma (3,3%) (tabla XLIV).

El tipo histológico definitivo en el grupo laparoscópico fue: 10 pacientes con carcinoma escamoso (50%), 7 pacientes con adenocarcinoma mucinoso (35%), 1 adenocarcinoma indiferenciado (5%), 1 adenocarcinoma endometriode (5%) y 1 adenocarcinoma papilar-trasnsicional (5%). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas vía de abordaje, p=0,693 (tabla XLIV).

Presentaron permeación linfovascular 10 pacientes del grupo laparotómico (33,3%) y 8 pacientes del grupo laparoscópico (40%). Al comparar los dos grupos mediante la prueba de *chi cuadrado* no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, p= 0,63 (tabla XLIV).

Presentaron afectación ganglionar 4 pacientes del grupo laparotómico y ninguna del grupo laparoscópico, pero no hallándose diferencias al compararlos, p=0,235 (tabla XLIV).

Tabla XLIV. Comparación de los datos histológicos de la pieza quirúrgica de ambos grupos de abordaje quirúrgico.

VARIABLES	Laparotomía (n=30)	Laparoscopia (n=20)	p
Estadios FIGO:			
- IA2	1	2	0,306
- IB1	25	18	
- IB2	1	-	
- IIA	3	-	
Tipo histológico:			
- escamoso	10	10	0,693
- adenocarcinoma	18	10	
- otros	2	-	
Presencia de permeación linfovascular:	10	8	0,63
Ganglios pélvicos X± SD	21,6 ±7,5	18,95 ±6,21	0,19
Afectación ganglionar	4	0	0,235

Recibieron tratamiento adyuvante 16 pacientes (53,3%) del grupo laparotómico y 5 pacientes del grupo laparoscópico (25%). El tratamiento adyuvante fue en forma de quimiorradioterapia en 7 pacientes del grupo laparotómico y en 1 paciente del grupo laparoscópico. Únicamente presentaron enteritis rádica tipo 2-3, 3 pacientes del grupo laparotómico (10%) y ninguna paciente del grupo laparoscópico.

El tiempo de seguimiento medio en el grupo laparotómico fue de 34,6 meses y 35 de mediana (SD±16,6; rango 5-57) y en el grupo laparoscópico de 23,3 meses y 22,5 de mediana (SD±17,5; rango 2-52).

Las 3 recidivas de la enfermedad se hallaron en las pacientes con abordaje laparotómico, mientras que ninguna paciente intervenida por laparoscopia presentó recidiva y el 100% se hallan vivas y libres de enfermedad. La supervivencia global para la vía de abordaje laparotómica fue del 90% con una supervivencia media de 52,61 meses (IC 95%: 47,81-57,41) y del 100% para la vía laparoscópica ya que ninguna paciente falleció durante el seguimiento (figura 16 y tabla XXXIII).

Actualmente se hallan vivas y sin evidencia de enfermedad el 86,7% de las pacientes con abordaje laparotómico; una paciente se halla viva con enfermedad (3,3%) y 3 han fallecido (10%), dos por enfermedad y la otra por complicación intraoperatoria en forma de coagulopatía intravascular diseminada.

6.5 Validación de la técnica del ganglio centinela mediante metaanálisis de la literatura mundial.

Hasta esperar los resultados de numerosos estudios prospectivos, randomizados y multicéntricos que se están llevando a cabo para validar la técnica, realizamos una selección de los resultados publicados en la literatura mundial para valorar la detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix, ya que existen numerosos artículos muy variables en términos de selección de pacientes en función de estadios FIGO, técnica utilizada, abordaje quirúrgico y análisis anatomopatológico del ganglio centinela. Sería posible obtener el número suficiente de pacientes para validar la técnica y definir sus indicaciones así como limitaciones.

Se revisaron exhaustivamente los más de 35 artículos indexados en medline tras introducir las palabras claves de “cáncer de cérvix y técnica del ganglio centinela” y se seleccionaron aquellos que habían sido realizados bajo los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con cáncer de cérvix inicial (estadios FIGO IA2, IB1 y IIA<4 cm) demostrado histológicamente cuyo tratamiento primario fue una histerectomía radical y linfadenectomía pélvica±aórtica, con independencia de la vía de abordaje.
- Realización de la técnica de detección del ganglio centinela mediante técnica combinada con un colorante vital y un radiotrazador con posterior linfadenectomía pélvica±aórtica sistemática.
- Realización del examen anatomopatológico exhaustivo del ganglio centinela con hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con cáncer de cérvix en estadios FIGO voluminosos o localmente avanzados.
- Presencia de adenomegalias en técnicas de imagen de estadificación de la enfermedad.
- Tratamiento previo con radioterapia o quimioterapia.
- Se excluyeron las series preliminares de grupos que posteriormente publicaron sus resultados con mayor número de pacientes.

Se incluyeron en análisis un total de 12 artículos que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y se analizó la tasa de detección del ganglio centinela, los pacientes con ganglios positivos para metástasis, los pacientes en los que se obtuvo algún falso negativo de la técnica y se calculó la tasa de falsos negativos.

Se obtuvieron un total de 362 pacientes con cáncer de cérvix inicial en los que se aplicó la técnica del ganglio centinela con una tasa de detección del 95,8%. Hubo un total de 66 pacientes que tuvieron ganglios histológicamente positivos en dos de los cuales no se detectó mediante la técnica del ganglio centinela lo cual supuso una tasa de falsos negativos del 3% (tabla XLV).

Tabla XLV. Resultados de la revisión de la literatura mundial de estudios de detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial utilizando la combinación de tecnecio y colorante vital.

Autor/año	Pacientes (n)	Estadios FIGO	Tasa de detección	Pacientes con N ₁	Pacientes con falso negativo del centinela	Tasa de falsos negativos
Verheijem, 2000 ¹⁷⁵	10	IB	80%	1	0	0
Levenbach, 2002 ³⁵	39	I-IIA	100%	8	1	12,5%
Plante, 2003 ¹⁷⁶	29	I-IIA	93%	12	0	0
Lambaudie, 2003 ⁴¹	12	IA2-IB1	91,7%	3	0	0
Pijpers, 2004 ¹⁷⁷	37	IA2-IIA	100%	12	1	8,3%
Torné 2003 ¹⁷⁸	18	IA2-IB1	94%	2	0	0
Chung, 2003 ¹⁷⁹	26	I-IIA	100%	5	0	0
Barranguer, 2004 ¹⁸⁰	15	IA2-IIA	93,3%	2	0	0
Niikura, 2004 ¹⁸¹	20	IA2-IIA	90%	1	0	0
Rob, 2005 ¹⁸²	83	IA2-IIA	93,4%	12	0	0
Frumovitz, 2006 ¹⁸³	23	IA2-IB1	94%	4	0	0
Díaz-Feijoo, 2005	50	IA2-IIA	100%	4	0	0
TOTAL	362	-	95,8%	66	2	3%

7. DISCUSIÓN

Es ampliamente conocido que la diseminación de muchos tumores se produce vía linfática y esto constituye, en muchos de ellos, uno de los mayores factores de pronóstico de la enfermedad. Ello ha conducido a la realización de linfadenectomías sistemáticas con dos objetivos: estadificación de la enfermedad para conocer su pronóstico y el efecto “debulking” en caso de afectación metastásica. No obstante, la práctica de linfadenectomías sistemáticas sigue siendo un tema controvertido ya que en los casos de ausencia de metástasis ganglionares se produce un sobret ratamiento asociado a morbilidad sin beneficios en la supervivencia y con un posible efecto negativo en la inmunidad contra dicho cáncer.

El cáncer de cérvix es un tumor con diseminación linfática escalonada hacia el territorio pélvico y paraaórtico, tal que la frecuencia de afectación metastásica aórtica en ausencia de afectación ganglionar pélvica en estadios iniciales está alrededor del 1-2% [184]. La afectación ganglionar pélvica o paraaórtica es el factor de pronóstico independiente más importante en el cáncer de cérvix en estadio inicial, además de ser el principal criterio para la aplicación de tratamiento adyuvante en forma de radioterapia o de radio-quimioterapia. Ello acontece entre un 5 % y un 26%, según se trate de un estadio Ia2 hasta un estadio IIa no bulky [126,89]. La presencia de metástasis ganglionares en las pacientes afectas de cáncer de cérvix inicial está directamente asociada a la supervivencia y a la recurrencia. La afectación linfática requiere tratamiento y ello conlleva un aumento de la morbilidad, siempre superior que para cada uno de los procedimientos por separado, ya sea quirúrgico o radioterápico [134].

Numerosos métodos han sido utilizados para determinar la afectación ganglionar en el cáncer de cérvix, incluyendo la tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia nuclear magnética (RNM), la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por TAC o ecografía y la tomografía por emisión de positrones (PET). No obstante, su eficacia en el diagnóstico de la afectación linfática pélvica en el cáncer de cérvix inicial es controvertida.

El TAC y la RNM utilizan criterios morfológicos y de tamaño para la detección de afectación linfática pélvica, de tal manera que metástasis linfáticas subcentimétricas pasan desapercibidas. La sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares con TAC en cáncer de cérvix inicial varía entre un 45% [185] y un 50% [186] mientras que con RNM varía entre un 53,7% [185] y un 73% [187], según los estudios. No obstante, la RNM es mejor que el TAC en definición de volumen tumoral, profundidad de invasión estromal y afectación parametrial.

El PET es particularmente útil ya que evalúa todo el organismo en un único examen con la intención de detectar metástasis locales y a distancia, por un aumento del metabolismo asociado a estas lesiones. Ello permite detectar metástasis ganglionares en nódulos linfáticos de tamaño normal y es particularmente útil para identificar enfermedad en pacientes que han perdido la anatomía normal por cirugía o radioterapia previa y por lo tanto, para detectar recidivas. La sensibilidad para detectar metástasis ganglionares pélvicas en pacientes con cáncer de cérvix inicial con PET va del 78% [188] al 91% [187]. Actualmente, su uso en cáncer de cérvix inicial está más extendido para la estadificación de pacientes con RNM o TAC negativos o para detectar metástasis a distancia en cáncer de cérvix localmente avanzado, ya que las micrometástasis ganglionares pasan igualmente desapercibidas [115]. Avances tecnológicos como el PET/TAC que unen la información anatómica y su correlación con la lesión

hipermetabólica, mejora la sensibilidad y especificidad, particularmente en cánceres adomino-pélvicos [189].

La linfadenectomía es el procedimiento más adecuado para evaluar el estado ganglionar. El análisis anatomopatológico de los ganglios obtenidos tras la linfadenectomía pélvica y paraaórtica sigue siendo en método “gold standard” con una sensibilidad y especificidad cercana al 100% y una tasa de falsos negativos evaluadas en aquellas pacientes con linfadenectomía realizada con ausencia de metástasis y recidiva ganglionar del 3,5% [190].

La vía de abordaje quirúrgico para la realización de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica clásicamente era la laparotomía, pero desde la introducción de la linfadenectomía vía laparoscópica por Querleu y Dargent [191] se han abierto nuevas perspectivas en la ginecología oncológica. La morbilidad derivada de su realización ha disminuido notablemente, en forma de menor sangrado intraoperatorio, menores complicaciones intraoperatorias por la mejor visualización del campo quirúrgico secundario a la magnificación de la imagen laparoscópica y menor estancia hospitalaria, siempre aplicando los mismos criterios de radicalidad que en la vía laparotómica [192]. No obstante, el tiempo quirúrgico siempre es mayor en el abordaje laparoscópico por la mayor complejidad de la técnica, a pesar de que tras la curva de aprendizaje, éste se estabiliza. La tasa de complicaciones de la linfadenectomía pélvica y/o aórtica laparoscópicas varía entre un 1% y un 13% [193,194,195], aunque algunas series pequeñas han descrito la ausencia de complicaciones [196]. Actualmente, no cabe ninguna duda de que la realización de una linfadenectomía pélvica y/o aórtica puede realizarse mediante un abordaje laparoscópico independientemente del índice de masa corporal de la paciente y con un adecuado número de ganglios extirpados cumpliendo con

los estándares oncológicos de la cirugía abierta [197] y de hecho, algunos autores empiezan a considerarlo como la vía de abordaje de elección [198].

No obstante, independientemente de la vía de abordaje, la linfadenectomía aumenta el tiempo quirúrgico y la estancia hospitalaria, con un incremento importante del riesgo de lesiones intraoperatoria graves y una morbilidad a corto y largo plazo nada despreciable. Por otro lado, el efecto de defensa inmunológica del sistema inmune contra el cáncer y sus consecuencias al realizar la exéresis de ganglios linfáticos normales está todavía por determinar y ello acontecería en más del 80% de pacientes con cáncer de cérvix inicial a las cuales se les practicase una linfadenectomía pélvica±aórtica sistemática.

La biopsia del ganglio centinela ha sido una de las mayores revoluciones en cirugía oncológica de la última década y en algunos tumores como en cáncer de mama y en melanoma empieza a considerarse como el “gold standard” de su estadificación y tratamiento. El concepto del ganglio centinela está basado en dos principios básicos: la existencia de un drenaje del tumor ordenado, predecible y escalonado hacia los ganglios linfáticos y la función del primer ganglio linfático como filtro efectivo de células tumorales. El análisis histopatológico del ganglio centinela nos va a informar fielmente del estado ganglionar de la zona de drenaje del tumor susceptible de afectación metastásica, tal que la ausencia de células displásicas se corresponderá con ausencia de afectación del resto del grupo ganglionar. De la misma manera, la biopsia del ganglio centinela es el método que va a permitir el examen histopatológico exhaustivo del ganglio con mayores posibilidades de estar afecto de metástasis incluso en el mismo

acto quirúrgico. Y todo ello con la mínima morbilidad posible ya que únicamente se realiza la biopsia de dicho ganglio.

Para que sea posible la aplicación de la técnica del ganglio centinela en cáncer de cérvix y pueda aplicarse en protocolos de tratamiento, se precisa de estudios que validen la técnica. En este sentido son importantes fundamentalmente dos aspectos: se requiere demostrar la factibilidad de realización de la técnica con una tasa de detección probablemente superior al 85% y sobretodo una tasa de falsos negativos inferior al 5%.

7.1 Tasa de detección del ganglio centinela.

Uno de los requisitos indispensable para poder implementar la técnica del ganglio centinela y considerarla como parte de la estadificación y tratamiento de una neoplasia, es que pueda realizarse con éxito en al menos en el 85% de las pacientes y por lo tanto, la tasa de detección sea superior al 85%.

En nuestro estudio, la tasa de detección del ganglio centinela combinada con el radiotrazador y el azul de isosulfán fue del 100%, con lo cual no hubo ninguna paciente en la cual no se detectase el ganglio centinela.

No obstante, la tasa de detección considerando únicamente el tecnecio radioactivo mediante linfogammagrafia y detección intraoperatoria fue del 88% en el total de las 50 pacientes., ya que a 3 pacientes no se le realizó la técnica por motivos logísticos y en otras 3 pacientes hubo un fallo de drenaje del radiotrazador. Pero si excluimos a las 3 pacientes a las cuales no se les pudo realizar la técnica por motivos logísticos, la tasa de detección total fue del 93,61% con tecnecio radioactivo.

La tasa de detección del ganglio centinela mediante azul de isosulfán fue del 86%, ya que hubo cuatro pacientes del total de las 50, en las cuales no se realizó la técnica con colorante por motivos logísticos (falta de stock) y en otras 3 pacientes se consideró fallida probablemente por falta de drenaje al no hallarse ningún ganglio teñido de azul intraoperatoriamente. Si excluimos a las 4 pacientes a las que no se inyectó el azul de isosulfán, la tasa de detección total fue del 93,48% con el colorante.

Al igual que muchos autores [35], la combinación de ambas técnicas y la ausencia de coincidencia en las pacientes a las cuales no pudo realizarse la técnica o bien se constató un fallo de drenaje de alguno de los dos marcadores, permitió la detección del ganglio centinela en el 100% de las pacientes.

Los primeros en aplicar la técnica del ganglio centinela en cáncer de cérvix fueron Echt et al [14], en 1999 quienes realizaron un estudio conjunto del ganglio centinela con azul de isosulfán en cáncer de vulva, cáncer de endometrio y cáncer de cérvix, con tasas de detección del 75%, 0% y 15,4% respectivamente. Detectaron el ganglio centinela en 2 pacientes de las 13 pacientes con cáncer de cérvix inicial a las cuales les habían inyectado peritumoralmente el colorante vital. A pesar del número muy limitado de pacientes y de una tasa de detección muy baja del 15,4%, concluyeron que era una técnica prometedora para identificar el ganglio centinela en cáncer de cérvix. Tres razones explicarían una tasa de detección tan baja: la utilización únicamente de la técnica con colorante vital, un número de pacientes realmente limitado así como la curva de aprendizaje del método del ganglio centinela, que actualmente es más corta en el resto de centros ginecológicos-oncológicos, ya que se utiliza tanto en cáncer de mama, de vulva como de cérvix.

Los siguientes autores en describir la factibilidad de la técnica del ganglio centinela fueron Medl et al [199], que aunque únicamente aplicaron la técnica a 3 pacientes inyectando sólo azul de isosulfán obtuvieron una tasa de detección del 100% y

apuntaron que la técnica del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial podía predecir el estado ganglionar regional.

O'Boyle et al [200], aportaron un mayor número de pacientes, un total de 20 pacientes en estadios IB-IIA<4cm con una tasa de detección del 60%. Uno de los motivos que ellos consideran para explicar la baja tasa de detección es el tamaño tumoral, ya que incluían en el estudio 5 pacientes en estadios IB2 y por lo tanto con tumores mayores de 4 cm.

El grupo francés de Dargent et al [34], fueron los primeros en realizar la detección del ganglio centinela vía laparoscópica con azul patentado en 35 pacientes, con una tasa de detección del 86%, que atribuyeron principalmente al insuficiente volumen de colorante inyectado. Todavía no se habían inventado las sondas polares laparoscópicas, para poder realizar la combinación de ambos métodos en la detección del ganglio centinela, pero apuntaban que la posibilidad de su realización aumentaría la tasa de detección. Posteriormente, volvieron a publicar sus resultados sobre 70 pacientes [201], también con violeta patentado excepto en tres a las que inyectaron también un radiotrazador, obteniendo una tasa de detección del 90%.

La primera descripción de realización de la técnica combinada con tecnecio-99 albúmina coloide y azul patentado fue por el grupo holandés de Verheijen et al [176] que la aplicaron a 10 pacientes en estadio IB con una tasa de detección del 80%. Tras la detección combinada del ganglio centinela, realizaban una linfadenectomía sistemática del territorio pélvico y de la bifurcación aórtica y finalmente llevaban a cabo un último rastreo para examinar la zona residual con la sonda de detección polar y así detectar radioactividad secundaria a algún ganglio restante. Encontraron cierta dificultad en la detección del ganglio centinela únicamente con el colorante vital y concluyeron que

probablemente dicho procedimiento tuviese una curva de aprendizaje mayor que con un radiotrazador.

Kamprath et al [202], realizan la detección del ganglio centinela en 18 pacientes utilizando un radiotrazador y como vía de abordaje la laparoscopia. La tasa de detección en pacientes en estadios I y II de cáncer de cérvix fue del 89%. Al no disponer de la sonda polar laparoscópica, extraen los ganglios linfáticos vía laparoscópica, pero la detección de la radioactividad del ganglio centinela la realizan extracorpóreamente. Al año siguiente, este mismo grupo [203] presenta una serie de 50 pacientes con cáncer de cérvix en estadio I-II-IV en las cuales detecta el ganglio centinela mediante la combinación de azul de isosulfán y Tc⁹⁹ en la mayoría de casos e inician siempre la intervención vía laparoscópica, utilizando ya la sonda detectora de rayos gamma laparoscópica. Hallan una tasa de detección del 78%, posiblemente secundaria a la introducción en el estudio de pacientes con cáncer de cérvix “bulky” y localmente avanzado previo a la exenteración en algunos casos, así como pacientes con adenomegalias detectadas por resonancia magnética. En 3 pacientes de las 11 en las que se produce un fallo del drenaje, es debido posiblemente a un bloqueo a nivel del drenaje linfático del colorante o del radiotrazador por la infiltración tumoral. Por lo tanto, la sospecha de afectación linfática mediante técnicas de imagen o bien por tratarse de estadios FIGO localmente avanzados, deben considerarse como un criterio de exclusión en la realización de la técnica del ganglio centinela. También concluyen que la combinación de ambas técnicas aumenta la tasa de detección, con una sensibilidad del 100% y un valor predictivo negativo del 100%. No obstante, Lantzsch et al [204], utilizando únicamente tecnecio nanocoloide en 14 pacientes con cáncer de cérvix inicial obtiene una ratio de detección del 93%.

Posteriormente, el grupo de Levenback et al [35], realizan la detección combinada con azul y tecnecio radioactivo en 39 pacientes con cáncer de cervix inicial y “bulky”, aumentando la tasa de detección hasta el 100%. Si únicamente hubiesen utilizado la técnica con el azul, la tasa de detección sería del 76% y si únicamente hubiesen utilizado el tecnecio la tasa sería del 85%; la combinación de ambos permite obtener el 100% de detección. Con la ayuda de la linfogammagrafia de tecnecio radioactivo consiguen localizar tanto los ganglios centinela pélvicos cuando el drenaje del tumor, como es habitual, deriva a este nivel y secuencialmente hacia los ganglios aórticos, como los ganglios centinelas aórticos en las ocasiones en que el drenaje del tumor es aberrante y drena directamente a este nivel (“skip metástasis”).

Plante et al [176] inicia su estudio de detección del ganglio centinela en 41 pacientes en estadios FIGO I-IIA únicamente con azul y en los siguientes 29 casos utiliza la técnica combinada. En global la tasa de detección en las 70 pacientes fue del 87%, pero en el subgrupo de pacientes con técnica combinada la ratio de detección aumentó hasta un 93%, hallando diferencias estadísticamente significativas. La combinación del radiotrazador y del colorante vital permitió aumentar la tasa de detección un 14%. También vía laparoscópica realiza la detección del ganglio centinela Lambaudie et al [41] y Buist et al [205] mediante la combinación de ambos métodos con tasas de detección del 91,7% y del 100% respectivamente. Este último grupo, ha publicado recientemente una serie más ampliada con 37 pacientes y tasas de detección del 100%, también vía laparoscópica [177]. Posteriormente numerosos grupos han publicado sus estudios con resultados excelentes y tasas de detección cercanas al 100% [38,178,179,180,181,182,183,,206,207,208,209,210].

Únicamente Angioli et al [211], encuentran una tasa de detección del 70% que atribuyen a la curva de aprendizaje, a la imposibilidad de detectar los ganglios parametrales, así como al límite restrictivo de los límites de radiación para considerar el ganglio como centinela.

A pesar de la falta de uniformidad de los estudios publicados sobre ganglio centinela y cáncer de cérvix no siempre inicial, la mayoría de grupos obtienen tasas de detección ampliamente superiores al 85% e incluso como en nuestro estudio del 100%. En total hemos contabilizado un total de 1093 pacientes en las que se ha realizado la técnica de detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix con una tasa de detección del 87,6%. Con todo ello podemos decir que se trata de una técnica factible para evaluar la afectación ganglionar en cáncer de cérvix (tabla XLVI).

Tabla XLVI. Revisión bibliográfica de la tasa de detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix.

Autor/año	Pacientes (n)	Estadios	Método	Pacientes N ₁ (%)	Nº ganglios centinelas (x)	Tasa de detección
Echt, 1999 ¹⁴	13	IA2-IB	Azul	4 (30,7%)	NA	15,4%
Medl, 2000 ¹⁹⁹	3	IA2-IB1-IIA	Azul	NA	2,5	100%
O'Boyle, 2000 ²⁰⁰	20	IB-IIA	Azul	3 (15%)	1,91	60%
Dargent, 2000 ³⁴	35	IA2-IB2	Azul	8 (22,8%)	1,8	86%
Verheijen, 2000 ¹⁷⁵	10	IB1	Azul/Tc ⁹⁹	1 (10%)	1,8	80%
Kamprath, 2000 ²⁰²	18	I-II	Tc ⁹⁹	NA	2,1	89%
Malur, 2001 ²⁰³	50	I-II-IV	Azul/Tc ⁹⁹	5 (19,2%)	2,7	78%
Lantsch, 2001 ²⁰⁴	14	IB	Tc ⁹⁹	1 (7,4%)	2	93%
Levenback, 2002 ³⁵	39	I-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	8 (20,5%)	3,3	100%
Plante, 2003 ¹⁷⁶	70	I-IIA	Azul (29 pacientes Azul/Tc ⁹⁹)	12 (17,1%)	1,9	87%
Lambaudie, 2003 ⁴¹	12	IA2-IB1	Azul/Tc ⁹⁹	3 (25%)	3,2	91,7%
Buist, 2003 ²⁰⁵	25	IA2-IB1	Azul/Tc ⁹⁹	10 (40%)	2,2	100%
Dargent, 2003 ²⁰¹	70	IA1-IIB	Azul	19 (27,1%)	1,6	90%
Torné, 2003 ¹⁷⁸	18	IA2-IB1	Azul/Tc ⁹⁹	2 (4,1%)	NA	94%
Chung, 2003 ¹⁷⁹	26	I-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	5 (19,2%)	NA	100%
Holub, 2004 ²⁰⁶	7	IA2-II	Azul	0	2,4	100%
Barranger, 2004 ²¹⁴	26	IA2-II	Azul/Tc ⁹⁹	5 (19,2%)	2,3	96,2%

Tabla XLVI. Revisión bibliográfica de la tasa de detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix (continuación).

Autor/año	Pacientes (n)	Estadios	Método	Pacientes N ₁ (%)	Nº ganglios centinelas (x)	Tasa de detección
Pijpers, 2004 ¹⁷⁷	34	IA2-IB1	Azul/Tc ⁹⁹	12 (35,2%)	2,4	100%
Niikura, 2004 ¹⁸¹	20	IA2-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	1 (5%)	2,3	90%
Li, 2004 ²⁰⁷	28	I-IIA	Tc ⁹⁹	6 (21,4%)	4,5	96,4%
Marchiolè, 2004 ²⁰⁸	29	IA1-IB1	Azul (2 pacientes azul/Tc ⁹⁹)	8 (27,5%)	2	100%
Di Stefano, 2005 ²⁰⁹	50	IA2-IIA	Azul	10 (20%)	1,9	90%
Angioli, 2005 ²¹¹	37	IB1	Tc ⁹⁹	8 (21,6%)	NA	70%
Rob, 2005 ¹⁸²	183	IA2-IIA	Azul (83 pacientes azul/Tc ⁹⁹)	22 (12%)	1,6	82%
Silva, 2005 ³⁸	56	IA2-IIA	Tc ⁹⁹	17 (30,3%)	2,3	92,8%
Frumovitz, 2006 ¹⁸³	50	IA2-IB1	Azul/Tc ⁹⁹	9 (18%)	3,9	94%
Wydra, 2006 ²¹⁰	100	IB1-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	22 (22%)	3,3	85%
Díaz-Feijoo, 2006	50	IA2-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	4 (8%)	2,5	100%
TOTAL	1093	I-II-IV	-	205 (19,1%)	2,4	87,6%

7.2 Motivos de fallo de drenaje.

En nuestra serie, al realizar la técnica de detección del ganglio centinela con Tc⁹⁹ nanocoloide, no hubo drenaje del radiotrazador a nivel pélvico en 3 de las 47 pacientes en las que se realizó, que se atribuyeron a fallos de drenaje catalogándose la técnica como fallida. Al analizar los posibles motivos por los que se produjo la falta de drenaje, no se halló significación estadística con el antecedente de conización previa, presente en el 46% de las pacientes, así como con el estadio FIGO o con el tamaño tumoral. Sí que se halló significación estadística ($p=0,017$), al analizar el fallo de drenaje y la presencia de permeación linfovascular en la pieza quirúrgica, de tal manera que si había permeación linfovascular se asociaba a mayor posibilidad de fallo de la técnica con el radiotrazador. El 100% de los fallos de la técnica con tecnecio se dieron en los casos de permeación linfovascular, mientras que en los que no fallaba la técnica solamente tenían permeación linfovascular el 31,8%. Dicha asociación podría explicarse por la presencia de células tumorales en los vasos sanguíneos y linfáticos, que dificultarían el drenaje del radiotrazador hacia los ganglios pélvicos.

En concordancia con estos resultados, algunos autores [176,203] plantean como posible motivo de fallo de la técnica el efecto biológico de la afectación masiva de los vasos y ganglios linfáticos y por lo tanto, visibles macroscópicamente, secundario a un efecto de bloqueo que impide el drenaje de los trazadores por los canales linfáticos y posteriormente la cápsula del ganglio afectado que impide la entrada de los mismos. Para evitar el falso negativo secundario a la afectación masiva de un ganglio linfático siempre debe realizarse una palpación de toda la zona ganglionar pélvica para detectar las posibles adenomegalias y obviamente no realizar la técnica si por otras técnicas de imagen se sospecha afectación linfática [212].

Una posible explicación para los casos en los que la linfogammagrafía no pone de manifiesto ningún ganglio linfático además del fallo de drenaje [35], es que el ganglio centinela se halle a nivel parametrial muy próximo del tumor cervical y por lo tanto sea indistinguible de la señal emitida por el tumor o bien que la linfogammagrafía se realice prematuramente. También algunos estudios [177,207] apuntan que es posible que la inyección del radiotrazador no se realice adecuadamente y una considerable fracción del trazador no se inyecte quedándose en las jeringas y en las agujas. Proponen dos posibles explicaciones: debido a la mucosa cervical sangrante parte del radiotrazador se inyecte fuera ya que la localización del cérvix dificulta en ocasiones la aplicación de presión adecuada para la inyección y la segunda, por inyectar fracciones de radiotrazador muy elevadas en volúmenes pequeños, quedándose retenido mucho en las jeringas. Otros autores como Chung et al [179] y Wydra et al [210], aunque la linfogammagrafía no muestre ningún ganglio centinela, igualmente utilizan la sonda polar para la detección del mismo, con éxito en el 100% de las pacientes con fallo de drenaje.

Por el contrario, algunos autores como Rob et al [182], no realizan linfogammagrafía prequirúrgica y únicamente inyectan el radiotrazador 20 minutos antes de la intervención quirúrgica con tasas de detección del 93,7%, por considerarla innecesaria y con mayor coste. Frumovitz et al [183], realizan un estudio comparativo en 50 pacientes para valorar el valor de la linfogammagrafía y encuentran un índice de concordancia bajo, aunque cabe remarcar que en los casos en que han pasado más de 18 horas de la linfogammagrafía realizan una reinyección del radiotrazador con los consiguientes sesgos respecto a concordancia. Además, en dos pacientes en las que la linfogammagrafía no ponía de manifiesto ningún ganglio centinela, éste se detectó sin problemas con la sonda polar intraoperatoriamente. Concluyen que su utilización no está justificada como en otros tumores como melanoma porque no va a cambiar ni la incisión

quirúrgica ni la vía de abordaje. No obstante, nosotros creemos [213] que la linfogammagrafía va a ayudar a localizar el ganglio centinela y sobretodo en los casos en que se produce un salto ganglionar a la región aórtica o presacra y por lo tanto, va a ayudar a aumentar la tasa de detección y disminuir los falsos negativos.

En nuestro estudio, al analizar los posible motivos de fallo de la técnica con azul de isosulfán no se hallaron diferencias significativas al valorar la presencia de antecedente de conización cervical, la permeación linfovascular, el estadio FIGO o el tamaño tumoral. No realizamos la valoración de la técnica de inyección de ambos trazadores, que como apuntan numerosos autores puede influir en la tasa de detección y posiblemente precise de una curva de aprendizaje.

O'Boyle et al [200] definen “técnica inadecuada” cuando no se detecta ningún ganglio centinela mediante el colorante vital y proponen diferentes motivos: inyección inadecuada del azul de isosulfán, ausencia de absorción del colorante vital o aquellos casos en que se absorbe el colorante pero sin distribución a ganglios linfáticos pélvicos por disrupción de los canales linfáticos durante la disección ganglionar y por lo tanto, imposibilidad de llegada del colorante o por último, la oclusión de los vasos linfáticos por el tumor. Para evitar los fallos de la técnica, apuntan que el “timing” de la operación es importante y apuntan que la apertura del retroperitoneo es importante realizarla antes de la inyección del azul de isosulfán. Creen que existe una ventana de 5-10 minutos durante la cual el colorante vital pasa a través de los linfáticos cervicales a través del tejido parametrial hasta llegar a los ganglios pélvicos. Al realizar primero la apertura del retroperitoneo y los espacios avasculares de la pelvis y después inyectar el azul de isosulfán, les permite la adecuada visualización de los ganglios teñidos de azul y la mejor identificación de los mismos. Rob et al [182], también inician primero la

intervención quirúrgica para realizar la adhesiolisis y la apertura del retroperitoneo y posteriormente inyectan el colorante, ya que como la difusión del colorante y la coloración máxima de los ganglios acontece entre 3 y 10 minutos postinyección, esta maniobra les permite visualizar los canales linfáticos y seguirlos hasta la identificación del ganglio centinela.

Nuestro grupo, al igual que otros autores [214], realizamos la inyección del colorante vital 10 minutos antes del inicio de la intervención, sin encontrar problemas en la difusión del azul de isosulfán así como en la localización del ganglio centinela azul.

Dargent et al [34,201] y Di Stefano et al [209] también proponen diferentes técnicas de inyección paracervical del colorante para evitar su retención en el estroma cervical. Especialmente en pacientes con antecedente de conización previa, hay que intentar evitar la inyección del colorante a nivel rectal o intraperitoneal por una sobreestimación del estroma cervical restante. Por el contrario, las pacientes con tumores exofíticos y/o voluminosos precisan de agujas más largas para realmente llegar al estroma cervical y no inyectar el colorante en el espesor tumoral. En este sentido, Rob et al [182], realizan una ecografía y una RNM prequirúrgica para estimar el volumen cervical que les sirve de indicador para realizar la inyección de los trazadores en el “lecho tumoral” que definen como el punto exacto que divide el tumor del estroma sano, donde encuentran mayor tasa de detección.

Dargent et al [34] no encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto al fallo de la técnica cuando inyectan el colorante en las paredes vaginales o cuando lo inyectan alrededor de la tumoración cervical. En cambio, sí que encuentran diferencias estadísticamente significativas según el volumen de colorante inyectado y si se inyectan menos de 4 ml. la tasa de fallos de la técnica aumenta. Apuntan que otro motivo

de fallo puede ser un lapso de tiempo excesivamente corto entre la inyección del blue dye y la identificación del ganglio centinela teñido de azul y aconsejan que éste sea superior a 20 min. No encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de detección según el estadio clínico FIGO, la edad, el tipo histológico, el tamaño tumoral o el índice de masa corporal, pero sí con el antecedente de conización [201].

Respecto al tamaño tumoral, Wydra et al [210] en su estudio de 100 pacientes con cáncer cervical en estadio IB1-1B2-IIA, la tasa de detección desciende de manera significativa del 95,5% en las pacientes con tamaño tumoral menor de 2 cm hasta el 58% en las mayores de 2 cm.

A pesar de que en nuestro estudio no se incluyó ninguna paciente que hubiese recibido quimiorradioterapia, algunos autores Barranguer et al [180], demuestran la factibilidad de realización en 15 pacientes en estadios IB2, IIA y IIB tras recibir quimiorradioterapia, con tasas de detección del 100%, similares al grupo que no recibió terapias previas. En cambio, otros autores como Rob et al [182], hallan una tasa de detección del ganglio centinela del 76,15% en las 51 pacientes que reciben previamente quimiorradioterapia encontrando diferencias estadísticamente significativas al compararlo con las 131 pacientes que no reciben terapias adyuvantes.

En cáncer de mama, existen numerosos temas controvertidos para evitar los fallos de drenaje que en cérvix no se plantean, como son la realización de un masaje sobre la lesión tumoral tras la inyección de los trazadores para aumentar el drenaje y el lugar de la inyección de los trazadores (peritumoral, intratumoral, subareolar o subdérmico), entre otros. En cáncer de cérvix, la mayoría de autores realizan la inyección peritumoral a nivel de estroma y sin masaje posterior. Autores como Plante et al [176], incluso desaconsejan la realización del masaje tumoral vigoroso postinyección por posible diseminación tumoral linfática.

Otro posible motivo de fallo de detección del ganglio centinela podría ser la edad como indican algunos autores en cáncer de mama [53], los cuales apuntan la deficiente captación del radiotrazador por la sustitución del tejido linfático por grasa. Di Stefano et al [209] demuestran en su estudio que la edad avanzada se asocia con una tasa mayor de fallo de detección del ganglio centinela.

7.2.1 Curva de aprendizaje.

Uno de los criterios básicos para aplicar la técnica del ganglio centinela es la experiencia del cirujano en realizar el procedimiento. Es difícil determinar el número óptimo de casos antes de que el ginecólogo oncólogo, el médico nuclear y el patólogo se consideren competentes para realizar la técnica. Como cualquier procedimiento técnico precisa una curva de aprendizaje para que el cirujano adquiera experiencia para identificar y extirpar todos los ganglios considerados centinelas y minimizar al máximo el número de falsos negativos. En mama, se consideró que cada cirujano precisaba de 30 casos en su curva de adiestramiento [215], mientras que en vulva únicamente 10 pacientes [65].

En cancer de cérvix, la mayoría de autores [35], consideran que la curva de aprendizaje es corta para ginecólogos oncólogos con experiencia en realizar la técnica del ganglio centinela en cáncer de vulva. Plante et al [176], demuestran en su estudio de 70 pacientes, que la tasa de detección aumenta significativamente al disminuir la curva de aprendizaje.

También se requiere de una curva de aprendizaje para conseguir la inyección a nivel estromal en tumores cervicales grandes y si la inyección del colorante es adecuada es posible visualizar los canales linfáticos. Por todo ello, apuntan que la curva de

aprendizaje está alrededor de los 30 casos [35,180], aunque insisten en que para ginecólogos oncólogos este número es menor por su experiencia en la detección del ganglio centinela en cáncer de vulva y por la menor incidencia del cáncer cervical en países desarrollados y por lo tanto, menor número de casos.

7.2.2 Efectos secundarios del procedimiento.

La tasa de reacciones alérgicas al azul de isosulfán es estimada en un 1,5% [216], principalmente en forma de reacciones alérgicas en la piel como eritema, urticaria o rash inespecíficos y menos frecuentemente, en forma de hipotensión, broncoespasmo, edema pulmonar o shock anafiláctico. El trifenilmetano es el compuesto activo del azul de isosulfán y se utiliza ampliamente en la industria textil, papelera y cosmética de la piel. Posiblemente, se produzca la sensibilización al fármaco con el uso diario de productos de la industria que contengan derivados del trifenilmetano, no detectables con test cutáneos [217]. Aunque no existen estudios inmunológicos, se cree que se trata de reacciones de hipersensibilidad Tipo I, mediadas por la inmunoglobulina E. Entre los diversos factores de riesgo para desarrollar reacciones alérgicas al azul de isosulfán se encuentra el lugar de inyección. Así pues, la aplicación del colorante en la vulva se asocia con un mayor número de efectos adversos, probablemente atribuible a la extensa vascularización de la zona y a la posible absorción intravascular. En cambio, no se asocia ni con el volumen de colorante inyectado ni con su inyección paracervical [216,218]. Es por ello, que algunos autores recomiendan la premedicación con antihistamínicos y corticoides para prevenir posibles reacciones alérgicas, especialmente si existe el antecedente de historia de reacciones alérgicas en general [216,219], aunque otros autores advierten que la

profilaxis preoperatoria puede reducir la severidad de las reacciones pero no su incidencia [220].

En nuestra serie, no se produjo ningún caso de reacción alérgica al colorante vital. No obstante, Plante et al [176], encuentran un 3% de reacciones alérgicas al azul de isosulfán de distinta importancia: una dermatitis alérgica azul en forma de habones azules que se solucionó espontáneamente y un shock anafiláctico con reacción vasomotora severa que requirió reanimación cardiopulmonar y anulación de la intervención quirúrgica. Anteriormente, Verheijen et al [175], ya había descrito una reacción anafiláctica severa tras la inyección del colorante vital que motivó la suspensión de la intervención en una paciente con cáncer de cérvix inicial. En algunos casos, la reacción alérgica ocurre inmediatamente tras la inyección del colorante, como la que describen Rob et al tras 30 segundos post-inyección y que también motivó la suspensión del procedimiento quirúrgico. Igualmente existen numerosas publicaciones que informan de reacciones alérgicas al azul de isosulfán en cáncer de mama y en melanoma [219,221].

Son extremadamente raras las reacciones alérgicas a los radiotrazadores, inferiores a un 0,1% [222]. No se produjo ninguna en nuestra serie ni tampoco existe ninguna descrita en la literatura en cáncer de cérvix. No obstante, la inyección del radiotrazador sí que puede resultar dolorosa durante unos minutos, pero tampoco en nuestro estudio ni en la literatura existe ningún caso de imposibilidad de inyección del tecnecio. Sí que algunos autores como Rob et al [182] no realizan linfogammagrafía prequirúrgica e inyectan el radiotrazador durante la inducción anestésica aludiendo que así se consigue mayor precisión y menor dolor para la paciente.

La coloración verde-azulada de la orina puede prolongarse hasta 1 o 2 días sin ninguna repercusión clínica debido a la metabolización y eliminación renal del azul de isosulfán.

Respecto a la falsa disminución de la saturación de oxígeno tras la inyección del azul de isosulfán medida con el pulsioxímetro y referida como inferior al 93%, se observó en el 50% de las pacientes a las que se les practicó la técnica con azul de isosulfán. En ninguno de los casos se constató una desaturación real de oxígeno tras ser comprobada con una gasometría arterial. Posiblemente, ello es debido a una interacción de este agente en la absorción mediante espectroscopia y en la longitud de onda utilizada para la medición de la saturación de la hemoglobina mediante el pulsioxímetro [223,224]. Se trata de un efecto ficticio y frecuente del azul de isosulfán que no influye en la oxigenación de la paciente [225,226].

El azul de metileno interfiere en menor medida en la medición periférica de la saturación de oxígeno comparado con el azul de isosulfán y se trata igualmente de una desaturación falsa, que no precisa de ningún tratamiento [227].

7.3 Localizaciones del ganglio centinela.

La anatomía linfática del cérvix es compleja, ya que se trata de una estructura de localización media y con drenaje linfático bilateral. El estudio de las localizaciones del ganglio centinela reviste mucho interés académico para analizar la anatomía de la diseminación linfática del cáncer de cérvix inicial. Tradicionalmente se consideraba que la localización más frecuente de los ganglios pélvicos afectados eran los grupos obturadores y los de la arteria ilíaca externa ya que el drenaje linfático del cérvix es secuencial y escalonado y se producía a través de los plexos paracervicales siguiendo tres vías linfáticas principales:

a. La primera paralela al útero, finalizaba en el ganglio localizado en la zona de contacto con el origen de las otras colaterales de la arteria ilíaca externa (uterina, obturadora y glútea superior).

b. La segunda colateral seguía la ruta del plexo nervioso superior hipogástrico y terminaba en el ganglio localizado a la izquierda de la vena ilíaca común en frente de la unión lumbo-sacra.

c. La tercera colateral seguía el tronco posterior hacia los ganglios pre-sacos y paraóxicos. La afectación de estos ganglios se considera metástasis a distancia.

El estudio de Michel et al [228], sobre 421 pacientes con cáncer de cérvix en estadios Ib o II, donde realizaban sistemáticamente la linfadenectomía pélvica y aórtica en todos los casos, encontraron una media de afectación ganglionar del 26% con la siguiente distribución: el 71,7% a nivel de la fosa obturatriz, el 45,2% en la zona de la arteria ilíaca externa y un 5% parametrales.

No obstante, en nuestro mapa linfático la localización del ganglio centinela, y por lo tanto el primero al cual drenaría el tumor, fue la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha, hallándose en dicho nivel el 26,19% de los ganglios centinela, seguida de la misma localización pero en el lado izquierdo (17,46%). Las siguientes localizaciones más frecuentes fueron la arteria ilíaca externa derecha, la fosa obturatriz derecha, la arteria ilíaca externa izquierda y la arteria ilíaca común derecha. Menos frecuentes fueron localizaciones como la fosa obturatriz izquierda, la arteria ilíaca común izquierda, ambos parametrios y a nivel presacro. En la bifurcación de la aorta se hallaron el 1,58% de los ganglios centinela (tabla XXX). Según nuestro estudio, podríamos decir que el 80% de los ganglios susceptibles de afectación metastásica en cáncer de cérvix inicial se encontraron en el grupo ganglionar de la bifurcación de

ambas arterias ilíacas comunes, de las arterias ilíacas externas y de las fosas obturatrices. Estos resultados están en concordancia con el estudio de Marnitz et al [229], donde realizan una valoración de la distribución topográfica de los nódulos centinelas de 151 pacientes, aunque 21 de ellas se hallaban en estadios localmente avanzados.

Dargent et al [34], describen que la localización más frecuente del ganglio centinela es en el área de “Leveuf et Godard” que se encuentra lateral a la arteria vesical superior, ventral al origen de la arteria uterina y caudal a la vena ilíaca externa, zona que corresponde con la parte intermedia entre la zona obturatriz y los linfáticos de los vasos ilíacos externos. Aquí encuentran el 84% de los ganglios centinelas.

Otros autores como Malur et al [203] encuentran como localización más frecuente del ganglio centinela la arteria ilíaca externa, después la arteria ilíaca interna, la zona interilíaca y la zona parametrial. Este autor encuentra ganglios pélvicos centinelas en todos los casos de ganglios centinelas aórticos.

La distribución de las localizaciones de los ganglios centinelas de los diferentes estudios varía según los autores entre otros motivos porque cada uno utiliza una nomenclatura diferente para su denominación, con límites diferentes a la hora de realizar la linfadenectomía (tabla XLVII).

Tabla XLVII. Localización de los ganglios centinelas según los estudios publicados en la literatura mundial.

Autor/año	Pacientes (n)	Localización	
Medl, 2000 ¹⁹⁹	3	Arteria ilíaca externa Fosa obturatriz	
O'Boyle, 2000 ²⁰⁰	20	Interiliacos (30%) Arteria ilíaca externa (26%)	
Dargent, 2000 ³⁴	35	“Leveuf et Godard area” (87%)	
Verheijen, 2000 ¹⁷⁵	10	Arteria ilíaca externa (33%) Fosa obturatriz (27,7%) Arteria ilíaca común (16,6%)	
Malur, 2001 ²⁰³	50	Origen arteria uterina (25,7%) Interiliacos (24,7%)	
Levenback, 2002 ³⁵	39	Interiliacos (23,4%) Fosa obturatriz ((22,7%) Arteria ilíaca externa (15,1%)	
Plante, 2003 ¹⁷⁶	70	Arteria ilíaca externa (33%) Fosa obturatriz (30%) Interiliacos (25%)	
Buist, 2003 ²⁰⁵	25	Arteria ilíaca externa (39,7%) Fosa obturatriz ((32,8%) Arteria ilíaca interna (17,2%)	
Dargent, 2003 ²⁰¹	70	Fosa obturatriz (44%) Vena ilíaca externa (26%) Arteria ilíaca externa (16%)	Leveuf and Godard
Barranger, 2004 ²¹⁴	26	Arteria ilíaca externa (57,6%) Interiliacos (25,4%)	
Holub, 2004 ²⁰⁶	7	Fosa obturatriz e interiliacos (58%) Iliaca común (11,7%)	

Tabla XLVII. Localización de los ganglios centinelas según los estudios publicados en la literatura mundial (continuación).

Autor/año	Pacientes (n)	Localización
Niikura, 2004 ¹⁸¹	20	Arteria ilíaca externa (45,6%) Fosa obturatriz (32,6%) Parametrio (15,2%)
Li, 2004 ²⁰⁷	28	Arteria ilíaca externa, interiliacos y fosa obturatriz (97,6%)
Marchiolè, 2004 ²⁰⁸	29	Arteria ilíaca externa (97%) Arteria hipogástrica (3%)
Di Stefano, 2005 ²⁰⁹	50	Arteria ilíaca externa (55%) Fosa obturatriz e interiliacos (38%)
Angioli, 2005 ²¹¹	37	Arteria ilíaca externa (69%) Fosa obturatriz (49%) Interiliacos (26%)
Rob, 2005 ¹⁸²	183	Arteria ilíaca externa (45%) Fosa obturatriz (42,6%) Arteria ilíaca común (4,8%)
Silva, 2005 ³⁸	56	Arteria ilíaca externa (44%) Fosa obturatriz (39%) Interiliacos (8,3%)
Frumovitz, 2006 ¹⁸³	50	Arteria ilíaca externa (43%) Fosa obturatriz (33,4%)
Wydra, 2006 ²¹⁰	100	Arteria ilíaca externa (46,6%) Fosa obturatriz (34,6%)
Díaz-Feijoo, 2006	50	Interiliacos (43,6%) Arteria ilíaca externa (20,6%) Fosa obturatriz (15,8%)

A nivel aórtico encontramos el 1,58% de los ganglios centinelas, aunque ninguno de ellos resultó positivo para metástasis. Levenback et al [35] encuentran el 80% de los ganglio centinelas a nivel pélvico y el 9% a nivel aórtico, mientras que otros autores como Barranger et al [180], no encuentran ningún ganglio centinela a nivel aórtico.

Los ganglios parametriales son considerados por la mayoría de autores [35, 176] como ganglios no susceptibles de ser localizados por la técnica del ganglio centinela por diversos motivos: aunque estrictamente deben considerarse falsos negativos de la técnica, son difícilmente localizables por la gammacámara en la linfogammagrafía por la radiación del tumor cervical, al confundirse con las señales auditivas secundarias a la radiación del mismo tumor y porque los linfáticos aferentes teñidos con el colorante vital son cortos y difíciles de visuales en el espesor del parametrio. De todos modos, y especialmente los parametriales proximales, al ser extirpados con la pieza quirúrgica de la histerectomía radical en más del 90% de las pacientes [230] no serán motivo de recidivas ganglionares a este nivel y por lo tanto, no tendrían influencia en la supervivencia de las pacientes [231]. Por todo ello, nuestro grupo no los considera ganglios susceptibles de ser identificados mediante la técnica del ganglio centinela, aunque localizamos un total de 5 ganglios en esta localización (3,97%). Malur et al [203], encuentran hasta un 12,7% de los ganglios centinelas en esta localización, mientras que Barranger et al [180], no encuentran ningún ganglio parametrial.

La localización de los ganglios centinela positivos para metástasis en nuestras cuatro pacientes fueron: dos a nivel del parametrio derecho, uno en la bifurcación de la

arteria ilíaca común izquierda, dos en la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha y otro a nivel de la ilíaca externa derecha

Respecto a la lateralidad, hallamos ganglios centinela únicamente en una hemipelvis en el 52% de las pacientes y bilateralmente en el 48%, pero en las dos pacientes que resultaron positivos para metástasis se hallaron en el mismo lado. Algunos autores como Buist et al [205,177], encuentran un alto porcentaje de ganglios centinelas bilaterales del 88%, así como una afectación metastásica ganglionar bilateral del 41,6%. Al tratarse el cérvix de un órgano de localización media la diseminación linfática va a ser bilateral. El estudio de Michel et al [228] encuentra un 11% de afectación metastásica ganglionar bilateral. La importancia de la lateralidad radica en la necesidad de realizar la disección ganglionar bilateral y por lo tanto aumentar el tiempo de la técnica, pero que en el caso del cáncer de cérvix en el que probablemente la paciente se someterá posteriormente a una histerectomía radical si el ganglio centinela es negativo, deben igualmente realizarse la disección de los espacios avasculares y simplemente con ese gesto quirúrgico ya se visualizan las zonas ganglionares.

Resulta curioso que en nuestro estudio se detectaron más ganglios centinelas en la hemipelvis derecha, el 60,31% (76 ganglios), que en la hemipelvis izquierda el 38,1% (48 ganglios), dato que puede explicarse por el número limitado de pacientes.

Sin duda la técnica del ganglio centinela nos va a guiar en los casos difíciles de disección ganglionar pélvica para localizar el ganglio linfático con mayores posibilidades de estar afecto y sobre todo nos guiará en los raros casos de diseminación linfática extrapélvica aórtica (“skip metástasis”) o presacra, localizaciones anatómicas a la cual no accederíamos en los casos de estadios iniciales de cáncer de cérvix. En nuestra serie, encontramos un 4% de ganglios centinelas en localizaciones aórticas y presacras, y por tanto la realización del mapa linfático nos dirigió a su localización. De

manera anecdótica la publicación de Hauspy et al [232], explica la detección de la rara afectación ganglionar inguinal en una paciente con cáncer de cérvix IB2 gracias a la técnica del ganglio centinela.

7.4 Número de ganglios centinelas detectados.

El número de ganglios centinelas que deben extirparse forma parte de los temas clásicos de debate en los diferentes foros del ganglio centinela. Obviamente debería ser uno, pero esta situación ideal acontece en pocas ocasiones. En nuestro estudio obtuvimos una media de 2,52 ganglios centinelas por paciente, con un rango entre 1 y 5 ganglios. La mayoría de series publicadas en cáncer de cérvix inicial tiene una media de ganglios centinelas alrededor de dos, entre 1,6. [34,233] y 3,3 [35], aunque algunos autores encuentran una media excesivamente alta de 4,5 [207] (tabla XLVI).

Respecto a la distribución del número de ganglios centinelas por paciente, en 9 pacientes (18%) se localizó únicamente un ganglio centinela, en 18 (36%) se localizaron 2, en 12 de ellas (24%) se localizaron 3 ganglios centinelas, en 10 el número de ganglios centinela detectados fue de 4 y en una paciente (2%) se hallaron 5 ganglios centinelas. El rango alto de ganglios centinelas publicados en la literatura es de autores como Chung et al [179] que encuentran hasta 9 ganglios centinelas.

Uno de los motivos de hallar más de un ganglio centinela es la utilización de la técnica de detección combinada del colorante vital y del radiotrazador, que provoca en ocasiones que se detecten diferentes ganglios linfáticos. Ello acontece porque la inyección de los trazadores se realiza en diferentes momentos y por lo tanto, no exactamente en los mismos puntos; también la inyección del tecnecio se realiza con la

paciente despierta, mientras que el azul se inyecta con la paciente dormida, lo cual permite la mejor manipulación y exposición del cérvix [35]. También el tecnecio, al ser inyectado el día anterior, es más factible que se distribuya a ganglios linfáticos secundarios, mientras que el azul se inyecta pocos minutos antes del inicio de la intervención quirúrgica. De tal manera en la linfogammagrafia, se visualizaron una media de 2,09 ganglios centinelas por paciente con un rango de 1 a 4 ganglios mientras que al realizar la detección intraoperatoria del ganglio tecnecio positivo con la sonda detectora de rayos gamma obtuvimos una media de 2,48 ganglios tecnecio positivo con un rango de 1 a 5. Por otro lado, mediante el azul de isosulfán localizamos una media de 2 ganglios centinela azul positivo con un rango de 1 a 4. A pesar de todo ello, hubo concordancia en el método de detección en 70 de los 126 ganglios centinelas (55,5%) ya que tanto marcaron radioactividad como se tiñeron de azul.

Otro posible motivo para detectar más de un ganglio centinela es el tamaño de la partícula del radiotrazador utilizado [182] a mayor tamaño existe menor probabilidad de obtener un número elevado de ganglios centinela ya que las partículas grandes tienen tendencia a quedarse en los ganglios linfáticos más grandes y moverse más lentamente hacia ganglios secundarios [38]. No obstante, al utilizar un trazador con tamaño de partícula elevado puede presentar un alto porcentaje de ausencia de visualización del ganglio centinela mayor y por el contrario, la utilización de trazadores más pequeños pueden presentar una suelta de ganglios centinelas en la linfogammagrafia, planteando un problema evidente al cirujano a la hora de discernir cuál es el ganglio centinela real. En nuestro estudio utilizamos tecnecio⁹⁹ nanocoloide (Albu-res®, Pharmaceutical Nycomed Amersham, Bruanschweig, Germany) obteniendo una tasa de detección del ganglio centinela tecnecio positivo del 93,61%, muy similar al hallado en estudios donde

utilizan únicamente radiotrazadores más grandes como el fitato con tasas de detección del 92,8% [38].

Sí es importante reseñar que extirpar únicamente el ganglio centinela más activo podría conducir a un error de hasta en el 35% de los casos, según un estudio en cáncer de mama [234], mientras que elevar el número de ganglios centinelas extirpados podría elevar la exactitud del procedimiento hasta el 98,4%.

Algunos autores [211] apuntan a que también puede ocurrir que intraoperatoriamente se diseque un mazacote ganglionar considerado como ganglio centinela que en su interior al analizarlo histológicamente se halle más de un ganglio linfático.

Debe por tanto encontrarse el equilibrio y valorar individualmente el número de ganglios centinela a extirpar.

7.5 Análisis histopatológico del ganglio centinela y valor de las micrometástasis

El papel de la evaluación histopatológica del ganglio centinela es motivo de debate en todos los tumores donde se realiza la técnica del ganglio centinela [235]. Actualmente, no existe un protocolo estandarizado de evaluación del ganglio centinela, aunque sí que se consideran dos nuevas categorías de metástasis, además de las macrometástasis: de tamaño $\leq 2\text{mm}$ pero $> 0,2\text{mm}$ denominadas micrometástasis y $< 0,2\text{mm}$ clasificadas como células tumorales aisladas [236]. Estas últimas no muestran evidencia de actividad metastásica como son la proliferación o la reacción estromal, así como permeación linfovascular y se considera que no tienen capacidad de implantación tumoral [43]. Ambas son únicamente detectables gracias a la “ultraestadificación”

mediante múltiples secciones y técnicas de inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa para la detección de citokeratinas.

En nuestro estudio, de los 126 ganglios considerados centinelas, independientemente de ser tecnecio positivo, azul positivo o azul y tecnecio positivo, se hallaron 6 metástasis con técnicas convencionales de hematoxilina-eosina en cuatro pacientes (8%). Ningún otro ganglio no considerado centinela presentó metástasis del total de 1027 ganglios. No se halló ninguna micrometástasis tras aplicar la técnica de inmunohistoquímica con CK-88 (Cytokeratine broad spectrum, clone CK-88). Por lo tanto, se extirparon un total de 1021 ganglios sanos, que representan el 99,4% del total de ganglios, con el consiguiente posible efecto negativo para la inmunidad de la paciente.

La media de afectación ganglionar en los estudios del ganglio centinela en cáncer de cérvix la mayoría iniciales es de un 19,11%, pero hay que tener en cuenta que algunas series tienen un número muy reducido de pacientes mientras que otras introducen estadios localmente avanzados y voluminosos.

Por otro lado, el significado clínico de las micrometástasis para recomendar tratamientos adyuvantes, es un tema altamente controvertido. Recientes avances en inmunohistoquímica y en biología molecular han permitido la identificación de células tumorales aisladas y de micrometástasis, las cuales eran indetectables mediante técnicas convencionales de hematoxilina-eosina. La presencia de acúmulos de células tumorales o de micrometástasis mediante técnicas moleculares de reacción en cadena de la polimerasa o inmunohistoquímica han sido asociados con peor pronóstico en pacientes afectados de cáncer de mama [237] o cáncer gastrointestinal [238,239].

Así pues, en cáncer de cérvix, en el estudio de Van Trappen et al [50] utilizaron la detección de la transcripción reversa de la citokeratina 19 mRNA mediante transcripción reversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), ya utilizado en cáncer de mama

[240] para la detección de micrometástasis. Hallaron micrometástasis en el 50% de las 32 pacientes con cáncer de cérvix inicial mediante una sobreexpresión de la citokeratina 19 en el sistema linfático. Su significado clínico es incierto ya que únicamente una fracción de estas micrometástasis tiene capacidad para formar tumores, pero podrían explicar los casos de recidiva tumoral. En el estudio posterior de Juretzka et al [241] tras analizar retrospectivamente la presencia de micrometástasis mediante inmunohistoquímica (citokeratinas AE1 y AE1/CAM5.2) en pacientes con cáncer de cérvix inicial y ganglios negativos analizados previamente con hematoxilina-eosina, hallaron micrometástasis en el 8,1% de las 49 pacientes. La identificación de estas micrometástasis podría potencialmente ayudar a explicar algunas de las recidivas ganglionares que ocurren en pacientes con ganglios negativos previamente. Igualmente encontraron asociación estadísticamente significativa con factores histopatológicos de mal pronóstico como la presencia de permeación linfovascular, así como una tasa de recurrencias del 50% respecto al 6,7% de las pacientes con ausencia de micrometástasis. Aunque la utilización de técnicas de inmunohistoquímica puede aumentar la tasa de falsos negativos, la mayoría de estudios apuntan hacia la posibilidad de que la presencia de micrometástasis podría identificar a las pacientes con mayor riesgo de recidiva y por tanto, aquellas que se beneficiarían al realizar tratamientos adyuvantes con radioquimioterapia. Por otra parte, la identificación del ganglio centinela para analizar exhaustivamente con técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular únicamente 1 o 2 ganglios centinelas es imprescindible, ya que analizar el total de 20 o 30 ganglios de una linfadenectomía pélvica±aórtica sería muy costoso tanto en tiempo como económicamente.

Por otro lado, pequeñas metástasis localizadas en el margen del seno del ganglio son fácilmente identificables con las técnicas convencionales de hematoxilina-eosina, mientras que acúmulos de células tumorales en la médula del ganglio son difíciles de

detectar con hematoxilina-eosina. Con técnicas de inmunohistoquímica estos dos tipos de células tumorales aisladas son fácilmente distinguibles. Lenz et al [242] estudió retrospectivamente 3106 ganglios linfáticos negativos histológicamente de 132 pacientes con técnicas de inmunohistoquímica, hallando un 14% de micrometástasis en pacientes con cáncer cervical en estadios IA1-IIA. De la misma manera, Wang et al [243] aplicó las técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular para detectar la expresión de la citokeratina 19 en 46 pacientes consecutivas afectas de cáncer cervical inicial a las cuales se les aplicó la técnica del ganglio centinela. Tras analizar 125 ganglios centinelas, halló un 23,9% de metástasis mediante técnicas convencionales de hematoxilina-eosina, un 20% de micrometástasis mediante inmunohistoquímica y un 42,85% mediante transcripción reversa-reacción en cadena de la polimerasa.

No existe por lo tanto suficiente evidencia científica respecto al protocolo de actuación frente al hallazgo de micrometástasis en el ganglio centinela del cáncer de cérvix inicial y por el momento, al igual que algunos autores proponen para el cáncer de mama, donde la técnica del ganglio centinela está validada, debe seguirse con la realización de la linfadenectomía sistemática, además de valorar tratamientos adyuvantes [244].

En nuestro estudio no se realizó la biopsia intraoperatoria del ganglio centinela por hallarse la técnica en fase de validación y obviamente por problemas logísticos. Pero es importante valorar los resultados del examen histopatológicos mediante biopsia por congelación para la aplicación de la biopsia intraoperatoria del ganglio centinela, ya que puede modificar la actitud terapéutica intraoperatoriamente según el resultado. Los estudios que analizan la eficacia para detectar metástasis en los ganglios pélvicos y paraaórticos mediante biopsia por congelación en cáncer de cérvix, demuestran sensibilidades del 92,3% con especificidades del 100% y valores predictivos negativos del

97%-90%.[245,246], aunque otros estudios obtienen tasas de sensibilidad más bajas, del orden del 68%, pero con iguales tasas de especificidad del 100% [247]. No obstante, estos estudios analizan intraoperatoriamente todos los ganglios sospechosos microscópicamente de la linfadenectomía pélvica sistemática y mientras que con la técnica del ganglio centinela únicamente debería analizarse el ganglio centinela. Buist et al [205] realizan el análisis intraoperatorio únicamente del ganglio centinela mediante biopsia por congelación en 25 pacientes con sensibilidad del 94% y especificidad del 100%, valores más altos que por ejemplo para cáncer de mama y que atribuyen a que los cánceres escamosos no producen depósitos aislados de células metastásicas como los adenocarcinomas.

Por otro lado, un estudio reciente de correlación de la impronta citológica del ganglio centinela en cáncer de cérvix con el resultado final tras el análisis con hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica, demuestra su baja sensibilidad (8,3%) para detectar metástasis [180] y concluyen que el análisis mediante biopsia por congelación es probablemente el método más adecuado para realizar la biopsia intraoperatoria del ganglio centinela [248].

7.6 Falsos negativos, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

El valor predictivo positivo o la tasa de exactitud de la técnica del ganglio centinela, es decir, el número de casos en que el estado anatomopatológico del ganglio centinela se correspondió con el estado anatomopatológico de la zona ganglionar pélvica, fue del 100%.

De igual manera, también es importante identificar el porcentaje de pacientes en los cuales fue incorrecta la identificación del ganglio centinela determinando el número de casos de falsos negativos. La tasa de falsos negativos se calculaba dividiendo el número de falsos negativos por el total de casos negativos, pero el método más apropiado fue descubierto por McMasters et al [249] y consiste en dividir el número de falsos negativos por el número de pacientes con ganglios positivos, identificando el porcentaje de pacientes en los cuales fue incorrecta la identificación del ganglio centinela, utilizado también para cáncer de mama [56].

En nuestro estudio no se constató ningún caso de falso negativo al considerar la técnica combinada y por lo tanto el valor predictivo negativo fue del 100%.

O'Boyle et al [200] definen en su estudio como falso negativo aquella paciente en la cual el análisis anátomo-patológico no identifica tumor en el ganglio centinela, pero sí que existen metástasis en otros ganglios.

Idéntica definición realizan Malur et al [203] que encuentran una tasa de falsos negativos del 16,6%, ya que una paciente de las seis con metástasis ganglionares, el ganglio centinela fue negativo al analizarlo histológicamente. Se trataba de una paciente es estadio IB2 y donde únicamente se utilizó la técnica con colorante vital, dos posibles causas de la no localización del verdadero ganglio centinela.

Levenback et al [35] encuentran una tasa de falsos negativos del 12,5% ya que una de las ocho pacientes con afectación ganglionar metastásica no fue positivo histológicamente para metástasis el ganglio centinela. Era una paciente con cuatro ganglios centinelas tecnecio y azul positivos detectados intraoperatoriamente y por linfogammagrafía, en la cual el patólogo halló cuatro ganglios parametriales con afectación metastásica microscópica. Apuntan que quizás no debería considerarse un falso negativo tanto por su dificultad a la hora de ser detectados por su proximidad al cérvix y la consecuencia interferencia radioactiva como por no tener implicación en el pronóstico de las pacientes al ser extirpados igualmente con la pieza quirúrgica.

También Buist et al [205] encuentran una tasa de falsos negativos del 10% por un ganglio parametrial no detectado como centinela en una de las diez pacientes con metástasis ganglionar. En la serie más ampliada de este mismo grupo [177] con 34 pacientes, al no hallar más pacientes con falsos positivos y sí dos más con afectación ganglionar detectada con la técnica del ganglio centinela, la tasa de falsos negativos, descendió a un 8,3%.

Marchiolè et al [208] al aplicar técnicas de inmunohistoquímica en todos los ganglios de las pacientes con ganglios negativos mediante técnicas histopatológicas convencionales, encuentran 3 pacientes con micrometástasis en ganglios no centinelas. Por lo tanto la tasa de falsos negativos que encuentran es del 37,5%, aunque utilizando la técnicas habituales no hubiesen encontrado ningún falso negativo. Algunas hipótesis que podrían explicar estos resultados además de la supraestadificación histopatológica es que en su estudio únicamente utilizan el colorante vital como método de detección y posiblemente la realización del método combinado permita aumentar la tasa de detección del ganglio centinela [250]. Marchiolè et al [208] apuntan también como posible causa que quizás el cáncer de cérvix no es el candidato ideal para la realización de la técnica del

ganglio centinela por los múltiples canales linfáticos por los que se disemina el cáncer, pero creemos que es precisamente por este motivo por el que es el candidato ideal.

El grupo de Di Stefano et al [209] encuentran un falso positivo en su estudio de detección del ganglio centinela mediante únicamente azul de metileno; una paciente de su serie de 50 pacientes tuvo un ganglio centinela negativo y un ganglio no centinela positivo para metástasis localizado en el parametrio que fue extirpado con la pieza quirúrgica de la histerectomía.

Rob et al [182] realizan un estudio comparativo en 183 pacientes con cáncer de cérvix inicial: en 100 pacientes utilizan únicamente el azul como método de detección del ganglio centinela y en 83 pacientes el método combinado. Encuentran un falso negativo en un ganglio presacro en el grupo con azul, lo cual apoya nuestra teoría de que el método combinado permite tanto aumentar la tasa de detección como disminuir los falsos negativos, ya que tanto la linfogammagrafia prequirúrgica como la señal audible intraoperatoria de la sonda polar ayudan a la localización del verdadero ganglio centinela.

Silva et al [38] publican un estudio de 56 pacientes con cáncer de cérvix inicial donde realizan la detección del ganglio centinela únicamente con un radiotrazador. Encuentran una tasa de falsos negativos del 17,6% por hallar metástasis en 3 ganglios no centinela. En dos de estas pacientes, los ganglios metastásicos se hallaban a nivel parametrial en pacientes con afectación parametrial del mismo lado, motivo que podría explicar el bloqueo del radiotrazador a este nivel.

Por último, Wydra et al [210] encuentran 3 falsos negativos en su estudio sobre 100 pacientes. Dos de ellas presentaban tumores bulky con infiltración del istmo uterino y la tercera presentaba afectación masiva ganglionar que no se detectó intraoperatoriamente.

En conclusión, el porcentaje de falsos negativos publicados en cáncer de cérvix inicial varía entre un 3 y un 37,5% y los principales motivos que apuntan son la afectación masiva del ganglio linfático, los ganglios parametriales que posteriormente se extirpan con la pieza quirúrgica, el método de detección utilizado, la experiencia del cirujano y la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica para el análisis histopatológico (tabla XLVIII).

Tabla XLVIII. Descripción de los falsos negativos de la literatura.

Autor/año	Pacientes (n)	Estadios	Pacientes con N1	Pacientes con falsos negativos	Tasa de falsos negativos (%)
Malur, 2001 ²⁰³	50	I-II-IV	6	1	16,6%
Levenback, 2002 ³⁵	39	I-IIA	8	1	12,5%
Buist, 2003 ²⁰⁵	25	IA2-IB1	10	1	10%
Pijpers, 2004 ¹⁷⁷	34	IA2-IB1	12	1	8,3%
Marchiolè, 2004 ²⁰⁸	29	I-IB1	8	3	37,5%
Di Stefano, 2005 ²⁰⁹	50	IA2-IB1	10	1	10%
Rob, 2005 ¹⁸²	183	IA2-IIA	22	1	4.5%
Silva, 2005 ³⁸	56	IA2-IIA	17	3	17,6%
Wydra, 2006 ²¹⁰	100	IB1-IIA	22	3	13,3%

En total en la literatura, sobre 1093 pacientes en las que se realizó la técnica del ganglio centinela, se constataron un total de 205 pacientes con ganglios positivos y un total de 14 pacientes con falsos negativos que corresponde a una tasa de falsos negativos de 6,8%. Hay que tener en cuenta que en esta revisión se incluyeron todos los artículos publicados en la literatura, independientemente de si incluían estadios avanzados de cérvix o tipo “bulky” o si únicamente utilizaba la técnica colorimétrica o bien con radiotrazador o si previamente habían realizado tratamientos con quimiorradioterapia. También hay que destacar que como cualquier técnica, en esta revisión están incluidas las curvas de aprendizaje de todos los grupos que la realizan.

Indudablemente, la técnica del ganglio centinela en cáncer de cérvix, como en cáncer de mama, melanoma y vulva, va a tener una tasa de falsos negativos que obviamente hay que intentar minimizar al máximo. No obstante, hay que establecer el límite aceptable de falsos negativos, es decir, aquellas pacientes en las que el fallo de la técnica va a motivar un infratratamiento y por tanto una recidiva. Nosotros creemos que la tasa de falsos negativos debe ser inferior al 5% para aceptar el método del ganglio centinela como adecuado, ya que una recidiva en cáncer de cérvix tiene un pronóstico infausto, además de la dificultad obvia del tratamiento en las pacientes que ya han recibido radioterapia.

La sensibilidad de la técnica combinada fue del 100% ya que se detectaron todos los ganglios con afectación metastásica, al igual que la especificidad, aunque son determinaciones estadísticas con menor valor en la técnica del ganglio centinela, ya que no se trata de detectar todos los ganglios positivos, sino únicamente el centinela que indicará la posible afectación del resto así como el concepto de diseminación de la enfermedad.

7.7 Supervivencia y período libre de enfermedad.

La afectación metastásica ganglionar es el factor pronóstico independiente más importante en cáncer de cérvix inicial y su presencia está directamente relacionada con la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad. En un estudio del GOG (Gynecologic Oncology Group) sobre 545 pacientes con ganglios linfáticos negativos en estadio Ib, Delgado et al [251] encontraron un 85,6% supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, comparado con un 74,4% en las otras 100 pacientes con metástasis ganglionares pélvicas. Igualmente, La supervivencia a los 5 años disminuye a medida que aumenta en número de ganglios afectados, siendo un 62% para las pacientes con un ganglio afecto, 36% con dos ganglios afectados, 20% con tres o cuatro ganglios metastáticos y ausencia de supervivencia si el número de ganglios con metástasis era igual o superior a cinco [252].

No existen estudios que evalúen la supervivencia y el periodo libre de enfermedad en las pacientes a las que se les realiza la técnica de detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial ya que tampoco no existe ninguna institución que haya validado la técnica para no realizar la linfadenectomía sistemática posterior.

En nuestro estudio, en el cual también realizamos la linfadenectomía sistemática, valoramos la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad según diversos factores. Tras un seguimiento medio de 28,81 meses (rango 2-57) la supervivencia global fue del 94% con una supervivencia media de 53,90 meses (IC 95%:50,78-57,02) mientras que el tiempo libre de enfermedad global fue igualmente del 94% y una media de 52.93 meses (IC 95%:49,18-56,68). Se produjeron 3 recidivas (6%): dos en estadios FIGO IB1 ambas con un tamaño tumoral mayor de 2 centímetros y la tercera en estadio

IIA. Las dos pacientes en estadio clínico IB1 se hallan muertas por enfermedad y únicamente una de ellas presentó un ganglio centinela positivo para metástasis. Si que cabe remarcar que el estadio quirúrgico de ambas pacientes fallecidas fueron IIB y IB2 y por lo tanto una estadificación quirúrgico-patológico claramente superior al estadio clínico con peor pronóstico. La supervivencia global para el estadio IB1 fue del 93,02% con una supervivencia media de 53,54 meses (IC 95%:49,15-57,13) y el tiempo libre de enfermedad fue del 93,35 meses y un tiempo libre de enfermedad medio de 54,81 meses (IC 95%:52,14-57,49). Para el estadio IIA el tiempo libre de enfermedad fue del 66,67% con un tiempo libre de enfermedad medio de 33,28 meses (IC 95%:14,50-52,06), aunque la supervivencia global fue del 100%.

Estos resultados de supervivencia global en cáncer de cérvix inicial están en concordancia con los publicados a nivel mundial en el último Annual Report [89] donde la supervivencia global para los estadios iniciales IA1 en 227 pacientes fue del 95,9% a los 5 años, en 2530 pacientes en estadio IB1 del 88% y en 881 pacientes en estadio IIA del 78% (figura 26). La supervivencia global de los estadios iniciales a los cinco años del total de las 3638 pacientes fue del 83,72%.

Figura 26. Distribución de supervivencia global según estadios FIGO del Annual Report Vol 25th.

Stage	Patients (n)	Mean age (yr)	Overall survival (%) at				
			1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
Ia1	860	44.3	99.8	99.5	99.1	98.7	98.7
Ia2	227	45.5	98.2	97.7	97.2	96.7	95.9
Ib1	2530	48.3	98.7	95.1	92.3	90.4	88.0
Ib2	950	47.4	94.8	87.8	82.6	79.9	78.8
IIa	881	56.5	94.1	85.6	77.6	72.3	68.8
IIb	2375	54.1	93.3	80.7	73.4	68.5	64.7
IIIa	160	60.1	82.8	58.8	52.6	45.3	40.4
IIIb	1949	56.4	81.5	62.2	52.6	47.6	43.3
IVa	245	60.0	56.1	35.6	27.9	24.1	19.5
IVb	189	56.6	45.8	23.9	19.6	17.2	15.0

La tasa de recurrencia es similar a la descrita por la mayoría de autores. Delgado et al [251] encuentra una frecuencia de recidivas del 11% de las 645 pacientes con cáncer de cérvix inicial que fueron tratadas con cirugía radical al igual que el último Annual Report [89], que objetiva una tasa de recurrencia en los estadios iniciales del 10,6%.

La supervivencia global en el grupo en el que el ganglio centinela fue negativo para metástasis al igual que el resto de ganglios ya que no se produjo ningún falso negativo fue del 95,77% con una supervivencia media de 54,77 meses (IC 95%:52,41-57,13). En cambio, el grupo en el que el ganglio centinela fue positivo histológicamente

la supervivencia global fue del 75% con una supervivencia media de 43,93 meses (IC 95%:22,83-65,04). No obstante, la comparación univariante de las dos curvas de supervivencia no mostró diferencias estadísticamente significativas al aplicar el log-rank test, probablemente por tratarse de una muestra excesivamente pequeña para detectar diferencias. El tiempo libre de enfermedad fue del 95,65% con 54,73 meses (IC 95%:52,32-57,15) y del 75% con 43,93 meses respectivamente (IC 95%: 22,83-65,04). Al comparar ambas curvas de tiempo libre de enfermedad, tampoco se hallaron diferencias a pesar que en el grupo del centinela negativo se produjeron el 6,5% de recidivas y en el grupo del centinela positivo el 25%. No hubo diferencias estadísticamente significativas por el número reducido de la muestra, así como por la aplicación de tratamientos con quimioradioterapia posteriores.

Estos resultados también se hallan en concordancia con la supervivencia global para las pacientes con ausencia de afectación ganglionar en estadio inicial del último Annual Report [89] que fue del 92% mientras que en el grupo de ganglios positivos fue del 71,13%.

Numerosos estudios han analizado la presencia de permeación linfovascular con factor pronóstico en el cáncer de cérvix como ya hemos comentado previamente. En nuestro estudio, en el grupo con permeación linfovascular la supervivencia global fue del 88,89% con una supervivencia media de 52,69 meses (IC 95%: 46,46-58,93), mientras que en el grupo en el que no se observó permeación linfovascular, la supervivencia global fue del 96, 88% con una supervivencia media de 54,61 meses (IC 95%: 51,22-58) (figura 12 y tabla 34). Al comparar las dos curvas de supervivencia mediante log-rank test, no se hallaron diferencias significativas, $p=0,4557$. En cambio, el tiempo libre de enfermedad en el grupo de permeación linfovascular fue del 83,33% con

una media de 49,87 meses (IC 95%: 41,99-57,76) mientras que no se observó ninguna recidiva en el grupo de ausencia de permeación linfovascular, con lo cual el tiempo libre de enfermedad global fue del 100%. Al comparar las dos curvas de tiempo libre de enfermedad mediante el log-rank test, se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,05$, tal que las pacientes con células neoplásicas en los vasos sanguíneos o linfáticos de la pieza quirúrgica, el tiempo libre de enfermedad fue menor y presentaron mayor número de recidivas.

Algunos autores han publicado tasas de supervivencia a los 5 años del orden del 50-70% para pacientes con afectación del espacio linfovascular, comparadas con el 90% para las pacientes sin invasión [128]. Baltzer et al [129] refieren una tasa de supervivencia del 31% para pacientes con afectación de los espacios vasculares y un 70% para aquéllas con invasión de los espacios linfáticos. Otros autores no han confirmado el valor pronóstico independiente al realizar un análisis multivariable ajustado para otros factores de riesgo. Así, en la revisión de Creasman y Kohler [130] basada en 25 publicaciones sobre 6500 pacientes con cáncer de cérvix en estadio Ib o II, el análisis multivariable solo encontró valor pronóstico independiente en tres publicaciones (12%) para la presencia de permeación linfovascular. Este parámetro se relaciona con el tamaño tumoral y la tasa de afectación ganglionar pélvica, la cual, es mayor en presencia de invasión de los espacios linfovascuales [131]. Birner et al [253] creen que posiblemente al no existir un marcador específico de invasión linfovascular, numerosos estudios no pueden realmente demostrar su presencia o ausencia y por lo tanto su asociación con un peor pronóstico. Utilizan para ello un marcador basado en inmunohistoquímica que detecta el endotelio linfático y vascular para determinar la invasión linfovascular. Realizan un estudio prospectivo y comparativo en 98 pacientes en

estadios IB1, hallando una fuerte asociación estadística entre afectación linfovascular y disminución de la supervivencia global y aumento del riesgo de recidiva.

La afectación linfática, los márgenes positivos de la pieza quirúrgica, la invasión parametrial y la invasión linfovascular con invasión estromal profunda requieren tratamiento adyuvante radioterápico o radio-quimioterápico para disminuir el número de recidivas a pesar de que ello conlleva un aumento de la morbilidad siempre superior que para cada uno de los procedimientos por separado [254]. En el estudio de Landoni et al [134] la combinación de cirugía más radioterapia por presencia de factores de mal pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix inicial mostró un riesgo relativo de complicaciones de 3,11 versus cirugía sola y de 2,01 al compararlo con radioterapia sola sin diferencias en supervivencia global y tiempo libre de enfermedad. La realización de la técnica del ganglio centinela va a permitir detectar intraoperatoriamente los casos de afectación ganglionar a los cuales en caso de cirugía sería necesario realizar tratamientos adyuvantes. Por lo tanto, realizar únicamente un tratamiento curativo y con menor morbilidad que la suma de los dos será beneficioso para las pacientes.

En nuestra serie precisaron de tratamiento adyuvante de diversas modalidades (radioterapia externa más braquiterapia, radioterapia externa o braquiterapia solas o protocolos de quimioradioterapia) un total de 21 pacientes por diferentes factores de mal pronóstico. Presentaron complicaciones por el tratamiento adyuvante el 14,3% en forma de enteritis rádica grado 2-3 que no precisaron ingreso hospitalario, no constatándose ningún otro tipo de complicación como suboclusiones intestinales, rectorragias, cistitis u otras. Todas las pacientes finalizaron el tratamiento de quimio-radioterapia o radioterapia exclusiva.

La supervivencia global en el grupo al cual se le administró tratamiento adyuvante fue del 90,48% con una supervivencia media de 53,58 meses (IC 95%:

48,60-58,56), mientras que en el grupo al que no se administró tratamiento adyuvante fue del 96,55% con una supervivencia media de 50,11 meses (IC 95%:46,68-53,55). Las tres pacientes a las que se les detectó una recidiva pertenecían al grupo de tratamiento adyuvante con un tiempo libre de enfermedad del 85,71% y un tiempo libre de enfermedad medio de 51,11 meses (IC 95%: 44,48-57,75), mientras que en el grupo al cual no se le administró el tiempo libre de enfermedad fue del 100% ya que no se constató ninguna recidiva. Al aplicar el log-rank test para comparar las dos curvas de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,8555$ y $p=0,1142$, a pesar de que las tres recidivas se hallaron en el grupo de tratamiento adyuvante (14,2%).

La supervivencia global a los 5 años en las pacientes que tras tratamiento quirúrgico radical reciben radioterapia publicadas en la literatura mundial varía entre un 72% y un 90% y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años entre 74% y 83% [255, 256], similares a las de nuestro estudio.

La tasa de recurrencias posterior al tratamiento adyuvante también es similar a los datos publicados en la literatura. En el estudio de Shinohara et al sobre 130 pacientes con cáncer de cérvix en estadios I y II que tras histerectomía radical recibieron radioterapia, la tasa de recidivas fue del 18%. Identifica cinco factores de riesgo para la recurrencia en los cuales administra tratamiento adyuvante: invasión parametrial, metástasis linfática, infiltración venosa, tamaño tumoral e invasión estromal [257]. En cambio, Aoki et al [258] en un estudio sobre 161 pacientes en estadios I-II con ganglios negativos que tras cirugía radical recibieron radioterapia, únicamente encuentran como factor pronóstico independiente en el análisis multivariable la invasión del estroma cervical.

7.8 Comparación de la realización de la técnica del ganglio centinela y tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix inicial según la vía de abordaje laparoscópica o laparotómica.

La histerectomía radical con linfadenectomía pélvica es el procedimiento aceptado para el tratamiento de cáncer de cérvix inicial, tradicionalmente por vía laparotómica o vaginal [251]. Pero la aparición de nuevas tecnologías ha permitido su realización por vía laparoscópica exclusivamente o bien vía laparoscópica-vaginal, consiguiendo disminuir al máximo la morbilidad que ya conlleva el procedimiento por sí mismo. Si al concepto de mínima invasión del ganglio centinela pero con igual radicalidad en los casos de afectación ganglionar, añadimos la vía de abordaje laparoscópica considerada como cirugía mínimamente invasiva, podemos realizar un tratamiento radical con las mismas garantías oncológicas y la menor morbilidad posible. También va a estar indicado este abordaje para realizar la linfadenectomía pélvica en los casos de histerectomía radical vaginal y en las pacientes a las que se les plantee un tratamiento conservador tipo traquelectomía vaginal para examinar el estatus ganglionar [259].

Por el contrario, la realización de la técnica del ganglio centinela vía laparoscópica, va a permitir en los casos de afectación ganglionar determinada intraoperatoriamente por el análisis minucioso del ganglio centinela, el inicio inmediato del tratamiento con quimio-radioterapia, previa realización de una linfadenectomía paraaórtica para acotar los campos de irradiación, ya que la recuperación de la paciente será más rápida.

7.8.1 Comparación de la técnica del ganglio centinela según la vía de abordaje.

En nuestro estudio, en el cual 30 pacientes se abordaron quirúrgicamente vía laparotómica y 20 vía laparoscópica, no se hallaron diferencias en la tasa de detección, ya que en ambos grupos fue del 100% utilizando la técnica combinada. No obstante, por separado la detección con el radiotrazador en el grupo laparotómico fue del 90% ya que se produjeron 3 fallos de drenaje mientras que en el grupo laparoscópico la tasa de detección fue del 100%. Con el azul de isosulfán la tasa de detección fue del 88,46% ya que no se localizó ningún ganglio centinela azul en otras 3 pacientes, mientras que vía laparoscópica no se produjo ningún fallo de drenaje con una tasa de detección del 100%. Al inicio de la técnica la mayoría de las pacientes se abordaban vía laparotómica y por lo tanto la tasa más alta de fallos de drenaje sea debido posiblemente a la curva de aprendizaje.

Tampoco se hallaron diferencias en la tasa de falsos negativos, ya que en ningún grupo hubo ningún caso.

Cabe remarcar que respecto a las características basales de las pacientes de ambos grupos no se hallaron diferencias respecto al número de cirugías abdominales previas y respecto a la distribución de los estadios FIGO aunque sí que en el grupo laparoscópico las pacientes eran discretamente más jóvenes y más delgadas. En este sentido, únicamente señalar que cada vez más la mayoría de autores no contraindican la cirugía por el peso o por cirugías abdominales previas. Ramirez et al [260] en su reciente estudio sobre 20 histerectomías radicales laparoscópicas totales incluyen a una paciente de 112 kg con un índice de masa corporal de $45,2 \text{ kg/m}^2$, sin describir ninguna complicación o conversión a laparotomía.

No existe en la literatura ningún estudio comparativo de la detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial según la vía de abordaje, pero sí que numerosos autores realizan el mapa linfático por esta vía de abordaje, aunque luego realicen la histerectomía radical vía vaginal con o sin asistencia de la vía laparoscópica o bien vía abdominal. En las 20 pacientes con abordaje laparoscópico de nuestro estudio se finalizó la histerectomía radical vía laparoscópica totalmente, excepto en una que se convirtió a laparotomía por motivos técnicos.

Los primeros en realizar la detección del ganglio centinela vía laparoscópica fueron Dargent et al [34] que utilizaron el azul patentado como método de detección en 35 pacientes con cáncer de cérvix inicial, y en función del número de ganglios afectados realizaban diferentes intervenciones: si todos los ganglios pélvicos eran negativos llevaban a cabo una intervención de Schauta o una traquelectomía según el tamaño tumoral y si había uno o dos ganglios afectados realizaban una histerectomía radical laparotómica. Posteriormente, en su serie más ampliada [201] y utilizando únicamente violeta patente en 70 pacientes hallan tasas de detección elevadas del 90%. Kamprath et al [202] todavía no disponían de la sonda detectora de rayos gamma laparoscópica para realizar la técnica del ganglio centinela vía laparoscópica con la combinación de ambos métodos y extracorpóreamente con la sonda polar laparotómica realizaban la detección del mismo, con buenas tasas de detección del 89% únicamente con tecnecio. También finalizaban la intervención realizando una traquelectomía o bien una histerectomía radical vaginal asistida por laparoscopia. Este mismo grupo alemán [203] publican posteriormente la detección laparoscópica intracorpórea con la sonda polar laparoscópica. En todas sus pacientes inician la intervención por esta vía para realizar el mapa linfático y finalizan mediante histerectomía radical vaginal o abdominal o bien exenteración, ya que introducen en su estudio a 2 pacientes en estadio IV. Plante et al

[176] aportan un número de casos muy elevado (70 pacientes) en el que el mapa linfático se realiza vía laparoscópica sin incidencias mediante la técnica combinada y con una tasa de detección del 93%, aunque también finalizan la intervención vía vaginal o bien laparotómica. Posteriormente, numerosos autores han aportado su experiencia en la realización del mapa linfático vía laparoscópica con técnica combinada demostrando que es una técnica factible y segura con tasas de detección idénticas a las obtenidas en la vía laparotómica en estudios previos e incluso mejores, del orden del 91,7%. [41] o hasta del 100% [205].

Barranguer et al [261] aportan su experiencia en la realización de la detección del ganglio centinela con método combinado vía laparoscópica en trece pacientes, con una tasa de detección del 92,3% incluyendo como novedad dos pacientes que previamente habían realizado tratamiento con quimiorradioterapia. En otro estudio posterior, comparan la tasa de detección entre 11 pacientes que habían recibido quimiorradioterapia y 15 a las que no se le había administrado el tratamiento adyuvante, no hallando diferencias significativas en la tasa de detección que describen del 100% y del 93,3% respectivamente. A pesar del número pequeño de la muestra, demuestran la factibilidad de realización de la técnica del ganglio centinela vía laparoscópica en pacientes que previamente han recibido quimiorradioterapia. Finalizan la intervención vía laparoscópica-vaginal o mediante la intervención de Schauta-Amrëich o bien realizando una traquelectomía [180].

Numerosos autores [177,178,182,206,208,] han publicado sus resultados sobre detección del ganglio centinela vía laparoscópica en series pequeñas pero con resultados excelentes respecto a las tasas de detección aunque con abordaje final laparotómico o vaginal. No obstante, Angioli et al [211] publican recientemente una serie de 37 pacientes en estadio Ib1 en los que realizan la técnica del ganglio centinela únicamente

con radiotrazador y hallan una tasa de detección del 70% que atribuyen a la dificultad de localización del ganglio centinela cuando se halla a nivel parametrial, a la curva de aprendizaje y a un límite excesivamente restrictivo en el número de cuentas por segundo de la sonda detectora de rayos gamma. “A priori” los motivos que alude para la tasa de detección tan baja no tienen que ver con la vía de abordaje y probablemente vía laparotómica hallarían los mismos problemas.

A pesar de este último artículo y el de Malur et al [203] que incluía estadios IV de cáncer cervical, el resto de publicaciones sobre ganglio centinela en cáncer de cérvix vía laparoscópica obtiene tasas de detección muy superiores al 85%, probablemente por la utilización del laparoscopio que permite acceder mejor a la zona ganglionar pélvica además de magnificar la imagen debido a la óptica. En total existen 16 publicaciones sobre la realización del ganglio centinela vía laparoscópica con 503 pacientes y una tasa de detección media del 91,8%, totalmente equiparable a la vía laparotómica (tabla XLIX).

Tabla XLIX. Descripción de los estudios con realización de la técnica del ganglio centinela vía laparoscópica.

Autor/año	Pacientes (n)	Estadios	Método	Tasa de detección	Cirugía
Dargent, 2000 ³⁴	35	IA2-IB2	Azul	86%	Centinela - : Traquelectomía o Schauta Centinela +: Histerectomía radical laparotómica
Kamprant, 2000 ²⁰²	18	I-II	Tc ⁹⁹	89%	Traquelectomía o histerectomía radical vaginal-laparoscópica
Malur, 2001 ²⁰³	50	I-II-IV	Azul/Tc ⁹⁹	78%	Histerectomía radical abdominal o vaginal Exenteración
Plante, 2003 ¹⁷⁶	70	I-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	87%	Histerectomía radical vaginal o abdominal
Lambudie, 2003 ⁴¹	12	IA2-IB2	Azul/Tc ⁹⁹	91,7%	Histerectomía radical laparotómica
Buist, 2003 ²⁰⁵	25	IA2-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	100%	Histerectomía radical laparotómica
Dargent, 2003 ²⁰¹	70	IA1-IIB	Azul/Tc ⁹⁹	90%	NA
Barranger, 2003 ¹⁸⁰	13	IA2-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	92,3%	Schauta o histerectomía radical vaginal-laparoscópica
Torné, 2003 ¹⁷⁸	18	IA2-IB1	Azul/Tc ⁹⁹	94%	Histerectomía radical vaginal-laparoscópica
Barranger, 2004 ²¹⁴	26	IA2-II	Azul/Tc ⁹⁹	96,2%	Schauta o histerectomía radical vaginal-laparoscópica o traquelectomía.

Tabla XLIX. Descripción de los estudios con realización de la técnica del ganglio centinela vía laparoscópica (continuación).

Autor/año	Pacientes (n)	Estadios	Método	Tasa de detección	Cirugía
Holub, 2004 ²⁰⁶	7	I-II	Azul	100%	Histerectomía radical vaginal
Pijpers, 2004 ¹⁷⁷	34	IA2-IIA	Azul/Tc ⁹⁹	100%	NA
Marchiolè, 2004 ²⁰⁸	29	I-IB1	Azul	100%	Schauta o traquelectomía
Angioli, 2005 ²¹¹	37	IA2-IB1	Tc ⁹⁹	70%	Histerectomía radical abdominal
Rob, 2005 ¹⁸²	39	IA2-IB1	Azul (18 pacientes Azul/Tc ⁹⁹)	95,2%	Histerectomía radical abdominal
Díaz-Feijoo, 2006	20	Ia2-Ib1-IIa	Azul/Tc ⁹⁹	100%	Histerectomía radical laparoscópica total
TOTAL	503	-	-	91,8%	-

NA: datos no evaluables.

Respecto a la media de los ganglios centinelas detectados según la vía de abordaje no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni en el número de ganglios de la linfogammagrafía prequirúrgica, ni los detectados intraoperatoriamente por ser tecnecio positivo o azul positivo. La localización del ganglio centinela más frecuente fue en la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha en ambas vías de abordaje.

La media de ganglios centinelas totales en el grupo laparotómico fue de 2,5 (rango 1-4), no hallándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,874$) al compararlo con la media de 2,55 ganglios (rango 1-4) obtenidos vía laparoscópica.

Por no estar validada la técnica del ganglio centinela en cáncer de cérvix tras localizar el ganglio centinela igualmente se realizó en el 100% de las pacientes la linfadenectomía pélvica bilateral sistemática como parte del tratamiento estándar y en los casos con ganglios pélvicos macroscópicamente sospechosos por estar aumentados de tamaño o según criterio del cirujano una linfadenectomía paraaórtica. El número de ganglios obtenidos en total en el abordaje laparotómico fue de 21,6 (rango 5-34) mientras que en el laparoscópico fue de 18,95 (rango 8-28), no hallándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,19$). No obstante, hay que remarcar que se realizó la linfadenectomía paraaórtica en el 63,3% de las pacientes del grupo laparotómico y únicamente en 2 pacientes del grupo laparoscópico

El número de ganglios obtenidos vía laparoscópica es similar a los publicados en la literatura para cáncer de cérvix. Desde la primera descripción de la técnica de la histerectomía radical laparoscópica-vaginal en 1992, donde Nehzat et al [157] obtuvieron 14 ganglios pélvicos, el resto de grupo que han publicado sus resultados han descrito valores similares y rangos que varían entre 13 y 25 ganglios [146,147,155,156, 262].

Las cuatro pacientes con ganglios positivos se habían abordado vía laparotómica, mientras que en el grupo laparoscópico ninguno tuvo ganglios positivos histológicamente, pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,235$).

7.8.2 Comparación de los datos quirúrgicos de la histerectomía radical según la vía de abordaje.

Como ya hemos comentado anteriormente, la histerectomía radical tipo II o III se realizó totalmente vía laparoscópica excepto en una caso de conversión a laparotomía por motivos técnicos. Finalizamos la intervención por la misma vía de abordaje por diferentes motivos: respecto a la vía vaginal se evita cambiar el campo quirúrgico, se realiza toda la intervención bajo visión laparoscópica magnificada, especialmente la disección ureteral y también se evita realizar la incisión de perineal de Schuchard que añade morbilidad al procedimiento quirúrgico [146] y que debe realizarse en numerosos casos de nuliparidad con vaginas estrechas [155,145].

Con respecto a la vía laparotómica se consigue menor morbilidad quirúrgica en términos de sangrado quirúrgico, estancia hospitalaria, incorporación precoz a la vida laboral con aumento en definitiva de la calidad de vida como en cualquier procedimiento laparoscópico [263] y probablemente un mejor campo quirúrgico por la magnificación de la imagen. Obviamente estas ventajas únicamente se consiguen con la laparoscopia en manos de cirujanos ginecológicos que dominen ambas técnicas. Estos procedimientos deben efectuarse en hospitales con equipos de ginecólogos oncológicos que previamente posean una amplia experiencia en cirugía oncológica abdominal que

permitirá asimismo un aprendizaje más rápido, reglado y sistemático de las técnicas laparoscópicas avanzadas. La curva de aprendizaje en la cirugía endoscópica es bastante más rápida pues el cirujano aprovecha los conocimientos en cirugía oncológica para aplicarlos en este campo. Sin embargo, cabe remarcar que el tiempo quirúrgico es mayor, aumentado en parte en nuestra serie por la determinación del ganglio centinela [154].

Se realizó una traquelectomía radical laparoscópica total en una de las 20 pacientes del abordaje laparoscópico, ya que se trataba de una paciente a la cual 6 años antes se le había realizado una histerectomía radical subtotal por miomas [264]. La incidencia de cáncer de cérvix en muñón restante oscila según las series entre un 1-3% y supone el argumento más firme para no realizar histerectomías subtotales, así como la dificultad posterior en su tratamiento. El tratamiento clásico del cáncer de muñón cervical en estadios iniciales ha consistido de forma tradicional en radioterapia o bien en cirugía mediante laparotomía con preferencia por la radioterapia por la menor morbilidad postratamiento [265,266].

El avance en las técnicas quirúrgicas especialmente en la cirugía laparoscópica así como en el cuidado postoperatorio, ha permitido desarrollar técnicas quirúrgicas que permiten disminuir la agresión quirúrgica de los tratamientos convencionales sin perjudicar el grado de radicalidad oncológica requerido ni la supervivencia. La técnica quirúrgica de la parametrectomía radical laparoscópica es similar a la desarrollada para el tratamiento del cáncer de cérvix inicial por laparoscopia [262] y técnicamente factible.

La realización de la detección del ganglio centinela en ausencia de cuerpo uterino también es técnicamente factible. Esta paciente forma parte la primera publicación [264] de la técnica de parametrectomía totalmente realizada por vía laparoscópica con detección intraoperatoria del ganglio centinela dentro del marco de la

cirugía mínimamente invasiva. Previamente está descrita la traquelectomía vía laparoscópica-vaginal con pocos casos para el tratamiento de cáncer vaginal, recidiva de cáncer endometrial o carcinoma de muñón cervical [267,268,269].

7.8.2.1 Tiempo quirúrgico

No existe ningún estudio prospectivo y randomizado que compare la histerectomía radical laparotómica versus la laparoscópica en términos de morbilidad y tampoco de supervivencia a corto o largo plazo, a pesar de que todos los datos apuntan a la menor morbilidad de la vía laparoscópica con iguales tasas radicalidad y posteriormente de supervivencia a corto y medio plazo.

El tiempo quirúrgico fue mayor en el grupo laparoscópico en aproximadamente 32 minutos, ya que el tiempo medio operatorio en el abordaje laparotómico fue de 240 minutos con una mediana de 232 (rango 190-300), mientras que en la vía laparoscópica fue de 272,5 minutos con una mediana de 270 (rango 220-330). Obviamente se hallaron diferencias estadísticamente significativas. No obstante sin duda el tiempo operatorio de la vía laparoscópica ha ido disminuyendo progresivamente con la experiencia y tras superar la curva de aprendizaje. Dicha curva de aprendizaje se ha minimizado por los conocimientos en cirugía laparoscópica no avanzada y en cirugía oncológica abdominal y laparoscópica. Además, el abordaje laparoscópico debido a su mayor complejidad técnica lleva implícito una serie de pasos que aumentan el tiempo global de la intervención como son la extracción de los ganglios en bolsa y la colocación del manipulador uterino y demás utillaje laparoscópico.

Respecto a los resultados del tiempo quirúrgico del procedimiento realizado vía laparoscópica descritos en la literatura, la mayoría describen valores de tiempo quirúrgico superiores.

Abu-Rustum et al [270] describen un tiempo operatorio medio de 371 min en un estudio retrospectivo de 19 histerectomías radicales laparoscópicas totales donde únicamente realizan linfadenectomía pélvica sin detección del ganglio centinela ni linfadenectomía aórtica. Obviamente al compararlo con una cohorte histórica de histerectomía radical abdominal el tiempo operatorio resultó mayor.

Sedlacek et al [271] describen una serie de 14 pacientes en las que se practica una histerectomía radical laparoscópica total utilizando un tiempo operatorio medio de 420 min al igual que Canis et al [272] que en su serie de 15 pacientes donde completan el procedimiento vía vaginal utilizan un tiempo medio de 306 min. También finalizan el acto quirúrgico vía vaginal Kim et al [273] y Hsieh et al [146] que en sus series de 18 y 10 pacientes obtienen tiempos quirúrgicos medios de 365 y 298 respectivamente. También existen estudios que describen valores inferiores de tiempo operatorio. Pomel et al [274] describen una serie de 50 pacientes con un tiempo operatorio de 258 min y Spirtos et al [156] en un estudio multicéntrico que incluyó 78 pacientes, describen un tiempo operatorio de 205 min. Al ser series con mayor número de pacientes, probablemente la curva de aprendizaje haya sido superada y equiparan prácticamente los tiempos laparoscópicos a los laparotómicos como surgieron Pomel et al, que en su último año del estudio obtienen una media de tiempo operatorio de 135 min.

Pero el tiempo quirúrgico medio más bajo es el descrito por Lin et al [275] que en su serie de 10 pacientes utiliza un tiempo quirúrgico medio de 159 min. aunque siempre realiza histerectomías radicales tipo II y finaliza el procedimiento vía vaginal. Únicamente remarcar que estos estudios no realizan la detección del ganglio centinela

que puede incrementar el tiempo operatorio y que la mayoría de la hysterectomías radicales laparoscópicas de nuestro estudio fue tipo III.

7.8.2.2 Sangrado intraoperatorio.

El sangrado quirúrgico medio en el grupo laparotómico fue de 623 ml (SD±234,02; rango 300-1100) y en el grupo laparoscópico de 400 ml (SD±205,19; rango 100-800), hallándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) a favor del grupo laparoscópico en 223 ml.

La pérdida sanguínea intraoperatoria del grupo laparoscópico se halla en concordancia con los valores publicados en la literatura. El rango de pérdida hemática en la literatura va de 205 ml a 619ml [146,156,269,270,271,273 274,275].

Únicamente hubo que realizar una transfusión sanguínea por sintomatología anémica en una paciente con hemoglobina de 8 gr/dl del grupo laparoscópico, mientras que se transfudieron 5 pacientes del grupo laparotómico.

El número de transfusiones de nuestro estudio en el grupo laparoscópico fue realmente bajo del 5% mientras que en el grupo laparotómico fue del 16,6%. Históricamente un 40-80% de pacientes que se sometían a hysterectomía radical por vía abdominal recibían transfusión sanguínea [276,277], así como un 5,8-58% cuando se realizaba vía vaginal asistida por laparoscopia.[278,279]. Las series más largas de hysterectomía radical laparoscópica describen tasas de transfusión más bajas que las series más cortas, probablemente en relación con la curva de aprendizaje. Así, Spirtos et al [156] describen una tasa de transfusión de un 1,3% y Pomel et al del 2% mientras que Ramirez et al [260] en una serie más corta de 20 pacientes halla una tasa de transfusión del 5%.

La pérdida sanguínea intraoperatoria se minimiza por la magnificación laparoscópica de los pequeños vasos que proporcionan los actuales sistemas ópticos que permiten su cuidadosa coagulación dentro de un mejor campo operatorio. También los avances tecnológicos en el instrumental laparoscópico han permitido disminuir la pérdida sanguínea. En los primeros casos [262] utilizábamos los sistemas endoscópicos de endo-GIA stapler (ATW35, TSB45 Endo-Path, Ethicon Endo-Surgery, Inc) que permitían una excelente hemostasia durante la sección de los ligamentos úterosacros, cardinales y del tejido paracervical. Posteriormente incorporamos el bisturí armónico o Ultracision® (Ultracision Harmonic Scalpel, Ethicon Endo-Surgery, Inc., Cincinnati, OH) que mejoraba la hemostasia mediante un sistema de ultrasonidos con la ventaja de no dejar cuerpos extraños como las grapas en la pelvis y la disminución del requerimiento de trócares de 12mm. Actualmente utilizamos el sistema de sellador de vasos (Ligasure Five LS 1500, Autosuture) que coagula y secciona el tejido en el mismo gesto quirúrgico. Se consigue una hemostasia más segura en vasos de hasta 7 mm de diámetro mediante un sistema que consiste en la fusión de la elastina y el colágeno sin llegar a quemar el tejido y sin dispersión de la energía eléctrica por la utilización de menor voltaje del que utilizaría una pinza bipolar, además de poder ser utilizado igualmente para la disección de los tejidos. El humo generado es menor que cuando se utiliza energía monopolar o bipolar y las molestias que origina pueden equipararse a las producidas por el vapor de agua que desprende la coagulación por ultrasonidos [145].

7.8.2.3 Complicaciones quirúrgicas intraoperatorias y postquirúrgicas inmediatas.

Presentaron complicaciones intraoperatorias 2 pacientes del grupo laparotómico (6,6%) en forma de coagulopatía intravascular diseminada que motivó la defunción de la paciente y una sección de uréter. Únicamente 2 pacientes del grupo laparoscópico (10%) presentaron complicaciones en forma de fallos del equipo técnico que en una de las pacientes motivó la conversión a laparotomía.

El número de complicaciones intraoperatorias del grupo laparoscópico es similar al descrito en la literatura. Spirtos et al [156] en la serie más larga publicada de histerectomía radical laparoscópica con 78 pacientes, describe 5 casos de conversión a laparotomía, 3 cistotomías y un transfusión sanguínea intraoperatoria. Abu-Rustum et al [270] describe 2 conversiones a laparotomía para control del sangrado parametrial en una de ellas y para reparación de la cistotomía en otra. Ramirez et al [260] no describe ninguna conversión a laparotomía en su serie de 20 pacientes pero sí una transfusión intraoperatoria y una cistotomía que se reparó laparoscópicamente. Pomel et al [274] describen una cistotomía reparada intraoperatoriamente vía laparoscópica, una incarceration intestinal a través de una laparotomía previa, reparada a través del trócar medial aumentando tres centímetros la incisión y realizando una resección intestinal y una transfusión sanguínea

En general, en nuestra serie las complicaciones más graves se hallaron en el grupo laparotómico, lo cual es significativo teniendo en cuenta que ambos grupos eran homogéneos en las características basales excepto en la edad y el índice de masa corporal.

Las complicaciones postoperatorias inmediatas consideradas como aquellas que acontecieron los primeros 42 días en el grupo laparotómico estuvieron presentes en el 13,3% de las pacientes: 1 cistitis, 1 seroma concomitante con cistitis, 1 hematoma de pared y 1 absceso de pared. No hubo constancia de ninguna complicación postoperatoria inmediata en el grupo laparoscópico. Todas estas complicaciones tuvieron que ver con la cicatriz operatoria que en todos los casos se trató de una laparotomía media supra e infraumbilical. Precisamente la minimización de la incisión quirúrgica y de sus complicaciones forma parte de una de las ventajas de la laparoscopia.

Ninguna de las pacientes del grupo laparoscópico reingresó por complicaciones inmediatas.

7.8.2.4 Estancia hospitalaria.

La estancia hospitalaria media del grupo laparotómico fue de 10,7 días con una mediana de 9 (SD±5,2; rango 6-36) mientras que en el grupo laparoscópico fue de 4,95 días con una mediana de 4 (SD±2,7; rango 2-15), observándose diferencias estadísticamente significativa con un $p < 0.001$ a favor del grupo laparoscópico en casi cinco días.

La disminución de la estancia hospitalaria es una de las ventajas clásicas del abordaje laparoscópico derivado la cirugía con un acceso menos invasivo que permite una rápida recuperación de la paciente. Probablemente el menor sangrado intraoperatorio, como hemos demostrado, la recuperación más precoz del peristaltismo intestinal por su menor manipulación, la deambulación más precoz y el menor trauma quirúrgico permiten una mejor recuperación de la paciente que se manifiesta en el alta hospitalaria precoz y la

incorporación más precoz a la vida activa. Todo ello repercute favorablemente en forma de menor gasto económico hospitalario y social como demuestran la mayoría de estudios que comparan el coste económico de la vía laparoscópica y laparotómica [280].

Las estancias hospitalarias medias del procedimiento laparoscópico descritas en la literatura varían entre 2 y 12 días [146,156,269,270,271,273 274,275] que comparada con la de nuestro grupo son algo superiores. Estas diferencias son debidas a que algunos grupos como Pomel et al [274] con estancias hospitalarias medias de 7,5 días, lo atribuyen a que en sus primeros casos daban el alta hospitalaria tras un periodo de observación equivalente al del grupo de laparotomía y actualmente cuando retiran el catéter vesical. Posiblemente sea difícil comparar estancias hospitalarias de diversos centros ya que dependen del funcionamiento hospitalario así como de la cultura de la estancia hospitalaria de cada país.

7.4.2.5 Complicaciones postoperatorias tardías.

Las complicaciones quirúrgicas tardías fueron consideradas como aquellas que acontecieron pasados 42 días de la intervención quirúrgica. Únicamente se constató en una paciente del grupo laparotómico (3,3%) en forma de incontinencia urinaria de esfuerzo que se solucionó mediante intervención quirúrgica para la colocación de una malla tipo TVT®. En el grupo laparoscópico presentaron complicaciones quirúrgicas tardías el 25% de las pacientes: 1 incontinencia urinaria de esfuerzo que se solucionó con la colocación de una TVT®, 1 atonía vesical que se solucionó a los 6 meses tras rehabilitación del suelo pélvico y 3 dehiscencias de la sutura vaginal en dos casos con herniación de las asas intestinales. Todas ellas ocurrieron entre los 3 y 6 meses

postquirúrgicos y siempre tras la primera relación sexual postquirúrgica, pudiéndose suturar el defecto vía vaginal sin necesidad de laparotomía o laparoscopia y sin más complicaciones.

Los únicos artículos que también describen la dehiscencia de la cúpula vaginal como complicación tardía con los grupos de Pomel et al [274] y Ramirez et al [260]. Los primeros describen en su serie de 50 casos, un único caso de evisceración intestinal a través de la cúpula vaginal tras dos meses de la cirugía que precisó de reintervención sin otras complicaciones. Remarcan especialmente que se trataba de una paciente en tratamiento con coritioesteroides por una dermatomiosistis lo cual podría explicar el defecto en la cicatrización. Ramirez et al [260] describen una paciente con deshiscencia vaginal y evisceración intestinal a los 55 días de la cirugía que también había consistido en una histerectomía radical laparoscópica total y por lo tanto con sutura de la vagina vía laparoscópica. Al igual que nosotros, el defecto de la cúpula vaginal pudo ser suturado vía vaginal sin ninguna complicación y con alta de la paciente tras dos días de ingreso hospitalario. En nuestros casos, todas las pacientes que presentaron esta complicación eran menores de 45 años y la deshiscencia tuvo lugar tras una relación sexual, posible explicación para la rotura de la cúpula vaginal. No obstante, en el grupo laparotómico no hubo ninguna deshiscencia y la sutura de la vagina se realizó de igual manera.

Las complicaciones urológicas funcionales de la histerectomía radical están directamente ligadas al grado de radicalidad del procedimiento, independientemente de la vía de abordaje quirúrgica elegida y se observan hasta en un 15-20% de las exéresis distales y en un 3% de las proximales [281,282]. En este sentido, cabe decir que a la mayoría de las pacientes del grupo laparotómico se les practicó una histerectomía radical proximal mientras que por el contrario las del grupo laparoscópico fueron distales.

Por ello, en todas las pacientes del grupo laparoscópico se colocó un drenaje suprapúbico para la determinación de los residuos postmiccionales durante el curso postoperatorio que permitió darles el alta hospitalaria precoz. Además, el catéter suprapúbico permitió reducir el porcentaje de disfunciones vesicales con una escasa morbilidad para la paciente como realizan numerosos autores [156,157,260].

Recientemente y de forma escalonada se describe en la literatura metástasis en los trayectos de los trócares de punción o en forma de carcinomatosis peritoneal, aunque cabe remarcar que la mayoría de los casos acontecen en tipos histológicos de adenocarcinomas y en estadios localmente avanzados con ganglios positivos [149,150]. En nuestra serie de laparoscopia no se ha constatado ninguna metástasis en los trócares de punción, si bien se tomaron precauciones para disminuir potenciales riesgos como fueron la extracción de los ganglios en bloque mediante bolsas cerradas y la irrigación de los orificios de los trócares antes del cierre de los mismos, tal y como realizan la mayoría de autores [147,205,260].

Tampoco hubo ningún caso de hernia en el orificio del trocar de laparoscopia. Se trata de una complicación que acontece en menos del 1% de los casos y que es necesario tomar medidas para evitarla ya que puede acabar necesitando una laparotomía o incluso una resección intestinal. En todas nuestras pacientes, cerramos los trócares de más de 10 mm bajo visión laparoscópica además de intentar utilizar el menor número de trócares posibles, que habitualmente es de 4.

Únicamente Pomel et al [274] describen un caso de hernia intestinal a través del trocar que se reoperó con anestesia local al quinto día posoperatorio, sin más complicaciones.

Ambos grupos también resultaron homogéneos al compararlos respecto al resultado histológico de la pieza quirúrgica, el estadio quirúrgico definitivo, la presencia de permeación linfovascular y la afectación ganglilar.

Recibieron tratamiento adyuvante 16 pacientes (53,3%) del grupo laparotómico y 5 pacientes del grupo laparoscópico (25%). El tratamiento adyuvante fue en forma de quimiorradioterapia en 7 pacientes del grupo laparotómico y en 1 paciente del grupo laparoscópico. Únicamente presentaron enteritis rádica tipo 2-3, 3 pacientes del grupo laparotómico (10%) y ninguna paciente del grupo laparoscópico. Esta observación va en concordancia con la hipótesis de que la cirugía laparoscópica produce menor número de adherencias y por lo tanto, menos complicaciones a la hora de aplicar tratamientos con radioterapia [283].

7.8.3 Comparación de la supervivencia y tiempo libre de enfermedad según la vía de abordaje.

El último y más importante test para que esta nueva técnica como cualquier procedimiento oncológico sea factible y adecuada es demostrar además de que las tasas de morbilidad son equiparables, que las tasas de supervivencia y tiempo libre de enfermedad a corto y largo plazo sean comparables en ambas vías de abordaje. Debido a bajo número de pacientes incluidos en la mayoría de estudios sobre histerectomía radical laparoscópica y al bajo número de recidivas y de muertes por enfermedad es difícil relacionar ambos eventos. Para ello sería necesario un estudio prospectivo y randomizado que incluyese 1400 pacientes, pero debido a la baja incidencia del cáncer de cérvix, es difícil realizarlo [283].

El tiempo de seguimiento medio en el grupo laparotómico fue de 34,6 meses (SD±16,6; rango 5-57) y el grupo laparoscópico de 23,3 meses (SD±17,5; rango 2-52). La supervivencia global para la vía de abordaje laparotómica fue del 90% con una supervivencia media de 52,61 meses (IC 95%: 47,81-57,41) y del 100% para la vía laparoscópica ya que ninguna paciente falleció durante el seguimiento.

El log-rank test no mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la curvas de supervivencia global en función de la vía de abordaje, $p=0,2807$.

El tiempo libre de enfermedad para el grupo laparotómico fue del 90% con un tiempo libre de enfermedad medio de 52,75 meses (IC 95%: 48,15-57,34). En el grupo laparoscópico no se pudo calcular el tiempo libre de enfermedad por no haber ninguna paciente con recidiva. Al comparar las dos curvas de tiempo libre de enfermedad mediante log-rank test no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,3116$.

La tasa de supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad en ambos grupos son similares a los publicados en la literatura como ya hemos explicado en el grupo total [251].

Si nos centramos en el grupo de abordaje laparoscópico, el estudio de Spirtos et al [156] tras 66 meses de seguimiento medio, describen en su serie de 78 pacientes con cáncer de cérvix inicial una supervivencia global del 92% y una tasa de recidivas del 11%. Pomel et al [274] tras 44 meses de seguimiento, describe una supervivencia global del 96,8% y una tasa de recidiva en 50 pacientes con cáncer de cérvix inicial tratados vía laparoscópica del 6%.

Respecto a la histerectomía radical laparoscópica se trata de un procedimiento factible y seguro que puede llevarse a cabo en la mayoría de pacientes con cáncer de cérvix inicial con tasa de morbilidad menores que la vía laparotómica como hemos demostrado y con tasas de supervivencia y tiempo libre de enfermedad equiparable a corto-medio plazo a la vía laparotómica.

Y respecto a la técnica del ganglio centinela, no existe duda de que el mapa linfático del ganglio centinela puede realizarse igualmente vía laparoscópica, utilizando el utillaje necesario como es la sonda polar laparoscópica. Las ventajas de su realización son obvias: menos pérdida sanguínea ya que el abordaje laparoscópico, gracias a la magnificación de la imagen, es más cuidadoso y permite la identificación de pequeños vasos tanto sanguíneos como linfáticos, incluso estos últimos teñidos de azul; menor trauma quirúrgico y consecuentemente menor estancia hospitalaria; y sobretodo, la ventaja más importante para la paciente, como ya hemos comentado anteriormente, es el inicio sin demora del tratamiento radio-quimioterapia en caso de ser necesario por afectación ganglionar [41,176,205]. Otra ventaja importante es que la administración posterior de radioterapia en pacientes con abordaje laparoscópico produce menos efectos secundarios en forma de enteritis por el menor número de adherencias peritoneales producidas por el abordaje laparoscópico respecto al laparotómico[147,283].

El abordaje ideal de una paciente con cáncer de cérvix en estadio inicial debería ser vía laparoscópica con determinación intraoperatoria del ganglio centinela para reunir en el mismo procedimiento todas las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva pero con la misma radicalidad y tasas de supervivencia inherentes a cualquier proceso oncológico.

7.9 Revisión de la literatura mundial y validación de la técnica.

En resumen podemos definir cuatro razones básicas para utilizar la técnica del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial:

1.- La realización de una linfadenectomía sistemática aumenta la morbilidad y únicamente es beneficiosa en los casos de afectación ganglionar [159]. El cáncer de cérvix inicial, es un buen candidato para la realización de la técnica del ganglio centinela, ya que aproximadamente el 80% se beneficiarían de la conservación de los ganglios linfáticos no afectados con su posible efecto beneficioso a nivel inmune contra el cáncer, además de evitar la morbilidad derivada del procedimiento.

2.- El cérvix al tratarse de un órgano de localización media y por lo tanto, con drenaje linfático bilateral, la realización de la técnica del ganglio centinela, permite localizar el drenaje del tumor y evitar en algunos casos la disección bilateral pélvica, así como localizar las diseminaciones linfáticas extrapélvicas (“skip metástasis aórticas”).

3.-La tasa de recurrencias loco-regionales en pacientes con cáncer de cérvix inicial y con ganglios linfáticos negativos es alta, del 3.5%, evaluada en 190 pacientes tras la realización de una linfadenectomía sistemática [190]. El análisis exhaustivo a nivel histopatológico del ganglio centinela con técnicas moleculares de ultraestadificación puede ayudar a determinar marcadores biológicos que nos ayuden a seleccionar aquellas pacientes con ganglios negativos pero con presencia de dichos marcadores biológicos de mal pronóstico y quizás valorar la administración de tratamientos adyuvantes [284].

4.- Si el ganglio centinela es positivo, no cabe duda que la orientación terapéutica de la paciente cambia radicalmente, y sería tributaria de tratamientos con quimio-radioterapia, que por una parte han demostrado mayor control loco-regional de la

enfermedad, así como una disminución de la morbilidad derivada de la aplicación de dos tratamientos.

No obstante, hasta esperar los resultados de estos estudios prospectivos y multicéntricos para validar la técnica, es posible seleccionar los resultados publicados en la literatura mundial para valorar la detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix. Sería posible obtener el número suficiente de pacientes para validar la técnica y definir sus indicaciones así como limitaciones. Así lo han realizado en otras especialidades como en cáncer de cabeza y cuello [24], donde tras analizar recientemente en la Segunda Conferencia Internacional de ganglio centinela en cáncer de cabeza y cuello, los resultados de 20 centros y un total de 379 pacientes, obtuvieron una tasa de detección del 97% y una tasa de falsos negativos de 4%. Se estimó que el número de pacientes necesario para conseguir una significación estadística $<0,05$ con intervalo de confianza del 90% era de 160 pacientes, teniendo en cuenta la tasa de falsos negativos y la tasa de exactitud.

En cáncer de mama, tumor con mayor prevalencia e incidencia que el cáncer de cérvix uterino, tuvieron los mismos problemas a la hora de diseñar estudios comparativos prospectivos y randomizados entre pacientes con cirugía única del ganglio centinela versus aquellos en los que se realizaba la linfadenctomía. Para validar la técnica a nivel estadístico el número de sujetos a estudio para detectar diferencias mínimas con un intervalo de confianza adecuado era enorme y no estaban seguros de que variable escoger para realizar la valoración, si las recurrencias ganglionares o el tiempo libre de enfermedad o bien la supervivencia global [28]. El estudio clásico de validación de la técnica del ganglio centinela en cáncer de mama es el realizado por el grupo italiano de Veronesi et al [29]. Realizaron un estudio randomizado en una única institución con

516 pacientes y tumores de mama menores de 2 cm. A todas las pacientes se les realizaba la detección del ganglio centinela con biopsia peroperatoria pero al primer grupo si era negativa no se realizaba la linfadenectomía axilar y al segundo grupo independientemente del resultado peroperatorio se realizaba la linfadenectomía axilar sistemática. La tasa de falsos negativos, asumiendo que debía ser igual en ambos grupos, fue del 4,6% en el grupo de la linfadenectomía axilar sistemática. A pesar de ello, no hubo ningún caso de recidiva axilar en el grupo del ganglio centinela exclusivo. Tras 60 meses de seguimiento, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global de ambos grupos. A partir de este estudio y otros en que la técnica pasó su fase de aplicación asistencial en diversos centros, en la reunión de Consenso internacional de Philadelphia del 2001 [56] y posteriormente a nivel nacional, se recomienda como opción de consenso aceptada por el 90% de una comisión de expertos en cáncer de mama la inclusión del ganglio centinela en los algoritmos de diagnóstico de esta patología.

Actualmente, el American Collage of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) está llevando a cabo un protocolo (Z0011) [285] en el cual las pacientes con cáncer de mama que tienen ganglios centinelas positivos se randomizan para realizarse una linfadenectomía sistemática o bien únicamente la exéresis del ganglio centinela. Para encontrar diferencias del 5% en la supervivencia global estadísticamente necesitan 1900 pacientes con ganglios positivos para obtener la suficiente potencia estadística y permitir la detección de diferencias. Un estudio similar está llevando a cabo la Universidad de Vermont y el Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), que en su protocolo B-32 necesitan reclutar 5500 pacientes para realizar un estudio con la suficiente potencia estadística para detectar una diferencia en la supervivencia de dos puntos entre el grupo con disección axilar versus el grupo con disección del ganglio

centinela. En los próximos años, los resultados de estos estudios proporcionarían nuevos datos sobre la validez de la técnica del ganglio centinela en cáncer de mama, que apunta a convertirse en parte del tratamiento estándar del cáncer de mama en estadios iniciales.

En cáncer de cuello uterino, algunos autores como Dargent et al [34], apuntan que si la media de ganglios linfáticos metastásicos en las pacientes con cáncer de cérvix inicial es del 11% y la media de ganglios pélvicos obtenidos en la linfadenectomía pélvica es de 12, se necesitan más de 170 pacientes para estar seguros de que el valor predictivo negativo del ganglio centinela es del 100%, con un riesgo inferior al 5%.

No obstante, nosotros creemos que para validar la técnica respecto al valor predictivo negativo con significación estadística únicamente hay que fijarse en el número de pacientes que presentan ganglios histológicamente positivos como sujetos a estudio, ya que los que tienen ganglios negativos para metástasis no intervienen en la valoración de la tasa de falsos negativos. El número de pacientes totales es importante para validar la técnica respecto a la posibilidad de realización y aplicación a la mayoría de las pacientes mediante la medición de la tasa de detección.

Realizamos una selección de los más de 40 artículos indexados en medline sobre cáncer de cérvix y técnica del ganglio centinela. El resultado final fue de 362 pacientes con cáncer de cérvix en estadio inicial en las cuales se realizó la técnica del ganglio centinela con la combinación de un radiotrazador y un colorante vital. Se comprobó que en el estudio de imagen previo no presentaran adenomegalias ni hubiesen sido tratadas previamente con quimio o radioterapia, así como que el análisis del ganglio centinela se hubiese realizado de manera exhaustiva y con técnicas de inmunohistoquímica. La tasa de detección del ganglio centinela fue del 95,8%. El total de pacientes que tuvieron algún

ganglio linfático positivo histológicamente fue de 66, con una tasa de falsos negativos del 3%, con un intervalo de confianza del 95 entre el 10% y el 0,3%. No obstante, a pesar de la baja tasa de falsos negativos en estos estudios iniciales, no puede asumirse una posibilidad de error del 10% ya que las recidivas en el cérvix tienen peor pronóstico además de tratamientos quirúrgicos en forma de exenteraciones pélvicas con una elevadísima morbilidad. También cabe remarcar que no se utilizaron métodos estadísticos exhaustivos de metaanálisis, que hubiese obtenido resultados más adversos respecto al intervalo de confianza, ya que inicialmente el número de pacientes con ganglios positivos fue muy inferior al necesario para validar la técnica.

Se necesita un total de 279 casos de pacientes con ganglios positivos para metástasis con un muestreo simple para estar seguros de que la tasa de falsos negativos es inferior al 5% y por lo tanto el valor predictivo negativo del ganglio centinela sea del 95%, con una significación estadística del $<0,05$. Teniendo en cuenta que la afectación ganglionar media en los estadios iniciales de cérvix es del 16,6% según el último Annual Report [89], se necesitarían un número aproximado de 1700 pacientes para validar la técnica correctamente desde el punto de vista estadístico.

Creemos que actualmente no existe suficiente evidencia científica para validar estadísticamente el método del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial utilizando la técnica combinada de detección del mismo mediante colorantes vitales y radiotrazadores. Pero, “a priori” los resultados son muy esperanzadores con tasas de detección francamente altas que permitirían aplicar la técnica a la inmensa mayoría de las pacientes y tasas de falsos negativos muy bajas. Sería necesario una reunión de expertos en cáncer de cérvix para recomendar su aplicación como opción de consenso aceptada por más del 90% y poderla incluir en los algoritmos diagnósticos y terapéuticos del cáncer de cérvix.

Por otro lado, la era de los ensayos clínicos realizados en una única institución ha finalizado y se están imponiendo los estudios comunitarios que permitirán reclutar suficiente número de pacientes para detectar diferencias estadísticamente significativas en poco tiempo.

Actualmente, existen varios protocolos de investigación internacionales, para determinar tanto la factibilidad de realización de la técnica del ganglio centinela y por tanto la tasa de detección como la tasa de falsos negativos en cáncer de cérvix inicial.

El primer “clinical trial” titulado “Intraoperative Lymphatic Mapping in Patients with Invasive carcinoma of the cervix” se está llevando a cabo en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [286], dirigido por la doctora Mary Gemignani (protocol 02-127). Los criterios de inclusión son pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de cérvix en estadio inicial cuyo tratamiento primario sea una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica vía laparoscópica o laparotómica. Los criterios de exclusión son pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia previa a la cirugía. Utilizan la técnica combinada, mediante radiotrazador y colorante vital para la localización del ganglio centinela.

Otro estudio multicéntrico que actualmente se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes se trata del “Laparoscopic Sentinel Lymph Node Localization in Operable Cervix Cancer” (código NCT00205010) [287], dirigido por el doctor David M. Kushner de la universidad de Wisconsin. Se trata de un estudio prospectivo similar al anterior, pero limitado a los casos en los cuales la localización del ganglio centinela y la linfadenectomía posterior se realizan vía laparoscópica.

El Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) junto con el Instituto Nacional de Cancer (NCI), están llevando a cabo también un estudio multicéntrico, para determinar la tasa de detección y la de falsos negativos en la identificación del ganglio centinela en

cáncer de cérvix estadio Ib1<4cm, titulado “Lymph Node Mapping and Sentinel Lymph Node Identification in Patients With Stage IB1 Cervical Cancer” (código NCT00070317) [288]. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes, ya que quieren incluir un total de entre 295-590 pacientes en 18-36 meses. El estudio está dirigido por el doctor Charles Levenback, del hospital Anderson Cancer Center.

A nivel europeo, también se está llevando a cabo un estudio prospectivo y multicéntrico para valorar la sensibilidad de detección del ganglio centinela, la tasa de detección y la tasa de falsos negativos en cáncer de cérvix inicial, AGO-Uterus III [289], dirigido por el doctor C. Boeing. Los resultados preliminares con 295 pacientes reclutadas, son de una tasa de detección del ganglio centinela del 91,2%, con una sensibilidad del 74,5% y una tasa de valor predictivo negativo del 93,2% pero que se si calcula en el subgrupo de tumores menores de 2cm, el valor predictivo negativo aumenta a un 98,9%.

Hasta que obtengamos los datos de estos estudios prospectivos, randomizados y multicéntricos sobre cáncer de cérvix inicial y ganglio centinela, creemos que es prudente seguir realizando la técnica con la posterior linfadenectomía pélvica sistemática.

8. CONCLUSIONES

1.- La tasa de detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial mediante tecnecio⁹⁹ y azul de isosulfán fue del 100% y por lo tanto superior a la técnica del tecnecio⁹⁹ o el azul de isosulfán de forma aislada, que fue del 93,6 y del 93,4% respectivamente.

2.- Hubo asociación estadísticamente significativa entre el fallo de detección del ganglio centinela y la presencia de permeación linfovascular. No hubo asociación con el estadio clínico FIGO, el tamaño tumoral o la conización previa.

3.- La localización más frecuente del ganglio centinela fue en la bifurcación de la arteria ilíaca común derecha.

4.- El procedimiento es seguro con una incidencia de complicaciones relativas al procedimiento muy rara, efectos secundarios mínimos y una exposición a materiales radioactivos muy aceptable.

5- El valor predictivo positivo o tasa de exactitud fue del 100% al igual que el valor predictivo negativo.

6.-La mediana del tiempo de seguimiento de las pacientes fue de 30 meses (rango 2-57). El resultado de la supervivencia global fue del 94% y el tiempo libre de enfermedad del 94%.

7.- La supervivencia global en función de la afectación metastásica o no del ganglio centinela fue del 95,65% y del 75% al igual que el tiempo libre de que fue del 95,65% y del 75% respectivamente.. La comparación de las dos curvas univariantes no mostró diferencias estadísticamente significativas.

8.- Al analizar la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad según los estadios clínico FIGO, la permeación linfovascular y el tratamiento adyuvante, únicamente se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas de tiempo libre de enfermedad según la permeación linfovascular. La presencia de invasión linfovascular conllevó un aumento de recidivas.

9- La detección del ganglio centinela vía laparoscópica es factible con tasas de detección equiparables a las conseguidas con la vía laparotómica. Se detectaron una media de 2,5 ganglios centinela en la vía laparotómica y de 2,41 ganglios en la vía laparoscópica, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas.

11.- El sangrado intraoperatorio y la estancia hospitalaria de la histerectomía radical fue mayor en el grupo laparotómico que en el laparoscópico de forma significativa.

12.- El tiempo quirúrgico de la histerectomía radical fue mayor en el grupo laparoscópico que en el laparotómico de forma significativa.

13.-La mediana del tiempo de seguimiento medio en el grupo laparotómico fue de 35 meses (rango 5-57) y en el grupo laparoscópico de 22,5 (rango 2-52). La supervivencia global para la vía de abordaje laparotómica fue del 90% y del 100% para la vía

laparoscópica al igual que el tiempo libre de enfermedad La comparación de las dos curvas para las dos vías de abordaje no halló diferencias estadísticamente significativas.

14.- La revisión de la literatura con una selección exhaustiva de 362 pacientes, sugiere que la técnica del ganglio centinela es una técnica con una tasa de detección del 95,8% y una tasa de falsos negativos del 3% y que podría considerarse como alternativa válida a la realización de la linfadenectomía sistemática, aunque para realizar un validación estadística se necesita un ensayo clínico que incluya alrededor de 1700 pacientes.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Braithwaite LR. The flor of lymph from the ileocaecal angle and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg* 1923;11: 7-26.
2. Virchow R. *Lectura IX: pyaemia and leucocytosipathological s. Cellular pathology as based uno physiology and history.* New Cork: Dover Publications, Inc, 1971:211-229.
3. Thompson JF, Uren RF, Scolyer RA, Stretch JR. Selective sentinel lymphadenectomy: progress to date and prospects for the future. *Cancer Treat Res* 2005; 127: 269-87.
4. Sherman A, Ter-Pogossian M. Lymph node concentratation of radioactive colloidel gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6: 1238-40.
5. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.
6. Sayegh E, Brooks T, Sacher E, Busch F. Lymphagiography of the retroperioneal lymph nodes through the inguinal route. *J Urol* 1966; 95:102-7.
7. Cabanas RM. An Approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977 Feb; 39(2):456-66.
8. Cabanas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urol Clinic North Am* 19:267-276, 1992.
9. Morton DL. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.

10. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Store FK. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399, 1992.
11. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Management of the regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992 Mar-Apr;16(2):214-21.
12. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993 Dec;2(6):335-9.
13. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross M. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;83: 163-167.
14. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine and vulvar malignancies. *South Med J* 1999; 92: 204-8.
15. Burke W, Levenback MD, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62:169-173.
16. Barranger E., Cortez A, Grahek D, Callard P, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node procedure using a combination of patent blue and radiocolloid in women with endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):344-349.
17. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubo A, Kitajima M. Current status and future prospects of sentinel node navigational surgery for gastrointestinal cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 242S-4S.

18. Song X, Wang L, Chen W, Pan T, Zhu H, Xu J, Jin M, Finley RK, Wu J. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gastric cancer. *Am J Surg* 2004; 187:270-3.
19. Redston M, Compton C, Midema B, Niedzwiecki D, Dowell J, Jewell S, Fleshman JM, Bein J, Mayer RJ, Bertagnolli MM. Analysis of micrometastatic Disease in Sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: Results of cancer and leukemia group B Trial 80001. *J Clin Oncol* 2006; 24(6):878-883.
20. Sticca RP, Is there clinical value to sentinel lymph node sampling in colon cancer? *J Clin Oncol* 2006;24(6):841-842.
21. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Ohisashi H, Kameyama M, Sasaki Y, Kabuto T, Ishiguro S, Imaoka S, Koyoma H. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001, 129(3):335-340.
22. Cochran AJ, Roberts AA, Saida T. The place of lymphatic mapping and sentinel node biopsy in oncology. *Int J Clin Oncol* 2003,8:139-150.
23. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000, 110: 198-203.
24. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HS, FrcPath M, Wittekind C, Soutar DS. The second International Conference on sentinel node biopsy I mucosal head and neck cancer. *Ann surg oncol*, 12 (1): 919-924.
25. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006;116:S1-15.
26. <http://www-ACOSG.org> [accessed May 2006].

27. Gipponi M. Clinical applications of sentinel lymph-node biopsy for the staging and the treatment of solid neoplasms. *Minerva Chir* 2005, 60(5):217-33.
28. Krag D, Ashikaga T. The design of trials comparing sentinel-node surgery and axillary resection. *N Engl J Med* 2003;349(6):603-605.
29. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Path FR, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Eng J Med* 2003;349(6):546-553.
30. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter selective lymphadenectomy trial group. *Ann Surg* 1999;230:453.
31. de Wilt JH, Thompson JF, Uren RF, Ka VS, Scolyer RA, McCarthy WH, O'Brien CJ, Quinn MJ, Shannon KF. Correlation between preoperative lymphoscintigraphy and metastatic nodal disease sites in 362 patients with cutaneous melanomas of the head and neck. *Ann Surg* 2004;239:544.
32. Martínez-Palones JM, Pérez-Benavente MA, Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Roca I, García-Jiménez A, Aguilar-Martínez I, Xercavins J. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; jul 5 [Epub ahead of print].

33. Pieter J Tanis, Oigo E Nieweg, Renato A Valdés Olmos, Emiel J Th Rutgers and Bin B R Kroon. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2005, 3;109-112.
34. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assesment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 411-5.
35. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin TW, Erdman W, Deavers M. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:688-93.
36. Vidal-Sicart. Detección del ganglio centinela en el melanoma maligno: importancia de la localización del tumor primario. *Cir Esp* 2005;78:65-67.
37. Martínez-Palones JM, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente MA, Roca I, Xercavins J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfán blue dye injection. *Gynecol Oncol* 2004;92:845-50.
38. Silva L, Silva-Filho A, Traiman P, Triginelli S, Fátia de Lima C, Ferrari Siguiera C, Barroso A, Rossi TM, Pedrosa S, Miranda D, Cunha Melo JR. Sentinel node detection in cervical cancer with ^{99m}Tc-phytate. *Gynecol Oncol* 2005;97:588-595.
39. Tavares MG, Sapienza MT, Galeb NA Jr, Belfort FA, Costa RR, Osorio CA, Goes JC, Endo IS, Soares J Jr, Lewin S, Marone MM. The use of ^{99m}Tc-phytate for sentinel node mapping in melanoma, breast cancer and vulvar cancer: a study of 100 cases. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1597-604.
40. Gennari R, Galimberti V, De Cicco, Zurrada S, Zerwes F, Pigatto F, Luini A, Paganelli G, Veronesi U. Use of technetiu-99m-labeled colloid albumin for

preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000; 190:692-8

41. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, Leblanc E, Querleu D. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. Prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 84-7.
42. Hermanek P, Hutter RVP, Sobón LH, Wittekind C. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86: 2668-73.
43. Sobon LH, Wittekind CH, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. New Cork: Wiley, 2002.
44. Mitchell ML. Frozen section diagnosis for axillary sentinel lymph nodes: the first six years. *Modern Pathology* 2005; 18:58-61.
45. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
46. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronessi P, Paganelli G, Bedoni M, Orvieto E. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999; 85: 2433-2438.
47. Branagan G, Hughes D, Jeffrey M, Crane-Robinson C, Perry PM. Detection of micrometastasis in lymph nodes from patients with breast cancer. *Br J Surg* 2002, 89: 86-89.

48. Ouellette RJ, Richard D, Maicas E. RT-PCR for mammaglobin genes, MGB1 and MGB2, identifies breast cancer micrometastases in sentinel nodes. *Am J Clin Pathol* 2004, 121:637-643.
49. Dell'Orto P, Biasi MO, Del Curto B, Zurrada S, Galimberti V, Viale G. Assessing the status of axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients by a real-time quantitative RT-PCR assay for mammaglobin 1mRNA. *Breast Cancer Res Treat.* 2006, jul;98(2):185-90. Epub 2006 Mar 15.
50. Van Trappen P, Gyselman VG, Lowe DG, Ryan A, Oram DH, Bosze P, Weekes AR, Shepherd JH, Dorudi S, Bustin SA, Jacobs I. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet* 2001; 357:15-20.
51. Benson JR, Querci Della Roverge G. Sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 354:1998.
52. Ferris RL, Xi L, Raja S, Hunt H, Wang J, Gooding W, Nelly L, Ching J, Iuketich J, Godfrey T. Molecular staging of cervical lymph nodes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 2005; 65(6): 2147-2155.
53. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998, 339(14): 941-946.
54. Veronesi U. The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg* 1999;86:1-2.
55. Querci Della Rovere G, Bird PA. Sentinel-lymph node biopsy in breast cancer. *Lancet* 1998;352:421.

56. Schwartz G, Giuliano A, Veronesi U. Consensus conference comite. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast. *Cancer* 2002; 94: 2542-51.
57. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
58. www.icsi.org [accessed May 2006].
59. Goyal A, Newcombe R, Chhabra A, Manse RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Sep;99(2):203-8. Epub 2006 Mar 16.
60. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Jonson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mantel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of the patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Feb;95(3):279-93. Epub 2005 Sep 15.
61. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):490-7.
62. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61(4):408-12.

63. Moore RG, DePasquale S, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller MA, Falkenberry S. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in vulvar malignancies. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):475-9.
64. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):276-81.
65. De Hullu JA, Holleman H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, Aalders JG, van Der Zee AG. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18(15):2811-6.
66. Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, Puleo C, Cavanagh D. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66(3):425-8.
67. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, Maggioni A, Boicciolone L, Mangioni C, Colombo N, Paganelli G. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000;82(22):295-9.
68. Moore RG, Granai CO, Gajewski W, Gordinier ME, Steinhoff MM. Pathologic evaluation of inguinal sentinel nodes in vulvar patients: a comparison of immunohistochemical staining versus ultra-staging with hematoxylin and eosin staining. *Gynecol Oncol* 2003; 91:378-382.
69. Robison K, Steinhoff MM, Granai CO, Brard L, Gajewski W, Moore R. Inguinal sentinel node dissection versus Standard inguinal node dissection in

patients with vulvar cancer: A comparison of the size of metastasis detected in inguinal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2006;101:24-27.

70. Barton DP, Berman C, Cavanagh D, Roberts WS, Hoffman MS, Fiorica JV, Finan MA. Lymphoscintigraphy in vulvar cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1992; 46:341-4.
71. Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J, Sijmons EA, de Barros Lopes A, Monaghan AN, Kenter GG, Murdoch JB, ten Kate F, Heintz AP. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection. A multicenter study. *Cancer* 1999; 86(4):652-6.
72. Rodier JF, Janser JC, Routiot T, David E, Ott G, Schneegans O, Ghnassia JP. Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: a preliminary feasibility study. *Oncol Rep* 1999; 6:1249-52.
73. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000; 76:40-44.
74. Sideri M, De Cicco C, Maggioni A, Colombo N, Bocciolone L, Trifiro G, De Nuzzo M, Mangioni C, Paganelli G. Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia. *Tumori* 2000; 86:359-63.
75. Molpus KL, Kelley MK, Johnson JE, Martin WH, Jones HW. Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma. *J Reprod Med* 2001; 46 (10):863-9.
76. Tavares MG, Sapienza MT, Galeb NA, Belfort FA, Costa R, Osório C, Goes JC, Endo IS, Soares J, Lewin S, Marone M. The use of ^{99m}Tc-phytate for

- sentinel node mapping in melanoma, breast cancer and vulvar cancer: a study of 100 cases. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1507-1604.
77. Sliutz G, Reinthaller A, Lantsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, Koelbl H. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84:449-452.
78. de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers D, Mourits M, Aalders JG, van der Zee AG. Vulvar melanoma. Is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002; 94(2):486-491.
79. Zambo K, Schmidt E, Hartmann T, Kornya L, Dehghani B, Tinneberg HR, Bodis J. Preliminary experiences with sentinel lymph node detection in cases of vulvar malignancy. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:1198-1200.
80. Abramova L, Parekh J, Irvin WP, Rice LW, Taylor PT, Anderson WA, Slingluff CL. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and literature review. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:840-6.
81. Puig-Tintoré LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torné A, Pahisa J, Iglesias X. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003, 88:29-34.
82. Boran N, Kayikcioglu F, Kir M. Sentinel lymph node procedure in early vulvar cancer. *Letters to the Editor. Gynecol Oncol* 2003; 90:491-500.
83. Hakam A, Nasir A, Raghuwanshi R, Smith PV, Crawley S, Kaiser HE, Grendys E, Fiorica JF. Value of multilevel sectioning for improved detection of micrometastases in sentinel lymph nodes in invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Anticancer Res* 2004; 24:1281-6.

84. Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignan M, Paniel BJ. Sentinel nodel localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:151-154.
85. Merisio C, Berretta R, Gualdi M, Pultrone DC, Anfuso S, Agnese G, Aprile C, Mereu L, Salamano S, Tateo S, Melpignano M. Radioguided sentinel lymph node detection in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:493-7.
86. International agency for research on Cancer. European Network of Cancer Registries. Cancer in the European Union in 1990. Available from URL: <http://www.iarc.fr/> [accessed Jun 1, 2006].
87. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by Pap smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet* 1979; 2:11-4.
88. Sasieni PD, Uzsick J, Lynch-Farminy E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear historie of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:1001-1005.
89. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Oct;83 Suppl 1:41-78
90. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl Med* 2003 Feb (6); 348 (6): 518-27.
91. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus in cervical cancer. *Curr Oncol Rep.* 2002 Mar;4 (2):175-83.

92. Bosc FX, de Sanjosé S. XII curso intensivo de formación continuada. Ginecología Oncológica. 2005 ISBN: 884-8473-334-3.
93. Johnstone FD, Mc Googan E, Smart GE, Brettle RP, Prescott RJ. A population-based, controlled study of the relation between HIV infection and cervical neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 986-91.
94. Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, Senie RT, Peterson HB. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. *AIDS* 1992; 6:173-8.
95. Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Aug 1;121(2):226-32.
96. Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol* 2003 Sep;15(5):382-8.
97. Pilch H, Gunzel S, Schaffer U, Tanner B, Brockerhoff P, Maeurer M, Hockel M, Hommel G, Knapstein PG. The presence of HPV DNA in cervical cancer: correlation with clinico-pathologic parameters and prognostic significance: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 39-48
98. Castellsague X, Díaz M, de Sanjose S, Muñoz N, Herrero N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter

Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Mar 1;98(5):303-15.

99. Ordi J, Marquez M. Anatomía patológica del carcinoma escamoso de cérvix y de las lesiones preneoplásicas. González-Merlo, González-Bosquet. *Ginecología oncológica*. 2ª edición. Masson, Barcelona, 2000; 177-220.
100. Pirog EC, Kleter B, Olagac S, Bolokiewicz P, Lindeman J, Quint WG, Richart RM, Isacson C. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000;157: 055-1062.
101. Gutierrez Vega PA, Palones JM, Xercavins J, Garcia A. Minimally deviated adenocarcinoma (malignant adenoma) of the cervix uteri. *Ginecol Obstet Mex*, 2001 Feb;69:82-7
102. Gil-Moreno A, Garcia Jiménez A, González-Bosquet J Xercavins J. Carcinoma villoglandular de cervix uterino en paciente gestante. Estudio clínico-patológico y actitud terapéutica. *Folia Clínica en obstetricia y ginecología*, 1998; 7:48-51.
103. Reale D, Vitullo G, Di Virgilio M, Trubiani O, Pizzicannella G. Villoglandular adenocarcinoma of uterine cervix: a case report. *Pathologica* 2001;93(2): 128-131
104. Kaku T, Kamura T, Shigematsu T, Sakai D, Nakanami N, Uehira K, Amada S, Kobayashi H, Saito T, Nakano H. Adenocarcinoma of the cervix with predominantly villoglandular papillary growth pattern. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1): 147-152.

105. Macdonald RD, Kirwan J, Hayat K, Herrington CS, Shawky H. Villoglandular adenocarcinoma of the cervix: clarity is needed on the histological definition for this difficult diagnosis. *Gynecol Oncol* 2006;100:192-194.
106. Ordi J, Nogales FF, Palacin A, Marquez M, Pahisa J, Vanrell JA, Cardesa A. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: CD10 expression as evidence of mesonephric differentiation. *J Surg Pathol* 2002.
107. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58(2): 157-158
108. Benedet JL, Bender H, Jones III, Ngan HYS, Picorelli S. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecolo Obstet* 2000; 70: 209-262
109. Narayan K. Arguments for a magnetic resonance imaging-assisted FIGO staging system for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005 Jul-Aug;15(4):573-82.
110. Kato H, Miyauchi F, Morioka H, Fujino T, Toriogue T. Tumour antigen of human cervical squamous cell carcinoma-circulation of circulating levels with disease progress. *Cancer* 1979; 43:585-90.
111. Strauss HG. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer* 2002 Oct; 38(15): 1987-91.
112. Ohara K. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2002 Oct; 100.

113. Díaz Feijoo, Gil-Moreno, Xercavins J. Carcinoma de cérvix y marcadores tumorales. *Folia clínica en obstetricia y ginecología*, julio 2003 40: 40-44.
114. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, et al. Assymptomatic adnexial masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780-788.
115. Pandit-Taskar N. Oncologic imaging in gynecologic malignancies. *J Nucl Med* 2005;46:1842-1850.
116. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183-191.
117. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001 6: 7-43.
118. Querleu D, Dargent D, Ansquer Y, Leblanc E, Narducci F. Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas. *Cancer* 2000 Apr 15;88(8):1883-9.
119. Cheng HH, Lee S, Sim Js, Kim JY, Seo SS, Pack SY, Roh JW. Pretreatment laparoscopic surgical staging in locally advanced cervical cancer: preliminary results in Korea. *Gynecol Oncol* 2005 May;97(2):468-75.
120. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous

- cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29:9-16.
121. Piver MS. Treatment of high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 Aug 26;341(9):696-7.
122. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, DePriest PD, Gallion HH, Bailey CL, Kryscio RJ, Fowler W, Averette H, van Nagell JR Jr. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996 Oct;63(1):4-9.
123. Helm CW, Kinney WK, Keeney G, Lawrence WD, Frank TS, Gore H, Reynolds RK, Soong SJ, Partridge EE, Roberts J, Podratz K, Shingleton HM. A matched study of surgically treated stage IB adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1993 Jul;3(4):245-249.
124. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, et al. Multivariate análisis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69:181-186.
125. Burghardt E. Cervical cancer: results. In Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G (eds). *Surgical gynecologic oncology*. Stuttgart: Thieme, 1993: 302-315.
126. Coppleson M, *Gynecologic Oncology*, 1992, Churchill Livingstone Ed.
127. Eifel PJ, Burke Tw, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995, 59; 38-44.
128. Boyce JG, Fruchter RG, Nicastrì AD, et al. Vascular invasion in Stage I carcinoma of the cervix. *Cancer* 1984;53: 1175-1180.

129. Baltzer J, Lohe KJ, Kopcke W, Zander J, Histologic criteria for the prognosis in patients with operated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1982; 13: 184-194.
130. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer?. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):525-9.
131. Memarzadeh S, Natarajan S, Dandade DP, Ostrzega N, Saber PA, Busuttil A, Lentz SE, Berek JS. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102(3):612-619.
132. Fyles AW, Milosevic M, Wong R, et al. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 149-156.
133. Höckel M, Aral B, Mitze M, Schäffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res* 1996; 56:4509-4515.
134. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997, 23;350(9077):535-40.
135. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974 Aug;44(2):265-72.
136. Burghardt E, Winter R. Radical abdominal hysterectomy. In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G, eds. *Surgical gynecologic oncology*. Stuttgart: Thieme, 1993: 290-293.

137. Burghardt E, Winter R, Tamussino K, Pickel H, Lahousen M, Haas J, Girardi F, Ebner F, Hackl A, Pfister H. Diagnosis and treatment of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994; 17: 181-231.
138. Lawton FG, Hacker NF. Surgery for invasive gynecologic cancer in an elderly female population. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 287-289.
139. Tamussino K, Winter R, Lang PF. The cardinal ligament: surgical anatomy and resection. *Gynecol Oncol* 1997; 2: 265-271.
140. Burghardt E, Haas J, Girardi F. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1988; 2: 879-888.
141. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 206-211.
142. Wertheim E. Zur frage der radikalooperation beim uterus-krebs. *Arch Gynäkol* 1900; 61: 627-668.
143. Latzko W, Schiffmann J. Klinisches und anatomisches zur radikaloperation des Gebärmutterhalskrebses. *Zentralbl Gynäkol* 1919; 34: 689-719.
144. Chamber SK, Chambers JT, Holsa C, Peschel RE, Schwartz PE. Sequelae of lateral ovarian transposition in unirradiated cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 155-159.
145. Díaz-Feijoo B, Xercavins J, Gil-Moreno A To the editor: The precise meaning of the terminology "total laparoscopic radical hysterectomy". *J Minim Invasive Gynecol* 2006 Sep-Oct;13(5):488-9.

146. Hsieh YY, Lin WC, Chang CC, Yeh LS, Hsu YT, Tsai HD. Laparoscopic radical hysterectomy with low paraaortic, subaortic and pelvic lymphadenectomy. Results of short-term follow-up. *J Reprod Med* 1998; 43: 538-34.
147. Lee CL, Huang KG. Total laparoscopic radical hysterectomy using Lee-Huang portal and McCartney transvaginal tube. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 536-40.
148. Dottino PR, Tobias DH, Beddoe AM, Golden AL, Cohen CJ. Laparoscopic Lymphadenectomy for Gynecologic Malignancies. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 383-88.
149. Lane G, Tay J. Port-site metastasis following laparoscopic lymphadenectomy for adenosquamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 130-3.
150. Childers JM, Aqua KA, Surwitt EA, Hallum AV, Hatch KD. Abdominal-wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 765-9.
151. Cohn DE, Tamimi HK, Goff BA. Intraperitoneal spread of cervical carcinoma after laparoscopic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 864.
152. Martínez-Palones JM, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente MA, Garcia-Gimenez A, Xercavins J. Umbilical metastasis after laparoscopic retroperitoneal paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer: a true port-site metastasis? *Gynecol Oncol* 2005 Apr;97(1):292-5.

153. Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Ocelli B, Chauvet MP, Chevalie A, Lesoin A, Vilain MO, Taieb S. Role of laparoscopy in the management of uterine cervix cancer. *Cancer Radiother* 2000; 4 : 113-21.
154. Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Roca I, Puig O, Pérez-Benavente A, Aguilar I, Martínez-Palones JM, Xercavins J. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;12,522-524.
155. Spirtos NM, Schlaerth JB, Kimball RE, Leiphart VM, Ballon SC. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1763-8.
156. Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Ballon SC. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 340-8.
157. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 864-5.
158. Magrina JF, Goodrich MA, Weaver AL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy: morbidity and mortality. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 277-282.
159. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma The case for nodal debulking. *Cancer* 1998; 82: 2241-8.
160. Di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F. Systematic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 360.

161. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 206-211.
162. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic Radiation With Concurrent Chemotherapy Compared With Pelvic and Para-aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med* 1999; 345: 1137-1143.
163. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs III CL, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation and Adjuvant Hysterectomy Compared With Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Eng J Med* 1999; 340: 1154-1161.
164. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *N Eng J Med* 1999; 340: 1144-1153.
165. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY.. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix with Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348.
166. Peters III WA. Cisplatin, 5-Fluorouracil plus Radiation Therapy are Superior to Radiation Therapy as Adjunctive Therapy in High-Risk, Early-Stage Carcinoma of the Cervix After Radical Hysterectomy and Pelvic

Lymphadenectomy: Report of a Phase III Inter-Group Study. Abstract 30th Annual Meeting SGO,1999.

167. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symondos P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001, 358:781-786.
168. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 73(1):106-110.
169. Denschlag D, Gabriel B, Mueller-Lantzsch C, Tempfer C, Henne K, Gitsch G, Hasenburg A. Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):658-664.
170. Moore DH, Stehman FB. What is the appropriate management of early stage cervical cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics stages I and IIA), surgical assessment of lymph nodes, and role of therapeutic resection of lymph nodes involved with cancer? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; (21):43-46.
171. Occelli B, Narducci F, Lanvin D, Querleu D, Coste E, Castelain B, Gibon D, LeBlanc E. De novo adhesions with extraperitoneal endosurgical para-aortic lymphadenectomy versus transperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy: a randomized experimental study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:529-533.
172. Kaplan EL., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.

173. Peto R., Peto J. Asymptotically efficient rank invariant procedures (with discussion). *J R Statist Soc* 1972; 135(A): 185-207.
174. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Statist Soc* 1972; 34(A): 187-220.
175. Verheijen RH, Pijpers R, Van Dieze PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000, 96(1);135-138.
176. Plante M, Renaud MC, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:494-503.
177. Pijpers R, Buist MR, van Lingen A, Dijkstra J, van Dieze PJ, Teule GJ, Kenemans P, Verheijen RH. The sentinel node in cervical cancer: scintigraphy and laparoscopic gamma probe-guided biopsy. *Eur J Nucl Med Mol Imagin* 2004;31:1480-1486.
178. Torné A, Puig-Tintoré LM. The use of sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:57-64.
179. Chung YA, Kim SH, Sohn HS, Chung SK, Rhim CC, Namkoong SE. Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the identification of sentinel nodes in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1014-1017.
180. Barranguer E, Cortez A, Grahek D, Callard P, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node procedure for cervical cancer: impact of neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2004;11(4):445-452.
181. Niikura H, Okamura C, Akahira J, Takano T, Ito K, Okamura K, Yaegashi N. Sentinel node detection in early cervical cancer with

- combination Tc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):528-532.
182. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D, Hrehorcak M. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98:281-288.
183. Frumovitz M, Coleman R, Gayed IW, Ramirez PT, Wolf JK, Gershenson DM, Levenback CF. Usefulness of preoperative lymphoscintigraphy in patients who undergo radical hysterectomy and pelvis lymphadenectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1186-95.
184. Morice P, Sabourin JC, Pautier P, Gerbaulet A, Duvillard P, Castaigne D. Isolated para-aórtic node involvement in stage IB-II cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):123-5.
185. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, Mubashar M, Peters AM, Dina R, Fuchsel F, McIndoe GA, deSouza NM. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging and positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:343-348.
186. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183-191
187. Reinhardt MJ, Ehitt-Braun C, Vogelgesang D Ihling C, Hogerle S, Mix M, Moser E, Krause TM. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG-PET. *Radiology* 2001; 218: 776-782.
188. Lai CH, Huang KG, See LC, Yen TC, Tsai CS, Chang TC, Chou HH, Ng KK, Hsueh S, Hong JH. Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-

phase [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 2004;100:544-552.

189. Wahl RL. Why nearly all PET of abdominal and pelvis cancers will be performed as PET/TAC. *J Nucl Med* 2004;45(suppl):825-955.
190. Dekindt C, Stoeckle E, Thomas L, Floquet A, Kind M, Brouste V, Tunon de Lara C, MacGrogan G. Laparoscopic interiliac lymphadenectomy in cancer of the uterine cervix: still the gold Standard? A propos lymph node recurrences in 190 treated patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005, 34(5):473-80.
191. Querleu D, Leblanc E, Castelein B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(2):579-81.
192. Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Morchón, S, Xercavins J. Analysis of survival after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma. A review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006;13:26-35.
193. Abu-Rustum NR, Chi DA, Sonoda Y, Di Clemente MJ, Bekker G, Gemignani M, et al. Transperitoneal laparoscopic pelvis and paraaortic lymph node dissection using the argon-beam coagulator and monopolar instruments: 8-year study and description of technique. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):509-13.
194. Köhler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, Schneider A. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynaecologic oncology center: analysis of 350 laparoscopic pelvic and/or

- paraaórtica trnasperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol* 2004;95:52-61.
195. Nezhat F, Yadav J, Arman J, Gretz H, Gardner G, Cohen C. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies using ultrasonically activated shears: Análisis of first 100 cases. *Gynecol Oncol* 2005;97:813-819.
196. Fowler JM, Carter JR, Carlson JW, Maslonkowski R, Byers LJ, Carson LF, Twiggs LB. Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study. *Gynecol Oncol* 1993;51:187-92.
197. Cartron G, Leblanc E, Ferron G, Martel P, Narducci F, Querleu D. Complications of laparoscopic lymphadenectomy in gynaecologic oncology. A series of 1102 procedures in 915 patients. *Gynecol Obstet Fertil*, 2005;33(5):304-14.
198. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006 May 2; [Epub ahead of print].
199. Medl M, Peters-Engl C, Schutz P, Vesely M, Sevelda P. First report of lymphatic mapping with isosulfán blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res*, 2000;20(2B):1133-4.
200. O'Boyle JD, Coleman MD, Bernstein MD, Lifshitz MD, Muller CY, Millar DS. Intraoperative Lymphatic Mapping in Cervix Cancer Patients Undergoing Radical Hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000, 79:238-243.

201. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique-preliminary results and future developments. *Crit rev Oncol Hematol* 2003;48:305-310.
202. Kamprath S, Possover M, Schneider A. Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1648.
203. Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 254-257.
204. Lantzsch T, Wolters M, Grima J, Mende T, Buchmann J, Sliutz G, Koelbl H. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer* 2001 Sept, 14;85(6): 791-4.
205. Buist MR, Pijpers RJ, van Lingen A, van Dieze PJ, Dijkstra J, Kenemans P, Verheijen R. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:290-296.
206. Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit* 2004;10(10):587-591.
207. Li B, Zhang W, Liu L, Wu L, Zhang R, Li N. Sentinel lymph node identification in patients with early stage cervical cancer undergoing radical hysterectomy and pelvis lymphadenectomy. *Chin Med J* 2004;117(6):867-870.
208. Marchiolè P, Buénerd A, Scoazec JY, Dargent A, Mathevet P. Sentinel node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2004;100(10):2154-9.

209. Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozzo G, Barbic M, Cvjeticanin B, Meglic L, Kobal B, Rakar S. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: A 2-year experience. *Gynecol Oncol* 2005;99:671-9.
210. Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, Bandurski T, Emerich J. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):649-54.
211. Angioli R, Palaia I, Cipriani C, Muzii L, Calcagno M, Gullotta G, Benedetti Panici P. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. 2005 Feb;96(2):504-9.
212. Lejeune FJ. What is the impact of sentinel node biopsy in the management of cancer? *Ann Oncol* 2005;16:1217-1217.
213. Roca I, Caresia AP, Gil-Moreno A, Pifarre P, Aguade-Bruix S, Castell-Conesa J, Martínez-Palones JM, Xercavins J. Usefulness of sentinel lymph node detection in early stages of cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(10):1210-16 .
214. Barranger E, Darai E. Lymphatic mapping for gynecologic malignancies. *Semin oncol* 2004;31(3):394-402.
215. McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown XM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, Edwards MJ, University of Louisville Breast Cancer Study Group. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001;234(3):292-9.

216. Daley MD, Norman PH, Leak JA, Nguyen DT, Bui TP, Kowalski AM, Srejjic U, Popat K, Arens JF, Gershenwald JE, Hunt KK, Querer HM. Adverse events associated with the intraoperative injection of isosulfan blue. *J Clin Anesth* 2004;16:337-341.
217. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfán blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blues dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:497-500.
218. King TA, Fey JV, Van Zee KJ, Heerdt AS, Gemignani ML, Port ER, Sclafani L, Sacchini V, Petrek JA, Cody HS 3rd, Borgen PI, Montgomery LL. A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incident of allergic reactions in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):534-41.
219. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, Domino EF. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy-a common event. *Surgery* 2000;130(3):493-442.
220. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, Daley MD, Ross MI, Singletary SE, Marshall GD, Meric-Bernstam F, Babiera G, Feig BW, Ames FC, Querer HM. Incidente of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis. *Cancer* 2005;104:692-699.
221. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemig M, Port E, Petrek J, Cody HS3rd, Borgen PI. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95(2):385-8.

222. Ponto JA. Adverse reactions to technetium-99m colloids. *J Nucl Med* 1987;28:1781-2.
223. Hoskin RW, Granger R. Intraoperative decrease in pulse oximeter readings following injection of isosulfan blue. *Can J Anaesth* 2001 Jan;48(1):38-40.
224. Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle J, Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of Lymphazurin 1% (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol* 1999 Feb;70(2):126-9.
225. Momeni R, Ariyan S. Pulse oximetry declines due to intradermal isosulfan blue dye. A controlled prospective study. *Ann Surg Oncol* 2004;11:434-7.
226. Heinle E, Burdumy T, Recabaren J. Factitious oxygen desaturation after isosulfan blue injection. *Am Surg* 2003;69(10):899-901.
227. Pinero A, Illana J, Garcia-Palenciano C, Canizares F, Canteras M, Canadillas V, Duran E, Parilla P. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004;139(11):1204-7.
228. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol* 1998;91(3):360-3.
229. Marnitz S, Kohler C, Bongardt S, Varig U, Hertel H, Schneider A; German Association of Gynecologic Oncologist (AGO). Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006, in press.

230. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, Coronetta F, Capella A. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of through parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000;88:2267-74.
231. Winter R, Haas J, Reich O et al. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvis lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2002;84:252-257.
232. Hauspy J, Verkinderen L, De Pooter C, Dirix LY, van Dam PA. Sentinel node metastasis in the groin detected by technetium-labeled nanocolloid in a patient with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86(3):358-60.
233. Van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, et al. Intraoperative sentinel node identification with technetium-99 m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:182-6.
234. Duncan M, Cech A, Wechter D, Moonka R. Criteria for establishing the adequacy of a sentinel lymphadenectomy. *Am J Surg* 2004 May;187(5):639-42; discussion 642.
235. Krag DN, Weaver DL. Pathological and molecular assessment of sentinel lymph nodes in solid tumors. *Semin Oncol* 2002;29:274-9.
236. Weaver DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? *Am J Surg Pathol* 2003;27:842-845.
237. Weitz J, Herfarth C. Surgical strategies and minimal residual disease detection. *Semin Surg Oncol* 2001;329-33.
238. Matsuda J, Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Dan K, Kubota T, Watanabe M, Ozawa S, Otani Y, Hasegawa H, Shimizu Y, Kumai K, Kubo A,

- Kitajima M. Significance of metastasis detected by molecular techniques in sentinel nodes of patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):250S-4S.
239. Fukagawa T, Sasako M, Mann GB, Sano T, Katai H, Maruyama K, Nakanishi Y, Shimoda T. Immunohistochemically detected micrometastases of the lymph nodes in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2001;92:753-60.
240. Benson JR, Querci Della Roverge G. Sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 354:1998.
241. 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;93:107-11.
242. Lenz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcua CA. Identification of micrometastases in histologically negative lymph node of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol* 2004;103:124-10.
243. Wang HY, Sun JM, Lu HF, Shi DR, OU ZL, Ren YL, Fu SQ. Micrometastases detected by cytokeratin 19 expression in sentinel lymph nodes of patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:643-648.
244. Noguchi M. Therapeutic relevant of breast cancer micrometastases in sentinel nodes. *Br J Surg* 2002;89:1505-1515.
245. Morice P, Sabourin JC, Pautier P, Mercier S, Duvillard P, Castaigne D. Indications and results of extemporaneous examination of pelvis lymph nodes in the surgical strategy of stage Ib or II cancers of the cervix uteri. *Ann Chir* 1999,53(7):583-6

246. Scholz HS, Lax SF, Benedicic C, Tamussino K, Winter R. Accuracy of frozen section examination of pelvic lymph nodes in patients with FIGO stage IB1 to IIB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90(3):605-9.
247. Bjornsson BI, Nelson BE, Reale FR, Rose PG. Accuracy of frozen section for lymph node metastasis in patients undergoing radical hysterectomy for carcinoma of cervix. *Gynecol Oncol* 1993;51(1):50-3.
248. Barranguer E, Cortez A, Commo F, Marpeau O, Uzan S, Darai E, Callarad P. Histopathological validation of the sentinel node concept in cervical cancer. *Ann Oncol* 2004;15:870-4
249. McMasters KM, Giuliano AD, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, Klimberg VS, Whitworth PW, Tafra LC, Edwards MJ. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer-not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;339:990-995.
250. Barranguer E, Darai E. Sentinel lymph node is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2004;101:1919-1920.
251. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Kevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38(3):352-7.
252. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol* 1984;23:455-9.
253. Birner P, Obermair A, Schindl M, Kowalski H, Breitenecker G, Oberhuber G. Selective immunohistochemical staining of blood and

lymphatic vessels reveals independent prognostic influence of blood and lymphatic vessel invasion in early-stage cervical cancer.

254. Sedlis A, Bundy B, Rotman M, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvis radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvis lymphadenectomy: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
255. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, Chou HH, Huang KG. Preoperative prognostic variable and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph nodes metastases: an analysis of 891 cases. *Cancer* 1999;85:1537-1546.
256. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, Sato T, Tsuneki I, Aida H, Tanaka K. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2000;77(2):305-9.
257. Shinohara S, Ochi T, Miyazaki T, Fujii T, Kawamura M, Mochizuki T, Ito M. Histopathological prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2004;9:503-509.
258. Aoki Y, Watanabe M, Sasaki M, Sato T, Kase H, Aida H, Murata H, Tanaka K. Prognostic factors and Failure pattern in lymph node-negative stage IB and II cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and postoperative irradiation. *Gynecol Obstet invest* 2001;52:13-17.

259. Rob L, Charvat M, Robova H, Sornad P, Pluta M, Alaska M, Hrehorcak M, Schlegerova D, Taborska K. Sentinel lymph node identification in the management of conservative surgery in early cervical cancer: Is it acceptable? *Gynecol Oncol* 2005;99:S147-S148.
260. Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, Coleman RL, Levenback C. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the MD Anderson Cancer Center Experience. *Gynecol Oncol* 2006; 102:252-255.
261. Barranguer E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97:3003-9.
262. Gil Moreno A, Puig O, Pérez A, Díaz Feijoo B, Vergés R, De la Torre J, Martínez-Palones JM, Xercavins J. Total laparoscopic radical hysterectomy (type II-III) with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 113-120.
263. Clinical outcomes of surgical therapy study group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2050-2059.
264. Díaz Feijoo B, Gil-Moreno A, Puig O, Martínez-Palones JM, Xercavins J. Total laparoscopic radical trachelectomy with intraoperative sentinel node identification for early cervical stump cancer. *J Minimal Invasive Gynecol* 2005;12,522-524.
265. Hellstrom AC, Sigurjonson T, Pettersson F. Carcinoma of the cervical stump. The Radiumhemmet series 1959-1987. Treatment and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Feb; 80: 152-7.

266. Barillot I, Horiot JC, Cuisenier J, Pigneux J, Schraub S, Rozan R, Pourquier H, Daly N, Vrousos C, Keiling R, et al. Carcinoma of the cervical stump: a review of 213 cases. *Eur J Cancer* 1993;29A(9):1231-6.
267. Magrina JF, Walter AJ, Schild SE. Laparoscopic radical parametrectomy and pelvic and aortic lymphadenectomy for vaginal carcinoma: A case report. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 514-6.
268. Kohler C, Tozzi R, Klemm P, Schneider A. "Schauta sine utero": technique and results of laparoscopic-vaginal radical parametrectomy. *Gynecol Oncol* 2003; 91:359-68.
269. Lee YS, Lee TH, Koo TB, Cho YL, Park IS. Laparoscopic-assisted radical parametrectomy including pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy in women after prior hysterectomy-three cases. *Gynecol Oncol*. 2003; 91:619-22.
270. Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Moore K, Sonoda Y, Venkatraman E, Brown C, Poynor E, Chi DS, Barakat RR. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003;91:402-9.
271. Sedlacek TV, Champion MJ, Reich H, Sedlacek T. Laparoscopic radical hysterectomy: a feasibility study [Abstract 65]. *Gynecol Oncol* 1995;56:126.
272. Canis M, Mage G, Pouly JL, Pomel C, Wattiez A, Glowaczover E, Bruhat MA. Laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9:675-89.
273. Kim DH, Moon JS. Laparoscopic radical hysterectomy with pelvis lymphadenectomy for early invasive cervical carcinoma. *J AM Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5:411-7.

274. Pomel C, Atallah D, Le Bouedec G, Rouzier R, Morice P, Castaigne D, Dauplat J. Laparoscopic radical hysterectomy for invasive cervical cancer: 8-year experience of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2003;91:534-9.
275. Lin YS. Preliminary results of laparoscopic modified radical hysterectomy in early invasive cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:80-84.
276. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag Tw, Moossazdeh J, Warren P, Hendrickson M. The clinical significance of blood transfusion at the time of radical hysterectomy. *Obstet gynecol* 1990;76:110-13.
277. Benjamin I, Barakat R, Curtin J, Jones W, Lewis J, Hoskins W. Blood transfusion for radical hysterectomy before and after the discovery of transfusion-related human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 974-8.
278. Malur S, Possover A, Schneider A. Laparoscopically assisted radical vaginal vs radical abdominal hysterectomy type II in patients with cervical cancer. *Surg Endosco* 2001;15:289-92.
279. Quereleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1993;51:248-54.
280. Spirtos NM, Schlaerth JB, Gross GM, Spirtos TW, Schlaerth AC, Ballon SC. Cost and quality –of life analyses of surgery for early endometrial cancer: laparotomy versus laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1795-1800.
281. Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Ocelli B, Chauvet MP, Chevalie A, Lesión A, Vilain MO, Taieb S. Role of laparoscopy in the management of uterine cervix cancer. *Cancer Radiother* 2000;4:113-21.

282. Lee CL, Huang KG, Jain S, Lee PS, Soong YK. Comparison of laparoscopic and conventional surgery in the treatment of early cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol* 1992;166:864-5.
283. Rouzier R, Pomel C. Update on the role of laparoscopy in the treatment of gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(1):77-82.
284. Morice P, Castaigne D. Advances in the surgical management of the invasive cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:5-12.
285. Breast study announcements. Durham NC: American Collage of Surgeons Oncology Group, 2003. www.acosog.org/studies/organ_site/breast/ [accessed September, 2006].
286. <http://www.mskcc.org> [accessed May, 2006].
287. <http://www.clinicaltrials.gov> [accessed May, 2006].
288. <http://www.clinicaltrials.gov> [accessed May, 2006].
289. <http://www.med.uni-essen.de> [accessed May, 2006].

ANEXO I. Índice de tablas.

	página
Tabla I. Estudios publicados a nivel mundial sobre cáncer de vulva y detección del ganglio centinela.....	37
Tabla II. Clasificación de la OMS de los tumores malignos del cérvix uterino.....	46
Tabla III. Clasificación por estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, Montreal 1994)	53
Tabla IV. Clasificación TNM del cáncer de cérvix (UICC) y correspondencia con la clasificación FIGO	57
Tabla V. Metástasis ganglionares y supervivencia según el tamaño tumoral.....	64
Tabla VI. Afectación ganglionar, recurrencia y supervivencia según el tamaño tumoral (estadio IB1 y estadio IB2).....	65
Tabla VII. Supervivencia a los 5 años en relación al número de ganglios linfáticos positivos	66
Tabla VIII. Supervivencia a los 5 años en relación al número de grupos Ganglionares con afectación	67
Tabla IX. Supervivencia a los 5 años en relación al tamaño de las metástasis Ganglionares	67
Tabla X. Supervivencia según el estado ganglionar, N=10525. Annual Report Vol 25 th	68
Tabla XI. Incidencia de metástasis ganglionares según estadio clínico FIGO.....	69
Tabla XII. Supervivencia global según estadio clínico FIGO y presencia o ausencia de afectación ganglionar. Annual Report Vol 25 th	69
Tabla XIII. Resultados histopatológicos tras la realización de biopsia cervical	106

Tabla XIV. Resultados histopatológicos tras la realización de conización cervical diagnóstica de cáncer de cérvix.....	107
Tabla XV. Distribución según estadio clínico de la FIGO.....	108
Tabla XVI. Distribución estadio clínico FIGO según tamaño tumoral	108
Tabla XVII. Estadificación prequirúrgica mediante RNM.....	109
Tabla XVIII. Distribución de las pacientes según conservación de los anejos.....	110
Tabla XIX. Distribución de pacientes según la disminución de la saturación de O ₂ en pulsioxímetro	111
Tabla XX. Tipo histológico de la pieza quirúrgica.....	113
Tabla XXI. Distribución de las pacientes según estadio quirúrgico	114
Tabla XXII. Distribución según estadio quirúrgico y tamaño tumoral	115
Tabla XXIII. Estatus de las pacientes.....	117
Tabla XXIV. Relación entre las recidivas y el ganglio centinela y estadio clínico y quirúrgico.....	117
Tabla XXV. Distribución de las pacientes según la realización de la detección del ganglio centinela con Tc ⁹⁹	118
Tabla XXVI. Distribución de las pacientes según la realización de la detección del ganglio centinela con azul de isosulfán	120
Tabla XXVII. Distribución de la localización del ganglio centinela en la linfogammagrafía.....	123
Tabla XXVIII. Distribución de la localización intraoperatoria del ganglio centinela tecnecio positivo	125
Tabla XXIX. Distribución de la localización intraoperatoria del ganglio centinela azul positivo	127

Tabla XXX. Distribución de la localización del ganglio centinela mediante detección combinada con tecnecio y azul	130
Tabla XXXI. Resumen de ganglios centinelas positivos, ganglios centinelas no positivos y ganglios no centinelas.....	134
Tabla XXXII. Supervivencia global según ganglio centinela positivo o negativo	139
Tabla XXXIII. Supervivencia global según vía de abordaje	141
Tabla XXXIV. Supervivencia global según permeación linfovascular	143
Tabla XXXV. Supervivencia global según tratamiento adyuvante.....	145
Tabla XXXVI. Tiempo libre de enfermedad según ganglio centinela positivo o negativo	147
Tabla XXXVII. Tiempo libre de enfermedad según global según vía de abordaje	149
Tabla XXXVIII. Tiempo libre de enfermedad según permeación linfovascular.....	151
Tabla XXXIX. Tiempo libre de enfermedad según tratamiento adyuvante.....	153
Tabla XL. Comparación de las variables basales entre los dos grupos de abordaje quirúrgico	156
Tabla XLI. Descripción y comparación de la realización de la técnica del ganglio centinela y su tasa de detección según la vía de abordaje	157
Tabla XLII. Comparación del número de ganglios centinelas detectados por linfogammagrafía, tecnecio positivo y azul positivo según las dos vías de abordaje quirúrgico (t de Student).....	159
Tabla XLIII . Comparación datos quirúrgicos (tiempo quirúrgico, sangrado quirúrgico y estancia media hospitalaria) según las dos vías de abordaje (t de Student).....	162
Tabla XLIV. Comparación de los datos histológicos de la pieza quirúrgica de ambos grupos de abordaje quirúrgico	164

Tabla XLV. Resultados de la revisión de la literatura mundial de estudios de detección del ganglio centinela en cáncer de cérvix inicial utilizando la combinación de tecnecio y colorante vital.....	168
Tabla XLVI. Revisión bibliográfica de la tasa de detección del ganglio centinela en cáncer de cervix	179
Tabla XLVII. Localización de los ganglios centinelas según los estudios publicados en la literatura mundial	192
Tabla XLVIII. Descripción de los falsos negativos de la literatura.....	206
Tabla XLIX. Descripción de los estudios con realización de la técnica del ganglio centinela vía laparoscópica.....	220

ANEXO II. Índice de figuras

	página
Figura 1. Secuencia de inyección del azul de isosulfán peritumoral en cáncer de cérvix y localización de un ganglio azul a nivel ganglionar pélvico	24
Figura 2. Linfogramagrafía en cáncer de cérvix inicial y localización del ganglio tecnecio positivo con la sonda polar de mano	25
Figura 3. Tasa de incidencia mundial por cada 100.000 mujeres de cáncer de cérvix uterino	39
Figura 4. Tasa de mortalidad mundial por cada 100.000 mujeres de cáncer de cérvix uterino	40
Figura 5. Tasa de incidencia de cáncer en mujeres en España.....	41
Figura 6. Relación de edades según estadios de carcinoma cervical según el 25 th Annual Report de la FIGO	42
Figura 7. Estadificación cáncer de cérvix según Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, Montreal 1994).....	55
Figura 8. Pieza quirúrgica de histerectomía radica tipo III de Piver.....	73
Figura 9. Protocolo de tratamiento del cáncer de cérvix del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron	74
Figura 10. Esquema del tratamiento de cáncer de cérvix inicial propuesto en nuestra hipótesis.....	89
Figura 11. Esquema de distribución de la localización del ganglio centinela mediante detección combinada con tecnecio y azul	131
Figura 12. Gráfico de distribución del número ganglios centinelas por paciente	132
Figura 13. Esquema de distribución de la localización de los ganglios centinelas positivos anatomopatológicamente	135

Figura 14. Curva de supervivencia global (Kaplan y Meier).....	138
Figura 15. Curvas de supervivencia global según ganglio centinela positivo o negativo	139
Figura 16. Curvas de supervivencia global según vía de abordaje.....	140
Figura 17. Curvas de supervivencia según estadio clínico FIGO	142
Figura 18. Curvas de supervivencia global según permeación linfovascular	143
Figura 19. Curvas de supervivencia global según tratamiento adyuvante	144
Figura 20. Curva de tiempo libre de enfermedad.....	146
Figura 21. Curvas de tiempo libre de enfermedad según ganglio centinela positivo o negativo	147
Figura 22. Curvas de tiempo libre de enfermedad según vía de abordaje.....	148
Figura 23. Curvas de tiempo libre de enfermedad según estadios clínico FIGO.....	150
Figura 24. Curvas de tiempo libre de enfermedad según permeación linfovascular	151
Figura 25. Curvas de tiempo libre de enfermedad según administración de tratamiento adyuvante.....	152
Figura 26. Distribución de supervivencia global según estadios FIGO del Annual Report vol 25 th	210

ANEXO III. Abreviaciones.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

nm: nanómetros.

mm: milímetros.

µm: micras.

sn: ganglio centinela.

TNM: extensión del tumor primario-afectación ganglionar-metástasis a distancia.

mRNA: ácido ribonucleico mensajero.

RT-PCR: PCR de transcripción reversa a tiempo real

qRT-PCR: PCR de transcripción reversa a tiempo real cuantitativa.

cm: centímetros.

Tc⁹⁹: tecnecio.

B-D: blue-dye o colorante vital.

SLN: ganglio centinela.

NA: datos no evaluables.

UICC: Unión Internacional contra el Cáncer.

AICC: American Joint Cancer committee.

cc: centilitros.

IMC: índice de masa corporal.

SD: desviación Standard.

IC: intervalo de confianza.

ANEXO IV. Consentimiento informado del protocolo de investigación.

<p style="text-align: center;">INFORMACIÓN PARA LAS PACIENTES Estudio prospectivo para la validación del método del ganglio centinela en el cáncer de cérvix en estadio inicial. Protocolo PR(MI)103/2003</p>
--

¿Qué es y que persigue este estudio?

El conocimiento de la extensión a los ganglios pélvicos del cáncer de cérvix es el factor pronóstico más importante, y ello tiene lugar en un 8-26% de los casos en estadio inicial.

Desde hace varios años se está desarrollando una técnica que permitiría conocer el estado de estos ganglios únicamente con la exéresis de uno de ellos (“ganglio centinela”), que haría de predictor del resto, sin necesidad de extirparlos todos.

En nuestro hospital se está llevando a cabo un estudio de investigación clínica en el que le invitamos a participar. Este estudio consiste en localizar intraoperatoriamente el ganglio centinela, aunque se realizará igualmente la exéresis de todo el tejido ganglionar pélvico para la validación de la técnica.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Vall d’Hebron y se realizará en conformidad con los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y siguiendo los requisitos establecidos en el Real Decreto 561/1993.

Cómo se realizará el estudio.

Si Vd. acepta participar en el estudio, el día previo a la intervención quirúrgica se le inyectaría en la consulta del médico y a nivel de cuello del útero una sustancia, que se elimina por los ganglios linfáticos y que mediante una gammagrafía que se le realizaría a los 15 minutos y a las 3 horas en la Unidad de medicina nuclear, nos ayudará a localizar el ganglio centinela en la intervención quirúrgica.

El día de la intervención quirúrgica que consiste en una histerectomía radical, y bajo anestesia también a nivel del cuello del útero, se le inyectaría un colorante para ayudar a localizar visualmente el ganglio centinela en la intervención.

Es importante saber que igualmente se realizará la exéresis de todo el tejido ganglionar pélvico según nuestro protocolo, como se realiza en todas las pacientes.

El estudio solo afecta al momento de la intervención quirúrgica y posteriormente se le realizarían las visitas normales para control de su patología.

Cuales son los beneficios esperables y las posibles reacciones/efectos secundarios.

El principal beneficio del estudio es validar la técnica de detección del ganglio centinela, para que en un futuro próximo, las pacientes con la misma enfermedad que Vd. únicamente se les extirpe dicho ganglio y según esté afecto o no, se tomarán actitudes terapéuticas diferentes.

Existen ya numerosos estudios que avalan la capacidad predictiva del ganglio centinela y en su caso como beneficio añadido, se aplicarán técnicas anatomopatológicas de detección de metástasis más específicas a este ganglio (citoqueratinas).

El efecto secundario más frecuente tras la inyección del colorante (azul de isosulfán) es una disminución en la determinación de la saturación de oxígeno, sin repercusión en la gasometría arterial. Menos frecuente y sobretodo mucho más raro pero severas son las reacciones alérgicas al azul de isosulfán, que ocurren mientras el paciente está bajo anestesia general y únicamente deben controlarse con estricta observación, por parte del médico anestesista.

¿Qué tratamiento recibiría en el caso de no participar en el estudio?

Si Vd. no desea participar en el estudio será tratada según la técnica habitual que consiste en la realización de una histerectomía radical y linfadenectomía pélvica sin la realización de la técnica del ganglio centinela.

Su participación es voluntaria.

Si desea participar en el estudio debe comunicárselo al médico responsable del estudio. La participación en es estudio es voluntaria. Si interviene en el estudio debe saber que en cualquier momento Vd. puede decir abandonar comunicándoselo al médico sin tener que manifestar razón alguna para ello. El médico también puede retirarlo del estudio si lo creyera conveniente.

Cualquier información que se obtenga a lo largo del estudio, y que pudiera ser relevante y/o pudiera condicionar su permanencia en el estudio, le será comunicada a Vd. por el médico responsable del estudio.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de los datos de carácter personal.

Vd. comprende y consiente:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que el médico responsable del estudio, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a la historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad por el médico responsable del estudio o por una institución designado por él, con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Sus datos podrán ser transferidos a otros países garantizando la protección de dicha información incluso en aquellos países cuya legislación es menos restrictiva que la española. Los datos podrán ser utilizados también con otros fines de carácter científico. Si sus datos son utilizados para otros objetivos, primero se disociarán, es decir, toda la información que permita identificarle se eliminará y sólo se procesará de forma que no se pueda conocer su identidad. De acuerdo con la ley vigente tiene Vd. derecho al acceso de sus datos, asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico responsable de este estudio.

Otra información que Vd. debe saber.

De acuerdo con la legislación española vigente, existe un seguro que proporciona cobertura frente a eventuales adversidades que pudieran producirse en las pacientes participantes en este estudio.

En el caso de que hubiera gastos extraordinarios ocasionados por el estudio, sepa que le serán reembolsados, siempre que pueda justificarlos.

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras Vd. está participando en este estudio o cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Nombre del médico	Dra. Berta Díaz Feijoo
Dirección	Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron Planta primera (puerta nº 4)
Teléfono	934893109-934893388