

Pregunta 3: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de evaluación ganglionar pélvica, ¿se debería realizar biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica bilateral como parte del manejo quirúrgico?

Conceptos previos:

- **Linfadenectomía pélvica:** Es la extracción del todo el tejido linfático que drena los órganos pélvicos. Las regiones más comúnmente reconocidas son: íliaca común, íliaca externa, íliaca interna, obturador y sacro (o presacro). Algunos autores incluyen a las regiones ilíacas y obturadoras externas y eliminan el tejido de la región parametrial (43). Este procedimiento se asocia con mayor riesgo de morbilidad sistémica relacionada a la cirugía (infección de tórax, tromboembolismo, eventos cardíacos y accidentes cerebro vasculares) y linfedema y/o linfoquiste (44).
- **Biopsia de ganglio centinela:** Es el procedimiento de extracción de ganglios menos extenso, que se centra en detectar y extraer los primeros ganglios linfáticos a los que drena el tumor en cada lado de la pelvis (43) para su posterior evaluación. Esta técnica ha mostrado una sensibilidad de entre 90 a 94 % según diversas RS (45-49).

Justificación de la pregunta:

Según la clasificación de la FIGO, los estadios IA1 y IA2 son las etapas más tempranas del cáncer cervical donde las lesiones son visibles solo microscópicamente (7). El estadio IA2 se considera cuando la lesión tenga invasión del estroma entre 3 mm y 5 mm. A pesar de ser lesiones localizadas, se ha reportado un riesgo pequeño para metástasis en nódulos linfáticos (50-53). Debido a este potencial riesgo de metástasis, se han planteado la realización de linfadenectomía pélvica o biopsia de ganglio centinela en casos donde se esté realizando histerectomía radical (54, 55) o en pacientes que deseen conservar fertilidad cuando se realiza histerectomía simple o traquelectomía (56, 57).

Las ventajas potenciales de la linfadenectomía pélvica son la evaluación de todos nódulos linfáticos y su consecuente reducción del riesgo de metástasis y mayor sobrevida; por otro lado, la evaluación del ganglio centinela busca realizar una intervención más conservadora donde solo se evalúa los primeros ganglios o nódulos que drena el tumor, con menor frecuencia de complicaciones quirúrgicas y morbilidad a largo plazo en comparación con la linfadenectomía pélvica. Ante la incertidumbre el GEG consideró importante formular esta pregunta y evaluar la eficacia de estos procedimientos en términos de sobrevida, recurrencia y morbilidad, desenlaces que consideró importantes para los pacientes.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

| Pregunta PICO | Paciente / Problema | Intervención / Comparación | Desenlaces de la intervención |
|---------------|---|--|--|
| 3 | Mujeres cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1) | <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenectomía / • Ganglio centinela | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida • Recurrencia • Eventos adversos |

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS publicadas dentro de las GPC seleccionadas, no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO, por ende, se realizó una búsqueda de RS de novo, pero no se encontró ninguna. Se decidió realizar una búsqueda de ECA de novo y tampoco se encontró

ninguna, por lo que se decidió hacer una búsqueda de estudios observacionales donde se halló una cohorte que respondía a nuestra PICO. **(Ver Anexo 2)**

| Estudio | Tipo de Estudio | Nivel de confianza según instrumento New Castle Ottawa | Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS |
|---------------|-----------------|--|---|
| Lennox (2017) | EO | Medio | <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recurrencia • Morbilidad • Complicaciones intraoperatorias • Transfusión sanguínea • Tiempo de estadía hospitalaria • Morbilidad a corto plazo • Infección Post Operatoria |

Resumen de la evidencia:

El estudio encontrado en la búsqueda, Lennox et al 2017 (58) fue de tipo observacional prospectivo y obtuvo un nivel de confianza medio según el instrumento New Castle Ottawa (14) **(Ver Anexo 3)**, compara biopsia de ganglio centinela bilateral contra linfadenectomía pélvica bilateral en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA y IB con nódulos negativos, evaluando la supervivencia libre de recurrencia y la morbilidad en dichos pacientes. Se analizaron 1188 pacientes (linfadenectomía pélvica bilateral: n=1078; biopsia de ganglio centinela bilateral: n=110) con una mediana de tiempo de seguimiento de 32 meses en el grupo de biopsia de ganglio centinela y de 59 meses en el grupo de linfadenectomía pélvica. Cabe resaltar que el grupo de linfadenectomía pélvica bilateral, en comparación con el grupo de biopsia de ganglio centinela, tuvo mayor proporción de pacientes que recibieron histerectomía modificada y radical y una menor proporción de pacientes que recibieron histerectomía simple, traquelectomía y conización, además, todas las pacientes del grupo de biopsia de ganglio centinela tuvieron cirugía mínimamente invasiva, mientras que la mayoría de pacientes del grupo de linfadenectomía pélvica bilateral tuvieron cirugía abierta.

Se encontró que:

- **Supervivencia libre de recurrencia**
 - En el grupo de biopsia de ganglio centinela hubo 4 recurrencias y ninguna muerte, mientras que en el grupo de linfadenectomía pélvica hubo 75 recurrencias y 36 muertes.
 - La supervivencia libre de recurrencia en el grupo de Linfadenectomía pélvica bilateral fue similar al grupo de biopsia de ganglio centinela bilateral, luego de ajustar por confusores (HR 1.82; IC 95% 0.62 - 5.40).

Morbilidad

- **Complicaciones intraoperatorias:**
 - La incidencia de complicaciones intraoperatorias en el grupo de biopsia de ganglio centinela (4.6%) fue similar que en el grupo linfadenectomía (6.1%) (RR no ajustado de 0.74 IC 95% 0.3 - 1.8). (Datos elaborados por el grupo metodológico en base a los datos del estudio)
- **Transfusión sanguínea:**
 - La incidencia de transfusión sanguínea en el grupo de biopsia de ganglio centinela (0%) fue menor que el grupo de linfadenectomía pélvica bilateral (23.1%) (RR no

ajustado de 0.02 IC 95% 0.001 - 0.31). (Datos elaborados por el grupo metodológico en base a los datos del estudio)

- **Tiempo de estadía hospitalaria:**
 - La mediana de tiempo de estadía intrahospitalaria en el grupo de biopsia de ganglio centinela (0 rango [0–1]) fue menor que en el grupo de linfadenectomía pélvica bilateral (6 [0–65]). Esta diferencia fue significativa $p < 0.001$.
- **Morbilidad a corto plazo:**
 - La incidencia de morbilidad a corto plazo en el grupo de biopsia de ganglio centinela (4.6%) fue similar que en el grupo linfadenectomía (5.1%) (RR de 0.89 IC 95% 0.36 - 2.18). (Datos elaborados por el grupo metodológico en base a los datos del estudio)
- **Infección postoperatoria:**
 - La incidencia de infección post operatoria en el grupo de biopsia de ganglio centinela (0%) fue menor que el grupo de linfadenectomía pélvica bilateral (10.7%) (RR de 0.04 IC 95% 0.003 - 0.67) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

Adicionalmente, en la búsqueda se halló un protocolo de un ECA que tiene el objetivo de comparar biopsia de ganglio centinela con linfadenectomía pélvica en términos de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años y calidad de vida. Los resultados de este estudio se esperan para 2021 (59). Dicho estudio se revisará en la actualización de la presente GPC, cuando sus resultados finales sean publicados.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia presentada es de un solo estudio observacional que evalúa mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA y IB, y reporta que no hay diferencias entre biopsia de ganglio centinela negativa y linfadenectomía pélvica bilateral negativa en términos de supervivencia libre de recurrencia, complicaciones intraoperatorias y morbilidad a corto plazo; sin embargo, sí encuentra un mejor resultado para biopsia de ganglio centinela en términos de transfusión sanguínea e infección post operatoria. La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces.

La evidencia nos reporta que, en comparación con la linfadenectomía pélvica bilateral, la biopsia de ganglio centinela presenta:

- No diferencia en supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en incidencia de complicaciones intraoperatorias (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor incidencia de transfusión sanguínea (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en morbilidad a corto plazo (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor incidencia de infección postoperatoria (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados son relevantes para los pacientes ya que el tipo de procedimiento podría impactar no solo en su supervivencia, sino también en la morbilidad post operatoria.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían una técnica quirúrgica que demande menos complicaciones y una recuperación más

rápida, pero al mismo tiempo optarían por la técnica con mejores resultados en cuanto a supervivencia a la enfermedad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto los médicos aceptarían las recomendaciones propuestas porque son similares a los procedimientos que actualmente realizan.

Factibilidad: El GEG consideró que la biopsia de ganglio centinela requeriría mayor capacitación técnica por parte de los médicos y mayores recursos materiales; mientras que la linfadenectomía pélvica bilateral, un procedimiento realizado de manera más frecuente sería más factible.

Uso de recursos: El GEG consideró que la biopsia de ganglio centinela podría disminuir costos en términos de atención de morbilidad, pero la linfadenectomía pélvica bilateral es bastante menos costosa en términos de la técnica en sí misma.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El estudio presentado reporta una eficacia, aparentemente, similar para ambas intervenciones y una ligera tendencia a favorecer la biopsia de ganglio centinela en términos de transfusión sanguínea e infección post operatoria. Sin embargo, el GEG considera que esta evidencia es insuficiente para afirmar que el ganglio centinela superaría a la linfadenectomía pélvica ya que proviene de un único estudio observacional y no se evaluaron desenlaces a largo plazo. La linfadenectomía pélvica bilateral es el tratamiento estándar con tasa de éxito aceptable recomendado por diferentes GPC (10, 32-34) mientras que la biopsia de ganglio centinela es un procedimiento nuevo en el campo con poca evidencia de su efectividad y seguridad. Por ende, el GEG decide emitir una recomendación **a favor** de Linfadenectomía pélvica bilateral.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia es de muy baja para los desenlaces evaluados; se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. El GEG consideró importante plantear un punto de buena práctica clínica para las pacientes de estados IA1. Puesto que IELV es un factor pronóstico de metástasis (como se detalló en la pregunta 2 de la presente GPC), en las pacientes con estadio IA1 que lo presenten se debe considerar linfadenectomía pélvica bilateral.

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica Clínica

Recomendación:
 En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) a quienes se les indique tratamiento quirúrgico (histerectomía, traquelectomía o conización) y evaluación ganglionar pélvica, sugerimos realizar ésta última mediante linfadenectomía pélvica bilateral.

Recomendación condicional a favor
Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA1, la linfadenectomía pélvica bilateral solo se realizará en pacientes que presentan IELV, pudiendo ésta ser realizada por vía laparoscópica.