



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Valor pronóstico de la linfadenectomía aórtica extraperitoneal en cáncer de cérvix localmente avanzado

ROCÍO LUNA GUIBOURG

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA,
OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y MEDICINA
PREVENTIVA

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de pediatría, obstetricia, ginecología y medicina
preventiva

Valor pronóstico de la linfadenectomía aórtica extraperitoneal en cáncer de cérvix localmente avanzado

TESIS DOCTORAL

Autora: Dra. Rocío Luna Guibourg

Directora: Dra. Berta Díaz Feijoo
Doctora en Medicina y Cirugía por la UAB

Director y Tutor: Prof. Antonio Gil Moreno
Doctor en Medicina y Cirugía por la UAB

Convocatoria: Junio 2021



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR Y DIRECTORES DE TESIS

El Prof. Antonio Gil Moreno y la Dra. Berta Díaz Feijoo

CERTIFICAN:

Que la tesis titulada “Valor pronóstico de la linfadenectomía aórtica extraperitoneal en cáncer de cérvix localmente avanzado” es apta para ser defendida ante el Tribunal Evaluador, para optar al grado de doctor en Medicina.

<p>Prof. Antonio Gil Moreno</p> <p><i>Tutor y Codirector</i></p> 	<p>Dra. Berta Díaz Feijoo</p> <p><i>Codirectora</i></p> 
--	--

Doctoranda, Rocío Luna Guibourg

A Barcelona 3 de junio de 2021

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer en primer lugar a mis directores de tesis: el Doctor Antonio Gil y la Doctora Berta Díaz por su apoyo, su rigor, su paciencia y su dedicación durante todos estos años. Gracias por ser un ejemplo a nivel asistencial, investigador y docente.

A los compañeros de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, todos ellos grandes profesionales. Ellos sembraron la semilla de mi pasión por la cirugía y la investigación. A todo el personal sanitario (enfermería, TCAI, etc.) indispensable para el mantenimiento de la calidad asistencial e investigadora.

A Ramona Vergés y Soraya Mico por ayudarme con el desarrollo de la base de datos y por enseñarme y clarificarme los conceptos relativos al tratamiento radioterápico.

Al Jordi Temprana por su disposición en la revisión de las laminillas y su paciencia para resolver mis dudas y necesidades en lo referente al análisis anatomopatológico.

A Miriam Mota y Santi Perez-Hoyos por su ayuda en el procesamiento estadístico y comprensión de la enorme cantidad de datos obtenidos en el estudio.

A todas las pacientes que confiaron en el equipo y que consintieron su inclusión en el estudio.

A todas mis compañeras de residencia por su apoyo constante y su cariño. A Úrsula Acosta por haberme ayudado a finalizar la recopilación de datos.

A Oriol Puig, Armando Romeo, Marcello Ceccaroni, y todos aquellos que han contribuido a mi formación en cirugía ginecológica, muchas veces de forma desinteresada. Gracias por haber visto en mí a una futura cirujana y haberme apoyado cada uno en un tramo del camino. A Linda Tebache por estar siempre presente a pesar de la distancia.

A mis nuevos compañeros en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau que me recibieron con gran cariño. A Elisa Llurba por darme la oportunidad, a Ramon Rovira por haber confiado en mí y demostrármelo cada día y a Cristina Soler y Pía Español, por su apoyo constante desde el día que empezamos a trabajar juntas.

Por último, agradecerle a mi familia la ayuda infinita y el haber creado las bases para que todo sea posible. Gracias por mostrarme el valor de la carrera universitaria y animarme a seguir con ella.

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR Y DIRECTORES DE TESIS	5
AGRADECIMIENTOS	7
ÍNDICE.....	11
INDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE TABLAS	21
SIGLAS Y ABREVIACIONES	25
1 INTRODUCCIÓN.....	27
1.1 Epidemiología.....	27
1.2 Factores de riesgo	29
1.2.1 Historia natural del desarrollo de cáncer invasor	31
1.3 Prevención	34
1.3.1 Prevención primaria	34
1.3.2 Prevención secundaria.....	35
1.4 Diagnóstico.....	35
1.5 Histopatología.....	36
1.6 Vías de diseminación.....	38
1.7 Estadificación	40
1.8 Estudio de extensión	42
1.8.1 TC	43
1.8.2 RMN	43
1.8.3 Eco TV/TR.....	44
1.8.4 PET-TC.....	44
1.8.5 Recomendaciones en función de las guías clínicas:	46
1.9 Factores pronósticos, impacto de la afectación ganglionar en la supervivencia.....	48
1.9.1 Factores anatomopatológicos ganglionares: implicación pronóstica	49
1.10 Cáncer de cérvix localmente avanzado.....	51
1.10.1 Definición.....	51
1.10.2 Tratamiento	51
1.10.3 Valor de la estadificación ganglionar radiológica	55
1.10.4 Valor de la linfadenectomía aórtica.....	56

1.11	<i>Debulking</i> ganglionar pélvico	65
2	HIPÓTESIS	69
3	OBJETIVOS	71
3.1	Objetivo primario.....	71
3.2	Objetivos secundarios	71
4	MATERIAL Y MÉTODOS	73
4.1	Descripción del estudio.....	73
4.1.1	Criterios de inclusión	73
4.1.2	Criterios de exclusión.....	74
4.2	Protocolo de tratamiento	74
4.2.1	Estudio de extensión preoperatorio	74
4.2.2	Técnica Quirúrgica.....	75
4.2.3	Análisis histopatológico ganglionar	78
4.2.4	Tratamiento realizado.....	79
4.2.5	Seguimiento.....	80
4.3	Variables a estudio.....	80
4.3.1	Definición de las variables a estudio	85
4.4	Análisis estadístico.....	85
5	RESULTADOS.....	89
5.1	Datos epidemiológicos i clínicos	89
5.1.1	Antecedentes médicos y quirúrgicos.....	90
5.2	Estudio preoperatorio.....	90
5.2.1	Biopsia preoperatoria	90
5.2.2	Estadio clínico	91
5.2.3	Resonancia Magnética Nuclear	91
5.2.4	Tomografía por Emisión de Positrones	93
5.3	Resultados de la Intervención Quirúrgica.....	94
5.3.1	Complicaciones Quirúrgicas	95
5.4	Resultados de Anatomía Patológica.....	98
5.5	Análisis de precisión diagnóstica de pruebas de imagen	100
5.5.1	Valor de la RMN para la detección de metástasis ganglionares.....	100
5.5.2	Valor de la PET-TC para la detección de metástasis ganglionares	101
5.6	Resultados de tratamiento.....	103

5.6.1	Tratamiento con radioterapia	103
5.6.2	Tratamiento con quimioterapia	104
5.6.3	Tratamiento con braquiterapia	104
5.6.4	Complicaciones del tratamiento	105
5.6.5	Respuesta al tratamiento	106
5.7	Datos del seguimiento de las pacientes.....	106
5.8	Análisis de supervivencia	109
5.8.1	Supervivencia en función de la afectación ganglionar aórtica	110
5.8.2	Supervivencia en función de la afectación ganglionar pélvica	117
6	DISCUSIÓN	125
6.1	Descripción del grupo total.....	125
6.1.1	Factores epidemiológicos y clínicos	125
6.1.2	Estudio preoperatorio.....	127
6.1.3	Resultados de la intervención quirúrgica	128
6.1.4	Resultados de Anatomía Patológica.....	129
6.1.5	Resultados de tratamiento	130
6.1.6	Datos de seguimiento.....	133
6.2	Análisis de morbilidad quirúrgica	133
6.2.1	Complicaciones intraoperatorias.....	135
6.2.2	Complicaciones postoperatorias precoces.....	136
6.2.3	Complicaciones postoperatorias tardías	138
6.3	Análisis de la modificación del tratamiento radioterápico	139
6.4	Análisis de precisión diagnóstica de las pruebas de imagen.....	141
6.5	Análisis de la localización de metástasis ganglionares.....	144
6.6	Análisis de supervivencia	148
6.7	Análisis del valor pronóstico del debulking pélvico.....	152
6.8	Líneas estratégicas futuras.....	154
7	CONCLUSIONES	157
8	REFERENCIAS	159
9	ANEXOS	171
9.1	Cuaderno de recogida de datos	171
9.2	Estadificación TNM de cáncer de cérvix.....	199

9.3	Informe del comité ético	200
9.4	Consentimiento informado.....	203
9.5	Laparoscopic Extraperitoneal Pelvic Lymph Node Debulking in Locally Advanced Cervical Cancer. Abstract.	205
9.6	Prognostic Value and Therapeutic Implication of Laparoscopic Extraperitoneal Paraaortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Spanish Multicenter Study. Abstract.	207
9.7	Implications of extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy to the left renal vein in locally advanced cervical cancer. A Spanish multicenter study. Abstract.	209

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Incidencia (superior) y mortalidad (inferior) de cáncer de cérvix a nivel mundial (1).....	27
Figura 2: Incidencia por edades, a nivel mundial en función del índice de desarrollo humano (1).....	28
Figura 3: Carga de enfermedad asociada a VPH (8).	30
Figura 4: Historia natural desde infección VPH hasta desarrollo del carcinoma invasor (10).....	31
Figura 5: Correspondencia entre displasias y lesiones cervicales (5).....	33
Figura 6: Vías de diseminación linfática en cáncer de cérvix	39
Figura 7: Valoración del tamaño e infiltración tumoral mediante RMN comparado con TC (29).....	44
Figura 8: Ejemplo de afectación extracapsular.....	50
Figura 9: Ejemplo de volúmenes de irradiación para IMRT pélvica (52).	52
Figura 10: Límites de la linfadenectomía aórtica.	57
Figura 11: Ejemplos de linfadenectomía aórtica transperitoneal laparotómica (69).	58
Figura 12: Técnica descrita por Vasilev-McGonigle (74).	60
Figura 13: Técnica francesa: colocación de trócares (A), acceso al espacio extraperitoneal (B), disección digital (C) y colocación de trócar (D).	61
Figura 14: Acceso directo mediante trócar y creación de espacio retroperitoneal (81). ..	63
Figura 15: Colocación de puertos robóticos, Docking (82).....	64
Figura 16: Acceso a ganglios pélvicos derechos (A) e izquierdos (B) desde el acceso extraperitoneal.	66
Figura 17: Representación de las áreas de linfadenectomía en función de su límite craneal.....	77
Figura 18: Ejemplos de afectación extracapsular.	79
Figura 19: Diagrama de flujo STROBE	89
Figura 20: Curva Kaplan-Meier de supervivencia global.....	109
Figura 21: Curva Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad	110
Figura 22: Supervivencia global en función de la afectación ganglionar aórtica.....	111
Figura 23: Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar aórtica.....	112
Figura 24: Supervivencia global en función del tamaño de las metástasis aórticas (> o < a 5mm)	113
Figura 25: Supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño de las metástasis aórticas (> o < a 5mm).....	113
Figura 26: Supervivencia global en función del número de ganglios aórticos afectos.	114

Figura 27: Supervivencia libre de enfermedad en función del número de ganglios aórticos afectos.....	114
Figura 28: Supervivencia global en función de la presencia de afectación extracapsular en las metástasis aórticas.....	115
Figura 29: Supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de afectación extracapsular en las metástasis aórticas	115
Figura 30: Supervivencia global en función de la presencia de metástasis ganglionares pélvicas.....	117
Figura 31: Supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de metástasis ganglionares pélvicas	117
Figura 32: Supervivencia global en función del tamaño de las metástasis ganglionares pélvicas (> o < a 5mm).....	118
Figura 33: Supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño de las metástasis ganglionares pélvicas	118
Figura 34: Supervivencia global en función del número de ganglios pélvicos afectos	119
Figura 35: Supervivencia libre de enfermedad en función del número de ganglios pélvicos afectos	119
Figura 36: Supervivencia global en función de la presencia de afectación extracapsular en las metástasis ganglionares pélvicas.....	120
Figura 37: Supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de afectación extracapsular en las metástasis ganglionares pélvicas	120
Figura 38: Probabilidad de presentar recidiva local en función del en función del tipo de intervención (debulking ganglionar positivo o linfadenectomía aórtica) y de la positividad de los ganglios pélvicos.....	121
Figura 39. Probabilidad de presentar recidiva regional en función del en función del tipo de intervención (debulking ganglionar positivo o linfadenectomía aórtica) y de la positividad de los ganglios pélvicos.....	122
Figura 40: Probabilidad de presentar recidiva a distancia en función del en función del tipo de intervención (debulking ganglionar positivo o linfadenectomía aórtica) y de la positividad de los ganglios pélvicos.....	122

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tipos histológicos del cáncer de cérvix.....	36
Tabla 2: Clasificación FIGO 2009-2018	41
Tabla 3: Escala ECOG	81
Tabla 4: Clasificación de Clavien-Dindo.....	83
Tabla 5: Datos clínicos	90
Tabla 6: Distribución según antecedentes médicos y quirúrgicos.....	90
Tabla 7: Distribución según estadio clínico.....	91
Tabla 8: Distribución según estadio clínico valorado por RMN	92
Tabla 9: Análisis de concordancia de estadificación clínica vs RMN.....	92
Tabla 10: Afectación ganglionar según RMN	93
Tabla 11: Afectación ganglionar según PET-TC.....	94
Tabla 12: Resultados de la técnica quirúrgica	94
Tabla 13: Resultados perioperatorios	95
Tabla 14: Complicaciones intraoperatorias	96
Tabla 15: Complicaciones postoperatorias precoces en función de su grado de severidad	96
Tabla 16: Complicaciones postoperatorias precoces en función de tipo de intervención	97
Tabla 17: Complicaciones postoperatorias tardías en función de su grado de severidad	97
Tabla 18: Complicaciones postoperatorias tardías en función de tipo de intervención..	98
Tabla 19: Resultados de anatomía patológica de ganglios aórticos.....	98
Tabla 20: Resultados de anatomía patológica de ganglios pélvicos.....	99
Tabla 21: Tabla 2x2 de precisión diagnóstica de RMN en ganglios aórticos.....	100
Tabla 22: Precisión diagnóstica de RMN en ganglios aórticos	100
Tabla 23: Características de RMN en casos con AP aórtica positiva.....	100
Tabla 24: Tabla 2x2 de precisión diagnóstica de RMN en ganglios pélvicos.....	101
Tabla 25: Precisión diagnóstica de RMN en ganglios pélvicos.....	101
Tabla 26: Características de RMN en casos con AP pélvica positiva	101
Tabla 27: Tabla 2x2 de precisión diagnóstica de PET-TC en ganglios aórticos	102
Tabla 28: Precisión diagnóstica de PET-TC en ganglios aórticos.....	102
Tabla 29: Características de PET-TC en casos con AP aórtica positiva	102
Tabla 30: Tabla 2x2 de precisión diagnóstica de PET-TC en ganglios pélvicos	102
Tabla 31: Precisión diagnóstica de PET-TC en ganglios pélvicos	103

Tabla 32: Características de PET-TC en casos con AP pélvica positiva	103
Tabla 33: Complicaciones agudas del tratamiento en función de su severidad	105
Tabla 34: Complicaciones tardías del tratamiento en función de su severidad	106
Tabla 35: Datos de tipo y manejo de las recidivas	107
Tabla 36: Tipo de recidiva en función del tipo de intervención quirúrgica	107
Tabla 37: Tasa de recidiva ganglionar aórtica en función de localización de las metástasis ganglionares	108
Tabla 38: Tasa de recidiva ganglionar pélvica en función de localización de las metástasis ganglionares	108
Tabla 39: Datos de supervivencia en función de la presencia de metástasis aórtica, el tamaño de las metástasis, la afectación extracapsular y el número de metástasis	116
Tabla 40: Comparativa entre diferentes series publicadas	134
Tabla 41: Comparativa de diferentes series con análisis de la localización de metástasis ganglionares	147

SIGLAS Y ABREVIACIONES

3D-CRT	Radioterapia Conformada en 3 Dimensiones
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Anatomía Patológica
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CSS	Cancer-Specific Survival
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease Free Survival
Eco TV/TR	Ecografía Transvaginal o Transrectal
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FDG	18F-fludesoxiglucosa
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
HDR	High Dose Rate
HSIL	High Squamous Intraepithelial Lesions
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de Masa Corporal
IMRT	Radioterapia de Intensidad Modulada
IQ	Intervención Quirúrgica
LASD	Lower Anogenital Squamous Terminology
LDR	Low Dose Rate
LSIL	Low Squamous Intraepithelial Lesions
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDR	Pulsed Dose Rate
PET-TC	Tomografía por Emisión de Positrones - Tomografía Computarizada
QT-RT	Quimioterapia-Radioterapia
RIQ	Rango Intercuartil
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SIL	Squamous Intraepithelial Lesions
SUV	Standardized Uptake Value
TC	Tomografía Computarizada
TNM	Tumor, Nódulo y Metástasis
UAB	Universitat Autònoma de Barcelona
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UEB	Unidad de Estadística y Bioinformática
VHIR	Vall d'Hebron Institut de Recerca
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

El cáncer de cérvix es el cuarto cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres a nivel mundial tras el cáncer de mama, pulmón y colorrectal. Representa el 6,9% del total de neoplasias diagnosticadas en mujeres. Además, constituye el 7,5% del total de muertes por cáncer a nivel mundial, siendo la cuarta causa de mortalidad por enfermedad neoplásica en mujeres tras el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. Su incidencia global estimada a partir de los datos proporcionados por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* fue de 569.847 nuevos casos y 311.365 muertes por cáncer de cérvix en 2.018 (Figura 1).

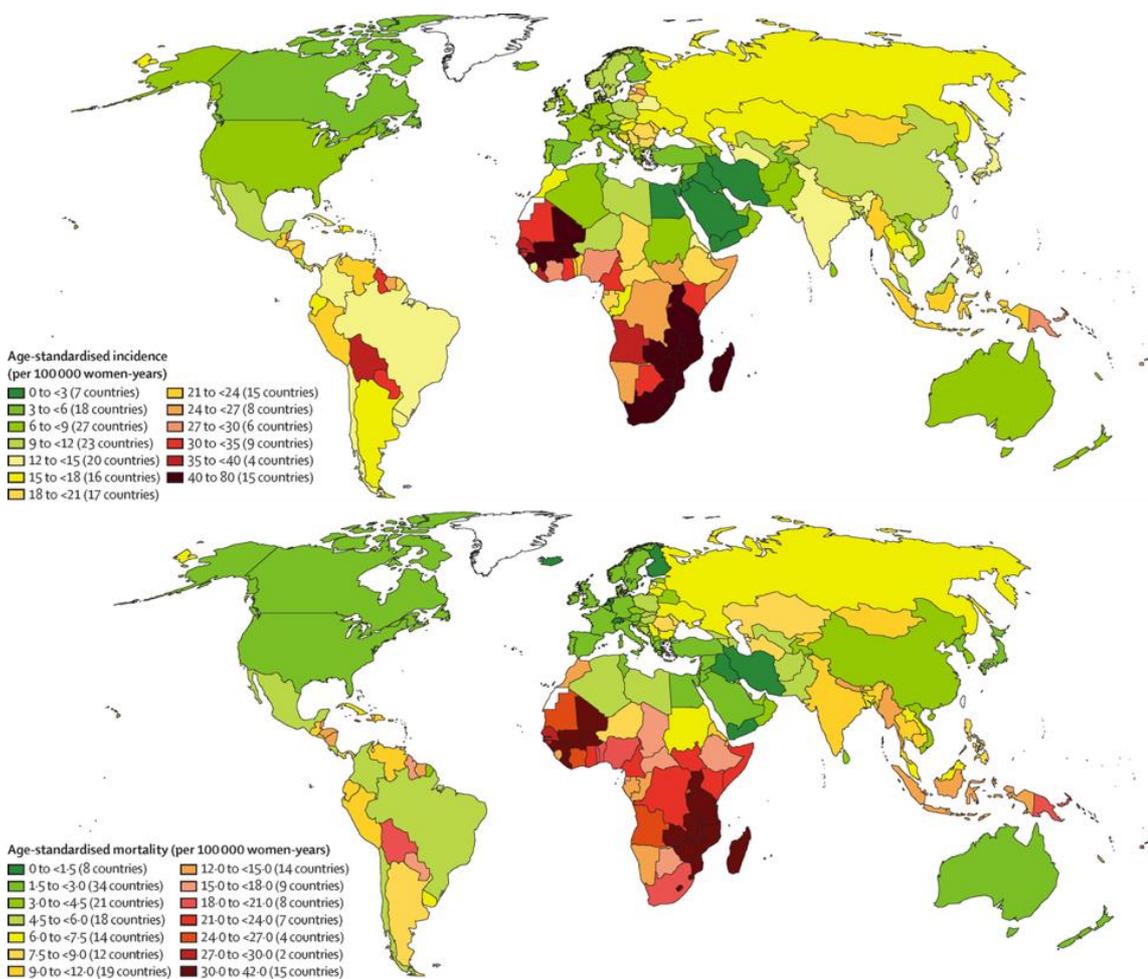


Figura 1: Incidencia (superior) y mortalidad (inferior) de cáncer de cérvix a nivel mundial (1).

Reproducido con permiso de Elsevier.

Al tratarse de una enfermedad en su mayoría prevenible, tanto su incidencia como su mortalidad reflejan las desigualdades en el acceso a los sistemas de prevención y cribado poblacional, así como posiblemente la variabilidad en la prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH). Las diferencias en su tasa de mortalidad oscilan entre el 2,3 anual por 100.000 habitantes en países del Oeste Asiático y el 2,7 anual en Australia y Nueva Zelanda hasta el 19,3 anual por 100.000 habitantes de las regiones del Sur Africano, donde llegan a representar la principal causa de mortalidad por cáncer. Esta diferencia, que constituye la mayor diferencia en mortalidad observada entre todos los tipos de cáncer, se debe al difícil acceso de ciertos países a programas de cribado, por lo que hasta el 84% de los casos, y el 88% de las muertes reportadas por cáncer de cérvix se producen en países en vías de desarrollo (1), como muestra la Figura 2.

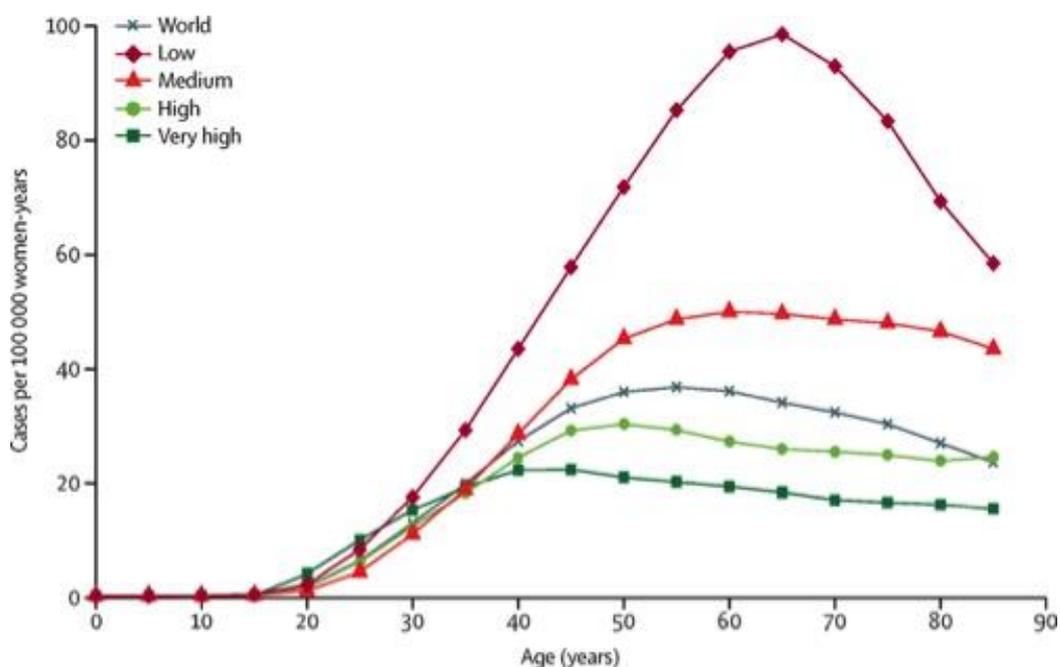


Figura 2: Incidencia por edades, a nivel mundial en función del índice de desarrollo humano (1).

Reproducido con permiso de Elsevier.

En España, sin embargo, su incidencia es mucho menor. La tasa de incidencia estimada en 2.018 fue del 8,2 anual por cada 100.000 habitantes y la tasa de incidencias ajustada a la edad estimada de 5,2 anual por cada 100.000 habitantes, lo que correspondería a 1.942 nuevos casos diagnosticados anualmente y 825 muertes anuales derivadas. Es una tasa baja en comparación con la tasa de incidencia estimada para los países de la Unión

Europea, que es de 14,6 casos anuales por cada 100.000 habitantes con una tasa ajustada a la edad del 10,5 anual por 100.000 habitantes.

Según las últimas estimaciones, en 2.020 el cáncer de cérvix se habrá mantenido en España por debajo de la incidencia estimada europea, suponiendo el 19eno tumor más frecuente en mujeres, con una estimación de 1.958 casos nuevos diagnosticados este año, siendo sin embargo la tercera causa de mortalidad por cáncer entre el grupo de edad de entre 15 y 44 años (2).

1.2 Factores de riesgo

El principal factor necesario para el desarrollo del carcinoma invasor de cérvix es la persistencia de la infección por VPH. Diversos estudios han identificado Ácido Desoxirribonucleico (ADN) del VPH en más del 70% de las muestras de cáncer invasor de cérvix, así como en el 70% de las lesiones cervicales preinvasoras (3,4).

El VPH es la infección de transmisión sexual más prevalente en nuestra población y presenta una incidencia especialmente elevada en pacientes jóvenes sexualmente activas ya que es un virus altamente contagioso. El contagio se produce por contacto directo piel con piel o mucosa con mucosa, penetrando el virus a la capa basal del epitelio cervical a través de pequeñas soluciones de continuidad de la mucosa (5). Se estima que la mayor parte de las mujeres tienen contacto con el VPH durante su vida sexual, aunque raramente llega a dar lesiones o a evolucionar a un cáncer invasor.

De todos los serotipos de VPH conocidos, aproximadamente 15 de ellos están relacionados con el carcinoma invasor de cérvix. Se consideran serotipos de más alto riesgo los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 aunque los más frecuentemente identificados en tumores malignos son el serotipo 16 y 18. Estos serotipos se hallan hasta en un 74% de los cáncer de cérvix de tipo escamoso y en el 78% de los adenocarcinomas de cérvix (6).

A pesar de su alta contagiosidad, la historia natural de la mayoría de infecciones lleva al aclaramiento espontáneo del virus en más del 70% de las nuevas infecciones (Figura 3), con un tiempo medio de aclaramiento situado entre los 8 meses en pacientes con primoinfección asintomática y los 25 meses en pacientes diagnosticadas de displasia cervical (7) por lo que a pesar de su alta prevalencia, la probabilidad de que una

infección por este virus conlleve un desarrollo de una lesión invasiva es baja y dependiente generalmente de una progresión temporal larga que requiere no solo de la persistencia viral sino de que esta persistencia conlleve una sucesión de cambios en el epitelio cervical que son reversibles y detectables a lo largo del tiempo.

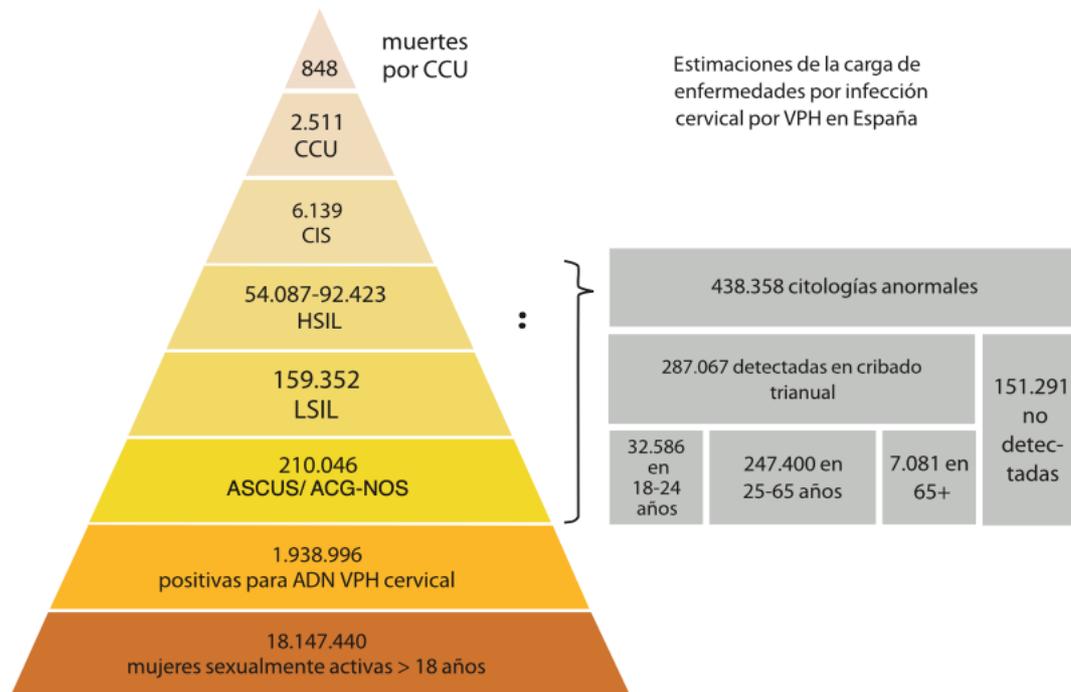


Figura 3: Carga de enfermedad asociada a VPH (8).

Al ser la infección por VPH una infección de transmisión sexual y el carcinoma invasor de cérvix una consecuencia de la persistencia de virus no aclarado por el sistema inmune, la mayoría de los factores relacionados o bien con una mayor probabilidad de adquirir la infección o con un déficit del sistema inmunitario en su aclaramiento, serán factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix.

Así, se consideran factores de riesgo: inicio precoz de las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, pareja sexual de riesgo, antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales a largo plazo, estatus socioeconómico bajo o inmunosupresión debido a cualquier etiología (2).

Algunos factores propios de la infección, como la coinfección por múltiples serotipos de VPH y la infección por virus VPH de alto riesgo, concretamente los serotipos 16 y

18, hacen más probable el desarrollo de lesiones preinvasoras. Es posible que estos factores sean debidos a la traducción de una susceptibilidad personal a la persistencia viral, seguramente por factores inmunológicos más que un factor de riesgo en sí mismo.

1.2.1 Historia natural del desarrollo de cáncer invasor

Para que se desarrolle un carcinoma invasor de cérvix son necesarias una serie de condiciones premalignas previas en forma de sucesión de cambios en el epitelio cervical llamados displasias o neoplasias intraepiteliales. Las displasias constituyen un cambio observable a nivel del epitelio cervical que afecta únicamente a sus estratos superficiales. Estos cambios epiteliales se tornan más evidentes en su progresión, siendo siempre reversibles, hasta el desarrollo de un carcinoma invasor. Para el desarrollo de un carcinoma invasor es necesario que las células malignas progresen en su invasión en profundidad hasta sobrepasar la membrana basal epitelial (9).

Los cuatro estadios previos al desarrollo del carcinoma invasor, descritos en la Figura 4, son (10):

- Infección por el virus de VPH de alto riesgo oncogénico
- Persistencia de la infección
- Progresión de un clon de células epiteliales a lesión preinvasiva
- Desarrollo del carcinoma invasor sobrepasando la membrana basal

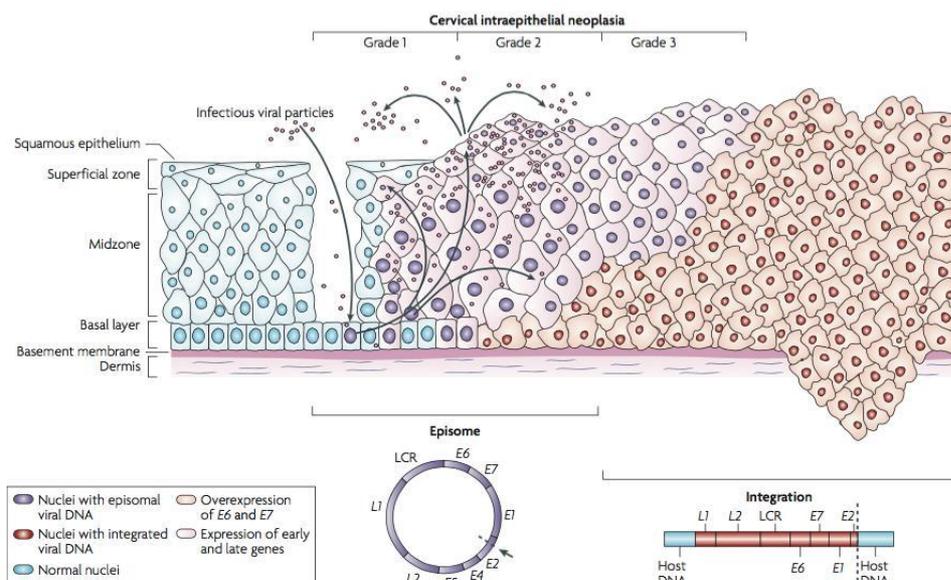


Figura 4: Historia natural desde infección VPH hasta desarrollo del carcinoma invasor (10).

Reproducido con permiso de Nature Publishing Group.

Los cambios que conllevan al desarrollo del carcinoma invasor se suelen producir a lo largo de una media temporal de 15 años desde la infección y se pueden correlacionar con ciertas alteraciones celulares halladas en pruebas citológicas de cribado. La clasificación que unifica la terminología de las anomalías citológicas recomendada a nivel universal se realiza mediante la nomenclatura Bethesda (11), dividiendo los hallazgos anormales en función de su origen (dependiente bien de las células epiteliales o de las células glandulares de la mucosa cervical) y del grado de alteración morfológica (alto o bajo grado de alteración) de la siguiente manera:

Anomalía de células epiteliales

Células escamosas:

- Atipia de células escamosas:
 - Células escamosas atípicas de significado incierto.
 - Células escamosas atípicas.
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
- Carcinoma de células escamosas.

Células Glandulares:

- Atipia de células glandulares.
- Atipia de células glandulares sin poder descartar neoplasia.
- Adenocarcinoma in situ.
- Adenocarcinoma.

A nivel terminológico, la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* y el *College of American Pathologists* crearon la terminología LASD (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) que clasifica estas lesiones en lesiones escamosas intraepiteliales -*Squamous Intraepithelial Lesions* (SIL)- asociadas al VPH, independientemente de la localización y en función de su potencial de progresión a carcinoma invasor. Así, las distingue en lesiones de bajo grado (LSIL) correspondientes a CIN1 y lesiones de alto grado (HSIL) englobando las CIN2 y CIN3 (12).

Esta clasificación citológica se correlaciona con las anomalías en los hallazgos anatomopatológicos en especímenes de biopsia cervical o pieza de conización o histerectomía, según lo definido en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (8):

Lesiones escamosas

- CIN 1: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, se considera expresión de una infección por el VPH.
- CIN 2/3: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado, se considera lesión preinvasiva, con franco riesgo de progresión hacia un carcinoma invasor.
- Carcinoma de células escamosas.

Lesiones glandulares

- Epitelios Glandulares Anómalos.
- Lesiones Intraepiteliales Glandulares – Adenocarcinoma In situ.
- Adenocarcinoma microinvasor.

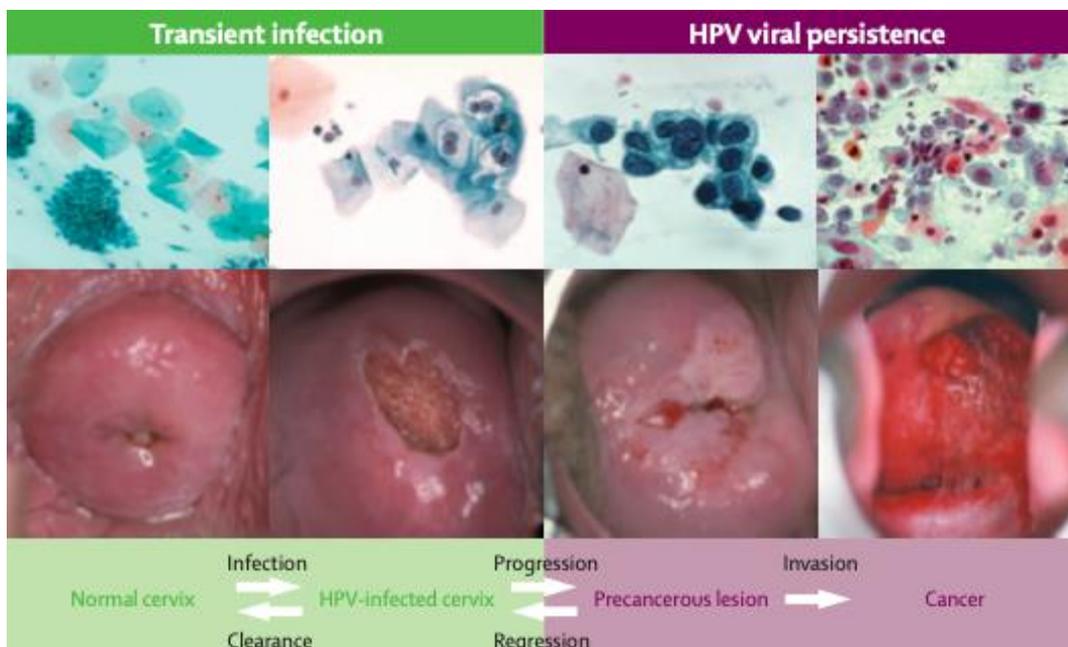


Figura 5: Correspondencia entre displasias y lesiones cervicales (5).

Reproducido con permiso de Elsevier.

Se calcula que la mitad de las lesiones de bajo grado regresarán espontáneamente, un 10% de ellas progresarán a lesión de alto grado y menos del 2% progresarán a cáncer invasor. Por el contrario, cuando se trata de una lesión de alto grado la probabilidad de progresión a carcinoma invasor es de aproximadamente el 20% (9).

1.3 Prevención

Por el hecho de ser una enfermedad en su mayor parte prevenible, la incidencia del cáncer de cérvix ha disminuido de forma radical en países desarrollados gracias a la implementación de programas estatales de prevención primaria y secundaria, especialmente en aquellos estados que cuentan con una estructura sanitaria y preventiva pública que garantiza el acceso poblacional a estos programas.

1.3.1 Prevención primaria

Como prevención primaria, desde el año 2006 se comercializa la vacuna contra los serotipos que con más frecuencia causan cáncer de cérvix y lesiones precancerosas.

La vacuna contiene proteínas sintéticas de la cápside de virus de los serotipos 16 y 18 (vacuna bivalente), 6, 11, 16 y 18 (vacuna tetravalente) o 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (vacuna nonavalente).

Estas vacunas han demostrado ser altamente eficaces en la prevención tanto de la primoinfección como de la persistencia de la infección viral por serotipos de alto riesgo ($RR < 0,10$) así como de la aparición de lesiones escamosas preinvasoras (CIN2 y CIN 3) ($RR < 0,10$) y adenocarcinoma in situ ($RR < 0,12$) (13,14). Todavía no se ha considerado probada su eficacia en la reducción del cáncer de cérvix invasor ya que la historia natural larga del desarrollo de la enfermedad no ha permitido realizar estudios que apoyen la hipótesis, aunque la predicción es que la reducción en la incidencia del carcinoma invasor de cérvix vaya a ser significativa, especialmente en los países con las tasas de vacunación más amplias y aquellos que realizan vacunación universal, independientemente del sexo (15).

Esta disminución conlleva además un ahorro económico significativo para la sanidad pública, ya que solamente en España, se ha calculado a nivel económico una carga de hasta 150,9 millones de euros anuales atribuibles a enfermedades causadas por los serotipos del VPH incluidos en la vacuna nonavalente, incluyendo todos los tipos de

lesiones preinvasoras e invasoras cervicales, verrugas genitales y los casos de cáncer vulvar, vaginal, anal, de pene y de cavidad oral así como sus lesiones precursoras tanto en hombres como en mujeres (16), y por lo tanto susceptibles de ser ahorrados mediante programas de vacunación. Del volumen total de estas enfermedades, se calculan 1.730 casos anuales de cáncer de cérvix atribuibles a serotipos VPH incluidos en la vacuna tetravalente, y 2.110 casos anuales atribuibles a serotipos de VPH incluidos en la vacuna nonavalente, que representarían una carga económica estatal de 15,15 y 18,48 millones de euros anuales evitables con la vacunación sistemática.

1.3.2 Prevención secundaria

La prevención secundaria consiste en el ya establecido cribado poblacional con el test de Papanicolau, que se realiza en Cataluña en mujeres de entre 20 y 65 años, con periodicidad trianual entre los 20 y los 34 años y cada 5 años hasta los 65 años. También es de utilidad, y se ha propuesto para su integración sistemática en el programa, el cribado mediante detección de VPH de alto riesgo (8). En Cataluña actualmente se realiza detección de VPH en mujeres mayores de 45 años que han realizado un cribado inadecuado hasta la fecha de la visita, así como en estudio de alteraciones citológicas detectadas mediante el test de Papanicolau (17) pero es posible que se vaya a implementar en los próximos años un programa de cribado basado principalmente en la detección del VPH.

Mediante el cribado establecido actualmente, es posible detectar las pacientes con lesiones preinvasoras y realizar el seguimiento y tratamiento de éstas, que consiste principalmente en la extirpación de la zona donde se encuentra la lesión mediante conización cervical, para evitar una progresión a carcinoma invasor.

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de cérvix es obligatoriamente anatomopatológico, y se suele basar en el estudio histopatológico de la pieza de biopsia cervical o de la pieza de conización.

Es habitual que se diagnostique a partir de un resultado patológico en una prueba de cribado, o tras un período de seguimiento de una lesión precursora de menor grado, por

lo que generalmente resulta asintomático y el diagnóstico se realiza en las fases más tempranas de la enfermedad.

En los casos sintomáticos suele producir clínica de sangrados anómalos, sangrado menstrual abundante o coitorragias.

Cuando se diagnostica en casos más avanzados puede dar otra sintomatología, como dolor pélvico por infiltración de estructuras, o incluso dolor lumbar si produce afectación ureteral con hidronefrosis. También puede producir linfedema en extremidades inferiores por afectación adenopática pélvica o inguinal, o síntomas de infiltración de recto o vejiga, como hematuria o rectorragias.

1.5 Histopatología

La OMS establece tres categorías esenciales en el carcinoma de cérvix, de los cuales la mayor parte corresponde a carcinoma de células escamosas, los otros tipos de carcinoma cervical son los carcinomas de células glandulares o adenocarcinomas, y otros tumores epiteliales. Además, incluyen otros tipos histológicos, como los neuroendocrinos o los mesenquimales, que constituyen causas extraordinarias de cáncer de cérvix.

Los tipos histológicos de cáncer de cérvix son los descritos en la Tabla 1 junto con sus correspondientes subtipos histológicos.

Tabla 1: Tipos histológicos del cáncer de cérvix

Tipo histológico	
Escamoso	<ul style="list-style-type: none"> • Queratinizante • No Queratinizante • Papilar • Basaloide • Condilomatoso • Verrucoso • Escamotransicional • Linfoepitelioma
Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • Endocervical de tipo usual • Mucinoso • Gástrico • Intestinal • Células en anillo de sello • Villoglandular

	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioide • Células claras • Seroso • Mesonéfrico • Neuroendocrino
Otros tumores epiteliales	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoescamoso • Carcinoma de células vítreas • Carcinoma adenoide basal • Carcinoma adenoide quístico • Carcinoma indiferenciado
Tumores neuroendocrinos	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoide • Carcinoide atípico • Neuroendocrino de célula pequeña • Neuroendocrino de célula grande
Tumores mesenquimales	<ul style="list-style-type: none"> • Leiomiosarcoma • Rabdomiosarcoma • Sarcoma alveolar de partes blandas • Tumor maligno de vainas nerviosas periféricas • Liposarcoma • Sarcoma endocervical indiferenciado • Sarcoma de Ewing
Tumores mixtos epiteliales-Mesenquimales	<ul style="list-style-type: none"> • Adenosarcoma • Carcinosarcoma
Tumores melanocíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Melanoma
Tumores germinales	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor del saco vitelino

El tipo escamoso es el más frecuente, y su variante no queratinizante la más frecuente de entre los subtipos y se presenta habitualmente como una masa exofítica.

El adenocarcinoma se origina de las glándulas de la unión escamo-columnar o zona de transformación, una zona de metaplasia escamosa donde el epitelio escamoso del ectocérvix progresivamente se reemplaza por epitelio glandular del endocérvix, y puede no ser visible, por lo que su diagnóstico es generalmente más tardío respecto a la variante escamosa. El 70% de ellos se origina de una infección por VPH, y en los casos en que no se relaciona con el virus, presenta un peor pronóstico (9,18).

El tipo escamoso y el adenocarcinoma comparten la mayor parte de los factores de riesgo, principalmente la infección preexistente por VPH tipo 16 o 18, aunque difieren entre ellos en el riesgo asociado al tabaquismo, siendo un factor de riesgo para cáncer escamoso (RR=1,50; IC 95% 1,35-1,66) y no así para el adenocarcinoma (RR=0,86; IC 95% 0,70-1,05) (6). Por razones todavía no conocidas, la incidencia total y relativa de

adenocarcinoma está creciendo en países con cribado poblacional establecido (5) y representa actualmente el 20% de los tumores de cérvix.

El tipo adenoescamoso es un tipo poco frecuente que presenta diferenciación escamosa y glandular.

Los otros tipos de cáncer de cérvix representan un porcentaje muy bajo con respecto a los tipos escamoso y adenocarcinoma, pero su pronóstico es generalmente peor.

1.6 Vías de diseminación

El cáncer de cérvix se disemina típicamente por contigüidad. Las lesiones preinvasoras se originan en la unión escamo-columnar del cérvix (9), y la progresión se produce a lo largo de esta zona de transformación inicialmente y posteriormente hacia la invasión del estroma cervical una vez atravesada la membrana basal. Una vez desarrollado el cáncer invasor, éste invade por extensión directa el parametrio, los fórnicos vaginales y el cuerpo uterino. En estadios avanzados llega a invadir vejiga y recto o causar hidronefrosis por afectación parametrial extensa.

El patrón de diseminación ganglionar del cáncer de cérvix suele seguir las vías de drenaje linfático del propio órgano, afectando inicialmente los ganglios linfáticos situados en el tejido parametrial. Desde los ganglios linfáticos del parametrio, la vía de diseminación más frecuente se produce a nivel de los canales linfáticos laterales, drenando a los ganglios linfáticos obturadores y siguiendo el drenaje hacia los ganglios linfáticos ilíacos externos e ilíacos comunes (19).

Se han descrito sin embargo otras vías de diseminación, a través de un drenaje linfático anterior se puede producir una diseminación directa hacia los ganglios ilíacos externos o a través de una vía posterior puede drenar hacia los ganglios ilíacos comunes, presacros y aórticos (20,21). Se representan las vías de diseminación anterior (A), lateral (B), posterior (C) e infundíbulo-pélvica (D) en la siguiente figura.

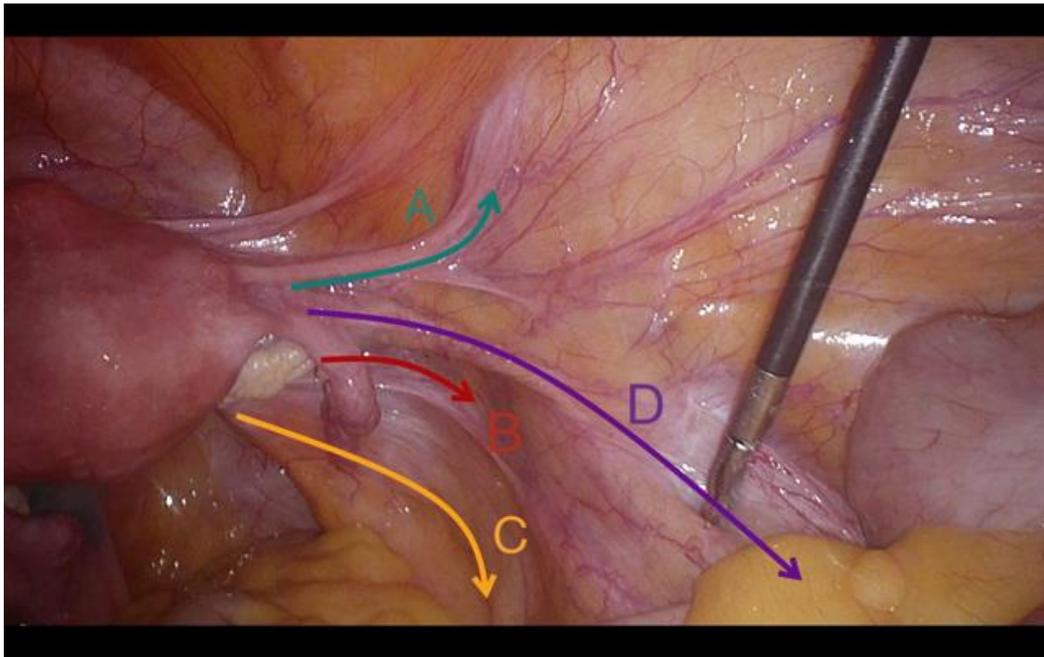


Figura 6: Vías de diseminación linfática en cáncer de cérvix

A nivel paraaórtico, existe controversia sobre si la diseminación del cáncer de cérvix se produce en todos los casos de forma escalonada, siguiendo ordenadamente las diferentes estaciones ganglionares, o si existe un drenaje aberrante directamente hacia cadenas linfáticas aórticas situadas cranealmente a la arteria mesentérica inferior (AMI). Los datos relativos a las metástasis ganglionares supramesentéricas aisladas varían entre grupos de investigación, aunque también se describen en pacientes afectas de otros cánceres ginecológicos como el cáncer de ovario y de endometrio, lo que sugiere que sería probable que en casos de cáncer de cérvix se produjera también este tipo de diseminación, especialmente si se tratara de cáncer de cérvix con afectación ovárica o de cuerpo uterino (20,22). Este drenaje se produciría directamente a través de cadenas linfáticas situadas a lo largo de los vasos ováricos, drenando directamente a nivel de hilio renal (19). Los vasos paraaórticos drenan finalmente a través del conducto torácico a los ganglios subclavios, por lo que es necesario su estudio ya que una afectación ganglionar subclavia sería considerada como diseminación a distancia.

La diseminación hematogena resulta rara, tan solo un 5% de las pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, siendo más frecuente en pacientes afectas de tipos histológicos más agresivos como el tipo neuroendocrino o el adenoescamoso, también en estadios más avanzados de la enfermedad y tumores más voluminosos (23,24).

El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón, seguido del hígado, hueso e intestino. En el caso de las metástasis en intestino, frecuentemente se deben a diseminación intraperitoneal en forma de carcinomatosis. Las metástasis óseas pueden producirse directamente por invasión por contigüidad en la pared pélvica o desde adenopatías paraaórticas, o ser resultado de diseminación hematológica (25,26).

1.7 Estadificación

El objetivo de establecer un estadio a la enfermedad es el de realizar una valoración pronóstica de la paciente y establecer una estrategia terapéutica homogénea y estandarizada. Tal y como está establecido por consenso, el estadio se establece en el momento del diagnóstico de la paciente y una vez asignado no se modifica posteriormente (2).

Históricamente todas las guías clínicas, consensos y protocolos han recomendado la estadificación clínica del cáncer de cérvix mediante exploración física reglada, que incluya valoración del tamaño y extensión tumoral a parametrios y vagina, así como palpación de áreas ganglionares inguinales y supraclaviculares. Esto se debe a que la mayor proporción de casos de cáncer de cérvix se diagnostican en países en vías de desarrollo donde se carece de los medios para realizar una estadificación radiológica mediante pruebas costosas y poco accesibles.

Sin embargo, la estadificación clínica se vuelve más imprecisa a medida que incrementa el estadio de la enfermedad ya que no tiene en cuenta la posible afectación adenopática, más probable conforme progresa el estadio, lo que ha motivado que las últimas versiones de las guías de tratamiento europeas e internacionales recomienden la valoración radiológica en función de su disponibilidad en cada centro e incluso la nueva guía clínica de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se ha adaptado a la estadificación radiológica y patológica, incluyendo la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos (27).

Existen diversos sistemas de estadificación desarrollados por diferentes sociedades científicas. El sistema recomendado por las guías clínicas europeas es la estadificación según TNM elaborado por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ya que tiene en cuenta la afectación ganglionar, considerado uno de los principales factores pronóstico en este tipo de neoplasias y posibilita la especificación sobre el método

empleado (clínico, radiológico o patológico). Sin embargo, en el momento de la redacción de las mencionadas guías estaba vigente la estadificación de 2.009 de la FIGO que no tenía en cuenta esta afectación. La nueva clasificación de la FIGO 2.018 sí ha incorporado la afectación ganglionar como estadio independiente en el tipo III, incluyendo dos nuevos estadios: IIIC1 que es aquel con afectación ganglionar pélvica y IIIC2 que es el estadio con afectación ganglionar paraaórtica (27). Esta clasificación también especifica si la estadificación ganglionar ha sido radiológica (r) o patológica (p). La nueva clasificación de la FIGO ya se recoge en la nueva guía clínica de la *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) y en un adendum en la oncoguía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) de manejo del cáncer de cérvix (28). La correspondencia entre la clasificación FIGO 2018 y FIGO 2009 se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Clasificación FIGO 2009-2018

FIGO 2018		FIGO 2009	
Estadio I: Lesión confinada a útero			
IA	Lesión microscópica, con profundidad de invasión inferior a 5mm		
	IA1	Profundidad de invasión estromal inferior a 3mm	IA1
	IA2	Profundidad de invasión estromal entre 3 y 5 mm	IA2
IB	Lesión confinada a cérvix con profundidad de invasión superior a 5mm		
	IB1	Lesión inferior a 2 cm en su dimensión mayor	IB1
	IB2	Lesión superior a 2 cm e inferior a 4 cm en su dimensión mayor	IB1
	IB3	Lesión mayor de 4cm	IB2
Estadio II: Invade más allá de útero sin invadir 1/3 inferior de vagina o pared pélvica			
IIA	Lesión limitada a 2/3 superiores de vagina		
	IIA1	Lesión inferior a 4 cm	IIA1
	IIA2	Lesión superior a 4 cm	IIA2
IIB	Invasión de parametrios		IIB
Estadio III: Invade 1/3 inferior de vagina, alcanza pared pélvica, o afecta ganglios pélvicos o aórticos			
IIIA	Afecta a 1/3 inferior de vagina		IIIA
IIIB	Afectación de pared pélvica o causa de hidronefrosis		IIIB
IIIC	Afectación ganglionar		-
	IIIC1	Afectación de ganglios pélvicos	-
	IIIC2	Afectación de ganglios aórticos	-
Estadio IV: Tumor extendido más allá de la pelvis o afectando a mucosa vesical o rectal			

IVA	Afecta a órganos adyacentes	IVA
IVB	Metástasis a distancia	IVB

En términos generales de tratamientos aplicables, así como de pronóstico vital de las pacientes el cáncer de cérvix se suele dividir entre estadios iniciales y estadios localmente avanzados. Los estadios iniciales incluyen los estadios confinados a cérvix o vagina superior y corresponden a los estadios IA, IB1 y IIA1 según la clasificación de la FIGO del año 2.009. Estos casos se pueden tratar con cirugía con intención radical o con tratamiento quimio-radioterápico en función de las características de las pacientes. Los estadios avanzados corresponden a los estadios IB2, IIA2 a IVA según la clasificación de la FIGO del año 2.009.

1.8 Estudio de extensión

La valoración de la extensión local se realiza inicialmente mediante exploración física meticulosa y reglada, si es preciso bajo anestesia.

Se debe explorar la afectación local a fórnicies vaginales y vagina, así como a parametrios, para ello es necesario realizar un tacto combinado vagino-rectal, que permitirá valorar tanto la extensión a parametrios como realizar una estimación del tamaño máximo tumoral con mayor precisión, así como valorar la posible infiltración tumoral de la mucosa rectal en caso de sospecha.

También es obligatoria la exploración de áreas ganglionares subclavias e inguinales. La exploración abdominal permite excluir la presencia de ascitis o carcinomatosis extensa. Una vez realizada la exploración física de la paciente se le otorga un estadio clínico.

A partir de la valoración clínica, las guías han incorporado en sus recomendaciones un listado de pruebas complementarias a realizar, aunque se mantienen supeditadas a su disponibilidad en función del centro. En tal caso recomiendan añadir el sufijo *-r* al estadio adjudicado a la paciente, de forma que quede constancia del método de estadificación empleado para el diagnóstico.

Las pruebas complementarias que se han utilizado en la estadificación y valoración preterapéutica del cáncer de cérvix son principalmente la tomografía axial computarizada (TC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), la ecografía

transvaginal o transrectal (Eco TV/TR) y la tomografía por emisión de positrones (PET-TC).

1.8.1 TC

La tomografía axial computarizada se ha utilizado en el estudio del cáncer de cérvix con la intención de descartar enfermedad extrapélvica ya sea en forma de carcinomatosis o de linfadenopatías aórticas. También se ha usado en algunos centros para valorar la extensión local del tumor.

Sin embargo, sus tasas de sensibilidad y especificidad en la valoración de la afectación local son bajas, así como su precisión en la detección de adenopatías ya sea a nivel pélvico como aórtico (29,30). Esta baja tasa de detección hace que no se recomiende como primera opción en ninguna de las guías clínicas publicadas.

1.8.2 RMN

La resonancia magnética nuclear se considera la prueba de imagen más precisa para la valoración de la afectación local en el cáncer de cérvix.

En comparación con la TC y la PET-TC, la RMN permite conocer de forma más precisa el tamaño y volumen tumoral, la presencia de afectación parametrial, así como la infiltración de estructuras vecinas como el útero, la vagina, la vejiga y el recto. Se considera una prueba de imagen especialmente importante en el cáncer de cérvix inicial, por ser la técnica más precisa en la valoración del tamaño, localización tumoral y profundidad de invasión estromal, factores claves a tener en cuenta en la planificación quirúrgica y en cuanto a la preservación de la fertilidad (31).

También se utiliza para la detección de metástasis ganglionar, especialmente a nivel pélvico, aunque sus valores de sensibilidad y especificidad son considerados bajos para la detección de metástasis ganglionar en la mayor parte de los estudios realizados (30,32).

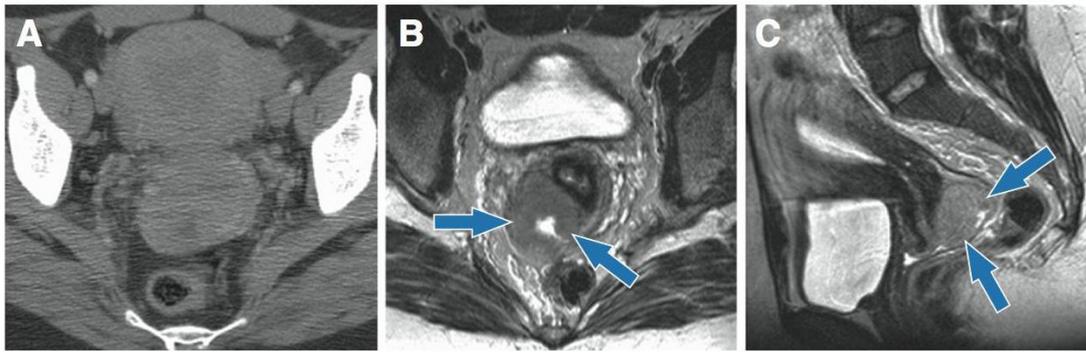


Figura 7: Valoración del tamaño e infiltración tumoral mediante RMN comparado con TC (29).

Reproducido con permiso de la *American Society of Clinical Oncology*.

1.8.3 Eco TV/TR

Recientemente se ha analizado el valor de la ecografía transvaginal o transrectal (Eco TV/TR) en la evaluación de la afectación local en el cáncer de cérvix. Se trata de una prueba barata y accesible, con buena tasa de detección de invasión parametrial, así como precisión en la estimación del tamaño tumoral y de la infiltración del estroma cervical si se realiza por un ecografista experto. Sus ventajas son una mejor delimitación local del tumor, incluso en casos de tumor residual tras conización previa, gracias a la posibilidad de ampliar el estudio con el Doppler color que muestra patrones de vascularización aberrantes, así como de comparar la elasticidad de los tejidos, que favorece la diferenciación del tejido tumoral con los tejidos circundantes.

El inconveniente principal de esta prueba es que se trata de una prueba que depende en gran medida de la experiencia del explorador y que al tratarse de una valoración dinámica resulta difícilmente reproducible (31).

1.8.4 PET-TC

La PET-TC, es una herramienta diagnóstica no invasiva que permite obtener imágenes tomográficas y parámetros cuantitativos que miden la actividad metabólica de los tejidos. Se lleva a cabo mediante utilización del ^{18}F , un radioisótopo del flúor de vida media corta (109,7 minutos) que emite positrones. El ^{18}F permite marcar trazadores moleculares, en este caso la FDG, para ser posteriormente captados en imagen a las pocas horas de su inyección (33).

La FDG es un compuesto análogo de la glucosa, captado fácilmente por las células a través de los transportadores de glucosa transmembrana para ser incorporado en la cadena glucolítica. Se acumula de forma preferente en tejidos con elevada tasa de glucólisis, como suele ser el caso del tejido neoplásico (34). Esto ha permitido una rápida y amplia aplicación de la técnica en el estudio de enfermedades neoplásicas siendo sus principales indicaciones actuales:

- Diferenciar lesiones benignas de malignas.
- Identificación del tumor primario cuando se diagnostica lesión metastásica o hay evidencia de síndrome paraneoplásico.
- Estadificación de pacientes con enfermedades malignas.
- Monitorización de tratamientos para enfermedades neoplásicas.
- Diferenciar persistencia tumoral de necrosis o fibrosis en caso de duda diagnóstica.
- Diagnóstico de recidiva tumoral.
- Selección de zona susceptible de proporcionar mayor rendimiento diagnóstico en biopsia.
- Determinación de campos de radioterapia.

La sociedad europea de medicina nuclear ha establecido un protocolo de adquisición de imágenes de PET-TC. Según estas guías se debe realizar tras un período mínimo de ayunas de 6 horas, y asegurando una hidratación adecuada y una glicemia inferior a 200mg/dL. Los niveles de glucosa en sangre deben estar correctamente indicados en el informe.

En el caso concreto de los tumores ginecológicos, resulta especialmente importante asegurar la correcta hidratación de la paciente, para diluir la excreción urinaria y disminuir el riesgo de artefactos a nivel retroperitoneal. Si es preciso se permite la administración de diuréticos.

Se recomienda, según este protocolo, la utilización de contraste yodado para mejorar la precisión de la caracterización morfológica de las lesiones (33,35).

En el caso concreto del cáncer de cérvix, se trata de tumores que generalmente presentan buena captación a este radioisótopo, especialmente a nivel tumoral. Aunque

su captación será más limitada en función de diversos condicionantes, como la diferenciación tumoral y el subtipo histológico. Se considera que los tumores de tipo escamoso y con bajo grado de diferenciación presentan mayor captación de 18F-FDG (36).

La PET-TC no permite obtener información precisa sobre la infiltración local como con la RMN, aunque se han estudiado valores pronósticos de la información sobre afectación local aportada por esta prueba. En particular se ha estudiado el valor del SUV (*Standardized Uptake Value*) máximo, que mide la actividad metabólica máxima del tumor. Esta medida de afectación metabólica depende entre otros factores del grado de diferenciación y del subtipo histológico tumoral y, según algunos autores, sería posible que se correlacionara con el tamaño tumoral, la probabilidad de afectación ganglionar, la supervivencia o la respuesta al tratamiento (35,37,38). También se ha demostrado que el SUV máximo ganglionar en el área aórtica superior a 3,3 representa un factor pronóstico negativo tanto en tasa de recidivas como en supervivencia global (34).

Otra posible aplicación de la información aportada por la PET-TC es su posible utilidad para la definición del volumen tumoral a establecer en el campo de irradiación de la radioterapia. Se han propuesto diferentes algoritmos para la definición del isocontorno en las lesiones hipermetabólicas tanto a nivel local como en adenopatías pélvicas y paraaórticas, basados en un umbral específico del SUV máximo, habitualmente alrededor del 40% (35).

En cuanto a su precisión para la detección de metástasis a distancia se han realizado pocos estudios aunque con buenos resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad, especialmente en la detección de adenopatías metastásicas extraabdominales, concretamente subclavias (35).

1.8.5 Recomendaciones en función de las guías clínicas:

La SEGO a través de su sección de ginecología oncológica, realiza las siguientes recomendaciones en el estudio de extensión del cáncer de cérvix:

- Valoración de la extensión local:
 - Examen clínico exhaustivo.
 - RMN: obligatoria para valorar extensión local.

- Considerar cistoscopia o rectoscopia en caso de sospecha de afectación rectal o vesical.
- Estudio de afectación ganglionar y a distancia: obligatorio
 - Estadios iniciales: estadificación quirúrgica y patológica ganglionar pélvica.
 - Estadios localmente avanzados o estadios iniciales con sospecha de afectación ganglionar pélvica: PET-TC o TC tórax-abdomen.
 - En caso de sospecha de enfermedad extrauterina, se recomienda biopsia siempre que sea posible.

Las recomendaciones de la ESGO en su guía clínica más reciente son análogas a las de la SEGO, aunque consideran la opción de utilizar la ecografía transvaginal o transrectal para la valoración local del tumor en caso de contar en el servicio con un ecografista experto en sustitución de la RMN.

También incorpora la opción de realizar una estadificación ganglionar aórtica quirúrgica, al menos hasta el nivel de la arteria mesentérica inferior en casos de estadio localmente avanzado para planificación del tratamiento radioterápico (28).

La FIGO insiste, en sus nuevas recomendaciones de estadificación, en la no obligatoriedad de emplear pruebas radiológicas o estadificación quirúrgica, a pesar de recomendarlas y considerarlas incluso como *Gold Standard* en el caso de la valoración quirúrgica/patológica. Así, recomienda la valoración con las pruebas que se encuentren disponibles y/o que sean asequibles para el centro o para la paciente ya que si no, podría condicionar el inicio del tratamiento la no disponibilidad de pruebas en países en desarrollo, donde esta enfermedad resulta más prevalente (27).

En Estados Unidos, las nuevas guías clínicas de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) también recomiendan la RMN para el estudio de extensión local de la enfermedad y la PET-TC o en su defecto TC para la valoración de posible enfermedad metastásica. Así como las guías de la ESGO, incluye la opción de estadificación ganglionar aórtica mediante linfadenectomía en casos de enfermedad localmente avanzada (39).

1.9 Factores pronósticos, impacto de la afectación ganglionar en la supervivencia

El pronóstico vital de la enfermedad empeora a medida que avanza el estadio de la enfermedad al diagnóstico. Las tasas de curación en estadios iniciales suelen ser altas, sin embargo, en estadios avanzados empeora hasta una tasa aproximada del 60% de supervivencia a 5 años (40).

Los principales factores clínicos descritos que influyen en el pronóstico de la enfermedad son la edad y estado general de la paciente, el tamaño tumoral y la bilateralidad de la afectación parametrial (23).

En estadios iniciales de la enfermedad, en la evaluación preterapéutica se consideran factores de mal pronóstico el tamaño tumoral, la invasión linfovascular, afectación de tejido paracervical, afectación ganglionar y la profundidad de afectación del estroma cervical. Una vez realizada la estadificación quirúrgica, se pueden clasificar a las pacientes en: pacientes con bajo, medio o alto riesgo de recidiva, en función de la presencia de los siguientes factores de riesgo (2,28):

- Riesgo alto de recidiva (tan solo uno de ellos):
 - Márgenes quirúrgicos afectos.
 - Afectación ganglionar.
 - Afectación paracervical.
- Riesgo medio de recidiva (al menos 2 de los siguientes):
 - Tumor de tamaño superior a 4 cm.
 - Infiltración profunda del estroma ($>1/3$ del estroma).
 - Invasión del espacio linfovascular.
- Riesgo bajo de recidiva: ausencia de los criterios descritos.

Estos factores serán los que se tendrán en cuenta en el momento de prescribir tratamiento complementario después de una cirugía con intención radical y por lo tanto al indicar dicha cirugía, pues se corre el riesgo de incurrir en un doble tratamiento y con la consiguiente suma de morbilidades sin obtener una mejoría de la supervivencia.

En todos los estadios, sin embargo, el factor que determina con mayor importancia el pronóstico de las pacientes es la afectación ganglionar.

La afectación ganglionar pélvica ha demostrado ser un importante factor pronóstico en cáncer de cérvix, empeorando éste incluso cuando la afectación nodal se vuelve múltiple o se presenta a nivel bilateral. Se considera que la supervivencia de las pacientes con afectación ganglionar empeora entre un 30 y un 40% de forma independiente al estadio tumoral.

También se ha descrito un peor pronóstico en pacientes con afectación de estaciones ganglionares consideradas como sucesivas en la línea de diseminación, como es el caso de las cadenas ilíacas comunes (20,23,41). Por este motivo, en caso de afectación adenopática demostrada en casos de cáncer de cérvix en estadio inicial, se considera a la paciente tributaria de tratamiento quimioradioterápico, no realizándose la cirugía.

La afectación ganglionar paraaórtica está considerada como el principal factor pronóstico en cáncer de cérvix. En algunas series presenta incluso un mayor impacto negativo en la supervivencia que el estadio clínico. Las pacientes con afectación paraaórtica presentan un mayor riesgo de recidiva extrapélvica de la enfermedad, así como una peor tasa de supervivencia tanto local como libre de enfermedad. Se ha descrito un aumento progresivo de la prevalencia de las metástasis aórticas con el estadio FIGO y el volumen de enfermedad local (23,42).

1.9.1 Factores anatomopatológicos ganglionares: implicación pronóstica

Diversos factores anatomopatológicos se han estudiado como posibles marcadores pronósticos en el estudio ganglionar. Entre ellos el tamaño de la metástasis, tanto en función del tamaño en milímetros como dividido según si se trata de micrometástasis (menores de 2mm) o macrometástasis (mayores de 2mm) y la afectación extracapsular, o presencia de células tumorales más allá de la cápsula ganglionar.

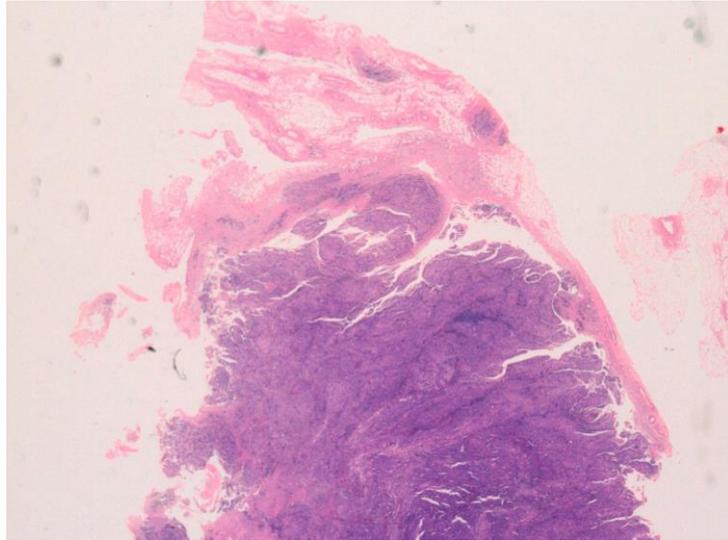


Figura 8: Ejemplo de afectación extracapsular.

Fotografía cortesía de J. Temprana.

En cáncer escamoso de vulva, un tipo de cáncer también relacionado con la infección por VPH, el número de ganglios afectados, el tamaño de la metástasis ganglionar, la afectación nodal extracapsular o incluso la tasa de reemplazo ganglionar (tanto bruta como en mayor o menor del 50%) se han correlacionado a nivel pronóstico con la supervivencia, tanto global como libre de enfermedad (43).

En otros tipos de cáncer se han llevado a cabo análisis parecidos, por ejemplo, en cáncer de mama, donde la afectación ganglionar se ha estudiado ampliamente, los factores anatomopatológicos también se han correlacionado con el pronóstico vital de la paciente, así como en la tasa de recurrencias. A nivel de afectación extracapsular, incluso se ha estudiado la extensión de la afectación extracapsular como marcador pronóstico (44).

En casos de cáncer de cérvix, estudios históricos han estudiado estos factores, principalmente en cáncer de cérvix inicial. Se ha estudiado tanto la topografía (la afectación de cadenas linfáticas sucesivas, así como la bilateralidad de éstas) como el número de ganglios positivos y la existencia de ganglios positivos con ruptura capsular. Se ha propuesto el valor pronóstico de este estudio, como forma de identificación de aquellas pacientes que presentarán mayor tasa de recidivas y por tanto serían candidatas a realizar estudios y ensayos clínicos o seguimientos específicos (45).

1.10 Cáncer de cérvix localmente avanzado

1.10.1 Definición

Se considera cáncer de cérvix en estadio localmente avanzado aquel tumor que se extiende más allá del cérvix o los 2/3 superiores de vagina. Esta definición incluye también los tumores confinados a cérvix, pero de tamaño superior a 4 cm por exploración física. En conjunto corresponden a los estadios IB2, IIA2-IVA según la clasificación de la FIGO 2009, correspondiente a los estadios IB3, IIA2-IVA según la clasificación de la FIGO 2018.

La característica diferencial de estos tumores es que son considerados desde el inicio en estadio no quirúrgico, ya que por su tamaño o extensión será muy poco probable la realización de una cirugía radical con márgenes oncológicos o ésta comportará una morbi-mortalidad no aceptable, por lo que será necesario añadir tratamiento adyuvante, incrementando la morbilidad atribuida al tratamiento que, por otra parte, sería curativo por sí mismo.

1.10.2 Tratamiento

El tratamiento del cáncer de cérvix localmente avanzado se basa en la combinación de quimioterapia, radioterapia y braquiterapia con intención curativa (2,28,46–50).

El tratamiento estándar según la mayor parte de las guías clínicas de tratamiento es la radioterapia externa aplicada a una dosis total de 45 o 50 Gy (1.8 Gy por fracción), incluyendo en el volumen de planificación el área del tumor primario así como los parametrios, el cuerpo uterino, la vagina superior y las áreas ganglionares pélvicas (51,52). Generalmente se añade un *boost* adicional a nivel de parametrios o cadenas ganglionares pélvicas si hay afectación parametrial a la exploración física o afectación ganglionar en las pruebas de imagen preterapéuticas.

El tratamiento quimioterápico ha demostrado servir como agente radiosensibilizante aplicado de forma semanal y concomitante con radioterapia (48–50), aumentando de forma significativa la supervivencia de las pacientes. Se administran 40 mg/m² de cisplatino semanales coincidiendo la primera dosis de cisplatino con la primera sesión de radioterapia externa aplicada. En caso de intolerancia o contraindicación del tratamiento quimioterápico se acepta el tratamiento con radioterapia de forma exclusiva.

Desde el año 1.999, año en que el tratamiento quimiorradioterápico combinado se incluyó como tratamiento estándar para el cáncer de cérvix localmente avanzado por las principales sociedades científicas, se han realizado numerosos estudios valorando su eficacia. Según los últimos metaanálisis, se considera que el tratamiento combinado aumenta la supervivencia global de las pacientes en un 6%, y la supervivencia libre de enfermedad en un 8% a 5 años, independientemente de la edad, tipo histológico, grado tumoral o afectación ganglionar pélvica. Esta reducción de la mortalidad se consigue principalmente a expensas de un incremento en el control local de la enfermedad, aunque también pero en menor medida a expensas de la reducción en la progresión a distancia de la enfermedad (53).

La técnica de radioterapia ha presentado una evolución importante en las últimas décadas, con la aparición de nuevas técnicas que reducen la toxicidad tanto aguda como crónica, sin empeorar el control de la enfermedad. Destaca la técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Esta técnica permite individualizar la conformación de haces radioterápicos a través de una simulación tridimensional de los campos a irradiar, minimizando la irradiación sobre estructuras vecinas y permitiendo incrementar las dosis que se aplica sobre el tumor (52) y constituye la técnica más comúnmente utilizada en cáncer de cérvix.

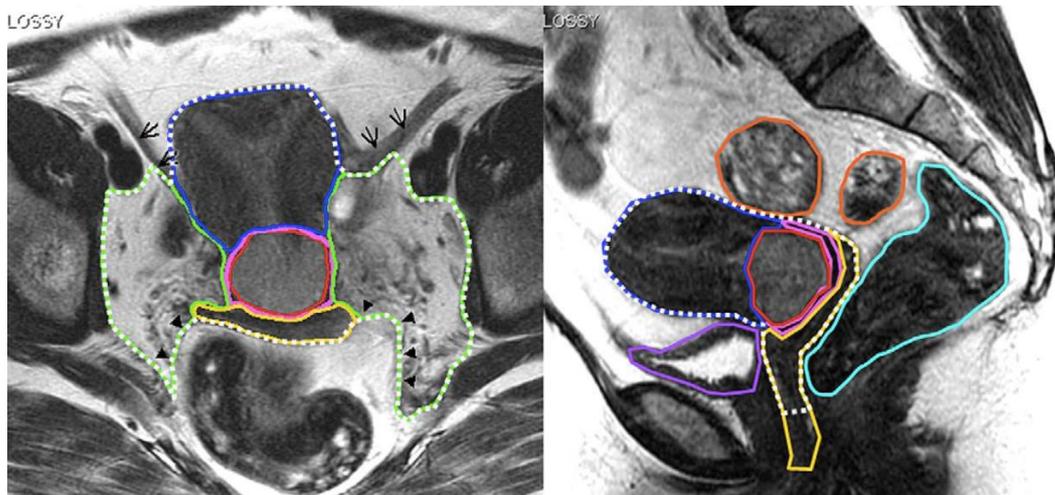


Figura 9: Ejemplo de volúmenes de irradiación para IMRT pélvica (52).

Reproducido con permiso de Elsevier.

1.10.2.1 Radioterapia de campo ampliado

En pacientes con afectación ganglionar paraaórtica se debe ampliar el límite de irradiación para cubrir el área afecta. Se recomienda aplicar radioterapia de campo ampliado hasta nivel infrarrenal si hay sospecha radiológica o confirmación patológica de afectación aórtica en función del protocolo de estadificación utilizado y de los factores de riesgo de afectación ganglionar aórtica presentes (2). Esta ampliación del campo radioterápico ha demostrado aumentar significativamente la supervivencia de las pacientes (54) a pesar de que éstas continúan constituyendo un grupo con pronóstico especialmente comprometido.

La ampliación del campo a irradiar conlleva inevitablemente un aumento del riesgo de irradiación de estructuras viscerales, en concreto intestinales, con consecuencias clínicas para la paciente no despreciables. La disminución de la tasa y severidad de dichas complicaciones ha sido una de las prioridades en el desarrollo y adecuación de las técnicas radioterápicas. Inicialmente la dosis de radioterapia administrada, superior a 50 Gy, comportaba tasas de complicaciones que superaba el 15% de complicaciones mortales debidas al tratamiento (54). Actualmente las IMRT han demostrado una reducción significativa de los efectos adversos, principalmente gastrointestinales y urinarios, mejorando la tolerancia de las pacientes al tratamiento administrado (55).

1.10.2.2 Complicaciones de la radioterapia

Las complicaciones más frecuentes del tratamiento radioterápico se dividen en hematológicas, urinarias, rectales e intestinales y se clasifican en función del momento de inicio de los síntomas y de su severidad según la clasificación del *National Cancer Institute* (NCI) estadounidense (56).

Las complicaciones que ocurren hasta las 8 semanas después del tratamiento se consideran complicaciones agudas. Posteriormente se pueden producir complicaciones crónicas hasta años después de haber finalizado el tratamiento.

Entre las complicaciones que suelen ocurrir en el tratamiento del cáncer de cérvix avanzado, las más frecuentes son aquellas sobre las zonas en que se producirá más dosis de irradiación. Así, inevitablemente se producirá cistitis y proctitis rádica en una importante proporción de pacientes ya que serán consecuencias de la irradiación directa

sobre el volumen tumoral, en campo pélvico (57). También el hecho de irradiar amplias zonas óseas influirá en un cierto grado de toxicidad hematológica (51,58).

Sin embargo, es en el momento de la ampliación del campo radioterápico al área paraaórtica donde se producirá una irradiación diferencial en estructuras viscerales.

1.10.2.3 Enteritis radica

A pesar de que la enteritis aguda es un efecto secundario muy frecuente entre las pacientes sometidas a irradiaci3n en el campo abdominal, tan solo entre el 5 y el 15% de las pacientes que reciben tratamiento radioterápico desarrollaran la forma cr3nica (59).

El riesgo de desarrollar enteritis radica cr3nica depende básicamente de la dosis administrada sobre el intestino, y el volumen de intestino irradiado. Hay factores que pueden incrementar el riesgo, entre ellos aquellos que disminuyan la vascularizaci3n sobre el intestino y favorezcan por lo tanto la isquemia, como son la hipertensi3n, diabetes mellitus o tabaquismo.

Sin embargo, uno de los principales factores de riesgo de enteritis radica es el hecho de que la paciente se haya sometido previamente a una cirugía abdominal, ya que la fijaci3n de asas debida a las adherencias postquirúrgicas, hara que la radiaci3n recaiga siempre sobre la misma porci3n de intestino incrementando el daño causado por la radiaci3n, por lo que la técnica de estadificaci3n ganglionar supone un factor de riesgo importante para las complicaciones quimioradioterapicas (59,60).

Los síntomas de la enteritis radica incluyen diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, pérdida de peso y de forma menos frecuente formas de isquemia intestinal, perforaci3n u obstrucci3n intestinal. Estos síntomas pueden conllevar una importante limitaci3n en la calidad de vida de las pacientes (57,61).

El conocimiento preciso del estatus ganglionar a3rtico es por lo tanto fundamental para determinar el área de irradiaci3n de la radioterapia. Las complicaciones generadas por el tratamiento radioterápico, no despreciables, nos obligan a conocer que pacientes se podran beneficiar del tratamiento con la mayor exactitud posible, ya que en caso contrario se irradiara a pacientes sin aportarles mayor beneficio clínico o se infratratara pacientes que se podran beneficiar de un tratamiento con potencial curativo.

Asimismo, el conocimiento de la afectación ganglionar, así como su magnitud, proporciona un valor pronóstico importante, siendo el factor más determinante en el pronóstico de la enfermedad por lo que resulta indispensable el correcto balance riesgo-beneficio en el momento de aplicar el tratamiento, seleccionando correctamente las pacientes que se beneficiarán de un incremento en la agresividad del tratamiento administrado sin menospreciar las consecuencias de éste.

1.10.3 Valor de la estadificación ganglionar radiológica

Las técnicas de imagen más utilizadas para la valoración ganglionar en cáncer de cérvix son la RMN y la PET-TC.

Se definen como positivos los ganglios con tamaño superior a un centímetro en la RMN o con aumento significativo de la captación con respecto a estructuras vecinas en la PET-TC.

La sensibilidad de la PET-TC ha demostrado de forma consistente en diferentes estudios ser significativamente superior a la de la RMN y la TC para la detección de metástasis ganglionares, lo que ha hecho que se considere actualmente la prueba de referencia para la valoración ganglionar en el cáncer de cérvix.

Sin embargo, su precisión diagnóstica varía ampliamente en los diferentes estudios publicados, y su tasa de falsos negativos, de alrededor del 12% se considera en la mayor parte de equipos excesiva, ya que dejaría una proporción de pacientes infratratadas en el campo aórtico. Esta tasa se llega incluso a incrementar hasta el 22% al tener en cuenta el subgrupo de pacientes que presentan captación pélvica de ^{18}F FDG (62).

La tasa de verdaderos positivos de la PET-TC se considera situada sobre el 78% y se considera suficiente en la mayor parte de guías clínicas dejando la comprobación histológica mediante linfadenectomía a elección del equipo en función de la paciente y sus datos de morbilidad y retraso del inicio del tratamiento en las pacientes sometidas a estadificación paraaórtica quirúrgica (28,62).

Se han realizado numerosos estudios, así como revisiones sistemáticas narrativas y metaanálisis intentando concretar la precisión diagnóstica de la PET-TC para la valoración ganglionar en cáncer de cérvix localmente avanzado. Sorprendentemente, los trabajos que valoran esta prueba difieren ampliamente en sus resultados con

sensibilidades reportadas que varían de un 20 al 91% y especificidades entre el 77 y el 100% en función del estudio (62–64).

1.10.4 Valor de la linfadenectomía aórtica

Dado el potencial curativo de la radioterapia de campo extendido y la importancia del conocimiento de la afectación ganglionar, se incluyen en las guías clínicas y protocolos de estudios la posibilidad de evaluar histopatológicamente las cadenas ganglionares aórticas y se han desarrollado técnicas quirúrgicas para determinar con la mayor exactitud posible el nivel ganglionar afecto (42).

La linfadenectomía aórtica es una técnica ampliamente utilizada en el manejo de los cánceres de origen ginecológico ya sea con finalidad diagnóstica (de estadificación) como terapéutica (porque se considere que la disminución de carga tumoral tendrá un efecto que influya positivamente en el pronóstico de la paciente) (65).

El área aórtica comprende el área alrededor de los vasos aórticos desde los vasos renales hasta la bifurcación aórtica en los vasos ilíacos comunes. Esta área ganglionar se ha dividido históricamente según su relación con la arteria mesentérica inferior, con el objetivo de estandarizar la técnica quirúrgica y homogeneizar criterios de estadificación. La linfadenectomía aórtica se puede realizar por lo tanto entre la bifurcación aórtica y la arteria mesentérica inferior (linfadenectomía aórtica inframesentérica) o completar la disección ganglionar hasta la vena renal izquierda (linfadenectomía aórtica infrarrenal o supramesentérica) (66). Los límites establecidos de la disección ganglionar aórtica corresponden a la vena renal o arteria mesentérica inferior como límite craneal, los uréteres como límite lateral y la bifurcación aórtica como límite inferior.

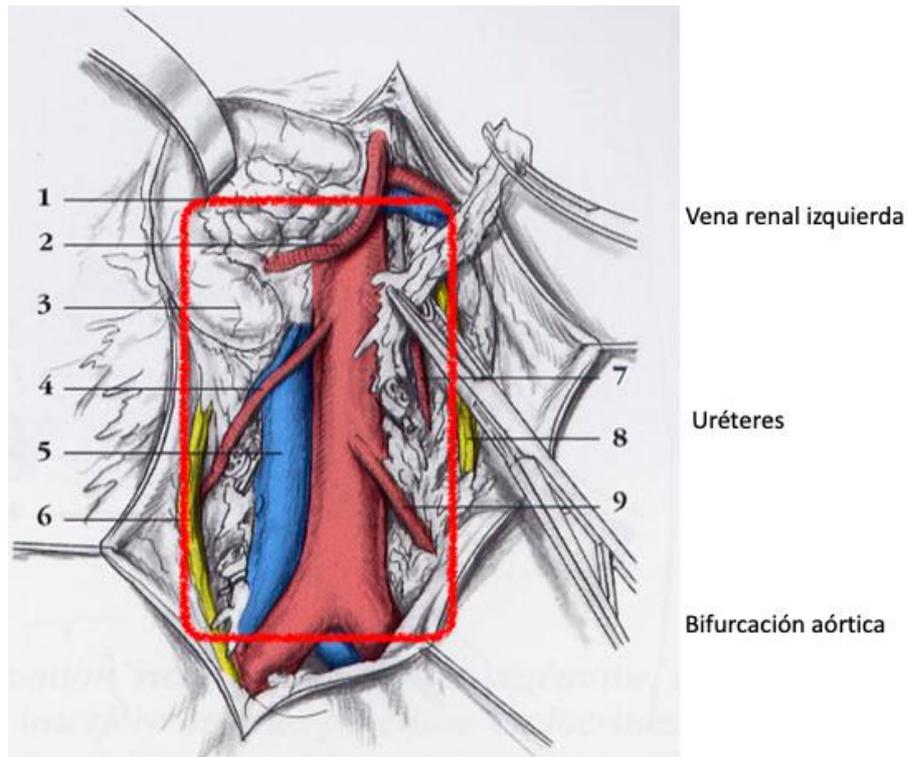


Figura 10: Límites de la linfadenectomía aórtica.

Los ganglios obtenidos se pueden clasificar también según su relación con los grandes vasos, con el objetivo de estandarizar la técnica quirúrgica. Así, se pueden clasificar los ganglios aórticos en: paraaórticos (izquierdos), preaórticos, interaortocavos, precavos y paracavos (derechos), aunque esta clasificación no parece tener valor pronóstico (66–68).

Inicialmente la técnica quirúrgica de la linfadenectomía aórtica se describió por vía laparotómica transperitoneal, lo que significa que el acceso al retroperitoneo se realizaba a través de una incisión abdominal xifo-púbica y posteriormente desde la gotiera paracólica para desarrollar el espacio retroperitoneal y acceder a los grandes vasos.

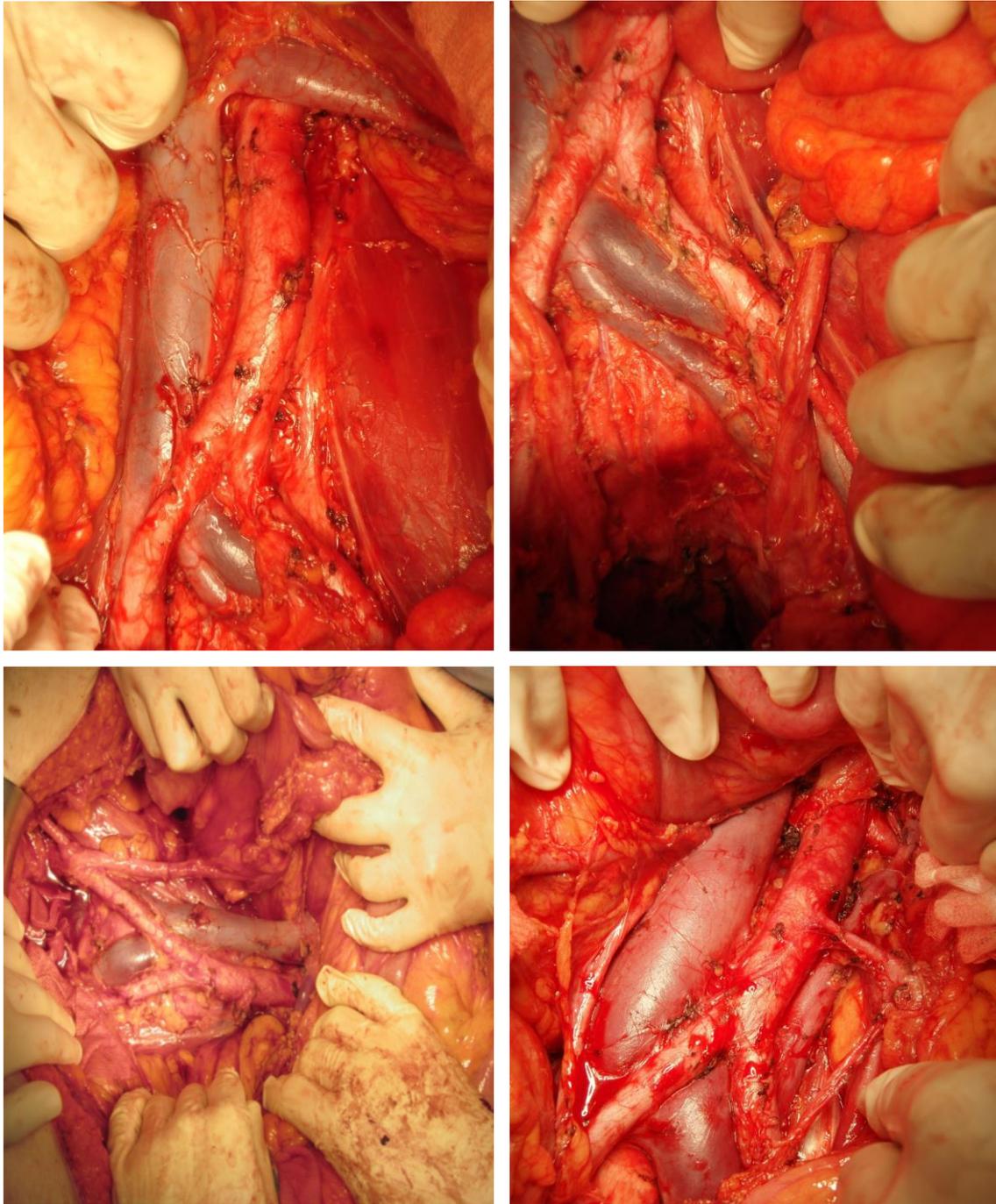


Figura 11: Ejemplos de linfadenectomía aórtica transperitoneal laparotómica (69).

Fotografía cortesía de A. Gil-Moreno

Para su aplicación en cáncer de cérvix localmente avanzado, la principal preocupación era la creación de adherencias viscerales que conllevan un aumento del riesgo de toxicidad radiológica en caso de requerir radioterapia de campo ampliado. Al tratarse de una técnica de estadificación y que no requería más disección que la del área paraaórtica, algunos grupos describieron una técnica de acceso directo al retroperitoneo (70,71). Al reducir la manipulación visceral demostró disminuir de forma significativa

el riesgo de toxicidad radiológica llegando a disminuir las complicaciones desde el 37% de la vía transperitoneal laparotómica al 1,5% para la vía extraperitoneal en pacientes no intervenidas previamente. La principal disminución en complicaciones se produce en concreto de la enteritis rádica, con una sensibilidad similar en la detección ganglionar, por lo que se llegó a considerar la técnica de elección en la estadificación quirúrgica (60). Sin embargo, seguía tratándose de una técnica laparotómica, que requería una importante incisión, con una recuperación postquirúrgica lenta, que conllevaba un retraso significativo en el inicio del tratamiento quimioradioterápico y no mejoraba las tasas de complicaciones quirúrgicas respecto a la vía transperitoneal (72).

Con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas se describieron las primeras técnicas de linfadenectomía aórtica por vía laparoscópica. Esta técnica, que se empezó a realizar en los centros especializados en ginecología oncológica desde los años 90, también mediante acceso transperitoneal, demostró ser efectiva en cuanto a número de ganglios extraídos y tiempo operatorio, con baja tasa de complicaciones intraoperatorias, disminuyendo la morbilidad y mejorando la recuperación postquirúrgica y el tiempo de ingreso y por lo tanto adelantando el inicio del tratamiento de las pacientes (73).

1.10.4.1 Ventajas de la vía extraperitoneal laparoscópica

El año 1.996 Vasilev y McGonigle describieron por primera vez una técnica quirúrgica que permitía el acceso al área aórtica directamente desde el espacio extraperitoneal por vía laparoscópica. Lo hicieron adaptando la técnica extraperitoneal laparotómica a la nueva vía de acceso y así combinando la ventajas de la técnica mínimamente invasiva con las del acceso extraperitoneal (74).

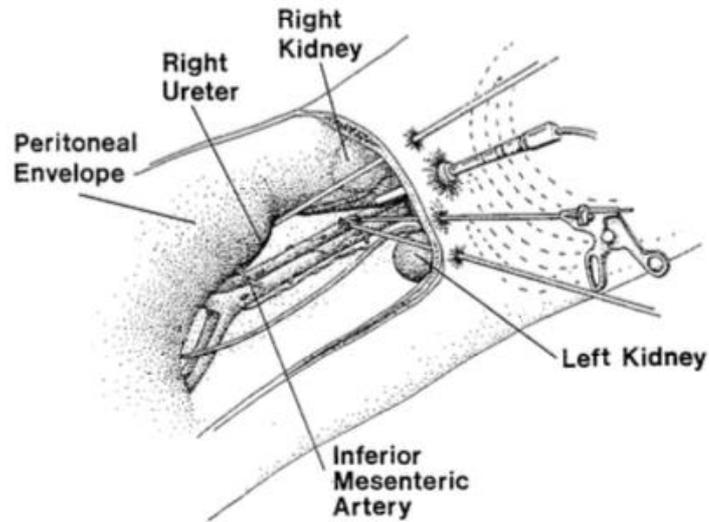


Figura 12: Técnica descrita por Vasilev-McGonigle (74).

Reproducido con permiso de Elsevier.

Este acceso se consigue creando una cavidad y formando un neumoperitoneo desde la línea subcostal izquierda previa disección del espacio retroperitoneal con ayuda de un balón inflable. Posteriormente la técnica fue modificada por el equipo de Querleu, quienes cambiaron la disección mediada por balón a una técnica digital, que permitía minimizar la incisión, y el acceso subcostal fue modificado a un acceso desde la fosa ilíaca izquierda.

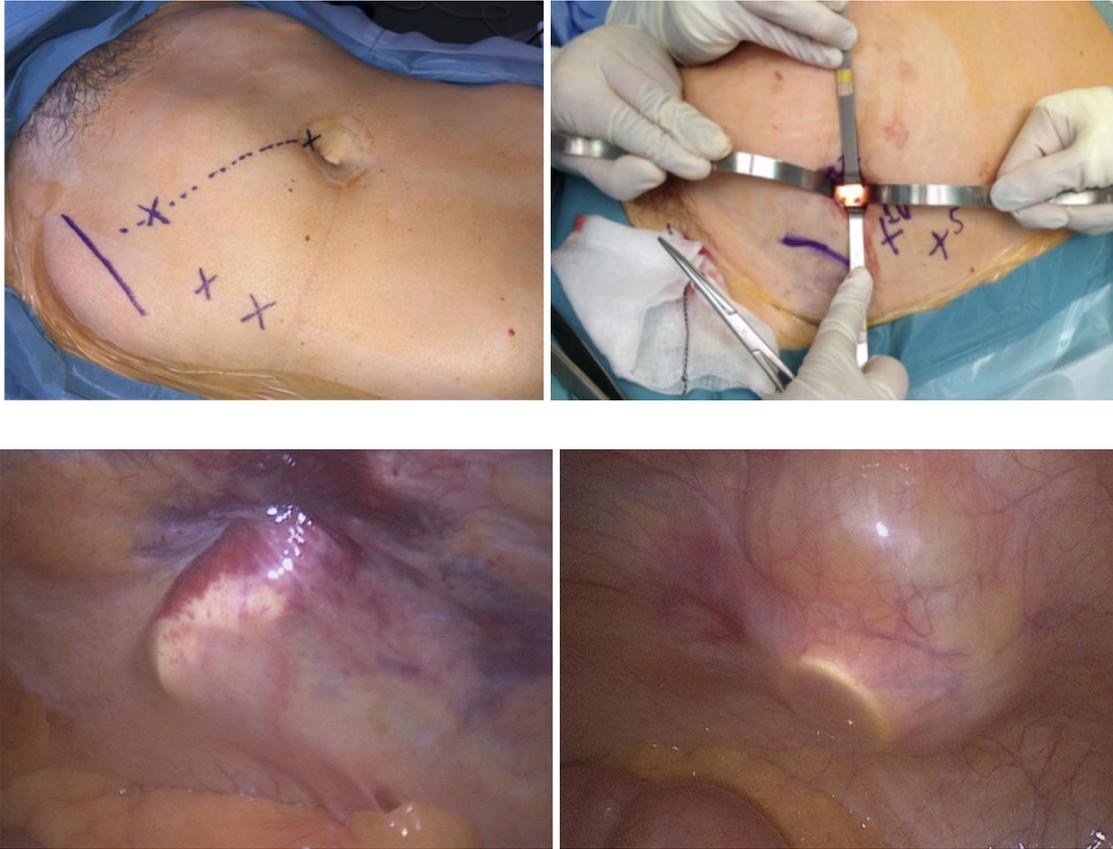


Figura 13: Técnica francesa: colocación de trócares (A), acceso al espacio extraperitoneal (B), disección digital (C) y colocación de trócar (D).

Fotografías cortesía de R. Rovira

A esta nueva técnica se le atribuyó la propiedad de generar un menor trauma tisular por requerir menos manipulación visceral ya que el intestino queda protegido por el peritoneo posterior y el uréter se mantiene retraído en el techo de la disección durante la cirugía (75), así como el hecho de ser una técnica quirúrgica rápida y fácil de aprender incluso en hospitales universitarios o que cuentan con personal en formación entre sus cirujanos (76,77). Se valoró como una técnica potencialmente más segura y que permitiría una más rápida recuperación de las pacientes, quienes requieren iniciar sin demora el tratamiento de su enfermedad de base.

Para valorar la capacidad de generación de adherencias, en 1.999 se llevó a cabo un estudio experimental aleatorizado dirigido por el Dr. Leblanc (78), con el objetivo de comparar la tasa de adherencias formadas después de realizar la linfadenectomía aórtica por vía extraperitoneal y por vía transperitoneal, ambas con acceso laparoscópico, considerando que la vía laparoscópica aportaba un beneficio ya probado en cuanto a la rápida recuperación de las pacientes y menor formación de adherencias. El objetivo fue

determinar la tasa de adherencias atribuibles a la vía de acceso laparoscópico. Este estudio, realizado en modelo porcino, concluyó que no sólo la tasa de adherencias formadas es significativamente menor en la vía extraperitoneal (76% contra 43,3% con $p=0,0005$) sino que las adherencias formadas en los casos por vía extraperitoneal se situarían fuera de un hipotético campo de irradiación en la radioterapia de campo extendido. Como contrapartida, la linfadenectomía aórtica por vía extraperitoneal presenta un incremento del riesgo de linfocèle por lo que se concluye que sería necesaria una apertura peritoneal preventiva, o marsupialización peritoneal.

La primera serie de linfadenectomía aórtica laparoscópica por acceso extraperitoneal la publica Dargent en el año 2.000. Se trata de un estudio piloto con el objetivo de evaluar la implementación de la técnica, su riesgo de complicaciones y la tasa de detección ganglionar comparada con la detección con técnicas de imagen radiológicas que en ese momento eran la TC o la RMN.

Concluye que se trata de una técnica fácilmente implementable, con una tasa de complicaciones extremadamente baja que posibilita evitar una irradiación de campo extendido en pacientes con ganglios paraaórticos negativos.

Aunque la principal duda sobre esta técnica fue la factibilidad del acceso al área paraaórtica derecha e incluso la dificultad de realizar la disección del mismo número de ganglios, estudios recientes han demostrado su no inferioridad en cuanto a número de ganglios obtenidos y complicaciones con respecto a la vía laparoscópica transperitoneal (79).

1.10.4.2 Técnica quirúrgica

La técnica descrita por Querleu se lleva a cabo desde el lado izquierdo de la paciente. El primer paso es la realización de una laparoscopia transperitoneal con un acceso umbilical, con el objetivo de explorar la cavidad peritoneal y descartar la presencia de metástasis o carcinomatosis peritoneal, en cuyo caso sería innecesaria la linfadenectomía al considerar la enfermedad como diseminada y por tanto la paciente candidata a tratamiento quimioterápico sistémico.

Posteriormente, en 2.007 el Dr. Gil-Moreno describió la técnica modificada para el acceso retroperitoneal. Esta técnica supone una variación en la técnica en que tras la

realización de la laparoscopia exploradora se procede a la colocación de un trócar laparoscópico de 11mm a una distancia 2cm craneal y medial a la ilíaca espina anterior izquierda bajo visión laparoscópica directa, evitando la perforación del peritoneo durante la maniobra. En lugar de realizar la disección digital del espacio retroperitoneal se procede a la insuflación de CO² hasta alcanzar una presión máxima de 12 mmHg mientras se realiza desuflación simultanea del neumoperitoneo. Una vez en el espacio retroperitoneal se puede proceder a la disección de adherencias de manera sencilla con la óptica laparoscópica, y a la colocación de los trócares accesorios. Esta técnica demostró ser igualmente efectiva para la ejecución de la disección ganglionar, sin aumento de las complicaciones, con la ventaja de requerir una incisión de menor tamaño, más rápida de ejecutar y de suturar, así como una menor ocurrencia de roturas del peritoneo parietal (80).



Figura 14: Acceso directo mediante trócar y creación de espacio retroperitoneal (81).

1.10.4.3 Aplicabilidad de la cirugía asistida por robot

La técnica de la linfadenectomía aórtica extraperitoneal es fácilmente aplicable a la cirugía asistida por robot, con resultados similares a los obtenidos en cirugía laparoscópica. La disposición se adapta colocando un trócar robótico de 8mm a nivel de la undécima costilla, un trócar óptico robótico en la línea media entre la undécima costilla y la espina ilíaca anterosuperior y un trócar asistente de 5 mm en la línea media axilar que servirá para retracción ventral por parte del asistente, así como para aspiración e irrigación. La columna robótica se coloca en el hombro derecho de la paciente, el brazo robótico izquierdo se acopla a un trocar de 8 mm introducido a través del trocar de 12mm colocado cerca de la espina ilíaca, la óptica del robot se coloca en el trócar de 12 mm situado en el trocar situado en el punto medio, y el brazo robótico

derecho en el trócar de 8 mm de la 11a costilla. La principal precaución que se debe tener en caso de la cirugía robótica es mantener un espacio mínimo de 7-8 cm entre los trócares para evitar la colisión de los brazos robóticos (82).



Figura 15: Colocación de puertos robóticos, Docking (82).

1.10.4.4 Complicaciones Quirúrgicas

La tasa de complicaciones de la linfadenectomía aórtica extraperitoneal por vía laparoscópica es baja y generalmente corresponde a complicaciones leves. En el caso de una cirugía de estadificación, cuya principal preocupación sería el retraso ocasionado en el inicio del tratamiento quimioradioterápico curativo en caso de producirse complicaciones severas, es importante una adecuada valoración del riesgo-beneficio de la técnica.

La tasa de complicaciones oscila entre el 5 y el 25% en función del estudio, con un tiempo medio de ingreso de entre 1 y 5 días (83) . Estos resultados varían en función de la experiencia del equipo que realiza la intervención, siendo en los centros más especializados donde se reporta una menor tasa de complicaciones.

Las principales complicaciones se producen en los primeros 30 días del postoperatorio y generalmente corresponden a linfocelos y linfoquistes, aunque también se dan casos de hematomas retroperitoneales y ascitis quilosa. Generalmente son procesos que se pueden manejar con técnicas conservadoras, sin necesidad de que se produzca reingreso de las pacientes ni que se produzca retraso en el inicio del tratamiento curativo (83,84).

A largo plazo se pueden producir complicaciones tipo linfedema en extremidades inferiores, complicación rara si no se ha realizado disección de ganglios linfáticos a nivel pélvico y que en caso de presentarse deberían hacer sospechar una recidiva o progresión a nivel ganglionar pélvico.

1.11 *Debulking* ganglionar pélvico

Al estar el campo pélvico incluido en el área de irradiación de la radioterapia externa que se planea para el tratamiento del tumor, no se considera necesario el estudio de la afectación ganglionar pélvica ya que se considera que serán tratados con éxito en caso de ser positivos.

Sin embargo, se ha estudiado el posible valor terapéutico que podría añadir el *debulking* o la citorreducción quirúrgica en las adenopatías con infiltración tumoral, especialmente aquellas de tamaño superior a 2cm ya que por volumen presentan una menor probabilidad de ser esterilizadas mediante el tratamiento radioterápico. Esta cirugía es realizable por vía laparoscópica con resultados quirúrgicos similares a los de la cirugía laparotómica (85).

En el caso del cáncer de cérvix localmente avanzado, resulta además posible el acceso retroperitoneal al campo pélvico por la misma vía laparoscópica. Por esta vía es posible desde realizar el estudio ganglionar pélvico accediendo a los ganglios pélvicos izquierdos a través del espacio ilio-lumbar y a los ganglios pélvicos derechos mediante ampliación de la disección a nivel presacro, si es preciso con la introducción de un trócar accesorio para el asistente, que facilita la retracción del peritoneo (81).

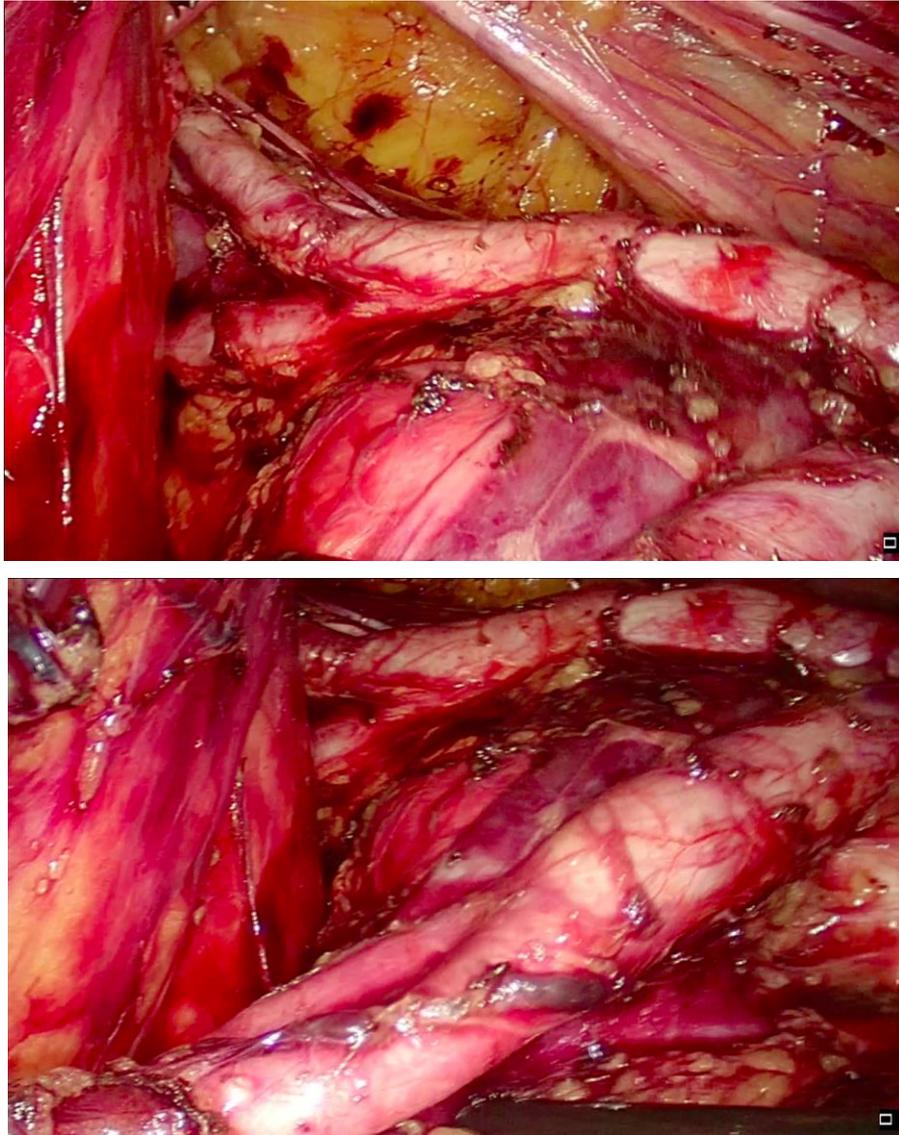


Figura 16: Acceso a ganglios pélvicos derechos (A) e izquierdos (B) desde el acceso extraperitoneal.

Fotografías cortesía B. Díaz-Feijoo

El posible valor terapéutico de la realización de la linfadenectomía pélvica sistemática conjuntamente con la linfadenectomía aórtica ha sido escasamente estudiado y en pocas series ha conseguido demostrar utilidad, salvo si se procede con el objetivo de individualizar el tratamiento radioterápico aplicado, ya que en casos de afectación ganglionar pélvica sospechada mediante pruebas de imagen se aplicará una dosis extra de sobreimpresión nodal pélvica que podría ser ahorrada en caso de demostrarse la no infiltración tumoral de estas adenopatías (86). En algunas series sí ha demostrado mejorar la supervivencia de las pacientes con ganglios pélvicos afectados (87).

Sin embargo, sí que hay cierta evidencia publicada de que la citorreducción o resección de aquellos ganglios linfáticos de tamaño superior a 2cm podría ejercer un efecto terapéutico ya que la supervivencia de las pacientes con adenopatías que son completamente reseçadas podría llegar a igualar su supervivencia a aquellas con ganglios negativos, en comparación a aquellas pacientes que presentan ganglios irresecables (88). Esta evidencia no ha sido contrastada en estudios aleatorizados y se cree que el *debulking* podría ser beneficioso en casos aislados o mejorar sólo las tasas de recurrencia local o regional pélvica, sin proporcionar un auténtico valor terapéutico en cuanto a la supervivencia global de las pacientes (89,90).

En cualquier caso, resulta una técnica quirúrgica factible, con una baja tasa de complicaciones, especialmente añadida a la linfadenectomía aórtica y que podría presentar un beneficio terapéutico o de individualización del tratamiento en casos seleccionados, aunque la magnitud de este beneficio no está del todo clarificada.

2 HIPÓTESIS

La linfadenectomía paraaórtica en las pacientes con cáncer de cérvix uterino localmente avanzado podría ser beneficiosa por varias razones:

- Permitiría la evaluación histológica de los ganglios extraídos, proporcionando información importante para la estadificación quirúrgica del cáncer de cérvix y para poder acotar más precisamente el campo de irradiación en el tratamiento posterior.
- El conocimiento más preciso de las pacientes con metástasis ganglionares permitiría seleccionar subgrupos de pacientes con mal pronóstico que podrían ser tributarias a tratamientos de mantenimiento o ser incluidas en ensayos clínicos.
- Supondría la reducción de la masa tumoral ganglionar por la extracción de ganglios paraaórticos afectados en el acto quirúrgico (citorreducción); con una posible mejoría en la supervivencia de las pacientes. Por lo tanto, la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad de las pacientes con metástasis ganglionares de menos de 5mm o sin afectación extracapsular en el estudio anatomopatológico definitivo, a las que se les ha realizado una linfadenectomía para aortica de estadificación resulta similar a las pacientes que no presentan afectación ganglionar.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primario

Valorar de la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tributarias a tratamiento quimio-radioterápico sometidas a una estadificación quirúrgica preterapéutica mediante linfadenectomía aórtica extraperitoneal en función de la afectación ganglionar, el tamaño de las metástasis (> o <5mm) y la afectación extracapsular.

3.2 Objetivos secundarios

1. Determinar la morbilidad intraoperatoria y postoperatoria a corto y largo plazo de la estadificación quirúrgica en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado.
2. Determinar la modificación del tratamiento quimioradioterápico posterior en función de la afectación ganglionar en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado respecto a las pacientes en las que la estadificación ha sido radiológica.
3. Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la estadificación mediante RMN y PET-TC para detectar la enfermedad metastásica respecto a la estadificación quirúrgica con la linfadenectomía aórtica.
4. Determinar y evaluar la localización de las metástasis aórticas respecto a la arteria mesentérica, según estén por encima (supramesentéricas) o por debajo (inframesentéricas); aspecto que parece ser importante para el pronóstico de las pacientes.
5. Determinar el efecto en la supervivencia global y libre de enfermedad del debulking ganglionar pélvico en las pacientes con ganglios pélvicos por RMN mayores o iguales a 2cm.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Descripción del estudio

Estudio descriptivo retrospectivo que incluye a pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix localmente avanzado (estadio IB2, IIA2-IVA según la clasificación FIGO del año 2009) y tratadas en el Hospital Universitario Vall d'Hebron entre enero de 2001 y diciembre de 2016.

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes incluidas. Los datos se recogieron en una base de datos especialmente diseñada para el estudio, informatizada y anonimizada a través del sistema de recogida de datos RedCap, gestionado por el servicio de *Estadística y Bioinformática del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)*.

Se procedió de forma prospectiva a la recuperación y revisión anatomopatológica de las muestras histológicas ganglionares clasificadas como positivas, para la valoración del tamaño de la metástasis y de la presencia o ausencia de afectación extracapsular. La revisión de laminillas histopatológicas se realizó juntamente con personal del servicio de anatomía patológica, entre los meses de enero y septiembre de 2018. La revisión de datos de la historia clínica de las pacientes se llevó a cabo cumplidos 2 años desde la finalización del tratamiento quimio-radioterápico.

El estudio fue aprobado por el comité ético de Investigación Clínica del Hospital Vall d'Hebron, con número de protocolo PR (AMI) 159/2015. Todos los datos se han mantenido en el anonimato sin relacionar información que pueda identificar a las pacientes. El estudio se llevó a cabo conforme a la declaración de Helsinki (7ª revisión) y los principios de buenas prácticas clínicas. Se obtuvo consentimiento informado de todas las pacientes que se encontraban vivas al inicio del estudio.

4.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso o carcinoma indiferenciado de cérvix en estadio localmente avanzado. Se incluyó a las pacientes en estadios IB2, IIA2-IVA según la clasificación FIGO del 2009.
- Estadificación prequirúrgica realizada con RMN y/o con PET-TC.

- Estadificación ganglionar quirúrgica mediante linfadenectomía aórtica por vía mínimamente invasiva.
- Tratamiento primario con quimioradioterapia.

4.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadio inicial: IA, IB1 y IIA1.
- Pacientes con enfermedad metastásica extrapélvica.
- Pacientes tratadas previamente con quimio-radioterapia pélvica o sometidas a cirugía retroperitoneal.

4.2 Protocolo de tratamiento

4.2.1 Estudio de extensión preoperatorio

A todas las pacientes se les realizó una exploración física reglada para estadificación clínica en la primera visita en la unidad de ginecología oncológica.

El estudio de extensión preoperatorio se llevó a cabo mediante pruebas radiológicas, PET-TC y RMN.

La RMN es el estudio preoperatorio más fiable para valorar extensión local de la enfermedad. En el caso de la valoración ganglionar, se consideró la prueba positiva para afectación ganglionar cuando éstos se encontraron significativamente aumentados de tamaño en la imagen. Se consideró el límite de la normalidad del tamaño del ganglio en los 10mm.

En el estudio radiológico PET-TC se evalúa de manera cualitativa las áreas focales de aumento de la absorción anormal del trazador ¹⁸F- fluorodeoxiglucosa (FDG); se definió como resultado negativo la captación de FDG no detectable y como positivo cuando el acumulo de trazador fue moderada y existió un marcado aumento de absorción en relación con las estructuras normales comparables o tejidos circundantes (excluyendo el intestino delgado y la actividad urinaria fisiológica). Por lo que se consideraron como ganglios pélvicos y para aórticos positivos los que captaban más que el fondo, negativos los que no presentaban captación de trazador y los indeterminados los que resultaban anormales en su mediada en la TC pero en la PET presentan solamente algunas zonas hipercaptantes. Por falta de disponibilidad de la técnica, solo

se realizó PET-TC de forma rutinaria a las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix localmente avanzado a partir del año 2.009.

4.2.2 Técnica Quirúrgica

Todas las pacientes de la serie fueron estadificadas quirúrgicamente mediante linfadenectomía aórtica de acceso extraperitoneal por vía mínimamente invasiva, ya fuera laparoscopia convencional o asistida por robot.

La técnica quirúrgica se desarrolló según se ha descrito anteriormente siguiendo los siguientes pasos (83,91).

En un primer tiempo quirúrgico se realizó una laparoscopia diagnóstica transperitoneal transumbilical, con el objetivo de evaluar la cavidad peritoneal y así excluir la posibilidad de carcinomatosis peritoneal o enfermedad diseminada más allá de la pelvis, así como para valorar la posibilidad de ovariopexia en las pacientes premenopáusicas.

En caso de ausencia de evidencia de enfermedad peritoneal se procedió a linfadenectomía aórtica a través de un acceso extraperitoneal desde el lado izquierdo de la paciente. La técnica de entrada y creación del espacio retroperitoneal se realizó bien según la técnica de disección digital del espacio descrita por Querleu (91), o bien según la modificación descrita por Gil- Moreno mediante entrada directa en el espacio retroperitoneal (80).

Tanto el cirujano principal como el asistente se colocan a la izquierda de la paciente, situándose el asistente a la izquierda del cirujano principal.

En el caso de la técnica digital, una vez realizada la laparoscopia transumbilical, se procede al acceso extraperitoneal mediante una incisión de 15mm a 2-3 cm de la espina ilíaca anterosuperior y la disección por capas hasta alcanzar el peritoneo parietal, que se mantiene íntegro. Mediante disección digital, con su dedo índice izquierdo, el cirujano principal disecciona el peritoneo caudalmente hasta localizar el músculo psoas y la arteria ilíaca externa, fácilmente identificable por el latido. La disección digital progresa cranealmente hasta conseguir colocar un trócar de 11mm en la línea medioaxilar, al que se conectará el insuflador. En la incisión inicial se coloca un trócar con globo y se procede a la insuflación del espacio extraperitoneal simultáneamente a la exuflación del

neumoperitoneo hasta alcanzar la presión de trabajo de 12mmHg. Un tercer trócar se coloca a nivel de la línea axilar anterior, inmediatamente inferior a la última costilla.

En el caso de la técnica de entrada directa, se realiza una incisión a 2cm medial y superior a la espina ilíaca antero-superior y se introduce un trócar, bajo visión laparoscópica, y sin llegar a perforar la capa peritoneal. Dado que el peritoneo parietal de esta zona es especialmente elástico, la maniobra resulta factible. Una vez introducido el trócar se procede a la insuflación del espacio extraperitoneal con desuflación simultánea del neumoperitoneo. La óptica laparoscópica se introduce en el trócar y se procede a la lisis de adherencias con la misma óptica. Una vez desarrollado el espacio, se introducen dos trócares de trabajo de 5mm. Esta segunda técnica conlleva varias ventajas, la principal es que se trata de una vía más rápida y sencilla de acceso al espacio extraperitoneal, también requiere una incisión menor lo que disminuye el dolor postoperatorio de las pacientes y la fuga de CO² durante la cirugía.

En el caso de las pacientes intervenidas mediante cirugía con asistencia robótica, se utilizó el sistema Da Vinci Si (Intuitive Inc., Sunnyvale, CA®), que se colocó a nivel del hombro derecho de la paciente. La posición de los trócares se mantuvo similar a aquella usada para la técnica laparoscópica tradicional, aunque manteniendo una distancia de 7-8cm entre los accesos para evitar la colisión de los brazos robóticos. Se colocó también un trócar de 5mm inferior al margen subcostal para el acceso del asistente quirúrgico, que realiza aspiración, irrigación y retracción ventral de los tejidos (82).

Se extirparon los ganglios situados en el espacio para-aórtico, aorto-cavo, precavo y bilateralmente a lo largo de los vasos ilíacos comunes. Los límites de la linfadenectomía fueron los siguientes: como límite craneal, la vena renal izquierda, como límite caudal la bifurcación de los vasos ilíacos comunes en sus ramas externa e interna y como límites laterales el músculo psoas a nivel caudal y los uréteres a nivel craneal (65).

Los ganglios obtenidos se dividieron en inframesentéricos y supramesentéricos y se extrajeron previamente embolsados, para su análisis histopatológico.

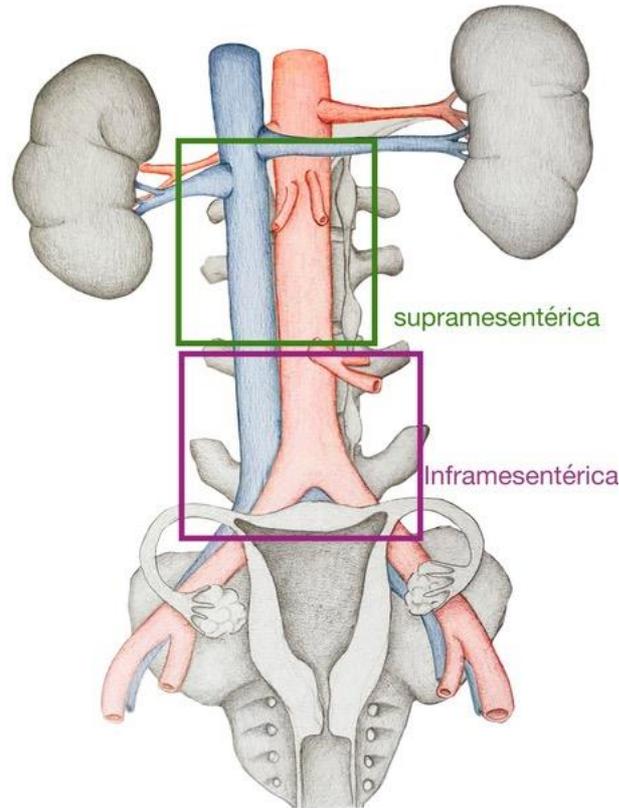


Figura 17: Representación de las áreas de linfadenectomía en función de su límite craneal

En el caso de hallazgo de ganglios altamente sospechosos de malignidad por tamaño o infiltración de estructuras o bien en caso de confirmación patológica de malignidad, se procedió a realizar la reducción de masa tumoral (*debulking*). En los casos en que la reducción de masa tumoral no fue posible por infiltración de estructuras, se procedió a la aplicación de clips para demarcar la zona de irradiación a reforzar.

Se realizó marsupialización preventiva (apertura transperitoneal a la zona parietocólica izquierda) para permitir el drenaje a cavidad peritoneal y de esta manera evitar los linfquistes retroperitoneales (92). En los casos de alta sospecha de afectación metastásica ganglionar, no se realizó la marsupialización. En estos casos se procedió a la colocación de un drenaje que se mantuvo durante los días de hospitalización de la paciente.

La disección de los ganglios pélvicos no forma parte del procedimiento, ya que se considera que, al encontrarse en el mismo campo de irradiación previsto en el protocolo de tratamiento, serán tratados independientemente de si presentan o no afectación neoplásica. De todas maneras, cuando se hallaron ganglios pélvicos aislados

aumentados de tamaño (superiores o iguales a 2cm) en el estudio de imagen preoperatorio, o cuando hubo sospecha de afectación ganglionar pélvica en el PET-TC, se realizó un procedimiento de reducción de la masa tumoral mediante un *debulking* ganglionar pélvico desde el mismo acceso extraperitoneal (81).

4.2.3 Análisis histopatológico ganglionar

Los ganglios obtenidos fueron procesados por los técnicos del servicio de Anatomía Patológica según protocolos estandarizados (93).

Tras registrar las medidas de la pieza recibida, se separaron los ganglios linfáticos del tejido adiposo circundante, registrando número y tamaño de los ganglios obtenidos. Se consideraron los ganglios macroscópicamente como sospechosos en función de su aspecto externo, según la presencia de áreas de coloración blanca-amarilla grisácea o aquellos de consistencia aumentada.

Posteriormente se procedió a su inclusión en parafina. Los ganglios linfáticos de hasta 1cm se incluyeron completamente, los de mayor tamaño se dividieron por la mitad en su eje de mayor tamaño para la inclusión completa de las dos mitades en caso de resultar sospechosos en el estudio macroscópico.

Se realizaron de 2 a 3 secciones de 3µm, para su tinción con hematoxilina-eosina por bloque, con una distancia de entre 100 a 200µm entre los puntos de corte. En caso de dudosa afectación metastásica se realizó tinción inmunohistoquímica con queratina AE1/AE3.

Se recuperaron las laminillas, se procedió a su revisión, por parte de un patólogo experto (Dr. Temprana). Se midió el tamaño de las metástasis ganglionares y se valoró la afectación extracapsular de las mismas.

La afectación extracapsular se definió como cualquier presencia de depósitos extranodales de células metastásicas tumorales, con extensión tumoral más allá de la cápsula linfática, independientemente de su tamaño o extensión (94).

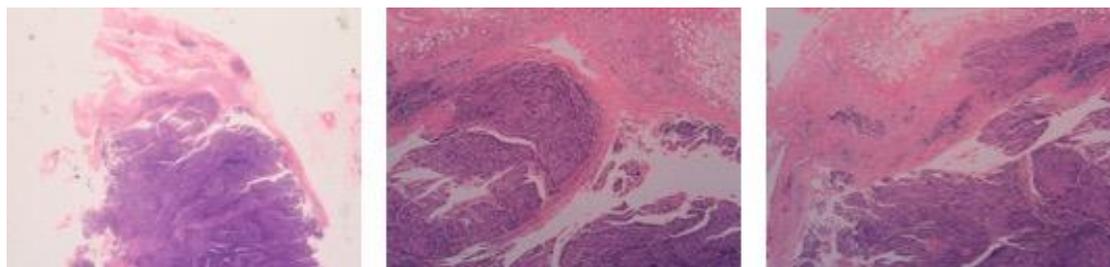


Figura 18: Ejemplos de afectación extracapsular.

Fotografías cortesía de J. Temprana

Se dividió el tamaño de las metástasis entre aquellas de tamaño superior a 5mm y las de tamaño inferior a 5mm. A pesar de que la definición de micrometástasis se refiere a aquellas metástasis de tamaño inferior a 2mm, se consideró el límite de 5mm dado que se trata del límite con menor probabilidad de ser detectadas en las pruebas radiológicas de estadificación, así como el límite definido en otras series (83,92,95).

4.2.4 Tratamiento realizado

Las pacientes fueron tratadas con una combinación de quimioterapia y radioterapia con intención radical, tal y como se detalla en el protocolo de las guías clínicas españolas y europeas (2,28,96). El tratamiento específico aplicado a cada paciente fue decidido en comité multidisciplinar de tumores ginecológicos y ajustado al resultado histopatológico obtenido después de la cirugía de estadificación.

Las pacientes sin afectación de ganglios linfáticos paraaórticos se trataron con radioterapia externa en la pelvis a dosis de 45Gy, donde el límite pudo individualizarse dependiendo de la afectación de parametrios y ganglios pélvicos (52). Adicionalmente, se realizó braquiterapia intracavitaria con intención curativa.

Las pacientes con enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos paraaórticos recibieron radioterapia externa de campo extendido seguido de la braquiterapia (recibiendo una dosis total de 80-90Gy en el punto A). Se administró la quimioterapia basada en platino semanal a dosis de 40mg/m², de forma concomitante a la radioterapia.

En algunos casos se utilizó radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para el tratamiento de los ganglios para aórticos. El volumen de la planificación que recibieron los ganglios fue de 45Gy en 25 fracciones o 50.4Gy en 28 fracciones. El tratamiento se realizó una vez al día, 5 fracciones por semana, durante 5,5 semanas.

4.2.5 Seguimiento

El control evolutivo de las pacientes se realizó según los protocolos de seguimiento de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, mediante seguimiento clínico y exploraciones radiológicas. Los seguimientos clínicos se realizaron cada 3 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses durante los 3 años siguientes, posteriormente de forma anual según recomendación de las guías clínicas (2,28,96).

En las visitas se realizó tanto anamnesis dirigida a síntomas de sospecha de recidiva como exploración física reglada, con exploración abdominal, exploración de áreas ganglionares supraclaviculares e inguinales y tacto vaginal y rectal. También se realizó citología cervical y analítica general con marcadores tumorales.

Las exploraciones radiológicas efectuadas fueron un PET-TC a los 3 meses de la finalización de la quimioterapia y un TC cada 6 meses durante 3 años.

4.3 Variables a estudio

Las variables estudiadas se hacen constar en la hoja de recogida de datos de las pacientes (ver anexo 9.1 Cuaderno de recogida de datos).

En todas las pacientes se recogieron los siguientes datos:

- Antecedentes patológicos de las pacientes:
 - Fecha del diagnóstico: fecha de la primera visita en la unidad de ginecología oncológica.
 - Edad: años cumplidos a fecha del diagnóstico.
 - Antecedentes de interés: Antecedentes quirúrgicos abdominales o pélvicos y vía de abordaje de la cirugía (laparoscopia o laparotomía).
 - Estatus funcional de la paciente: para valorar el estatus funcional de las pacientes se utilizó la escala ECOG (97) a fecha del diagnóstico. La Tabla 3 muestra la escala de ECOG.

Tabla 3: Escala ECOG

ECOG 0	Asintomática, capaz de realizar su trabajo y actividades diarias
ECOG 1	Síntomas leves, aunque es capaz de realizar la mayor parte de sus actividades cotidianas y trabajos. Solo permanece en cama durante las horas de descanso nocturno
ECOG 2	La paciente no es capaz de desempeñar un trabajo. Permanece en cama durante varias horas al día, pero sin superar el 50% del día. Es capaz de desempeñar sus actividades básicas sola.
ECOG 3	Paciente encamada durante la mayor parte del día. Necesita ayuda para desempeñar la mayoría de sus actividades básicas
ECOG 4	Paciente encamada durante el 100% de las horas del día. Necesita ayuda para desempeñar todas sus actividades, incluyendo comer y la higiene corporal
ECOG 5	Fallecida

- Datos del estudio preterapéutico y estadificación clínica:
 - Tamaño tumoral: medido en la exploración física realizada en la primera visita o en caso de constar en la descripción quirúrgica, en la exploración realizada bajo anestesia.
 - Tipo y grado histológico según el informe anatomopatológico de la biopsia confirmatoria. El grado histológico se divide en Grado 1, 2 y 3 en función de la diferenciación (bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado)
 - Estadio clínico: en el momento del inicio del estudio y de la primera visita de las pacientes incluidas seguía vigente la clasificación revisada el año 2009 de la FIGO por lo que el estadio se clasificó en función de ésta. Se estadificó a las pacientes también según la clasificación TNM de la AJCC. Para la estadificación TNM se utilizaron los datos clínicos, radiológicos y patológicos.
- Datos del estudio de extensión:
 - Resonancia Magnética Nuclear: se recogió el volumen tumoral, el estadio según la clasificación FIGO 2009 atribuido por los hallazgos radiológicos y estatus ganglionar según la RMN. En caso de sospecha de afectación ganglionar, localización de los ganglios sospechosos y tamaño de éstos.
 - PET- TC se valoró el valor SUVmax tumoral, y el estatus ganglionar adjudicado, en caso de positividad ganglionar, la localización y SUVmax ganglionar.

- Datos de la Intervención Quirúrgica:
 - Vía de abordaje: se recogieron los datos relativos a la vía de abordaje de la cirugía, laparoscopia convencional o laparoscopia asistida por robot.
 - Actos quirúrgicos realizados: ovariopexia, marsupialización o la colocación de drenaje.
 - Tiempo quirúrgico: en minutos según consta en la hoja quirúrgica
 - Pérdida hemática estimada en el acto quirúrgico: en mililitros según consta en la hoja quirúrgica.
 - Variación del valor de hemoglobina: en g/dL entre el valor obtenido en el hemograma preoperatorio y el postoperatorio
 - Valoración subjetiva por parte del cirujano: cirugía óptima si/no
 - Estancia hospitalaria: en días desde la intervención quirúrgica a la fecha de alta hospitalaria de la paciente.
 - Complicaciones quirúrgicas:
 - Localización de la complicación
 - Requerimiento de ingreso
 - Ingreso en planta de hospitalización
 - Ingreso en UCI
 - Retraso del tratamiento quimio-radioterápico condicionado por la complicación
 - Las complicaciones se clasificaron en función del tiempo transcurrido desde la intervención en:
 - Complicaciones intraoperatorias: complicaciones acontecidas durante el acto quirúrgico
 - Complicaciones postoperatorias precoces: complicaciones registradas entre la fecha de la intervención y pasados 30 días desde la misma.
 - Complicaciones postoperatorias tardías: complicaciones relacionadas con la intervención, registradas pasados 30 días desde la fecha de ésta.
 - La severidad de las complicaciones se recogió mediante la clasificación de Clavien-Dindo (98). La clasificación de Clavien-Dindo se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Clasificación de Clavien-Dindo

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin requerir ningún tipo de intervención más allá de la administración de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos o terapia física.
II	Complicaciones que requieren tratamiento farmacológico diferente del permitido en el grado I
III	Complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o radioguiado
IIIa	Intervención sin anestesia general
IIIb	Intervención que requiere anestesia general
IV	Complicación que amenaza a la vida, requiriendo ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)
IVa	Disfunción de un órgano (incluye requerimiento de diálisis)
IVb	Disfunción multiorgánica
V	Muerte

- Estatus ganglionar: según consta en el informe anatomopatológico.
 - Número total de ganglios obtenidos en la cirugía:
 - Número de ganglios a nivel aórtico supramesentérico.
 - Número de ganglios a nivel aórtico inframesentérico.
 - Número de ganglios obtenidos a nivel pélvico.
 - Número de ganglios afectados en cada nivel ganglionar.
 - En caso de presentar ganglios afectados:
 - Tamaño de la metástasis en milímetros.
 - Presencia de afectación extracapsular de la metástasis.

Tratamiento realizado:

- Radioterapia:
 - Tipo de radioterapia realizada: conformada en 3 dimensiones o IMRT.
 - Volumen de irradiación inicial: pélvico o de campo extendido (pélvico + aórtico).
 - Dosis total en Gy y número de fracciones.
 - Aplicación de sobreimpresión parametrial: sí/no.
 - Fecha de inicio de tratamiento y fecha de fin de tratamiento.
- Quimioterapia:
 - Realización de tratamiento quimioterápico concomitante: sí/no.

- Número de ciclos de quimioterapia. En caso de haber realizado menos de 5 ciclos, motivo de suspensión del tratamiento.
- Realización de quimioterapia con intención adyuvante después del tratamiento quimioradioterápico: sí/no.
- Braquiterapia:
 - Realización de tratamiento braquiterápico: sí/no.
 - Tipo de tratamiento realizado: HDR, PDR, o LDR.
 - Dosis total en Gy y número de fracciones.
 - Fecha de inicio de braquiterapia y fecha de fin de braquiterapia.
- Toxicidad del tratamiento:
 - Toxicidad aguda:
 - Tipo de toxicidad: enteral, rectal, urinaria, hematológica.
 - Grado de la toxicidad.
 - Toxicidad crónica:
 - Tipo de toxicidad: enteral, retal, urinaria, hematológica.
 - Grado de la toxicidad.
 - La clasificación de la toxicidad del tratamiento en función de su grado de severidad se realizó según la clasificación *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) del año 2.009 de la NCI (56). Se recogieron las complicaciones consideradas moderadas o severas (a partir de grado 3).
- Valoración de respuesta:
 - Respuesta clínica: consideración o no de respuesta completa a fecha de valoración de respuesta.
 - Respuesta radiológica: consideración de respuesta completa o no en pruebas de imagen realizadas (RMN y/o PET-TC).
 - Marcadores tumorales a fecha de valoración de respuesta.
 - En caso de persistencia: tratamiento realizado. En caso de tratamiento quirúrgico de la persistencia presencia o no de tumor residual. Realización o no de histerectomía tras tratamiento quimio-radioterápico, presencia o no de tumor residual en la pieza de la histerectomía.
- Seguimiento y recidiva:
 - Fecha de último seguimiento.

- Estatus vital de la paciente a fecha del último seguimiento: viva o muerta. En caso de haber fallecido, se especificó si la causa de muerte había sido por enfermedad, por causas ajenas a la enfermedad o por complicaciones del tratamiento.
- En caso de haber presentado recidiva: número de recidiva, fecha y localización de recidiva, marcadores tumorales a fecha de recidiva. Tratamiento realizado para la recidiva.

4.3.1 Definición de las variables a estudio

Recidiva: recurrencia de la enfermedad, diagnosticada por exploración física o bien por pruebas de imagen y confirmada por anatomía patológica.

Supervivencia específica por enfermedad: tiempo en meses transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de fallecimiento de la paciente en caso de fallecimiento por la enfermedad neoplásica.

Supervivencia libre de enfermedad: tiempo en meses transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de la recidiva.

4.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue llevado a cabo en la Unidad de Estadística y Bioinformática (UEB) del Instituto de Investigación del Hospital de Vall d'Hebron.

El análisis se realizó con el programa estadístico “R” (R versión 3.6.1 (2019-07-05), Copyright © 2015 The R Foundation for Statistical Computing).

En el análisis descriptivo, se calculó la mediana de los valores de las variables estudiadas y su correspondiente rango intercuartílico (RIQ) para las variables cuantitativas. Para las variables categóricas, se calculó la frecuencia total (n) y su porcentaje.

Para el análisis de concordancias, se calculó el coeficiente de concordancia Kappa y la p resulta del test de McNemar.

El análisis de supervivencia según las distintas variables clínicas se llevó a cabo mediante estimación de la curva Kaplan-Meier.

Para las variables cualitativas se estimó la curva de supervivencia para cada una de las categorías. El valor p resulta de la prueba log-rank de comparación de las curvas.

Para las variables cuantitativas se ajustó un modelo de Cox univariante con obtención del *Hazard Ratio* y su intervalo de confianza. El valor p resulta de la prueba log-rank y el índice de concordancia.

5 RESULTADOS

Para el estudio se identificaron un total de 219 pacientes que habían sido tratadas en el Hospital de Vall d'Hebron por cáncer de cérvix localmente avanzado entre 2.001 y 2.017. De todas ellas, 5 habían sido estadificadas tras la detección de un ganglio centinela positivo en cáncer de cérvix inicial (histerectomía radical abortada) y 66 habían sido estadificadas basándose únicamente en las pruebas de imagen.

De entre las pacientes con estadificación quirúrgica, 136 cumplieron criterios de inclusión, número sobre el que se realizó el análisis estadístico. Los resultados se detallan en la Figura 19.

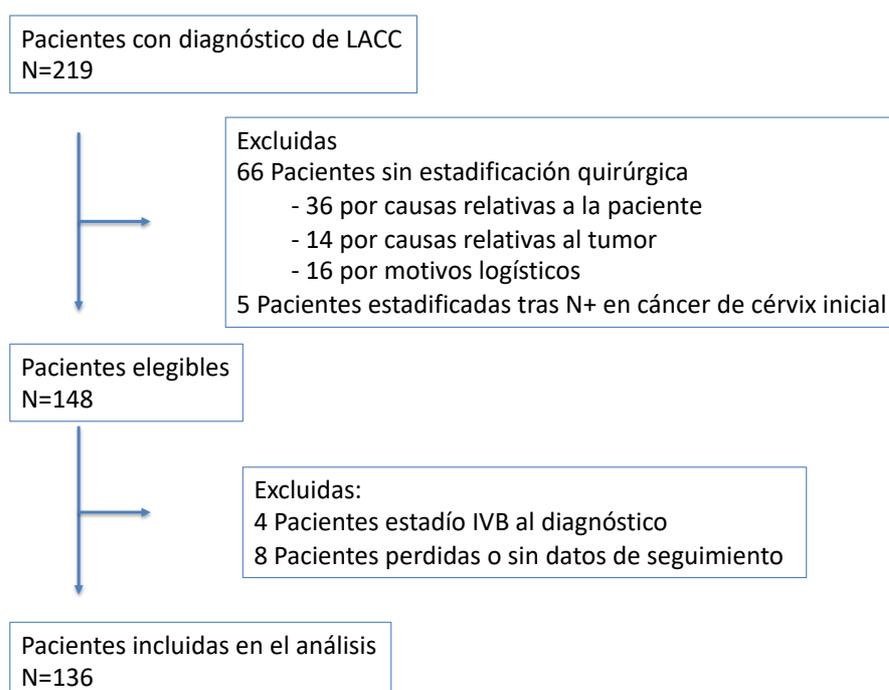


Figura 19: Diagrama de flujo STROBE

5.1 Datos epidemiológicos i clínicos

De las pacientes incluidas en el estudio, la edad mediana fue de 49,5 años (RIQ: 41-58). El índice de masa corporal mediano (IMC) fue de 25,7 (RIQ 22,3-28,5). La Tabla 5 muestra los datos clínicos.

Tabla 5: Datos clínicos

	Mediana	RIQ
Edad (años)	49,5	41-58
IMC (Kg/m²)	25,7	22,3-28,5

5.1.1 Antecedentes médicos y quirúrgicos

Un 33,8% de las pacientes había sido sometida a alguna intervención quirúrgica abdominal previa. De ellas, un 82,6% se trataba de laparotomías, y el 17,4 restante habían sido intervenidas únicamente mediante laparoscopia.

En cuanto al estado funcional de las pacientes al diagnóstico, un 72,3% presentaba ECOG 0 al diagnóstico, mientras que un 27,7% presentaba un ECOG 1. No hubo ninguna paciente con ECOG igual o superior a 2 en la serie analizada.

La Tabla 6 resume la distribución de las pacientes según antecedentes médicos y quirúrgicos.

Tabla 6: Distribución según antecedentes médicos y quirúrgicos

	N	Porcentaje
Antecedentes Quirúrgicos		
IQ previas: SI	46	33,8%
Laparotomía	38	82,6%
Laparoscopia	5	10,9%
No consta tipo	3	6,5%
IQ previas: NO	90	66,2%
Estado funcional		
ECOG 0	94	72,3%
ECOG 1	36	27,7%

5.2 Estudio preoperatorio

5.2.1 Biopsia preoperatoria

El 78,4% de las pacientes fue diagnosticada de un cáncer de cérvix de tipo escamoso. El 18,7% de las pacientes presentaba un tumor de tipo adenocarcinoma. El 1,49% de ellas presentaba un tipo indiferenciado, y el 1,49% otro tipo histopatológico, de ellas 1 paciente tenía un tumor de tipo neuroendocrino, y otra una variante Glassy Cell.

En referencia al grado de diferenciación tumoral, en el 4,44% de las pacientes consta un Grado 1 en la biopsia diagnóstica, en el 30,4% de las pacientes un Grado 2, y en el

25,2% de las pacientes un tumor de Grado 3. En el 40% restante de las pacientes, la referencia al grado tumoral no estaba disponible en el informe anatomopatológico.

5.2.2 Estadio clínico

El estadio clínico según la clasificación FIGO 2009 fue de estadio IB2 en el 34,3% de las pacientes, IIA2 en el 14,9%, IIB en el 44%, IIA en el 2,24%, IIIB en el 3,73% y IVA en el 0,75% de las pacientes (Tabla 7).

Agrupando las pacientes que presentaban un tumor de tipo *Bulky* (estadios IB2 y IIA2), éstas representaban un 49,3% del total de las pacientes (Tabla 7).

Tabla 7: Distribución según estadio clínico

FIGO	N	Porcentaje
Inicial	0	0%
IB2	46	34,3%
IIA2	20	14,9%
IIB	59	44%
IIIA	3	2,24%
IIIB	5	3,73%
IVA	1	0,75%
Estadio Agrupado		
Bulky (IB2-IIA2)	66	49,3%
Otros	68	50,7%

5.2.3 Resonancia Magnética Nuclear

En un 98,5% (N=133) de las pacientes se realizó RMN como parte del estudio preoperatorio. Se calculó la mediana del volumen tumoral, que fue de 70.200 mm³ (RIQ: 40.501-116.950)

A 128 de ellas se le atribuyó un estadio según la clasificación FIGO 2009, calculado mediante los hallazgos radiológicos. A un 3,12% se atribuyó un estadio inicial (IA1, IA2, IB1 o IIA1), a un 14,8% un estadio IB2, a un 8,59% un IIA2, al 57% un IIB, un 1,56% un IIIA, al 7,03% un IIIB y al 7,81% un IVA (Tabla 8).

En cuanto a los datos agrupados por tumor *Bulky* (IB2 y IIA2) éstas representaban un 23,4% del total (Tabla 8).

Tabla 8: Distribución según estadio clínico valorado por RMN

FIGO	N	Porcentaje
Inicial	4	3,12%
IB2	19	14,8%
IIA2	11	8,59%
IIB	73	57%
IIIA	2	1,56%
IIIB	9	7,03%
IVA	10	7,81%
Estadio Agrupado		
Bulky (IB2-IIA2)	30	23,4%
Otros	98	76,6%

Cuando se compara la estadificación mediante exploración física y la estadificación atribuida a la paciente mediante los hallazgos en RMN, el índice de concordancia Kappa calculado resultante fue de 0,33. La RMN diagnosticó un mayor número de pacientes en estadios más avanzados con respecto a la exploración física (Tabla 9).

Tabla 9: Análisis de concordancia de estadificación clínica vs RMN

		RMN						
		Inicial	IB2	IIA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA
Clínica	Inicial	0	0	0	0	0	0	0
	IB2	3	17	4	17	0	4	0
	IIA2	1	1	6	9	0	0	0
	IIB	0	1	1	45	1	4	5
	IIIA	0	0	0	0	1	0	2
	IIIB	0	0	0	1	0	1	4
	IVA	0	0	0	0	0	0	0
	Otros	0	0	0	1	0	0	0

En el análisis de la afectación ganglionar detectada mediante RMN, un 41,4% de las RMN reportaron afectación ganglionar. Del total de pacientes, un 2,26% presentaban afectación ganglionar aórtica descrita por RMN, y un 36,8% afectación de ganglios pélvicos.

De las pacientes con afectación aórtica, un 66,6% describían afectación localizada por encima de la arteria mesentérica inferior y un 33,3% describía afectación ilíaca común. En ningún informe de RMN se describe afectación ganglionar inframesentérica.

De las pacientes con afectación pélvica, ésta fue de localización a nivel de íliaca común en un 20%, íliaca externa en un 29,3%, íliaca interna-obturatriz en el 11,7% y femoral en el 0,3%. El 18,4% de las pacientes con sospecha de afectación pélvica por RMN presentaba sospecha de afectación en más de un área ganglionar pélvica.

Tabla 10: Afectación ganglionar según RMN

Estatus Ganglionar según RMN	N	Porcentaje
No afecto	75	56,4%
No valorado	3	2,26%
Afecto	55	41,4%
Afectación aórtica	3	2,26%
Supramesentéricos	2	1,50%
Inframesentéricos	0	0%
Íliaca común (porción craneal)	1	0,75%
Afectación pélvica	49	36,8%
Íliaca común (porción caudal)	12	9,02%
Íliaca Externa	39	29,3%
Íliaca Interna-Obturatriz	7	5,26%
Femoral	2	1,50%

5.2.4 Tomografía por Emisión de Positrones

La PET-TC se realizó como parte del estudio preoperatorio en un 31,1% de las pacientes.

Se calculó la SUV tumoral mediana, que fue de 16,2 (RIQ: 11,3-23).

En cuanto a la afectación ganglionar, un 57,1% de las PET-TC describieron afectación ganglionar. De ellas, un 11,9% describieron afectación aórtica, y un 54,8% afectación pélvica.

De las PET-TC que describieron afectación aórtica, un 25% describía afectación de íliaca común, un 25% afectación supramesentérica, y un 50% afectación inframesentérica.

En cuanto a los que describían afectación pélvica, un 10,7% identificó afectación a nivel de la íliaca común, un 71,4% a nivel de vasos ilíacos externos, y un 17,9% a nivel de ilíacos internos-obturadores. No hallamos ningún caso de afectación femoral.

Tabla 11: Afectación ganglionar según PET-TC

Estatus Ganglionar según RMN	N	Porcentaje
No afecto	18	42,9%
Afecto	24	57,1%
Afectación aórtica	4	9,5%
Supramesentéricos	1	2,38%
Inframesentéricos	2	4,76%
Ilíaca común (porción craneal)	1	2,38%
Afectación pélvica	23	54,8%
Ilíaca común (porción caudal)	3	7,14%
Ilíaca Externa	20	47,6%
Ilíaca Interna-Obturatriz	5	11,9%
Femoral	0	0%

En un 9,52% de las pacientes se describieron ganglios positivos a nivel pélvico y paraaórtico, mientras que un 2,38% de ellas tenía ganglios paraaórticos positivos de forma aislada. Un 45,2% de las pacientes tenía ganglios pélvicos positivos sin aparente afectación paraaórtica.

5.3 Resultados de la Intervención Quirúrgica

Se realizó linfadenectomía paraaórtica extraperitoneal para estadificación ganglionar en un total de 136 pacientes. De ellas, en el 44,4% se realizó además un *debulking* ganglionar pélvico por hallazgo de ganglios de tamaño igual o superior a 2cm en la prueba de imagen preoperatoria o por sospecha de afectación en la PET-TC.

El tipo de laparoscopia fue convencional en el 85,1% de las pacientes y asistida por robot en el 14,9%.

La cirugía fue considerada óptima según el criterio subjetivo del cirujano en el 98,5% de las pacientes, llegando hasta la vena renal como límite superior en el 96,9% de ellas, y hasta la arteria mesentérica inferior en el 3,05%.

En un 71,9% de las intervenciones se realizó la marsupialización peritoneal para prevención del linfocele. En un 26,6% se colocó drenaje.

Tabla 12: Resultados de la técnica quirúrgica

Tipo de IQ	N	Porcentaje
Linfadenectomía aórtica	75	55,6%

	N	Porcentaje
Linfadenectomía aórtica + debulking pélvico	60	44,4%
Tipo de laparoscopia		
Convencional	114	85,1%
Asistida por Robot	20	14,9%
Acto quirúrgico		
Ovariopexia	12	8,96%
Marsupialización	92	71,9%
Colocación Drenaje	34	26,6%
Cirugía Optima		
Si	131	98,5%
No	2	1,5%

El tiempo quirúrgico mediano fue de 150 minutos (RIQ: 92-120).

La mediana del número de ganglios obtenidos fue de 15 (RIQ: 11-19) para la linfadenectomía aórtica, y de 7 (RIQ: 3-13) para el *debulking* pélvico.

La mediana del tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de la intervención fue de 26 días (RIQ: 17,5-37).

La mediana del tiempo de ingreso de las pacientes fue de 2 días (RIQ: 2-2).

Tabla 13: Resultados perioperatorios

	Mediana	RIQ
Tiempo Quirúrgico (min)	150	92-120
Días de ingreso	2	2-2
Número de ganglios aórticos obtenido	15	11-19
Número de ganglios pélvicos obtenido	7	3-13
Días Diagnostico-IQ	26	17,5-37

5.3.1 Complicaciones Quirúrgicas

Los resultados de complicaciones se muestran divididos entre complicaciones intraoperatorias, complicaciones postquirúrgicas precoces y complicaciones postquirúrgicas tardías.

5.3.1.1 Complicaciones intraoperatorias

Se describieron complicaciones intraoperatorias en un 4,41% de las pacientes.

En un 66,7% de pacientes que sufrieron complicaciones, éstas fueron complicaciones relativas al procedimiento de la entrada a cavidad peritoneal y creación del espacio

retroperitoneal. En un 22,2% de ellas las complicaciones fueron por sangrado debido a lesión vascular, que en todos los casos se consiguió solventar por vía laparoscópica.

La pérdida hemática mediana estimada durante la cirugía fue de 50mL (RIQ: 20-100), aunque el descenso calculado de la hemoglobina como diferencia entre el valor de hemoglobina al diagnóstico y el valor de hemoglobina post intervención, fue de 1,50 (RIQ: 0,35-2,67).

Hubo 2 casos de conversión, que corresponde a un 1,47% del total de pacientes, como muestra la Tabla 14. Uno de ellos se convirtió a abordaje transperitoneal por imposibilidad de creación del espacio retroperitoneal, y otra de tipo robótico a laparoscopia convencional por cuestiones técnicas.

Tabla 14: Complicaciones intraoperatorias

Complicación	N	Porcentaje
Entrada	4	66,7%
Lesión vascular	2	33,3%
Conversión	2	1,47%
A transperitoneal	1	0,74%
A convencional	1	0,74%

5.3.1.2 Complicaciones postoperatorias precoces

Constan complicaciones postoperatorias precoces en un 11,2% de las pacientes. Se clasifican según la escala de Clavien-Dindo como mostrado en la Tabla 15.

Tabla 15: Complicaciones postoperatorias precoces en función de su grado de severidad

Grado	N	Porcentaje
I	3	21,4%
II	7	50%
III	4	28,6%
IIIa	2	50%
IIIb	2	50%

De las complicaciones reportadas, un 40% fueron consideradas consecuencia directa de la realización de la linfadenectomía aórtica, y un 6,67% de la linfadenectomía pélvica. El resto fueron complicaciones del acto quirúrgico en sí o secundarias a la hospitalización de la paciente.

La resolución de las complicaciones requirió reingresar a la paciente en un 13,3% de los casos, y en un 20% requirió realizar alguna técnica adicional. Un 13,3% de las complicaciones precoces se resolvió mediante laparoscopia (Grado IIIb) y en ningún caso requirió de intervención por vía laparotómica. Éstas correspondieron a un caso de hernia de pared abdominal, y a un caso de hematoma retroperitoneal. Un 6,67% de las complicaciones consistió en colecciones linfáticas sintomáticas, que requirieron drenaje guiado mediante radiología intervencionista. No consta ningún caso de ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

No se hallaron diferencias en la proporción de complicaciones precoces entre las pacientes a quienes se realizó debulking pélvico y las que no ($p=1$), como se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16: Complicaciones postoperatorias precoces en función de tipo de intervención

Complicación postoperatoria precoz	N	Porcentaje
Linfadenectomía extraperitoneal	8	10,6%
Linfadenectomía extraperitoneal + debulking pélvico	7	11,6%

5.3.1.3 Complicaciones postoperatorias tardías

Un 8,96% (N=12) de las pacientes presentaron complicaciones postoperatorias tardías.

Se clasificas según la escala de Clavien-Dindo en la Tabla 17.

Tabla 17: Complicaciones postoperatorias tardías en función de su grado de severidad

Grado	N	Porcentaje
I	3	25%
II	1	8,3%
III	8	66,7%
IIIa	7	87,5%
IIIb	1	12,5%

De ellas, un 91,7% las consideramos consecuencia directa de la linfadenectomía aórtica, y el 8,3% fueron consecuencia de la linfadenectomía pélvica.

La resolución de las complicaciones tardías requirió reingreso en un 16,7% de las pacientes que presentaron complicaciones, ninguna de ellas en la unidad de cuidados intensivos. Un 8,33% de los casos requirió reintervención quirúrgica (Grado IIIb) que

correspondió a un caso de linfocele, y un 58,3% de ellas se resolvió mediante radiología intervencionista.

Como se muestra en la Tabla 18, no se hallaron diferencias en la proporción de complicaciones tardías entre las pacientes a quienes se realizó debulking pélvico respecto a aquellas que se realizó linfadenectomía aórtica aislada ($p=0,76$).

Tabla 18: Complicaciones postoperatorias tardías en función de tipo de intervención

Complicación postoperatoria tardía	N	Porcentaje
Linfadenectomía extraperitoneal	6	8%
Linfadenectomía extraperitoneal + debulking pélvico	6	10%

5.4 Resultados de Anatomía Patológica

El 13,4% de las pacientes presentaba afectación ganglionar aórtica en el examen histopatológico. La mediana del número de ganglios afectados fue de 2 (RIQ: 2-5,75).

En la revisión de laminillas de anatomía patológica, de entre las pacientes con ganglios positivos, el 76,5% tenía metástasis ganglionar de un tamaño superior a 5mm y el 23,5% presentaba metástasis igual o inferior a 5mm. La mediana del tamaño de las metástasis ganglionares en el área paraaórtica fue de 10mm (RIQ: 6-15mm). En un 41,2% de las metástasis se identificó afectación extracapsular, mientras que el 58,8% restante no la presentaba.

Las pacientes se clasificaron según el número de ganglios afectados entre pacientes con 1, entre 1 y 3 y con más de 3. El primer grupo correspondía al 54,5% de las pacientes, el segundo al 36,4% y el tercero al 9,09%, como se muestra en la Tabla 19.

En cuanto a la localización de los ganglios afectados con respecto a la arteria mesentérica inferior, en 6 casos encontramos metástasis en ganglios situados por encima de la arteria mesentérica inferior, dato que corresponde al 33,3% de las pacientes con metástasis ganglionares.

Tabla 19: Resultados de anatomía patológica de ganglios aórticos

	N	Porcentaje
Ganglios aórticos		
Afectos	18	13,4%
No afectados	116	86,6%
Tamaño		

	N	Porcentaje
=< 5 mm	4	23,5%
>5 mm	13	76,5%
Número de ganglios afecto		
1	8	44%
1-3	3	16,7%
>3	7	41%
Afectación extracapsular		
No	10	58,8%
Si	7	41,2%
Localización		
Inframesentéricos	5	27,7%
Supramesentéricos	6	33,3%
Infra + Supramesentéricos	7	38,9%

Analizando las pacientes a quienes se realizó *debulking* de ganglios pélvicos, un 28,3% de ellas presentó afectación pélvica en el análisis histopatológico. La mediana del número de ganglios pélvicos afectados fue de 2 (RIQ 1-3). Entre las pacientes con afectación ganglionar pélvica, un 88,2% presentaba metástasis con tamaño superior a 5mm, mientras que en el 11,8% de las pacientes el tamaño de la metástasis fue inferior o igual a 5mm. En el 58,8% de los casos las metástasis presentaban afectación extracapsular. La mediana del tamaño de las metástasis fue de 1,3cm (RIQ: 1-1,5cm). Clasificando a las pacientes en función del número de ganglios afecto, el 29,4% de las pacientes presentaba afectación en un ganglio, un 47,1% tenía afectación de entre 1 y 3 ganglios, y el 23,5% tenía más de 3 ganglios afectados. Estos resultados se detallan en la Tabla 20.

Tabla 20: Resultados de anatomía patológica de ganglios pélvicos

	N=61	Porcentaje
Ganglios pélvicos		
Afectos	17	28%
No afectos	44	72%
Tamaño		
=< 5 mm	2	11,8%
>5 mm	15	88,2%
Número de ganglios afecto		
1	5	29,4%
1-3	8	47,1%
>3	4	23,5%
Afectación extracapsular		
No	7	41,2%
Si	10	58,8%

5.5 Análisis de precisión diagnóstica de pruebas de imagen

Se realizaron tablas de contingencia para evaluar la precisión diagnóstica para la detección ganglionar a nivel pélvico y aórtico de la RMN y de la PET-TC. Se calculó la sensibilidad y especificidad, así como el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

5.5.1 Valor de la RMN para la detección de metástasis ganglionares

La Tabla 21 analiza la precisión diagnóstica de la RMN en la detección de metástasis ganglionares aórticas.

Tabla 21: Tabla 2x2 de precisión diagnóstica de RMN en ganglios aórticos

	AP Positivo	AP negativo	Total
RMN positiva	2	1	3
RMN negativa	16	113	129
Total	18	114	132

Los resultados de la Tabla 21 se traducen en los valores de sensibilidad, especificidad VPP y VPN mostrados en la Tabla 22.

Tabla 22: Precisión diagnóstica de RMN en ganglios aórticos

Sensibilidad	11,11 (1,38-34,71)
Especificidad	99,12 (95,21-99,98)
VPP	66,67 (9,43-99,16)
VPN	87,6 (80,64-92,7)

Analizando las pacientes que finalmente presentaron afectación ganglionar aórtica comprobada por histopatología, no se hallaron diferencias significativas en número de ganglios afectos, tamaño de los ganglios o afectación extracapsular entre las pacientes con RMN negativa y positiva. Las características de los test con *Gold Standard* (AP) positivo se detallan en la Tabla 23.

Tabla 23: Características de RMN en casos con AP aórtica positiva

	RMN negativa (N=16)	RMN positiva (N=2)	p
Ganglios aórticos totales	16,1	5,5	0,005
Ganglios totales afectos	3,38	3,50	0,97
Tamaño aórticos			1
=< 5mm	4 (26,7)	0 (0%)	-
> 5 mm	11 (73,3%)	2 (100%)	-

Tamaño (mm)	10,4	12	0,69
Afectación extracapsular			0,15
No	10 (66,7)	0 (0%)	-
Si	5 (33,3%)	2 (100%)	-

La Tabla 24 muestra la precisión diagnóstica de la RMN en la detección de metástasis ganglionares pélvicas.

Tabla 24: Tabla 2x2 de precisión diagnóstica de RMN en ganglios pélvicos

	AP Positivo	AP negativo	Total
RMN positiva	8	15	23
RMN negativa	8	27	35
Total	16	42	58

Los resultados detallados en la Tabla 24 suponen los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN mostrados en la Tabla 25.

Tabla 25: Precisión diagnóstica de RMN en ganglios pélvicos

Sensibilidad	50 (24,6-75,3)
Especificidad	64,3 (48-78,5)
VPP	34,78 (16,4-57,3)
VPN	77,14 (59,9-89,6)

Analizando las pacientes que finalmente presentaron afectación ganglionar pélvica comprobada por histopatología, no se hallaron diferencias significativas en número de ganglios afectados, o tamaño de los ganglios entre las pacientes con RMN negativa y positiva. La Tabla 26 muestra las características de los test con *Gold Standard* (AP) positivo.

Tabla 26: Características de RMN en casos con AP pélvica positiva

	RMN negativa (N=8)	RMN positiva (N=8)	p
Ganglios pélvicos totales	4,5	13,6	0,03
Ganglios pélvicos positivos	2,5	3,5	0,39
Tamaño pélvicos			1
=< 5mm	1 (12,5%)	0 (0%)	-
> 5mm	7 (87,5%)	8 (100%)	-

5.5.2 Valor de la PET-TC para la detección de metástasis ganglionares

La Tabla 27 muestra los datos para la precisión diagnóstica de la PET-TC en la detección de metástasis ganglionares aórticas.

Tabla 27: Tabla 2x2 de precisión diagnóstica de PET-TC en ganglios aórticos

	AP Positivo	AP negativo	Total
PET-TC positiva	1	3	4
PET-TC negativa	4	33	37
Total	5	36	41

Estos resultados se traducen en unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN como los mostrados en la Tabla 28.

Tabla 28: Precisión diagnóstica de PET-TC en ganglios aórticos

Sensibilidad	20 (0,51-71,64)
Especificidad	91,7 (77,5-98,2)
VPP	25 (0,63-80,6)
VPN	89,2 (74,6-96,9)

Analizando las pacientes que finalmente presentaron afectación ganglionar aórtica comprobada por histopatología, no se hallaron diferencias significativas en número de ganglios afectados, tamaño de los ganglios o afectación extracapsular entre las pacientes con PET-TC negativa y positiva. La Tabla 29 muestra las características de los test con *Gold Standard* (AP) positivo.

Tabla 29: Características de PET-TC en casos con AP aórtica positiva

	PET-TC negativa (N=4)	PET-TC positiva (N=1)	p
Ganglios aórticos totales	21,8	29	-
Ganglios totales afectados	1,5	7	-
Tamaño aórticos			1
=< 5mm	2 (50%)	0 (0%)	-
> 5 mm	2 (50%)	1 (100%)	-
Tamaño (mm)	5,5	10	-
Afectación extracapsular			0,4
No	3 (75%)	0 (0%)	-
Si	1 (25%)	1 (100%)	-

La Tabla 30 muestra los resultados de precisión diagnóstica de la PET-TC en la detección de metástasis ganglionares pélvicas.

Tabla 30: Tabla 2x2 de precisión diagnóstica de PET-TC en ganglios pélvicos

	AP Positivo	AP negativo	Total
PET-TC positiva	8	11	19
PET-TC negativa	1	4	5
Total	9	15	24

Estos resultados se traducen en unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN como los detallados en la Tabla 31.

Tabla 31: Precisión diagnóstica de PET-TC en ganglios pélvicos

Sensibilidad	88,9 (51,7-99,7)
Especificidad	26,7 (7,8-55,1)
VPP	42,1 (20,2-66,5)
VPN	80 (28,4-99,5)

Analizando las pacientes que finalmente presentaron afectación ganglionar pélvica comprobada por histopatología, no se hallaron diferencias significativas en número de ganglios afectos, o tamaño de los ganglios entre las pacientes con PET-TC negativa y positiva. La Tabla 32 muestra las características de los test con *Gold Standard* (AP) positivo.

Tabla 32: Características de PET-TC en casos con AP pélvica positiva

	PET-TC negativa (N=1)	PET-TC positiva (N=8)	p
Ganglios pélvicos totales	9	3,9	-
Ganglios pélvicos positivos	1	2	-
Tamaño pélvicos			1
=< 5mm	0(0%)	1 (12,5%)	
> 5mm	1 (100%)	7 (87,5%)	

5.6 Resultados de tratamiento

Las pacientes recibieron tratamiento con radioterapia radical, consistente en una combinación de radioterapia externa y braquiterapia, concomitante con quimioterapia con cisplatino. Previa evaluación por parte del comité multidisciplinar de tumores ginecológicos.

5.6.1 Tratamiento con radioterapia

El tratamiento radioterápico administrado fue mediante radioterapia conformada en 3 dimensiones (3D-CRT) en un 83,2% de las pacientes. Un 15,84% recibieron radioterapia de intensidad modulada (IMRT), de las cuales al 62,5% se añadió una sobreimpresión parametrial integrada.

La dosis del volumen inicial mediana fue de 45 Gy (RIQ 45-50) en una mediana de 25 fracciones (RIQ 25-28).

El volumen inicial irradiado fue pélvico en el 85,9% de las pacientes y de campo extendido (pélvico y aórtico) en el 14,1% de ellas, de las cuales el 31,2% alcanzó el nivel de L2-L3 como límite craneal y el 68,8% el límite L1-L2.

El tiempo mediano transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de inicio de la radioterapia fue de 52 días (RIQ: 41,5-70), con un tiempo mediano de 27 días (RIQ: 20-35,5) entre la fecha de la intervención quirúrgica y la fecha de inicio de la radioterapia.

El 19,5% de las pacientes vio alterada la planificación de los campos radioterápicos por la estadificación quirúrgica. Un 50% de las pacientes con estadificación mediante PET-TC positiva a nivel aórtico no realizó finalmente radioterapia de campo extendido, mientras que un 16,2% de las pacientes con PET-TC considerada negativa requirió de la realización de radioterapia en campo aórtico después de la estadificación histopatológica.

5.6.2 Tratamiento con quimioterapia

El 97,8% de las pacientes de la serie recibió tratamiento con quimioterapia de forma concomitante a la radioterapia. De ellas, el 82,9% pudo completar 5 ciclos o más.

Entre las pacientes a quienes se administró menos de 5 ciclos, el 52,4% precisó de pausar el tratamiento debido a toxicidad, el 4,8% no inició quimioterapia concomitante por requerir inicio urgente del tratamiento radioterápico, y un 42,8% se consideró causa de una imposibilidad logística o de coordinación de servicios. Éste último porcentaje representa un 6,62% de las pacientes que recibieron quimioterapia.

5.6.3 Tratamiento con braquiterapia

El 81,1% de las pacientes recibió tratamiento con braquiterapia.

El tipo de braquiterapia administrada fue de baja tasa de dosis (*Low Dose Rate*: LDR) en un 4,72%, de tasa pulsada de dosis (*Pulsed Dose Rate*: PDR) en un 93,4%, y de alta tasa de dosis (*High Dose Rate*: HDR) en un 1,89%. La dosis mediana en caso de PDR fue de 30 Gy (RIQ: 30-34) con un tiempo mediano de 12 días (RIQ: 5-18,8) transcurrido entre el fin de la radioterapia y el inicio de la braquiterapia.

5.6.4 Complicaciones del tratamiento

Se recogieron las complicaciones agudas y tardías del tratamiento, a partir del Grado 3, grado en que se consideró clínicamente significativo.

5.6.4.1 Complicaciones agudas

En el 25% de las pacientes consta algún tipo de complicación aguda superior a grado 3 debido al tratamiento quimio-radioterápico.

Del total de las complicaciones agudas registradas, la complicación fue en forma de enteritis aguda en un 36,9%, proctitis en un 2,6%, cistitis en un 10,5% y toxicidad hematológica en un 50%.

En función del grado de la complicación, fueron de Grado 3 un 91,5% de las complicaciones, de Grado 4 un 4,25% y de Grado 5 un 4,25%, como se muestra en la Tabla 33.

Tabla 33: Complicaciones agudas del tratamiento en función de su severidad

Complicaciones agudas	N=33	Porcentaje
Intestinal	14	-
Grado 3	13	92,9%
Grado 5	1	7,14%
Rectal	1	-
Grado 3	1	100%
Urinaria	4	-
Grado 3	4	100%
Hematológica	19	-
Grado 3	16	84,2%
Grado 4	2	10,5%
Grado 5	1	5,26%

5.6.4.2 Complicaciones tardías

Un 19,7% de las pacientes presentaron complicaciones tardías de Grado 3 o superior, detalladas en la Tabla 34.

De entre el total de las complicaciones tardías registradas, un 30% fue de localización intestinal, en forma de enteritis, un 36,7% por afectación rectal, y un 33,3% por afectación vesical.

En función del grado, un 50% fue de grado 3 y un 50% de grado 4.

Tabla 34: Complicaciones tardías del tratamiento en función de su severidad

Complicaciones tardías	N=26	Porcentaje
Intestinal	9	-
Grado 3	6	66,7%
Grado 4	3	33,3%
Rectal	11	-
Grado 3	9	81,8%
Grado 4	3	33,3%
Urinaria	10	-
Grado 3	9	90%
Grado 4	1	10%

5.6.5 Respuesta al tratamiento

Un 84,3% de las pacientes presentaron respuesta clínica completa al finalizar el tratamiento.

Entre las pacientes que presentaban persistencia de enfermedad a los 6 meses de finalizar el tratamiento, se decidió realizar tratamiento quirúrgico en un 75% que consistió en histerectomía de rescate en el 85%. En el 73,3% de las pacientes con rescate quirúrgico, y en el 70,6% de las histerectomías tras tratamiento con Quimioterapia-Radioterapia (QT-RT), se halló tumor residual en el estudio histopatológico.

5.7 Datos del seguimiento de las pacientes

Un 62,1% de las pacientes incluidas inicialmente en el estudio se encontraba viva a fecha de la recogida de datos. De ellas el 93,8% se encontraba viva y sin evidencia de enfermedad, y el 6,25% se encontraba viva con enfermedad.

Entre las pacientes fallecidas durante el seguimiento, el 78% de las causas de muerte se consideraron consecuencia directa de la enfermedad y un 4% por complicaciones del tratamiento, mientras que el 16% de las pacientes de la serie fallecieron por causas ajenas a la enfermedad.

El 33,3% de las pacientes presentó algún tipo de recidiva durante el seguimiento.

De entre las pacientes que presentaron recidiva, ésta fue local en el 37,2%, ganglionar en el 44,2% de las cuales, un 79% a nivel pélvico y un 31% a nivel aórtico, y en forma de metástasis a distancia en el 18,6%.

La mediana del tiempo transcurrido entre la fecha de valoración de respuesta al tratamiento y el diagnóstico de la recidiva fue de 8,6 meses (RIQ 4,62-25,2).

El 28,6% de las recidivas se consideró tributaria de rescate quirúrgico, el 58,3% de las cuales siguió tratamiento complementario con radioterapia o radioterapia y quimioterapia.

Tabla 35: Datos de tipo y manejo de las recidivas

	N	Porcentaje
Primera recidiva	43	33,3%
Localización		
Local	16	37,2%
Regional	19	44,1%
Regional pélvica	15	34,8%
Regional aórtica	6	13,9%
A distancia	22	51,1%
Tratamiento de la recidiva		
Quirúrgico	5	11,9%
Radioterapia	2	4,76%
IQ + RT	2	4,76%
IQ + RT + QT	5	11,9%
QT+RT	1	2,38%
QT	16	38,1%
Otros	11	26,2%

No se hallaron diferencias significativas entre la localización de las recidivas comparando las pacientes en quienes se realizó cirugía de estadificación mediante linfadenectomía aórtica y aquellas en que también se realizó cirugía de *debulking* ganglionar pélvico.

Tabla 36: Tipo de recidiva en función del tipo de intervención quirúrgica

Tipo	N	Aortica	Debulking	p
R Local				0,14
No	27 (62,8%)	11 (50%)	16 (76,2%)	-
Si	16 (37,2%)	11 (50%)	5 (23,8%)	-
R Regional				0,45
No	24 (55,8%)	14 (63,6%)	10 (47,6%)	-
Si	19 (44,2%)	8 (36,4%)	11 (52,4%)	-

Tipo	N	Aortica	Debulking	p
R. Pélvica				1
No	28 (65,1%)	14 (63,6%)	14 (66,7%)	-
Si	15 (34,9%)	8 (36,4%)	7 (33,3%)	-
R Aórtica				0,41
No	37 (86%)	20 (90,9%)	17 (81%)	-
Si	6 (14%)	2 (9,09%)	4 (19%)	-
R A distancia				0,88
No	21 (48,8%)	10 (45,5%)	11 (52,4%)	-
Si	22 (51,2%)	12 (54,5%)	10 (47,6%)	-

Tampoco se hallaron diferencias significativas en la tasa de recidiva ganglionar entre las pacientes que tenían ganglios metastásicos y aquellas cuyos ganglios fueron negativos (Tabla 37).

Tabla 37: Tasa de recidiva ganglionar aórtica en función de localización de las metástasis ganglionares

	N	No R aórtica	R aórtica	p
Ganglios Aórticos				0,12
Negativos	33 (76,7%)	30	3	-
Positivos	10 (23,3%)	7	3	-
Ganglios P				0,25
Negativos	13 (61,9%)	12	1	-
Positivos	8 (38,1%)	5	3	-

Tabla 38: Tasa de recidiva ganglionar pélvica en función de localización de las metástasis ganglionares

	N	No R pélvica	R pélvica	p
Ganglios Aórticos				0,72
Negativos	33 (76,7%)	22 (78,6%)	11 (73,3%)	-
Positivos	10 (23,3%)	6 (21,4%)	4 (26,7%)	-
Ganglios Pélvicos				0,34
Negativos	13 (61,9%)	10 (71,4%)	3 (42,9%)	-
Positivos	8 (38,1%)	4 (28,6%)	4 (57,1%)	-

Se detectó un riesgo significativamente superior de presentar recidiva a nivel regional en las pacientes a quienes se había realizado una cirugía de estadificación con *debulking* pélvico positivo respecto a aquellas pacientes a quienes no se había realizado *debulking* pélvico. No se halló un aumento significativo del riesgo de recidiva a nivel local ni a distancia entre ambos grupos.

5.8 Análisis de supervivencia

La mediana del tiempo de seguimiento de las pacientes fue de 4,22 años (RIQ: 1,81-8,06).

Como muestra la Figura 20, los valores medianos de supervivencia global fueron del 82% a 2 años, 66,2% a 5 años y 61,4% a 10 años.

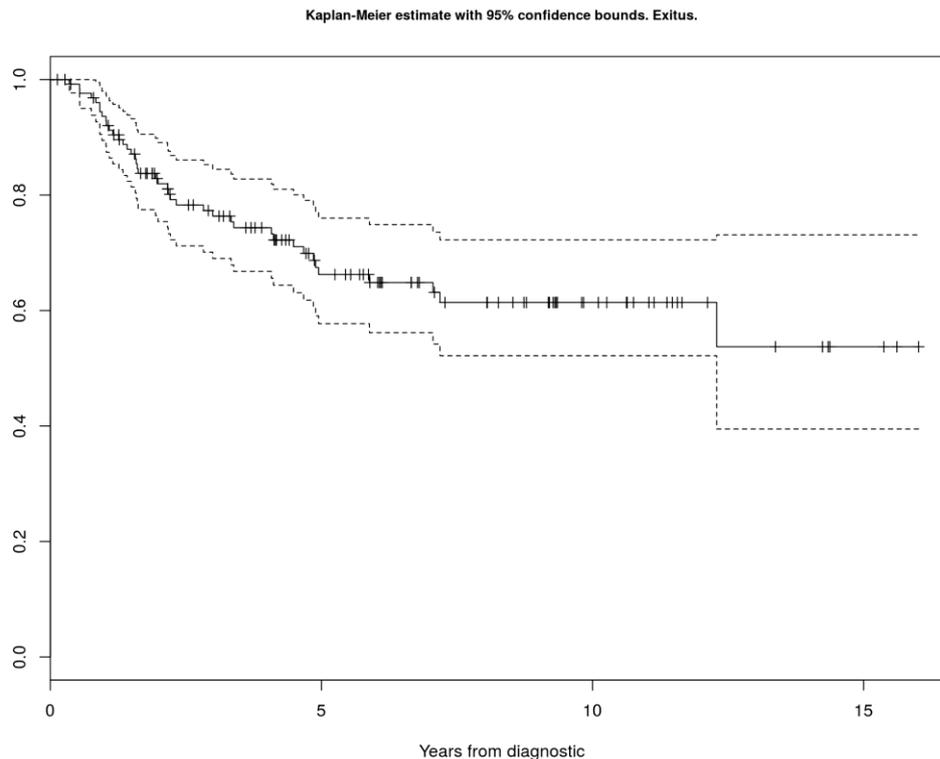


Figura 20: Curva Kaplan-Meier de supervivencia global

En cambio, los valores medianos de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes fueron del 68% a 2 años, 55% a 5 años y 50,6% a los 10 años (Figura 21).

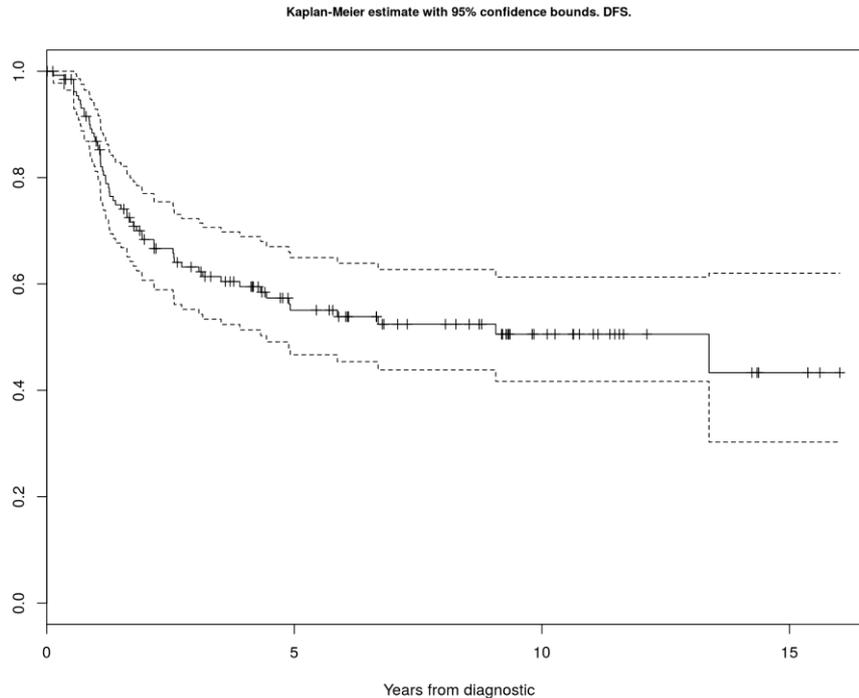


Figura 21: Curva Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad

5.8.1 Supervivencia en función de la afectación ganglionar aórtica

Se analizó la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes en función de la presencia de metástasis ganglionares aórticas.

La supervivencia global mediana a dos años fue del 80% en pacientes con ganglios aórticos positivos y del 82% en pacientes con ganglios aórticos negativos. Esta supervivencia cae al 42% a 5 años en pacientes con ganglios positivos, valor que se mantiene a los 10 años. Comparado con el 69% de pacientes con ganglios aórticos negativos, que se estabiliza en el 64% a 10 años (Figura 22). Estos datos de supervivencia a dos años concuerdan con el hecho de que la respuesta a tratamiento sea del 84,3%, con una tasa de recidivas del 33%.

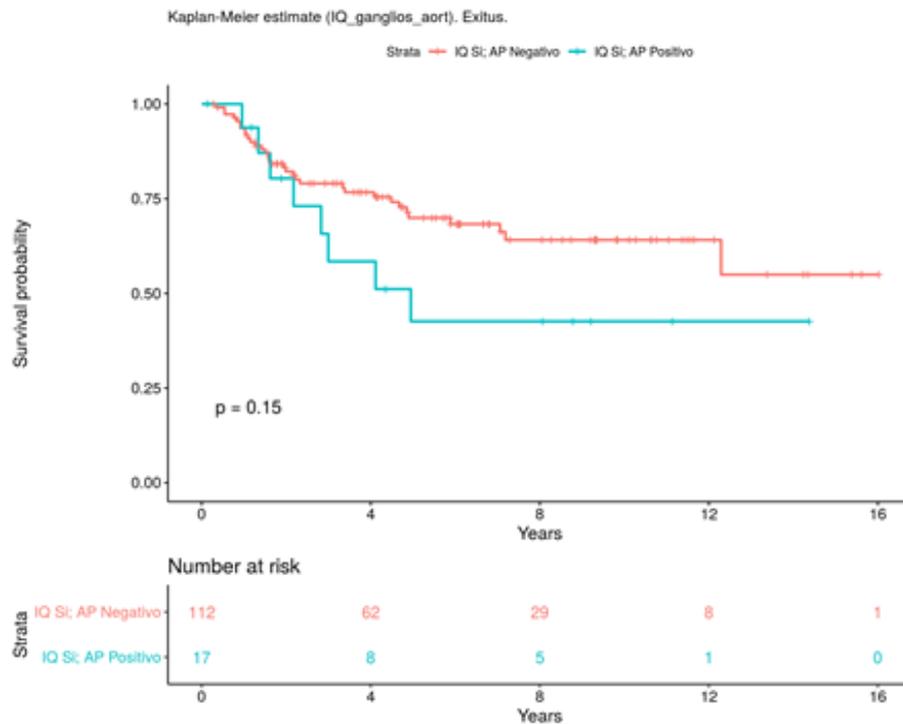


Figura 22: Supervivencia global en función de la afectación ganglionar aórtica

Esta diferencia se evidencia en la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 39% de las pacientes que habían presentado metástasis ganglionar aórtica, comparado con el 73% de las pacientes con ganglios negativos. La supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años fue respectivamente del 26,7% y el 26% en pacientes con ganglios positivos, comparado con el 60% y 54% de las pacientes con ganglios negativos, como se muestra en la Figura 23.

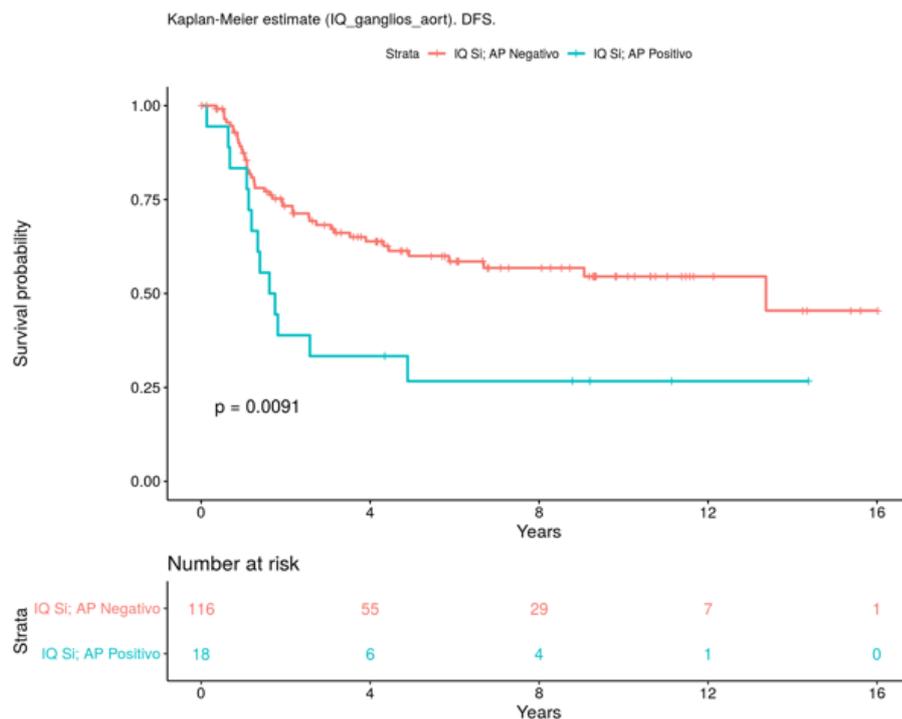


Figura 23: Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar aórtica

Adicionalmente, se calculó la influencia del número de ganglios afectados, el tamaño de las metástasis ganglionares y la afectación extracapsular de las mismas. Los resultados de supervivencia de las pacientes en función de los parámetros estudiados se detallan en la Tabla 39.

En el análisis log rank de las curvas de supervivencia de las pacientes no se encontraron diferencias significativas entre la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes en función de ninguno de los parámetros estudiados.

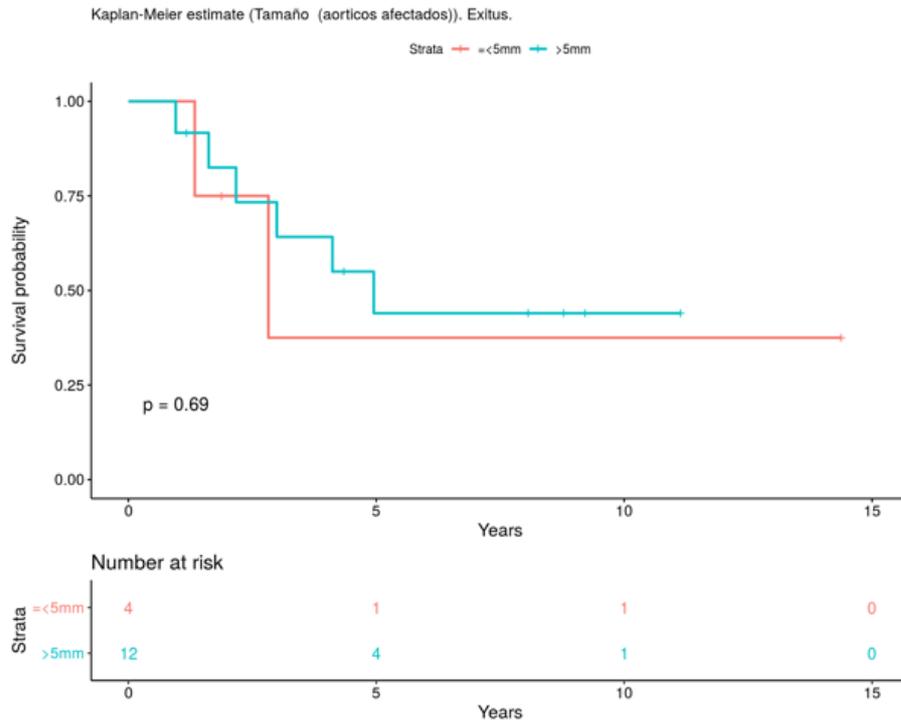


Figura 24: Supervivencia global en función del tamaño de las metástasis aórticas (> o < a 5mm)

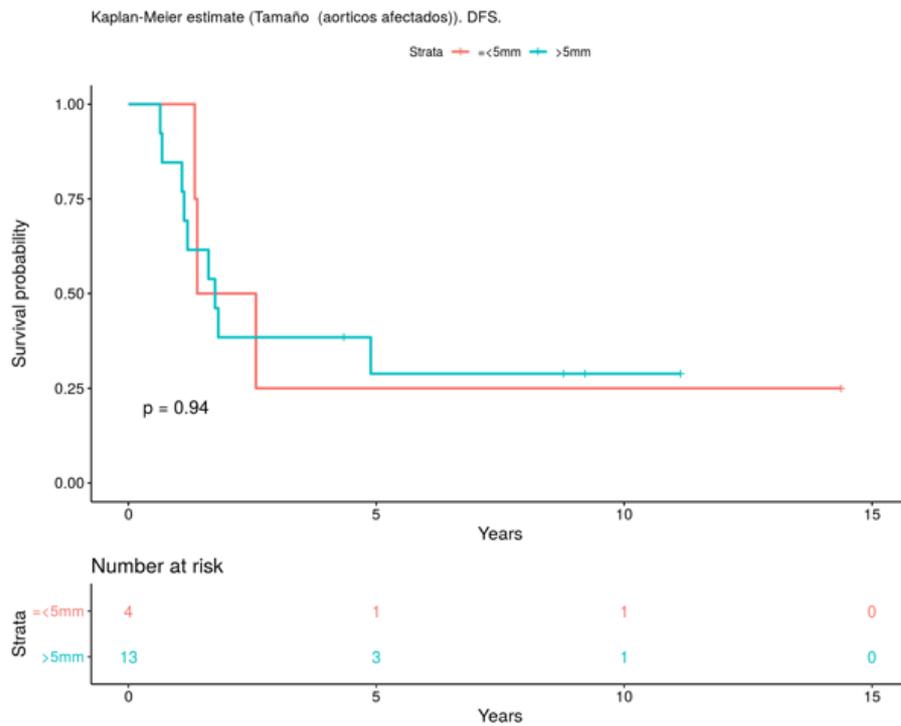


Figura 25: Supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño de las metástasis aórticas (> o < a 5mm)

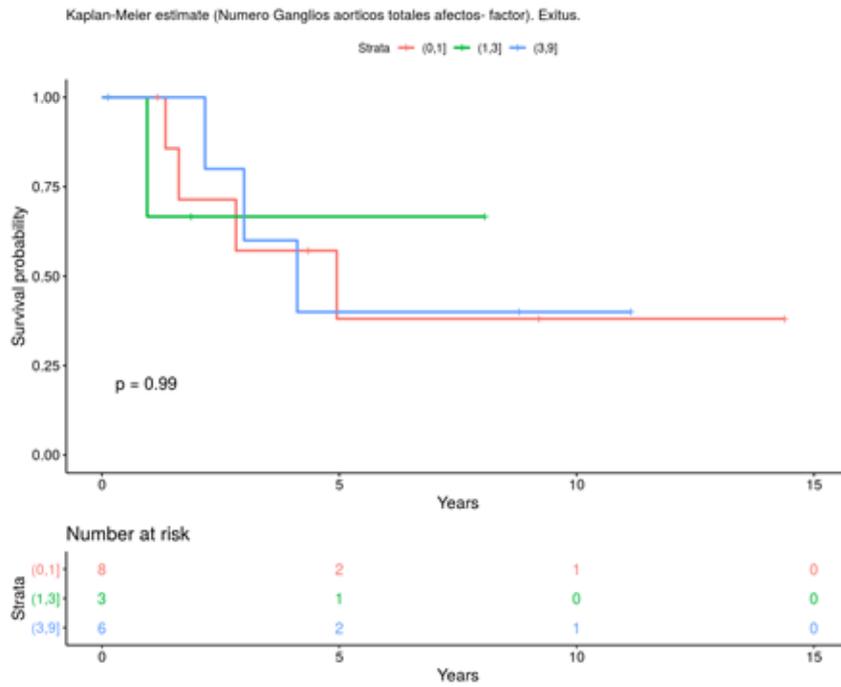


Figura 26: Supervivencia global en función del número de ganglios aórticos afectados

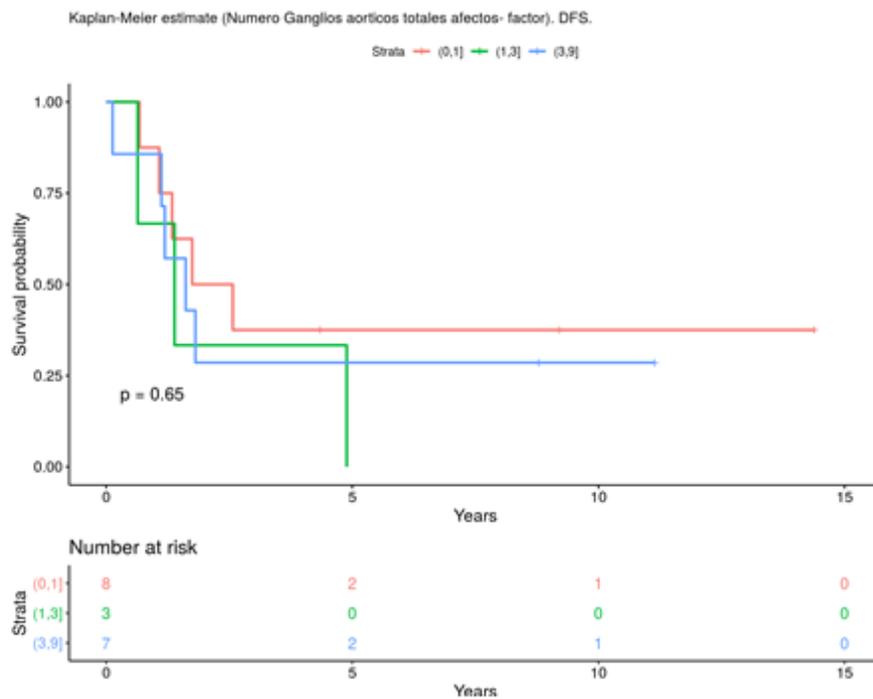


Figura 27: Supervivencia libre de enfermedad en función del número de ganglios aórticos afectados

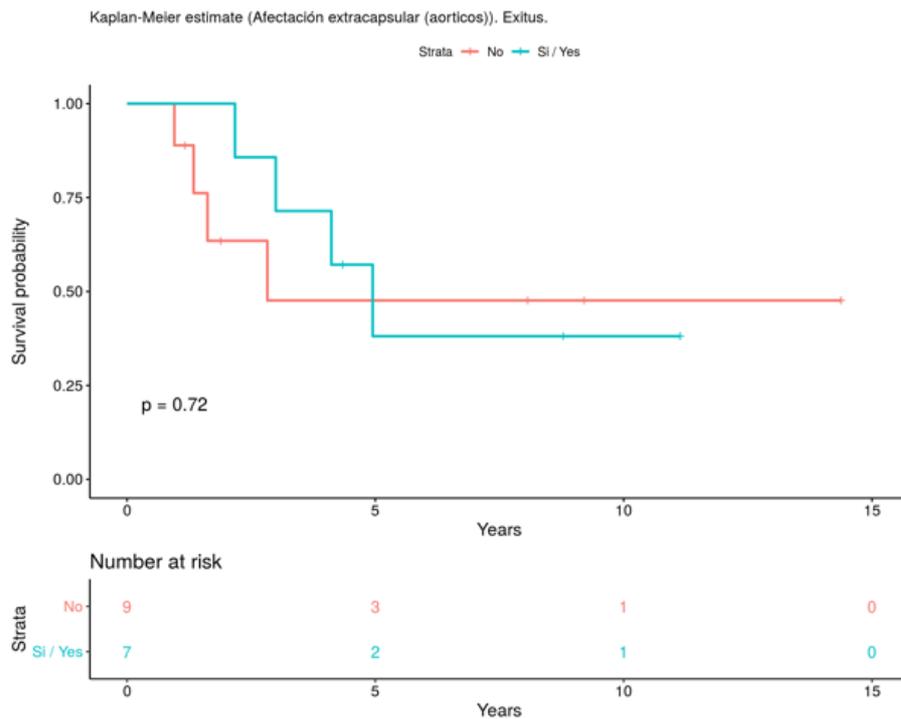


Figura 28: Supervivencia global en función de la presencia de afectación extracapsular en las metástasis aórticas

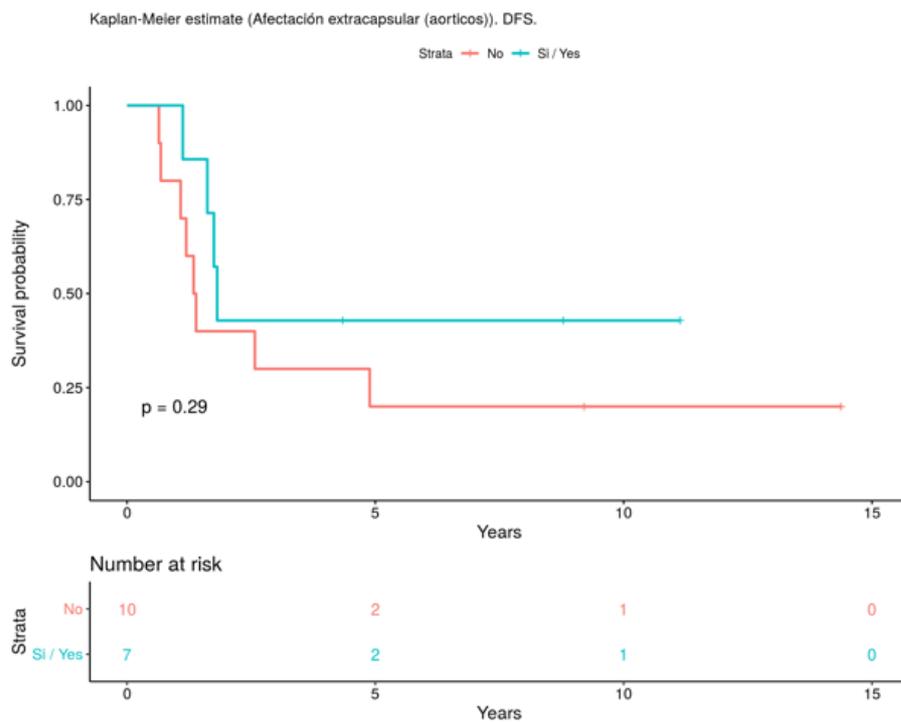


Figura 29: Supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de afectación extracapsular en las metástasis aórticas

Tabla 39: Datos de supervivencia en función de la presencia de metástasis aórtica, el tamaño de las metástasis, la afectación extracapsular y el número de metástasis

	2 años				5 años				10 años									
	N	CSS	IC	DFS	N	CSS	IC	DFS	N	CSS	IC	DFS	IC					
Presencia de metástasis ganglionar aórtica																		
-	80	82%	75-89%	74	73%	65-82%	49	69%	61-80%	44	60%	51-70%	18	64%	54-75%	17	54%	45-66%
+	11	80%	62-100%	7	39%	21-69%	5	42%	22-79%	4	26.7%	12-58%	2	42%	22-79%	2	26%	12-58%
Tamaño de las metástasis																		
<5mm	2	75%	42-	2	50%	18%	1	37%	83-	1	25%	45%-	1	37.5%	83-	1	25%	45%-
>5mm	9	82%	63-100%	5	38%	19-76%	4	44%	22-87%	3	28%	11-70%	1	44%	22-87%	1	28%	11-70%
Afectación extracapsular																		
No	4	63.5%	37%-	4	40%	18-85%	3	47.6%	22%-	2	20%	58-69%	1	47.6%	22%-	1	20%	58-69%
Yes	7	100%	100%	3	42%	18%-	2	38%	13.7%-	2	43%	18%-	1	38%	13.7%-	1	43%	18%-
Número de ganglios linfáticos afectados																		
0-1	5	71.4%	44.7%-	4	50%	25-100%	2	38%	13.7%-	2	37%	15-92%	1	38%	13.7%-	1	37%	15-92%
1-3	1	66.7%	30%-	1	33%	71-100%	1	67%	30%-									
>3	5	100%	100%-	2	29%	0.8-92%	2	40%	13.7%-	2	29%	0.8-92%	1	40%	13.7%-	1	29%	0.8-92%

5.8.2 Supervivencia en función de la afectación ganglionar pélvica

La supervivencia en pacientes con afectación ganglionar pélvica fue significativamente inferior a la supervivencia en pacientes en quienes no se realizó cirugía de *debulking* ganglionar a tal nivel.

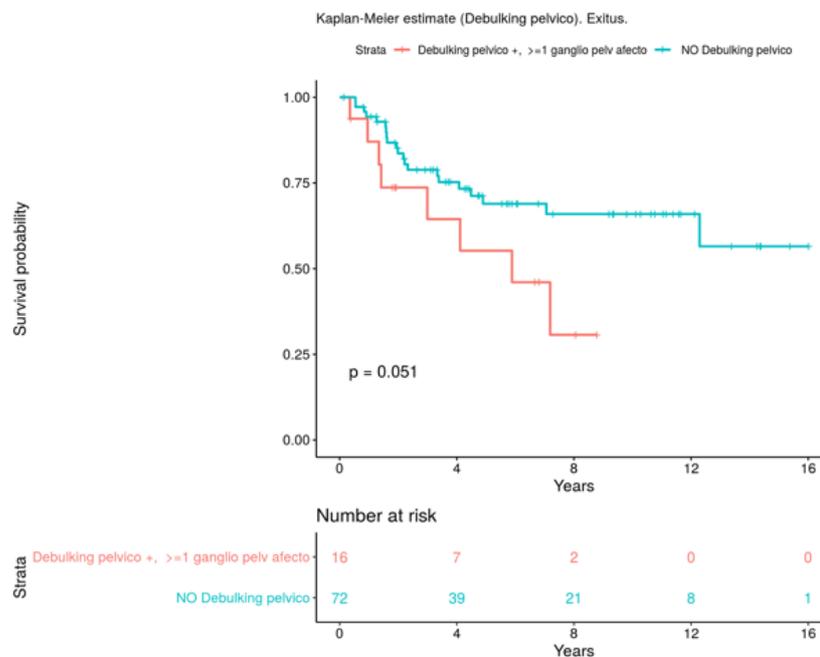


Figura 30: Supervivencia global en función de la presencia de metástasis ganglionares pélvicas

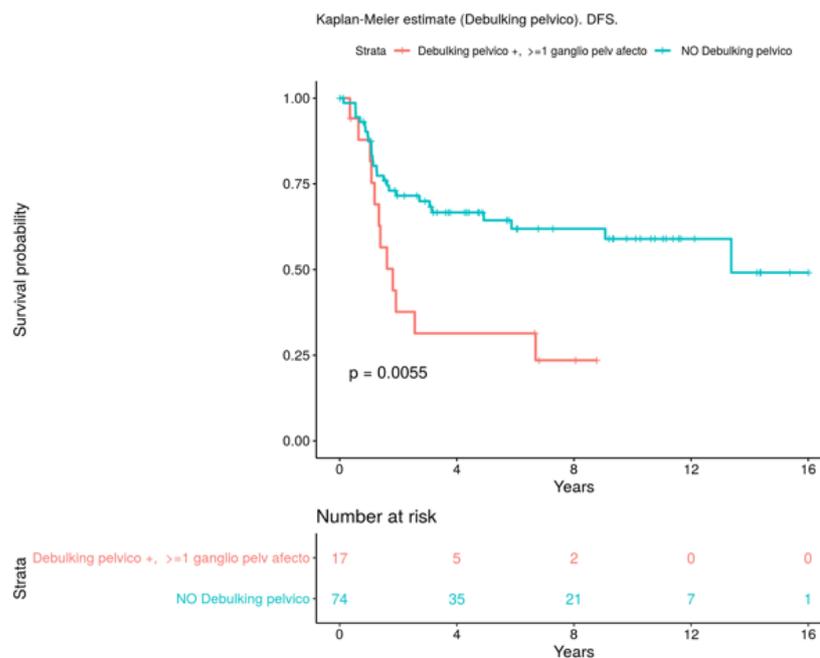


Figura 31: Supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de metástasis ganglionares pélvicas

Se analizó la influencia del número de ganglios afectos, el tamaño de éstos, y la presencia o ausencia de afectación extracapsular de las metástasis ganglionares en la supervivencia de las pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes en función de ninguno de los parámetros estudiados, tal como se muestra en las Figuras 32-37.

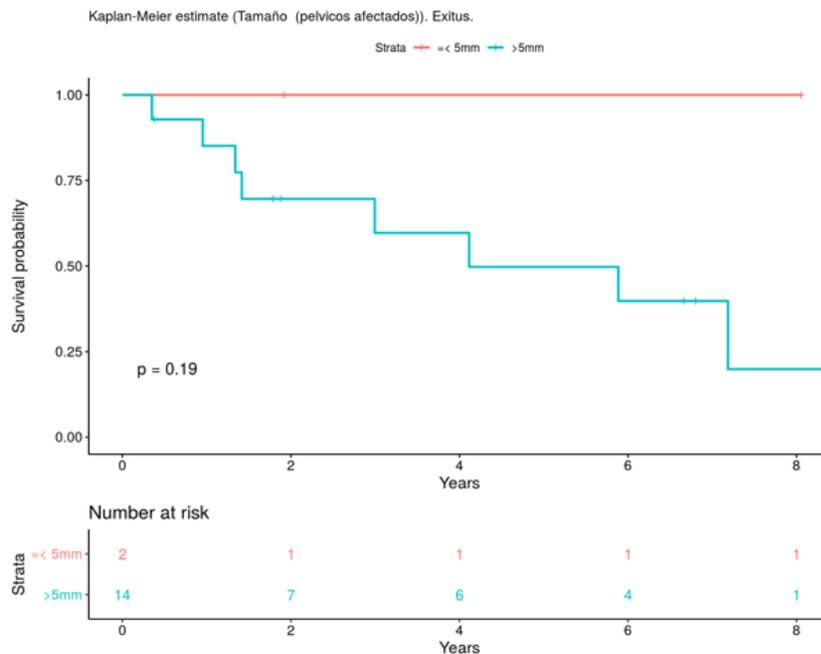


Figura 32: Supervivencia global en función del tamaño de las metástasis ganglionares pélvicas (> o < a 5mm)

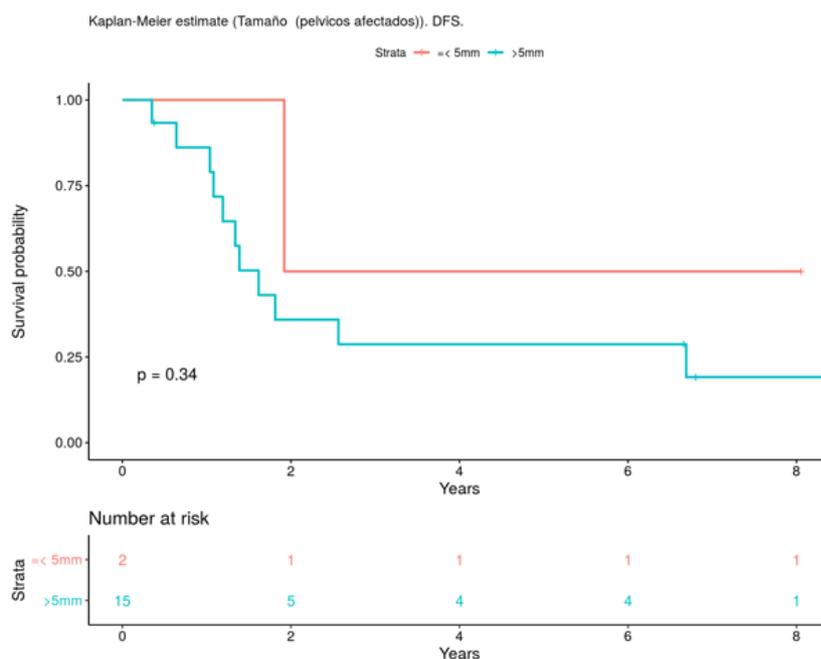


Figura 33: Supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño de las metástasis ganglionares pélvicas

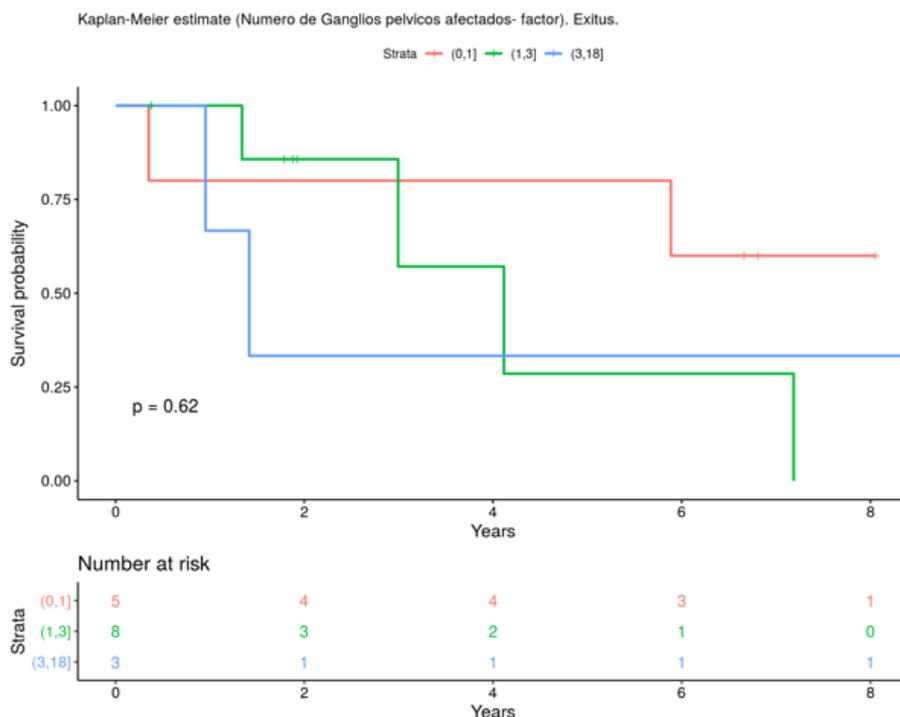


Figura 34: Supervivencia global en función del número de ganglios pélvicos afectos

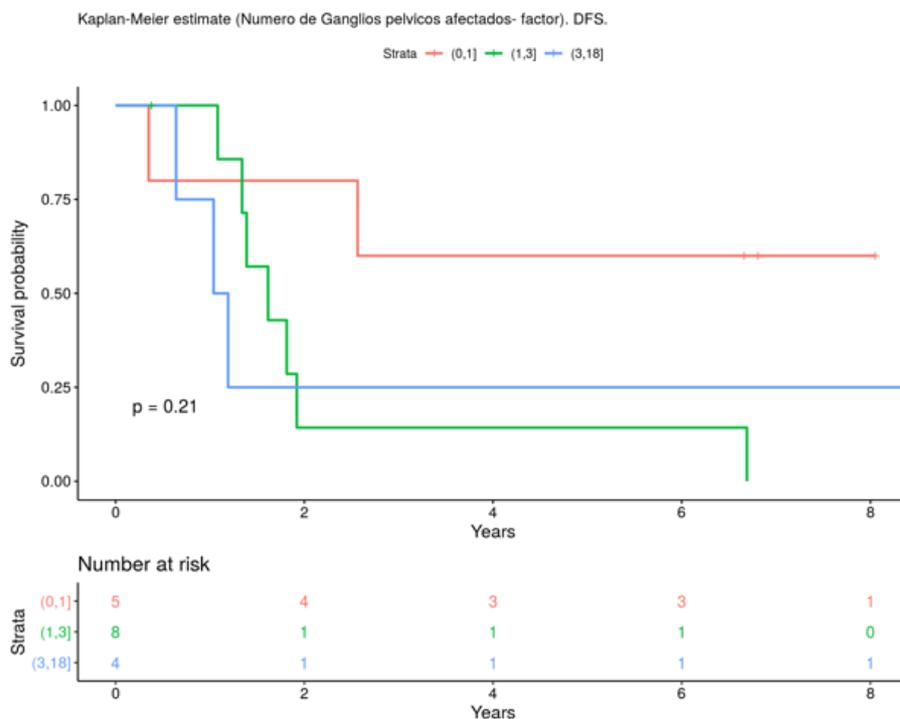


Figura 35: Supervivencia libre de enfermedad en función del número de ganglios pélvicos afectos

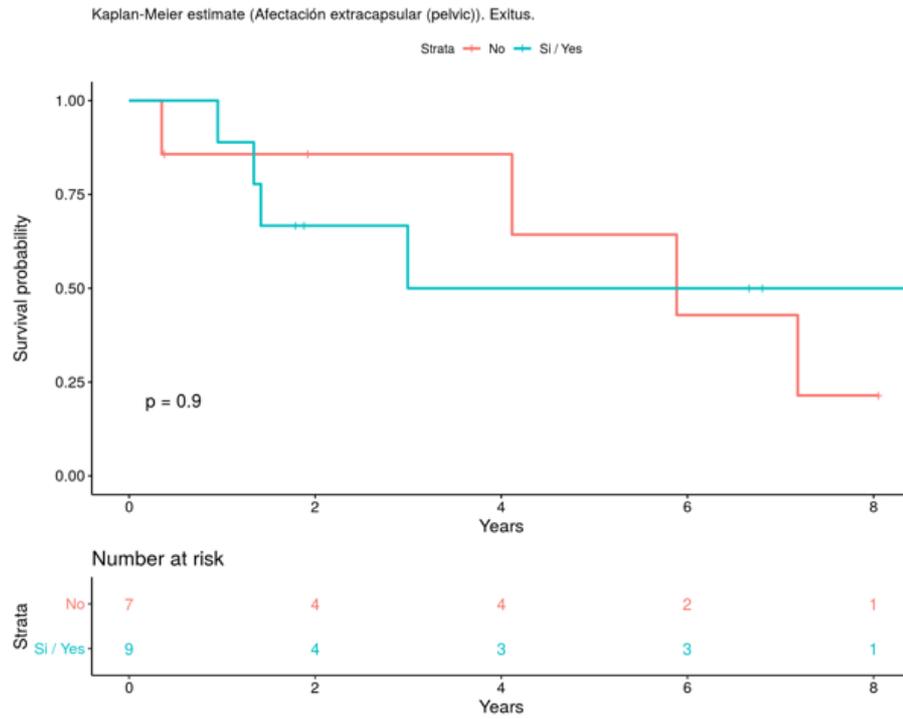


Figura 36: Supervivencia global en función de la presencia de afectación extracapsular en las metástasis ganglionares pélvicas

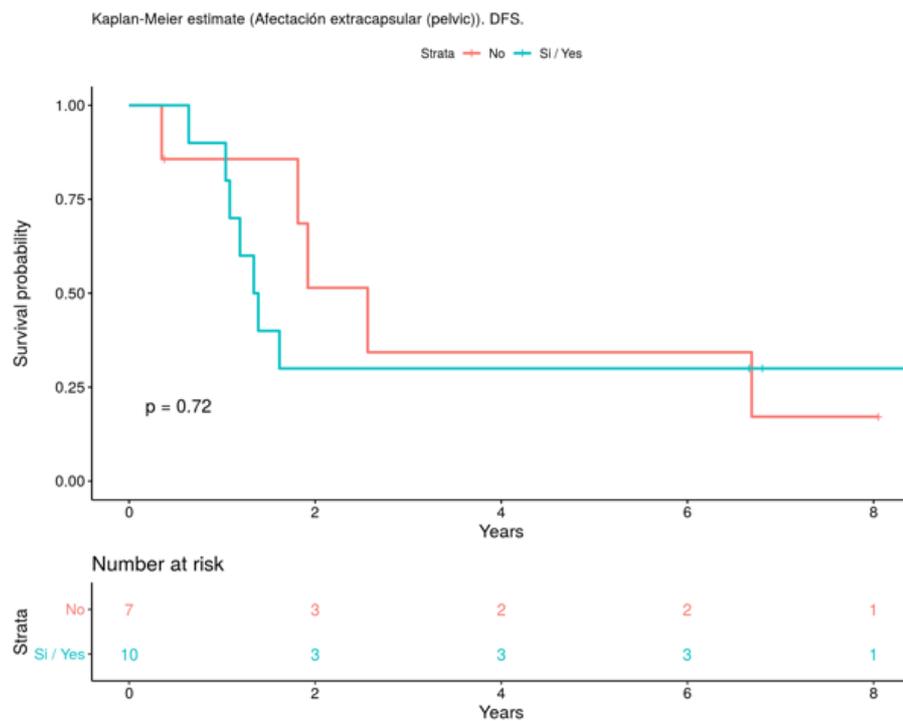


Figura 37: Supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de afectación extracapsular en las metástasis ganglionares pélvicas

Se analizó la probabilidad de presentar una recidiva de la enfermedad a nivel local, regional o a distancia en función de la presencia de metástasis ganglionares pélvicas.

Se halló una diferencia significativa en la probabilidad de presentar recidiva regional entre las pacientes que habían sido sometidas a cirugía de debulking ganglionar pélvico con un resultado positivo, comparadas con aquellas en que se había realizado cirugía de estadificación a nivel aórtico, sin encontrar diferencias entre las mismas pacientes a nivel local o a distancia.

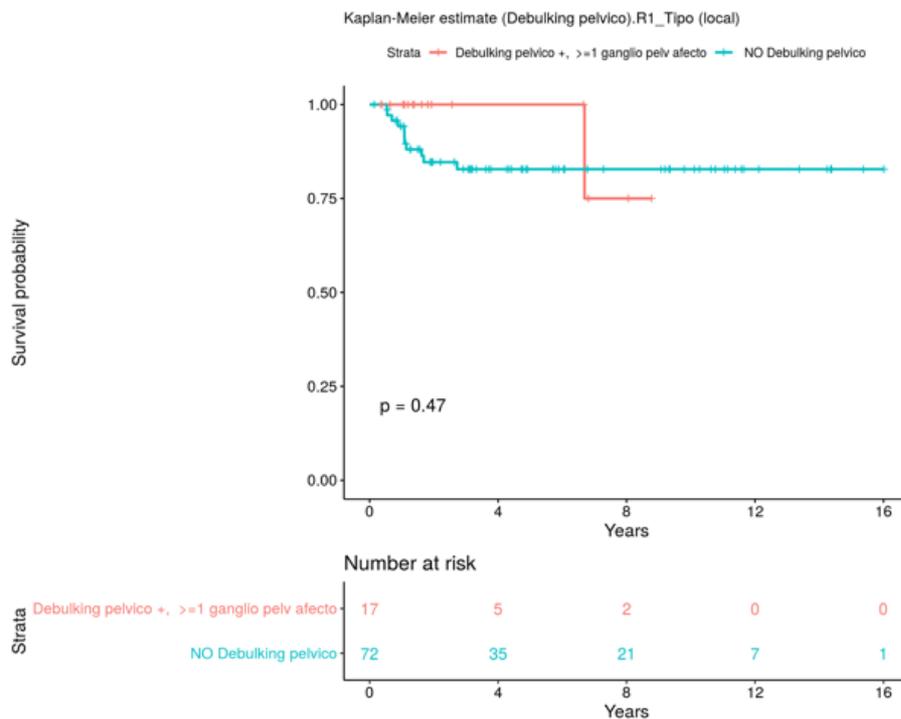


Figura 38: Probabilidad de presentar recidiva local en función del tipo de intervención (debulking ganglionar positivo o linfadenectomía aórtica) y de la positividad de los ganglios pélvicos

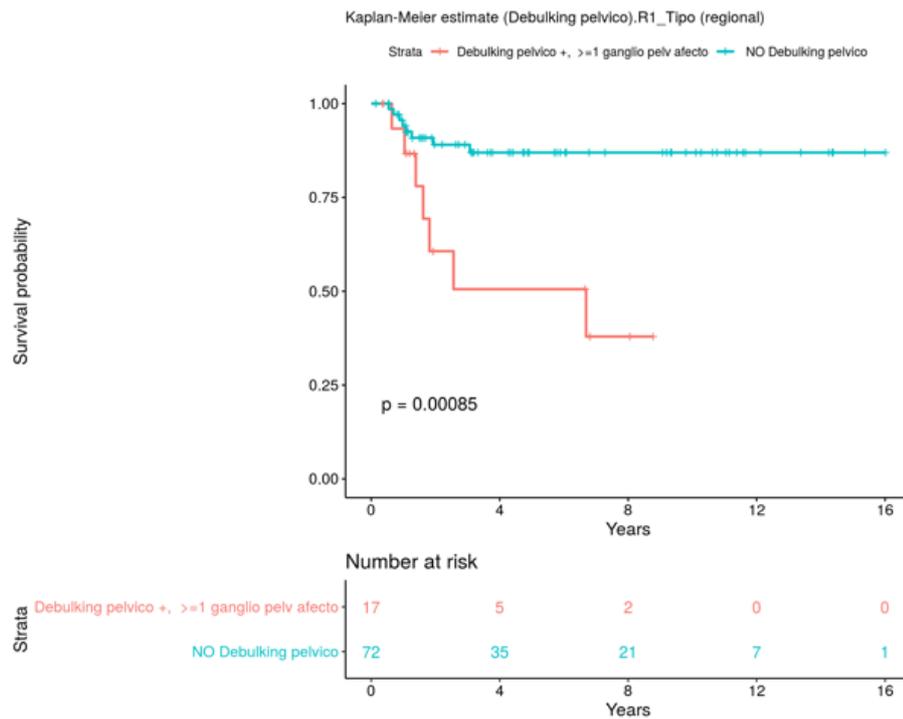


Figura 39. Probabilidad de presentar recidiva regional en función del tipo de intervención (debulking ganglionar positivo o linfadenectomía aórtica) y de la positividad de los ganglios pélvicos

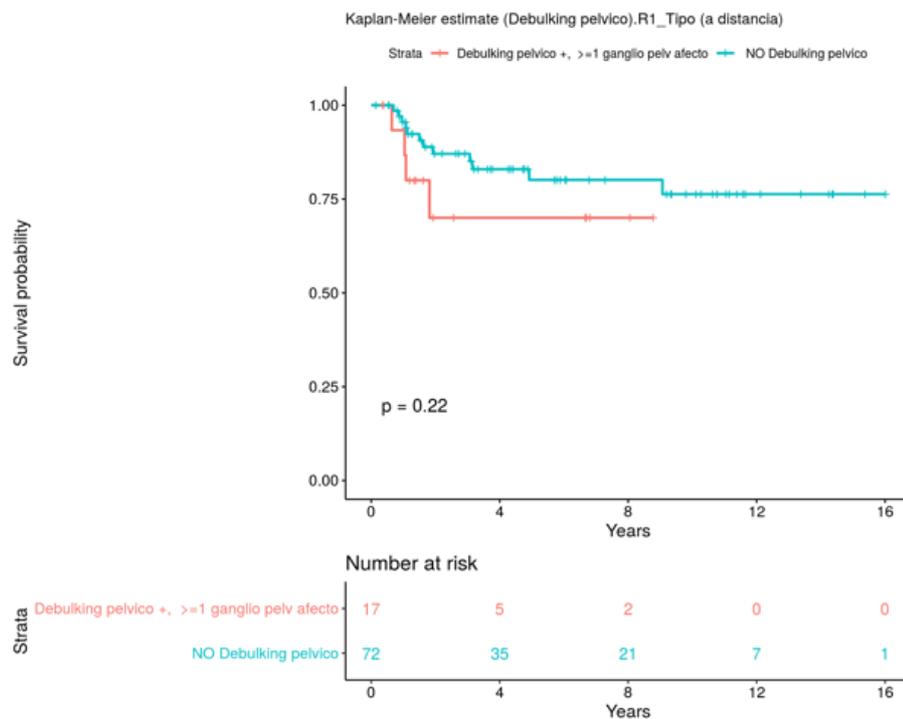


Figura 40: Probabilidad de presentar recidiva a distancia en función del tipo de intervención (debulking ganglionar positivo o linfadenectomía aórtica) y de la positividad de los ganglios pélvicos

6 DISCUSIÓN

El cáncer de cérvix continúa siendo una importante causa de mortalidad a nivel mundial. A pesar de la disminución de su incidencia, especialmente significativa en los países desarrollados, constituye una de las principales fuentes de mortalidad en pacientes jóvenes principalmente a expensas de los casos en los que el diagnóstico se realiza en estadios avanzados (1). Gracias al tratamiento quimioradioterápico combinado y a los avances en las técnicas de radioterapia se consiguió, a principios de siglo, mejorar el control local de la enfermedad y disminuir los efectos secundarios y complicaciones derivadas del tratamiento (49). Sin embargo, los nuevos tratamientos no han disminuido de forma importante la mortalidad en estos casos, que se produce especialmente a expensas de la diseminación a distancia de la enfermedad.

El objetivo de la presente tesis fue analizar en profundidad los factores anatomopatológicos ganglionares implicados en la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, con la intención de dilucidar diferencias pronósticas que impliquen a un grupo específico de pacientes que, en ese caso, podrían ser candidatas a estudios y ensayos clínicos específicos para mejorar o individualizar el tratamiento aplicado, así como el seguimiento específico.

6.1 Descripción del grupo total

6.1.1 Factores epidemiológicos y clínicos

Las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes de esta serie corresponden a aquellas típicas de las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix localmente avanzado en nuestro medio. La edad mediana de las pacientes fue de alrededor de 50 años, similar a los resultados de las principales series publicadas (99,100), puesto que se trata de una enfermedad que requiere un tiempo de evolución medio de 15 años desde que se inicia el proceso hasta que se manifiesta (4). Un 28% de las pacientes había sido sometida a una laparotomía previamente, factor que podría condicionar los resultados en lo referente a complicaciones tanto del tratamiento administrado como de la intervención quirúrgica.

No consta ninguna paciente con índice ECOG igual o superior a 2. Este hecho se puede explicar principalmente por la edad mediana de las pacientes, que corresponde a una edad en que la mayor parte de las pacientes presentan escasa comorbilidad. Otra explicación sería que las pacientes con índice ECOG superior tenían más tendencia a un inicio urgente de la radioterapia y una menor tendencia a optar por una cirugía de estadificación que podía conllevar un retraso en el inicio del tratamiento. En un estudio retrospectivo multicéntrico nacional en el cual estas pacientes están incluidas, se comparan los datos de las pacientes estadificadas quirúrgicamente con los de aquellas estadificadas mediante pruebas de imagen, obteniendo una diferencia significativa en el ECOG de las pacientes, que se interpreta como un sesgo de selección por el que las pacientes con peor estatus funcional basal no se sometieron a estadificación quirúrgica (101).

Las características histopatológicas se corresponden también con el patrón típico del cáncer de cérvix, con un predominio de tipos escamosos seguido de adenocarcinomas (9), aunque en el caso de las pacientes de esta serie con un porcentaje algo superior de adenocarcinomas respecto a los resultados de los otros grupos (99,100) lo que podría condicionar a priori los resultados de supervivencia puesto que los adenocarcinomas suelen presentar peor pronóstico (18,102). Se encontraron muy pocos casos de tumores de otra estirpe histológica y destaca que no se haya encontrado ningún caso de tumor de tipo adenoescamoso. Este hecho podría deberse al comportamiento más agresivo de estos tumores, lo que quizás haya condicionado un diagnóstico en fase metastásica o un peor estado general al diagnóstico por lo que se haya decidido no realizar la cirugía de estadificación, o simplemente a que se trate de estirpes histológicas infrecuentes. En un estudio multicéntrico francés que incluyó a 1.447 pacientes, tan solo un 4,5% de las pacientes presentaban una estirpe histológica diferente del carcinoma escamoso o el adenocarcinoma (99). Se pudo recoger poca información histopatológica complementaria ya que en un 40% de los casos no se halló disponible el grado tumoral, y tampoco se consiguió información sobre la invasión linfovascular. Al tratarse de tumores que se diagnostican en estadio avanzado, la biopsia solo es necesaria para obtener confirmación histológica de malignidad y conocer la estirpe histológica, pero no se realizan estudios adicionales.

6.1.2 Estudio preoperatorio

6.1.2.1 Estadio Clínico

En la presente serie, el estadio clínico más frecuente al diagnóstico fue el estadio IIB. Con una mayor proporción de pacientes en estadio IB2 y IIB respecto a las pacientes en estadios más avanzados. Esto parece indicar que a medida que se presenta la enfermedad en estadio más avanzado es más difícil establecer el mismo mediante exploración física.

Tanto la guía clínica de la ESGO como la de la NCCN, así como la nueva clasificación de la FIGO del año 2018 recomiendan incluir la información aportada por las pruebas complementarias en la estadificación, que permiten una mayor precisión en el diagnóstico de la amplitud de la afectación parametrial así como de la afectación de uréter u órganos vecinos (18,28,39).

6.1.2.2 Resonancia Magnética

La Resonancia Magnética constituye una prueba complementaria indispensable en el estudio del cáncer de cérvix. En nuestro centro se realiza como parte del protocolo preoperatorio tanto en cáncer de cérvix inicial como en localmente avanzado. Aporta información sobre el tamaño y volumen tumoral, así como sobre la infiltración de estructuras vecinas, y sobre la sospecha de afectación ganglionar.

La concordancia de la estadificación FIGO mediante RMN con aquella atribuida mediante exploración física, presenta una concordancia baja, con un valor Kappa del 0,33. Se encontró una mayor tendencia de la RMN a atribuir estadios más avanzados respecto a aquellos atribuidos mediante exploración física, con una mayor detección de infiltración vesical, así como de hidronefrosis.

La clasificación FIGO del 2009, recomendó la estadificación únicamente clínica, con un razonamiento social y epidemiológico (18). Al tratarse el cáncer de cérvix de una entidad predominantemente presente en países con sistemas sanitarios débiles y con bajos recursos, se consideró por parte de la FIGO que recomendar la estadificación clínica disminuiría desigualdades y homogeneizaría los criterios de estadificación entre países. Por otra parte, la clasificación TNM, de la AJCC permite la aportación de las pruebas de imagen. Como vemos en nuestros resultados, la RMN tiende a diagnosticar

con mayor precisión los casos más avanzados, por la posibilidad de identificar afectación parametrial extensa o la presencia de hidronefrosis, así como infiltración de órganos vecinos, como vejiga o recto, que no resulta fácilmente identificable mediante exploración física.

En cuanto a la tasa de identificación de afectación metastásica ganglionar, la RMN describió un 36,8% de pacientes con afectación a nivel pélvico, pero sólo en un 2,2% de las pacientes describían afectación aórtica. Este dato corresponde a una tasa muy baja de identificación de afectación adenopática a nivel aórtico, que no equivale a la tasa descrita en otros estudios y puede conllevar a un alto riesgo de falsos negativos, si se tiene en cuenta que la proporción estimada de afectación adenopática se sitúa esperablemente entre el 12 y el 25% (46).

6.1.2.3 PET-TC

En nuestro centro se realiza PET-TC para la valoración de las pacientes con cáncer de cérvix desde el año 2.007. Más de la mitad de las PET-TC realizados, describen afectación ganglionar pélvica. En un 11,9% de los casos, describen afectación ganglionar aórtica. Esta tasa de afectación aórtica, es considerablemente superior a la descrita por RMN y más acorde a los resultados obtenidos en otras series (63). Es posible que la RMN, al haberse tenido en cuenta tan solo el tamaño de los ganglios como diagnóstico de sospecha de afectación haya detectado un menor número de metástasis ganglionares, que sí hubieran presentado una captación positiva en la PET-TC, ya que se ha publicado que en el cáncer de cérvix muchos ganglios con infiltración metastásica no presentan aumento de volumen por lo que no serían detectados en las pruebas de imagen (21).

6.1.3 Resultados de la intervención quirúrgica

En nuestra serie, los resultados relacionados con los parámetros quirúrgicos resultan muy similares a los de otras series publicadas (92,103–105).

El tiempo quirúrgico es similar al publicado por otros grupos que realizan linfadenectomía aórtica extraperitoneal hasta la vena renal, y la mediana de días de ingreso muy homogénea entre pacientes y entre diferentes estudios. Tan solo en estudios realizados en centros estadounidenses se publican resultados inferiores en

relación al tiempo de ingreso de las pacientes, posiblemente condicionados por la diferente organización del sistema sanitario en Estados Unidos, que prioriza la reducción de costes hospitalarios, llegando incluso a considerar la realización de la cirugía de forma ambulatoria con buenos resultados (103,105).

El número de ganglios obtenido mediante ésta técnica es equivalente al número de ganglios obtenido tanto por otros grupos que realizan abordaje transperitoneal de forma sistemática (106), como al número publicado por otros grupos que realizan abordaje extraperitoneal (76,91,92,103–105).

Cabe destacar que las cirugías de nuestra serie han sido todas realizadas por Ginecólogos Oncólogos expertos en cirugía laparoscópica, así que, aunque la serie incluye parte de las curvas de aprendizaje de los cirujanos, los resultados no parecen haberse resentido ya que en todo momento se encontraba un cirujano senior como responsable de la intervención quirúrgica. Un estudio analizó la implicación de la curva de aprendizaje de la técnica, demostrando que se trata de una técnica factible con relativamente poca exposición en cirujanos que ya tienen un recorrido de cirugía laparoscópica previa (76,77)

La pérdida hemática quirúrgica no fue clínicamente relevante, a pesar de hallar un descenso de la hemoglobina pre- y posquirúrgica, esta intervención conlleva habitualmente una pérdida hemática escasa, siendo la diferencia seguramente atribuible al sangrado procedente del tumor en el intervalo transcurrido entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica o a una anemización secundaria a la patología de base.

En un solo caso de intervención asistida por robot se requirió de reconversión a laparoscopia convencional, lo que demuestra que se trata de una intervención factible por ambas vías, como ya ha sido publicado (82).

6.1.4 Resultados de Anatomía Patológica

La tasa de afectación ganglionar aórtica hallada en nuestra serie fue del 13,4%, con una mediana de 2 ganglios afectados. Este porcentaje es ligeramente inferior a la mayoría de las series publicadas. En comparación con estos resultados, los estudios llevados a cabo por el equipo del Dr. Querleu (91) son aquellos que describen una mayor tasa de afectación ganglionar, en su caso de alrededor del 32%, en contraposición a las tasas

publicadas por los estudios del grupo (72,107) que publican afectaciones ganglionares entre el 14 y el 17%. Algunos estudios publican tasas de afectación ganglionar paraaórtica de entre el 21,1 y el 24,3% (92,104). Otros estudios más recientes como el multicéntrico realizado por un grupo francés publica una tasa de afectación ganglionar del 12,4%, en este caso más parecida a la encontrada en nuestro estudio (87). A nivel español, los datos del estudio multicéntrico en el que se incluyen los de las pacientes incluidas en este estudio, un 18% de las pacientes tenían metástasis ganglionar aórtica (101).

La mayor parte de nuestras pacientes con ganglios positivos tenían metástasis mayores de 5 mm, y en el 41% se halló afectación extracapsular.

6.1.5 Resultados de tratamiento

El tratamiento estándar de las pacientes de nuestra serie fue de radioterapia externa concomitante con quimioterapia más braquiterapia intracavitaria. Este es el tratamiento estándar y recomendado por todas las sociedades de ginecología oncológica (2,28).

El intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de éste tratamiento fue algo superior al observado en otras series similares, que varía entre los 10 días del grupo del Dr. Ramírez (103) en el MD Anderson hasta los 22 días del grupo francés (108). Algunos autores han considerado el intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento como factor de riesgo para la mortalidad de las pacientes. Pomel (108) atribuye al retraso en el inicio del tratamiento, la mortalidad superior hallada en el grupo de pacientes estadificadas quirúrgicamente en comparación con aquellas con estadificación radiológica, a pesar de contar con uno de los intervalos más cortos entre las series publicadas. Sin embargo, es un factor actualmente muy debatido entre los diferentes grupos, ya que no se ha llegado a definir un intervalo hasta el inicio del tratamiento considerado aceptable. En el estudio multicéntrico español del que ésta serie forma parte, el tiempo transcurrido hasta el inicio de la radioterapia no impactó en la supervivencia global de forma significativa (101).

6.1.5.1 Tratamiento con radioterapia

La dosis de radioterapia externa administrada fue muy homogénea entre nuestras pacientes. La dosis estándar fue de 45Gy en 25 fracciones. El 14,1% de las pacientes

recibió radioterapia de campo extendido lo que representa un porcentaje bajo en comparación con otras series publicadas. En nuestro centro se realiza radioterapia de campo extendido de forma casi exclusiva en pacientes con confirmación histológica de afectación ganglionar aórtica al contrario de otros centros en que se decide la extensión del tratamiento radioterápico en función de otros factores de riesgo (92,101).

El 62,5% de las pacientes recibió sobreimpresión, en un 10% de los casos la sobreimpresión se integró en el volumen inicial.

6.1.5.2 Tratamiento con quimioterapia

En nuestra serie la mayor parte de las pacientes (97,8%) recibieron quimioterapia de forma concomitante con radioterapia hasta completar 5 ciclos de quimioterapia. En los casos en que no se administró este tratamiento fue por causas principalmente de toxicidad. Nuestra serie se centra exclusivamente en pacientes tratadas a partir de la inclusión del tratamiento quimioterápico concomitante en las guías clínicas por lo que el tratamiento administrado fue particularmente homogéneo entre las pacientes analizadas lo que permite la comparación en términos de supervivencia sin verse afectada por el cambio en el estándar del tratamiento.

6.1.5.3 Tratamiento con braquiterapia

El 81,1% de las pacientes de nuestra serie completó el tratamiento con braquiterapia intracavitaria. No todos los estudios describen los detalles del tratamiento realizado por las pacientes. Entre aquellos que lo hacen, las pacientes del estudio de Gouy (95) recibieron braquiterapia en el 97% de los casos, similar a las pacientes incluidas en el estudio Uterus-11 que fue del 94,5%. Parece ser que el hecho de recibir tratamiento con braquiterapia es un factor pronóstico, ya que contribuye principalmente al control local de la enfermedad, por eso mismo llama la atención del estudio de Pomel (108), en que la proporción de pacientes que recibió braquiterapia en el centro en que se realizaba estadificación quirúrgica, fue significativamente inferior a la de las pacientes que se trataron en el centro que realizaba estadificación radiológica, hecho que parece haber impactado en los resultados de supervivencia del estudio.

6.1.5.4 Complicaciones del tratamiento

En este estudio, así como en otras series publicadas (55,95) se decidió registrar las complicaciones en grado 3 o superior, ya que se consideró que éstas tienen una mayor relevancia clínica y son las que tenemos como objetivo evitar en el tratamiento.

La tasa de complicaciones secundarias al tratamiento fue del 25% para complicaciones agudas y del 19,7% para complicaciones crónicas. En los últimos tiempos, y con la aparición de nuevas técnicas de radioterapia, las complicaciones han disminuido significativamente (28,109). Así que las tasas de complicaciones graves secundarias al tratamiento que describen otros estudios son igualmente bajas. En el estudio Uterus-11 (55), en que las pacientes recibieron de forma mayoritaria radioterapia de intensidad modulada, la tasa de complicaciones fue de un máximo del 6% para náuseas, y menos del 2% de las pacientes presentaron enteritis. En el estudio de Gouy (95) que también detalla las complicaciones del tratamiento, se describe una tasa global de complicaciones del 7%, de las cuales la mayor parte correspondió a estenosis ureterales (35% de las complicaciones) y tan solo hubo un caso de enteritis radica y un caso de cistitis radica (correspondiente a un 5,8% del total de complicaciones y un 0,4% del total de pacientes tratadas).

Se podría considerar dado los resultados tanto de este estudio como de los estudios similares, que el tratamiento quimio-radioterápico aplicado en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, presenta una baja tasa de complicaciones moderadas y severas. Sin embargo, es verdad que la proporción de pacientes que presentan complicaciones en grado 1 o 2 es posiblemente significativa, y que, a pesar de que resulta difícil evitarlas, sí que comportan una limitación importante en la calidad de vida de unas pacientes que, con respecto a su enfermedad, pueden tener una supervivencia alta.

La tasa de complicaciones agudas fue significativamente superior en las pacientes que habían recibido radioterapia de campo extendido, con respecto a las pacientes con campo de irradiación pélvico, lo que enfatiza la necesidad de seleccionar de manera adecuada a las pacientes que requeriran este tratamiento.

6.1.6 Datos de seguimiento

El 33,3% de las pacientes de nuestra serie presentó recidiva durante el seguimiento.

No se encontraron diferencias significativas entre la proporción de pacientes con recidiva local, ganglionar o a distancia. El 37,2% de las pacientes presentaron recidiva local, lo que puede indicar un fallo en el control local de la enfermedad que no se ha producido en otros grupos, a pesar de haber realizado braquiterapia en una proporción superior a la de otras series (108).

Se halló una mayor probabilidad de presentar recidiva a nivel ganglionar en aquellas pacientes con *debulking* pélvico positivo en comparación a las pacientes con linfadenectomía aórtica sin *debulking* pélvico.

6.2 Análisis de morbilidad quirúrgica

En nuestra serie, y de forma concordante con los resultados publicados por otros grupos (87,92,100,103–105,110), la cirugía resulta una técnica con una morbilidad resultante muy baja, a expensas mayormente de complicaciones leves y que raramente condicionan un retraso en el inicio del tratamiento. Resulta además una técnica factible, dado que un alto porcentaje de ellas se reportan como óptimas. El acceso retroperitoneal directo permite realizar la cirugía de forma óptima sin que factores relativos a la paciente, como las adherencias intraperitoneales debidas a cirugías previas, relativamente frecuentes en nuestra población, o la obesidad de las pacientes condicionen la factibilidad de la intervención.

Tanto la heterogeneidad de las técnicas realizadas en la estadificación quirúrgica, como el reducido número de artículos en que se detallan las complicaciones registradas, dificultan la comparación entre las diferentes series. Sin embargo, en todos los estudios realizados, y cuyos resultados de morbilidad quirúrgica se resumen en la Tabla 40, los autores concluyen a favor de la seguridad de la intervención quirúrgica.

Tabla 40: Comparativa entre diferentes series publicadas

Autor y año	N	Tiempo quirúrgico (min)	Pérdida hemática (mL)	Tiempo ingreso (días)	Nº ganglios	Complicaciones intra IQ	Complicaciones post IQ
Querleu(1999) (91)	42	125,9 (media) +/- 31,8	NC	2	20,7 (10-44)	2,38%	4,76%
Burnett(2004) (76)	46	NC	50-100	1,5	14 (0-60)	8,7%	4,3%
Leblanc(2007) (92)	184	155 (90-280)	100 (25-500)	1,4 (1-4)	20,8 (1-52)	2,2%	10,3%
Tillmans(2007) (105)	18	108 (60-135)	25 (10-50)	0	10 (5-20)	0%	5,5%
Ramirez(2011) (103)	60	140 (89-252)	22,5 (5-150)	1 (0-4)	11 (1-39)	1,54%	12%
Morice (2011)(110)	96	185 (105-480)	NR	3 (2-12)	14,7 (4-39)	0%	14,5%
Del Pino(2013) (104)	109	NR	NR	NR	10 (6-34)	0,92%	5,56%
Francogyn(2018) (87)	647	NR	NR	NR	NR	4,8%	13,3%
Uterus 11(2020) (100)	121	NR	NR	NR	17 (3-74)	1,6%	7,3%
Actual	136	150 (92-120)	50 (20-100)	2 (2-2)	15 (11-19)	4,41%	11,2%

6.2.1 Complicaciones intraoperatorias

Las complicaciones intraoperatorias fueron extremadamente raras en las pacientes de nuestra serie, tan solo en un 4,41% de los casos constan complicaciones. Constan 6 casos de complicaciones relacionadas con el acceso laparoscópico y la creación del espacio retroperitoneal, entre ellas 4 casos de perforación peritoneal con fuga de gas al espacio peritoneal. La mayor parte de éstas pudieron ser resueltas en el mismo acto quirúrgico, y solo un caso requirió conversión a laparoscopia transperitoneal.

En comparación con las otras series detalladas en la Tabla 40, resulta una tasa similar de complicaciones intraoperatorias, a pesar de que no todos los autores detallan específicamente las complicaciones y no todos los autores que detallan las complicaciones las consideran de la misma manera (p. ej. algunos artículos detallan el número de lesiones peritoneales con fuga de gas, pero no todos ellos las incluyen en el recuento como complicaciones intraoperatorias). En un estudio con 184 pacientes, Leblanc reporta tan solo 2 casos de fuga de gas por lesión del peritoneo, que correspondería a un 1% del total de pacientes, ligeramente inferior, aunque ambos requirieron conversión a vía transperitoneal (92). Similar a la serie de Burnett (76), que explica la misma complicación en 3 de 46 pacientes sometidas a linfadenectomía de estadificación, 2 de las cuales requirieron conversión. En ambos artículos solo describen las complicaciones intraquirúrgicas que requirieron conversión, por lo que es posible que algún caso que pudiera resolverse por vía laparoscópica desde el mismo acceso y sin requerir conversión, como corresponde a los casos de nuestra serie, no se haya descrito. En otra serie similar, del grupo del Dr. Morice, no se describe ninguna complicación intraoperatoria ni ninguna conversión a laparotomía, aunque sí describe una conversión a linfadenectomía transperitoneal por perforación del peritoneo que no se registró como complicación (110).

En nuestra serie, 3 de los 4 casos de perforación peritoneal sucedieron en técnica de entrada digital, y tan solo 1 caso desde que se describió la técnica de entrada modificada, directamente con el trócar (80). Las 2 complicaciones restantes relacionadas con el acceso laparoscópico corresponden a un caso de adherencias retroperitoneales y un caso de dificultad técnica del robot, que requirió conversión a laparoscopia convencional, sin requerir cambio de vía de acceso al retroperitoneo. En nuestra serie no consta ningún caso de conversión a laparotomía, lo que se podría

explicar por el hecho de tratarse de una serie quirúrgica de un hospital con larga tradición de cirugía laparoscópica y con un equipo de ginecología oncológica experto en esta vía de abordaje, por lo que en los escasos casos en que el acceso extraperitoneal no fue factible, fue posible convertir el acceso a transperitoneal sin modificar la vía de abordaje a la laparotómica, con el incremento del riesgo radioterápico que ésta conlleva, como sí sucede en los equipos que optan por el abordaje transperitoneal, que en caso de requerir conversión ésta cirugía se debe convertir a vía laparotómica (84).

Otras complicaciones corresponden a lesiones vasculares que en ambos casos pudieron ser solucionadas por la misma vía de abordaje.

Otro estudio que detalla las complicaciones intraoperatorias es el estudio de Gouy (95), que describe un total de 4 complicaciones intraoperatorias en un total de 237 pacientes, correspondiente a una tasa de complicaciones intraoperatorias del 1,6%, una tasa inferior a la hallada en nuestro estudio. En su caso no describen ninguna complicación relacionada con el acceso retroperitoneal, sino 3 casos de complicaciones vasculares y 1 de perforación del sigma que requirió conversión a laparotomía, el único caso conversión que consta en su estudio (95).

6.2.2 Complicaciones postoperatorias precoces

La tasa de complicaciones precoces registradas fue del 14,5% en nuestra serie, a expensas principalmente de complicaciones leves, Grado I o II de la clasificación Clavien-Dindo. Solo constan 4 casos de complicaciones grado III o superior, y en tan solo 2 casos requirieron reintervención quirúrgica bajo anestesia, lo que corresponde a un 2,9% de las pacientes y a un 1,47% respectivamente. Esta tasa de complicaciones resulta similar a la publicada por otros autores, a pesar de que pocos estudios incluyen un análisis específico de la tasa de complicaciones de la intervención. En estudios con diseño similar, como el de Gouy (95) la tasa de complicaciones grado II o superior fue del 18,3%. Las únicas 2 complicaciones que requirieron reintervención fueron un linfocele y un caso de hernia en la incisión del trócar.

En los estudios orientados directamente a la valoración de la morbilidad de la técnica quirúrgica, se describe una tasa de complicaciones postoperatorias algo superior. En un estudio de 2017 se halló una tasa global de complicaciones intraquirúrgicas y postquirúrgicas precoces de entre el 30,2% y el 32,1% en función del nivel de la

disección ganglionar aórtica (111), y en otro estudio realizado el 2.011 se describe una proporción global de complicaciones del 14,5%, el 46% de las cuales corresponde a complicaciones grado I-II (110). Es posible que, en estos estudios, al tratarse de estudios específicamente diseñados para el análisis de la morbilidad de la técnica, las complicaciones se hayan descrito de forma más precisa, aumentando la proporción de casos en los que constan complicaciones postoperatorias. En ninguno de los dos estudios se requirió retrasar el inicio del tratamiento de las pacientes debido a las complicaciones experimentadas por lo que en ambos casos los autores concluyen a favor de la seguridad de la técnica.

En nuestro estudio, las complicaciones grado II que se registraron, corresponden mayoritariamente a linfoceles sintomáticos, complicación más habitual en la linfadenectomía. En las primeras series publicadas de linfadenectomía aórtica extraperitoneal, el linfocele fue una complicación especialmente frecuente hasta que se describió la realización de la ventana, o marsupialización peritoneal como técnica preventiva, lo que consiguió disminuir la tasa de linfoceles del 13,4 al 3,8% (92) según publicó el grupo de Leblanc. En nuestro centro se realiza marsupialización peritoneal de forma sistemática excepto en los casos en que hay alta sospecha de afectación ganglionar. En estos casos se opta por colocar un drenaje que se retira en el momento del alta a domicilio de la paciente.

Otros estudios han analizado las complicaciones intra y postoperatorias de la estadificación quirúrgica en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, sin embargo, en muchos de ellos las intervenciones se realizaron por vía transperitoneal en parte o su mayoría así que las complicaciones quirúrgicas no resultan comparables. En un análisis del estudio Uterus-11 (106) se encontró una tasa de complicaciones postoperatorias del 7,3% incluyendo 1 caso de trombosis, 1 íleo adinámico y 4 casos de linfocele. Sin embargo, este estudio analiza los resultados de las pacientes aleatorizadas a estadificación quirúrgica y ésta se realiza por vía transperitoneal en la mayor parte de los casos, aunque también se incluyen pacientes con estadificación quirúrgica extraperitoneal y laparotómica transperitoneal en la misma serie sin especificar a qué grupo corresponden las complicaciones. De forma similar, un estudio multicéntrico francés publicó un resultado con una tasa de complicaciones postoperatorias del 13,3%, aunque no aporta datos relativos al abordaje quirúrgico, únicamente detalla que las

pacientes fueron estadificadas vía laparoscópica sin especificar si ésta fue transperitoneal o extraperitoneal (87).

Aunque es posible que, al tratarse de una serie retrospectiva, las complicaciones, principalmente las de carácter más leve, estén infrareportadas, en ningún caso consta que el tratamiento quimio-radioterápico sufriera un retraso en el inicio debido a ellas. El hecho de que en los dos únicos casos que requirieron reintervención ésta haya podido ser laparoscópica, explicaría que las pacientes pudieran recuperarse a tiempo para iniciar el tratamiento en la fecha prevista, lo que incide en la importancia de contar con un equipo experto en cirugía laparoscópica que pueda resolver tanto las conversiones desde robótica a convencional, como de convencional a transperitoneal, así como en el manejo de las complicaciones por esta misma vía.

Se puede considerar, por lo tanto, la linfadenectomía aórtica extraperitoneal por vía laparoscópica como una técnica muy segura, con buena recuperación postquirúrgica precoz y que permite iniciar el tratamiento de las pacientes dentro del intervalo temporal recomendado.

6.2.3 Complicaciones postoperatorias tardías

El análisis de las complicaciones postquirúrgicas tardías revela una tasa de complicaciones tardías igualmente baja. Al igual que en el caso de las complicaciones postquirúrgicas precoces, es posible que en nuestra serie éstas estén infrareportadas, especialmente en caso de complicaciones leves o poco sintomáticas, ya que el 66,7% de las complicaciones reportadas son grado III y parecería esperable que la mayor parte de las complicaciones fueran de menor grado de severidad.

En el caso de las complicaciones tardías, la gran mayoría se pueden considerar consecuencia directa de la linfadenectomía aórtica o pélvica, por lo que no tendrían tampoco relación con el acceso retroperitoneal sino con la realización de la linfadenectomía. Todas las complicaciones grado III detectadas corresponden a casos de linfocelos sintomáticos, que en la mayor parte de los casos pudo resolverse por vía de radiología intervencionista.

No se hallaron otros estudios que analizaran las complicaciones a más de 30 días de la intervención. En el estudio de Gouy (95) se analizan las complicaciones a 60 días, sin

distinguir entre complicaciones postquirúrgicas precoces o tardías. En cualquier caso, se puede considerar una tasa de complicaciones asumible, en especial si se tiene en cuenta que todas ellas se pudieron resolver por vía de la radiología intervencionista. El análisis de las complicaciones quirúrgicas tardías se halla posiblemente limitado por la coexistencia de éstas con complicaciones o efectos secundarios propios del tratamiento con quimio y radioterapia por lo que probablemente sea difícil distinguir la causa de la misma.

6.3 Análisis de la modificación del tratamiento radioterápico

La proporción de pacientes que recibió radioterapia de campo extendido fue del 14,1%, baja en comparación con otras series y de forma concordante con los resultados de la estadificación quirúrgica. Del total de las pacientes incluidas, un 19,5% vio modificada la planificación del campo radioterápico debido a los resultados de la estadificación quirúrgica, incluyendo tanto a pacientes con PET-TC o RMN positivas a quienes finalmente sólo se aplicó radioterapia en campo pélvico y por lo tanto hubieran estado sobreatradas, como pacientes con PET-TC y RMN negativas y confirmación histológica de metástasis ganglionares en el análisis histopatológico, que hubieran sido infratratadas si sólo se hubiera tenido en cuenta los resultados de las pruebas de imagen. El porcentaje de modificación de los campos radioterápicos en función del método de estadificación, que era uno de los objetivos secundarios del estudio, posiblemente se haya visto afectado por la baja tasa de metástasis ganglionares aórticas de la serie. Sin embargo, la comparación con otras series resulta difícil, debido a la gran heterogeneidad tanto de los datos presentados por otros grupos, como de los protocolos seguidos ya que en algunos centros en los que prevalece la estadificación radiológica, la radioterapia de campo extendido se realiza no sólo a las pacientes con adenopatías positivas según pruebas de imagen, sino también a aquellas pacientes que se consideran de alto riesgo para presentar metástasis ganglionares, como por ejemplo a aquellos estadios más avanzados, o a las pacientes con sospecha de metástasis pélvica uni- o bilateral en función de los centros (92,99), por lo que tienen tasas de radioterapia de campo extendido en ocasiones superior. En otros centros, la radioterapia de campo extendido se aplica sistemáticamente a todas las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado (101).

El grupo de Leblanc (92), publicó que un 52,1% de sus pacientes sufrieron modificaciones en el tratamiento originalmente planeado después de la estadificación quirúrgica. Éste dato es muy superior al nuestro, lo que se explica porque en su centro, todas las pacientes con cáncer de cérvix en estadio IIB o superior reciben radioterapia de campo extendido de forma sistemática si no se realiza la linfadenectomía, por lo que un alto porcentaje de ellas dejó de recibirla tras realizar la estadificación. Otro estudio realizado en el MD Anderson de Houston, donde sólo se realiza radioterapia de campo extendido a las pacientes con confirmación histológica de metástasis ganglionares, publicaron una tasa de modificación del tratamiento con respecto a los resultados obtenidos en la PET-TC del 18,3%, más parecida a la de ésta serie (103). Por otro lado, en el estudio comparativo que realizó el Dr. Pomel, que compara resultados de pacientes tratadas en un centro que realiza estadificación radiológica con los de un centro que realiza estadificación quirúrgica, publica la misma tasa de radioterapia de campo extendido entre ambos grupos, de un 22,4 y un 22,5% respectivamente (108). De forma similar, los resultados del grupo Francogyn, no destacan una proporción sustancial de pacientes en quienes se decide una modificación del tratamiento planificado, ya que algunas pacientes sin afectación ganglionar anatomopatológica, sí que recibieron radioterapia de campo extendido, principalmente por sospecha de afectación pélvica bilateral en la estadificación por PET-TC (87). A nivel nacional, en un estudio multicéntrico español que compara los resultados de las pacientes estadificadas radiológicamente con los de las pacientes estadificadas mediante linfadenectomía, y que incluye los datos de las pacientes incluidas en nuestro estudio (101), se modificó el campo de aplicación de la radioterapia en un 34% de las pacientes, el porcentaje es superior al de nuestras pacientes debido a que en el 58% de las pacientes incluidas en el grupo de estadificación radiológica se aplicó radioterapia de campo extendido, llevando posiblemente a un sobretratamiento de éstas pacientes, sin que éste sobretratamiento conlleve una supervivencia superior.

La interpretación de estos datos debe condicionarse a la limitada información disponible sobre el impacto de la radioterapia de campo extendido sobre la supervivencia de las pacientes, ya que los estudios en los cuales se basan las guías clínicas y la mayor parte de los protocolos, fueron publicados anteriormente a la incorporación de la quimioterapia concomitante con el tratamiento radioterápico (112). A pesar de ello, es

el tratamiento considerado de elección y recomendado en todas las guías clínicas, razón por la cual debería ser aplicado de la forma más precisa posible.

6.4 Análisis de precisión diagnóstica de las pruebas de imagen

Nuestros resultados de precisión diagnóstica de las pruebas de imagen para detección de metástasis ganglionares demuestran un rendimiento bajo en las dos pruebas analizadas.

La detección de metástasis ganglionares aórticas por parte de la RMN resultó muy escasa. Tan solo 3 RMN reportaron resultados positivos, de las cuales 1 resultó un falso positivo. El 12,4% de los resultados negativos para afectación ganglionar aórtica resultaron ser falsos negativos, lo que tendría implicaciones importantes en el tratamiento de no contar con un método de estadificación más fiable.

Para el estudio de las metástasis ganglionares pélvicas la tasa de falsos negativos se considera de importancia menor, ya que el campo pélvico se incluye en el campo de irradiación habitual. Sin embargo, en este área un resultado positivo puede condicionar una sobreimpresión radioterápica (46), y se ha detectado en éste campo un VPP del 34,8%, lo que implicaría que más de la mitad de las pacientes que recibirían sobreimpresión nodal pélvica estarían siendo sobretratadas si se tuviera en cuenta únicamente el resultado de la RMN.

A pesar de que la RMN es una de las técnicas más precisas para la valoración tanto del tamaño como de la infiltración local tumoral, no ha demostrado en ningún estudio ser una técnica suficientemente fiable para la detección ganglionar. Los metaanálisis realizados con el objetivo de establecer los datos de precisión diagnóstica, muestran una sensibilidad de la RMN de alrededor del 55% para la detección de metástasis ganglionares pélvicas o aórticas (63,113), resultados que concuerdan con nuestros datos, que revelan una sensibilidad del 55,5% para la detección de metástasis ganglionares de forma global. Esta sensibilidad, que ya se podría considerar baja, resulta todavía inferior para la detección de metástasis aórticas o pélvicas de forma aislada.

En nuestro centro, la catalogación de las adenopatías como patológicas según la imagen de RMN se hizo exclusivamente en base criterios de tamaño. Es posible que de haber tenido en cuenta factores morfológicos, además del tamaño, como sugieren ciertos

estudios (19), aumentara la tasa de detección, ya que se describe que hasta el 80% de las metástasis ganglionares de cáncer de cérvix con tamaño inferior a 10mm (21).

Para el análisis de los resultados de la PET-TC contamos con un menor número de datos, puesto que sólo se realizó en nuestro centro de forma sistemática desde el año 2.007. Sin embargo, todas las pacientes de nuestra serie fueron estadificadas quirúrgicamente con posterioridad, lo que implica que nuestros datos traducen de forma más fiable los resultados, tanto de falsos negativos como de falsos positivos con respecto a otras series en las que sólo se estadificó a las pacientes con resultado negativo (95,103). En nuestros resultados es llamativa la baja sensibilidad de esta prueba para la detección de metástasis ganglionares, tanto aórticas como pélvicas. De las 5 pacientes con metástasis ganglionares aórticas a quienes se había realizado PET-TC, tan sólo 1 resultó positiva en la imagen, sin embargo todas ellas presentaban sospecha de afectación pélvica, por lo que se podría considerar a las pacientes con afectación pélvica en PET-TC y aórtica negativa como un grupo de mayor riesgo de presentar afectación aórtica en PET-TC, como ya se ha descrito en el estudio de Ramirez (103), en que la tasa de falsos negativos de la PET-TC fue del 12% global y del 22% en pacientes con sospecha de afectación ganglionar pélvica por ésta prueba de imagen.

Varios estudios han analizado recientemente la precisión de la PET-TC e incluso diferentes grupos han abandonado la estadificación quirúrgica, substituyéndola por esta modalidad de prueba de imagen a pesar de la extraordinaria heterogeneidad de los resultados publicados, que no permitiría apoyar uno u otro manejo. Un metaanálisis del año 2.010 (63) concluye que aunque la especificidad de la prueba es alta y consistente entre los diferentes estudios, la sensibilidad es baja y heterogénea .

Muy pocas series sobre linfadenectomía aórtica para estadificación de cáncer de cérvix localmente avanzado han analizado la especificidad y tasa de falsos positivos de las pruebas de imagen, ya que la mayor parte de series realizan la estadificación quirúrgica tan solo a las pacientes con prueba de imagen negativa, o con resultado negativo en otras pruebas de imagen, asumiendo una alta especificidad de tales pruebas. Un estudio multicéntrico coordinado por el Dr. Leblanc estadificó sistemáticamente a todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix localmente avanzado sin evidencia de enfermedad a distancia. Sus datos muestran una sensibilidad del 33,3%, especificidad

del 94,2%, valor predictivo positivo del 53,8% y valor predictivo negativo del 87,5% para la detección de metástasis ganglionares aórticas (114).

Al igual que en el estudio de Leblanc, nuestra tasa de falsos negativos no es despreciable, pero tampoco lo es la tasa de falsos positivos. Tan solo 1 de las 4 pacientes con PET-TC positiva a nivel aórtico fue confirmada histopatológicamente, y de las pacientes con PET-TC positiva a nivel pélvico tan sólo se confirmó en 8 casos, con 11 pacientes que habrían dado un resultado falso positivo. Este sobrediagnóstico puede llegar a condicionar un perjuicio sobre la calidad de vida de unas pacientes cuyo pronóstico vital es relativamente mejor de lo esperado si se tiene en cuenta solo el resultado de las pruebas de imagen, condicionando un aumento en los efectos secundarios del tratamiento radioterápico.

Algunos estudios sugieren que la tasa de falsos positivos aumenta significativamente en poblaciones con prevalencia de afectación entre el 10 y el 20% como sería el caso de nuestra serie, esto se explicaría por un mayor número de pacientes en un estadio inferior de la enfermedad (64).

Ni el número de ganglios afectados, ni el tamaño de las metástasis, ni la afectación extracapsular fueron determinantes en la tasa de detección en nuestro estudio. Lo que demuestra que la detección de metástasis ganglionares por parte de las pruebas de imagen es independiente del tamaño de éstas. Y es que a pesar de que a partir de los resultados de algunos estudios (114) se ha afirmado que la detección de metástasis ganglionares de la PET-TC tiene un alto índice de falsos negativos a expensas de metástasis de tamaño inferior a 5mm, otras series que publicaron resultados de estadificación quirúrgica de pacientes con PET-TC negativa, no permiten corroborar esta afirmación (62). En el estudio de Gouy (95), que analiza los resultados de anatomía patológica de pacientes con PET-TC negativa, más de la mitad de pacientes que resultaron falsos negativos de la PET-TC tenían adenopatías de tamaño superior a los 5mm, el mismo resultado obtenido por el grupo del Dr. Morice (110).

Como en el caso de la RMN, la especificidad de la PET-TC resultó alta, condicionada posiblemente por la baja prevalencia de metástasis aórtica de nuestra serie. Como en el caso de la RMN, ninguno de los factores analizados resultó condicionante en las tasas de detección de metástasis aórtica.

En cuanto a la detección de metástasis pélvicas, llama la atención la alta cifra de falsos positivos, que no fueron confirmados histopatológicamente. Es posible que estas adenopatías detectadas en la PET-TC fueran de características reactivas dado el alto índice de necrosis e inflamación que suele acompañar a estos tumores.

En sólo una condición la PET-TC resultó ser una prueba fiable, y es en los casos en los que tanto a nivel pélvico como a nivel aórtico resultó negativo. En estos casos no encontramos ninguna paciente con metástasis ganglionar confirmada histopatológicamente. Estos resultados corroboran los resultados obtenidos en otros estudios y a partir de los cuales en ciertos protocolos de estudio no se realiza linfadenectomía aórtica si ambos campos resultan negativos en PET-TC (115). Por el contrario, tanto en los casos con PET-TC pélvica positiva y aórtica negativa, como en pacientes con PET-TC aórtica positiva, éste requeriría indefectiblemente de confirmación histopatológica.

En el caso de la RMN, nuestros datos apoyan la conclusión de que no se trata de una prueba fiable para el diagnóstico de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado.

Es posible que las nuevas modalidades de pruebas de imagen, especialmente la PET-RMN, que combina la alta resolución de la RMN para el estudio de tejidos blandos, con la información metabólica de la PET, vayan a permitir mejorar la tasa de detección de metástasis ganglionares. En estudios realizados, la PET-RMN ha demostrado mejorar la tasa de detección de recidivas tumorales en pacientes con cáncer de cérvix, así como en otros tipos tumorales (116).

6.5 Análisis de la localización de metástasis ganglionares

En el 33,3% de las pacientes con afectación ganglionar, se halló afectación aislada en ganglios supramesentéricos, sin afectación a nivel inframesentérico. A pesar de que pocos estudios han analizado en detalle la localización de las metástasis aórticas en cáncer de cérvix, los resultados publicados en referencia a la localización de la afectación ganglionar muestran datos contradictorios entre los diferentes grupos (117–119) y, sin embargo, la cuestión del límite quirúrgico de la linfadenectomía aórtica ha sido causa de controversia insólita si se tiene en cuenta la escasa evidencia disponible.

Sakuragi (20) realizó a finales de los años 90, un estudio detallado en 208 pacientes que habían sido sometidas a histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y aórtica de estadificación. En su estudio, describe una incidencia de afectación aórtica del 4,3%, principalmente a expensas de los estadios más avanzados, y tan sólo 5 pacientes presentaban afectación supramesentérica, todas ellas concomitante con afectación inframesentérica, sin hallar ningún caso de afectación supramesentérica aislada. Según concluye Sakuragi, la afectación ganglionar seguiría un patrón de diseminación escalonada, afectando primero a nivel obturador, posteriormente ilíaco externo y ascendiendo a nivel de ilíaca común desde donde pasaría a afectar a nivel aórtico. Esta diseminación escalonada, implicaría la infrecuencia de la afectación supramesentérica aislada. Sin embargo, en este estudio sólo se incluyeron pacientes candidatas a histerectomía radical, que por lo tanto se encontraban en estadios más iniciales de su enfermedad. Otros autores han estudiado las implicaciones anatómicas en la diseminación linfática del cáncer de cérvix, obteniendo conclusiones similares (21,120). Efectivamente se ha descrito que la principal vía de diseminación ganglionar se produce de forma secuencial desde los ganglios linfáticos que se encuentran en el parametrio hacia los ganglios linfáticos obturadores y desde allí a los ilíacos externos ascendiendo hasta alcanzar los ganglios paraaórticos. Sin embargo, también se han descrito otras vías de diseminación. Se ha descrito una vía de diseminación posterior, a través del ligamento útero-sacro, que sería responsable de las metástasis paraaórticas aisladas, sin afectación pélvica (19,121). También se ha descrito una vía de diseminación aberrante, que seguiría el trayecto de los vasos gonadales hasta alcanzar los ganglios paraaórticos aproximadamente a nivel de L4, cranealmente al nacimiento de la AMI (122). Este drenaje se ha objetivado, aunque de forma infrecuente, en pacientes afectas de cáncer de endometrio y ovario, por lo que resulta plausible que también se produzca en casos de cáncer de cérvix localmente avanzado.

El estudio de Sakuragi no incluía a pacientes en estadios más avanzados, que seguramente serían aquellas con mayor probabilidad de presentar drenaje directamente desde las cadenas linfáticas adyacentes a vasos ováricos, factor que sería responsable de las metástasis supramesentéricas aisladas (19).

En nuestro estudio, las pacientes que presentaban afectación supramesentérica aislada correspondieron a pacientes en estadio avanzado (IIIB y IVA) o a estirpes histológicas más agresivas (adenocarcinoma en el caso de IB2) y en 3 de los casos, a tamaños

tumorales por encima de la mediana de tamaño tumoral. Posiblemente estas pacientes presenten mayor riesgo de invasión de cuerpo uterino o de ovarios, lo que facilitaría este tipo de drenaje aberrante.

Otros estudios han analizado la localización de las metástasis ganglionares en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad. En un estudio multicéntrico francés (117), se analizaron específicamente las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado sometidas a linfadenectomía de estadificación para estudiar la localización de las metástasis en relación a la AMI. Este estudio, que incluyó también estadios iniciales con afectación ganglionar pélvica y recidivas locales, tan solo halló un caso de afectación supramesentérica aislada, que correspondería a un 3,3% del total de pacientes con afectación ganglionar aórtica.

Con la convicción de que la afectación ganglionar supramesentérica aislada representa una condición excepcional, varios grupos abogan por realizar la disección ganglionar únicamente hasta el límite de la arteria mesentérica inferior. Por ejemplo, el grupo de Vergote (123) realiza de forma rutinaria la linfadenectomía aórtica hasta el límite inframesentérico. En sus resultados publicados, destaca una tasa de afectación ganglionar aórtica de un 8% en pacientes con PET-TC negativa, inferior a la de otras series, que reportan un mínimo del 12% de pacientes con falso negativo en PET-TC. Esta baja tasa en comparación con las otras series podría indicar una afectación supramesentérica aislada no detectada.

Por el contrario, nuestro grupo ya publicó anteriormente los resultados de localización de las metástasis aórticas, con hallazgo de un porcentaje significativo de metástasis ganglionares supramesentéricas aisladas, hecho que se corrobora en el análisis de los nuevos datos (22) y con la participación de nuestro grupo en un estudio multicéntrico a nivel nacional, que incluyó finalmente a un total de 634 pacientes, de las cuales en un 18,5% se halló metástasis ganglionar a nivel aórtico. El 9,6% de ellas fueron metástasis supramesentéricas aisladas (119) que, aunque representa un porcentaje inferior, no deja de ser clínicamente significativo.

En la misma línea, concluye el grupo de Frumovitz (118), que publicó un estudio de localización de metástasis aórticas en PET-TC, en una serie de pacientes que se estadificaron únicamente por pruebas de imagen. En su estudio publican una proporción

de metástasis ganglionares supramesentéricas aisladas del 7% que, aunque resulta inferior a la que se halló en nuestro estudio, los autores la consideran suficientemente significativa como para recomendar realizar la estadificación quirúrgica hasta el nivel de la vena renal izquierda. La Tabla 41 muestra la comparativa entre las distintas series publicadas.

Tabla 41: Comparativa de diferentes series con análisis de la localización de metástasis ganglionares

Estudio	N total	Ganglios		Supramesentéricas	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sakuragi(20)	208	9	4,3%	0	0%
Leblanc (117)	196	30	15%	1	3,3%
Frumovitz(118)	246	42	17%	3	7%
Diaz Feijoo (119)	634	114	18,5%	11	9,6%
Actual	136	18	13,4%	6	33,3%

Respecto al balance riesgo-beneficio de la ampliación de la linfadenectomía hasta el límite superior, un estudio francés comparó los resultados quirúrgicos entre pacientes estadificadas hasta el límite de la AMI y pacientes estadificadas hasta la vena renal izquierda. En este estudio, no hallaron un aumento significativo de la morbilidad operatoria ni postoperatoria, y la única diferencia entre ambos grupos fue un incremento del tiempo operatorio mediano en 35 minutos en las pacientes con linfadenectomía aórtica hasta la vena renal (111). El análisis de morbilidad del citado estudio concuerda con los datos agrupados a nivel nacional (119) en que se concluye que dado el aceptable tiempo operatorio mediano de 150 minutos (rango 120-180) y el tiempo de ingreso de las pacientes de 2 días (rango 2-3) considera razonable realizar la linfadenectomía aórtica hasta la vena renal.

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, el riesgo de no detección, con el consiguiente infratratamiento, de una proporción clínicamente significativa de pacientes con afectación ganglionar, junto con la baja morbilidad de la técnica y el escaso tiempo quirúrgico añadido al ampliar la disección hasta el nivel de la vena renal izquierda, justificarían la realización de la linfadenectomía hasta este nivel de forma sistemática, puesto que el riesgo de infratratamiento de pacientes con afectación a tal nivel, no compensarían el riesgo quirúrgico añadido.

No contamos con datos suficientes para analizar factores de riesgo que pudieran estar implicados en la probabilidad de desarrollar afectación ganglionar supramesentérica

aislada, aunque sería una posible hipótesis con el objetivo de individualizar el tratamiento quirúrgico planificado.

6.6 Análisis de supervivencia

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes en función de la presencia de metástasis ganglionares aórticas, el tamaño de las mismas y la presencia de afectación extracapsular, con la hipótesis de que al realizar la linfadenectomía, aquellas pacientes con metástasis ganglionares de tamaño inferior a 5mm y aquellas sin afectación extracapsular, mejorarían su pronóstico con respecto a las pacientes con metástasis de mayor tamaño o con afectación extracapsular. En este caso, las pacientes con criterios anatomopatológicos que confirieran peor pronóstico constituirían un grupo más homogéneo de pacientes candidatas a aplicar tratamientos más agresivos, incluir en otros estudios o realizar ensayos clínicos dirigidos a mejorar su supervivencia.

En nuestro estudio se confirma la afectación ganglionar aórtica como el principal factor pronóstico en las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado. Las pacientes que presentaron metástasis ganglionar a nivel aórtico tuvieron una supervivencia inferior a aquellas sin afectación ganglionar, especialmente significativa en los datos de supervivencia libre de enfermedad.

Los factores anatomopatológicos ganglionares han sido analizados en series referentes a otros tipos de tumor (43,44), o en cáncer de cérvix inicial (124,125), pero pocos estudios han llevado a cabo un análisis detallado de los factores anatomopatológicos ganglionares y su influencia en la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, especialmente desde que se estandarizó el tratamiento quimio-radioterápico y contamos con la PET-TC como herramienta diagnóstica.

En otros tipos de tumor, en que la extensión ganglionar constituye el principal factor de mal pronóstico, se ha estudiado la influencia del número de metástasis, así como su tamaño y afectación extracapsular. En un estudio realizado en pacientes de cáncer de vulva (43), similar en histopatología al cáncer de cérvix, se halló una correlación entre el porcentaje de ganglios afectados (superior o inferior al 50% de los ganglios extirpados) y la supervivencia de las pacientes, también afectó al pronóstico vital de las pacientes la presencia de afectación extracapsular de las metástasis. En un estudio de pacientes

afectas de cáncer de mama, incluso se correlacionó la extensión de la afectación extracapsular con la supervivencia de las pacientes, definiendo grados de afectación extracapsular que, a mayor severidad, impactaron de forma más significativa en la supervivencia (44).

Un trabajo similar estudió a pacientes con cáncer de cérvix a finales de los años 90, concluyendo que los factores que influyeron de forma significativa fueron la topografía de los ganglios (pélvico o aórtico, unilateral o bilateral), el número de ganglios positivos y la existencia de ganglios positivos con ruptura capsular (45). Este estudio se realizó antes de establecerse la quimioterapia concomitante con radioterapia como tratamiento de elección, por lo que sus resultados no serían extrapolables a la práctica clínica actual.

Más recientemente, otros grupos han estudiado de forma similar los factores anatomopatológicos de las metástasis ganglionares y su relación con la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix.

En estadios iniciales de la enfermedad y con la descripción de la técnica de detección de ganglio centinela con ultraestadificación y la generalización de su uso se ha podido estudiar la relación de diferentes parámetros anatomopatológicos y la supervivencia de las pacientes. Se ha demostrado que las micrometástasis, definidas como metástasis ganglionares de tamaño inferior a 2mm, en ganglios pélvicos constituyen un factor de riesgo para la recidiva, y empeoran el pronóstico en medida similar a las macrometástasis, por lo que se consideran actualmente indicación de tratamiento adyuvante (124,126,127). Otros autores han estudiado el valor pronóstico de la afectación extracapsular de las metástasis ganglionares pélvicas, con hallazgo de una correlación pronóstica significativa (94).

Estos resultados no parecen corresponderse con los obtenidos en los casos en que se han analizado a las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, y las metástasis ganglionares a nivel aórtico. En casos de enfermedad localmente avanzada, diversos estudios han encontrado una tasa de supervivencia superior en pacientes con metástasis ganglionares inferiores a 5mm con respecto a aquellas superiores a 5mm, definiendo el punto de corte en 5mm por considerar que las metástasis ganglionares de tamaño inferior a 5mm son aquellas que con mayor probabilidad pasarían desapercibidas en la

estadificación mediante pruebas e imagen (92,95,110). Este hallazgo les ha permitido suponer un valor terapéutico añadido al valor diagnóstico que de por sí aporta la linfadenectomía, llegando incluso a igualarse la supervivencia de las pacientes con metástasis de tamaño inferior a 5mm a aquella de las pacientes sin metástasis a nivel ganglionar. El primer trabajo que publicó resultados en este sentido fue el del Dr. Leblanc (92), aunque hay que considerar que dicho estudio incluyó no solo pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, sino también pacientes en estadio inicial con metástasis ganglionares pélvicas y recidivas centropélvicas candidatas a exenteración. De la misma manera, presenta una serie más amplia temporalmente, por lo que en su análisis están incluidas pacientes que no recibieron tratamiento concomitante con quimioradioterapia. El segundo estudio se trata de un estudio multicéntrico prospectivo, que analizó la supervivencia de las pacientes con cirugía de estadificación realizada tras PET-TC negativa (95). En este estudio, también se halló una supervivencia similar entre las pacientes con metástasis inferiores a 5mm y las pacientes sin afectación ganglionar, aunque al coincidir el hecho de que las pacientes con metástasis de menor tamaño también tenían una mayor proporción de afectación en un solo ganglio, los autores no pueden concluir si el efecto en la supervivencia se debe al menor tamaño de la metástasis, al menor número de ganglios afectados o a una combinación de ambos factores.

Nuestros datos, por el contrario, no han reproducido estos resultados. En nuestro estudio, la supervivencia de las pacientes con afectación ganglionar aórtica no se vio modificada por el tamaño ganglionar, ni por la afectación extracapsular. Es posible que la menor proporción de pacientes con metástasis ganglionares haya influido en estos resultados, ya que el bajo número de pacientes condiciona intervalos de confianza amplios, disminuyendo la potencia estadística. Tan solo en el estudio del grupo Francogyn se encontró una tasa de afectación inferior, que en su caso no afectó al análisis de la supervivencia global, dado que el número de pacientes incluidas en el análisis fue muy superior (87). Otro factor que puede haber influido en el resultado negativo de nuestro estudio es el hecho de que una vez la paciente presenta afectación ganglionar aórtica su pronóstico empeore de una forma tan significativa puede hacer que resulte difícil demostrar posibles pequeñas diferencias pronósticas entre este grupo.

A nivel general la supervivencia mediana de nuestras pacientes es similar a la publicada en la mayoría de estudios (87,92,95,104,107). Este hecho es esperable ya que los

tratamientos se pueden considerar prácticamente estándar en todas las guías clínicas (28,46) por lo que parecería poco plausible que el bajo porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares aórticas de nuestra serie, en comparación con el de otras series pueda deberse a un caso de infradiagnóstico.

Diferentes estudios han analizado los resultados de supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix estadificadas quirúrgicamente mediante linfadenectomía aórtica, algunos de ellos incluso han comparado la supervivencia de las pacientes estadificadas mediante linfadenectomía con la de las pacientes estadificadas mediante pruebas de imagen (TC o PET-TC) con el objetivo de demostrar el hipotético valor terapéutico de la linfadenectomía. En el análisis comparativo de diferentes estudios realizados por el grupo de la GOG en Estados Unidos (107), se halló una mejoría de la supervivencia de las pacientes estadificadas quirúrgicamente con respecto a aquellas estadificadas mediante pruebas de imagen. Esta mejoría no se corroboró en un estudio posterior multicéntrico francés (108), que comparó la supervivencia de pacientes tratadas en centros diferentes, que se diferenciaban en el protocolo de estadificación. En este estudio las pacientes tratadas en el centro que realizaba la estadificación quirúrgica tuvieron peores resultados de supervivencia tanto global como libre de enfermedad. De este estudio, publicado en 2017, destaca la tasa de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes estadificadas mediante pruebas de imagen, un 80,9% a 2 años y un 70,5% a 5 años, la mejor de todas las series publicadas, con respecto a la supervivencia de las pacientes estadificadas mediante linfadenectomía, de 57,1% a 2 años y 49,2% a 5 años, que se corresponde a la supervivencia esperada en función de los resultados publicados por otros grupos. Es posible que los centros incluidos en el estudio difieran en algún otro factor, aunque la única diferencia que se puede extraer del artículo publicado fue en la proporción de pacientes que recibió braquiterapia, muy superior en un centro con respecto al otro, sin especificar los autores las causas por las que las pacientes no llegaron a completar el tratamiento. En el estudio retrospectivo del grupo Francogyn (87) sí que se halló una mejoría pronóstica en las pacientes que habían sido sometidas a estadificación quirúrgica, en este estudio el único otro factor pronóstico en el análisis multivariable fue el tratamiento con braquiterapia, que sólo habían recibido un 53% de las pacientes incluidas. Este dato va más a favor de un resultado sesgado en el estudio de Pomel, ya que la proporción de pacientes tratadas con braquiterapia fue significativamente superior en el grupo sin estadificación quirúrgica. De hecho, en el

mismo estudio se constata una menor significación estadística cuando ajustan los resultados en las pacientes que sí habían recibido este tratamiento. Por otra parte, la discusión sobre el impacto de realizar o no la linfadenectomía aórtica en la supervivencia de las pacientes no se ha conseguido establecer mediante ensayos aleatorizados, a pesar de que se ha intentado en varias ocasiones. En el primer estudio aleatorizado (128), finalizado antes de terminar el reclutamiento, se evidenció un peor pronóstico en las pacientes estadificadas quirúrgicamente. Este estudio ha sido criticado por diferencias significativas en los grupos de aleatorización, en favor del grupo asignado a estadificación mediante pruebas de imagen. El estudio LiLACS (129), que se diseñó para establecer la diferencia de supervivencia entre las pacientes estadificadas mediante PET-TC respecto a las pacientes estadificadas quirúrgicamente, se interrumpió por dificultades en el reclutamiento. Recientemente se han publicado los resultados del estudio Uterus-11 (100), que compara los resultados de supervivencia entre las pacientes estadificadas mediante TC con los de las pacientes con estadificación quirúrgica. Este estudio, que concluye a favor de la estadificación quirúrgica, no estableció la comparación con la técnica más sensible y específica, que en el caso del cáncer de cérvix se correspondería con la PET-TC, con lo que sus resultados no son extrapolables a la práctica clínica habitual, al menos en países desarrollados.

Nuestro estudio se realizó únicamente con pacientes sometidas a linfadenectomía, sin el objetivo de establecer una comparación entre las diferentes técnicas de estadificación. Sin embargo, el amplio porcentaje de modificación del tratamiento planificado con el consiguiente riesgo tanto de infratratamiento como de sobretreatmento, así como la mayor precisión en detectar diferencias pronósticas de la estadificación quirúrgica con respecto a la radiológica, sumado a la baja morbilidad de la técnica, permiten apoyar la estadificación quirúrgica.

6.7 Análisis del valor pronóstico del debulking pélvico

La estadificación quirúrgica del cáncer de cérvix localmente avanzado se ha limitado históricamente al campo aórtico, sin realizar estadificación a nivel pélvico. Este hecho se explica porque el campo de irradiación preestablecido incluye sistemáticamente la zona pélvica y no se modificaría por la presencia o no de metástasis ganglionares a este nivel, ya que quedarían sistemáticamente tratadas (28).

Esta afirmación, sin embargo, no tiene en cuenta dos condicionantes. El primero es que cuando hay sospecha de afectación a nivel ganglionar pélvico, sí que se aplica una sobreimpresión nodal, con lo que el tratamiento aplicado no sería el tratamiento estándar del cáncer de cérvix localmente avanzado, si no que sería un tratamiento con mayor agresividad con su consiguiente incremento del riesgo de complicaciones asociadas (52). El segundo es que se ha descrito en estudios de respuesta de los tejidos a la radiación, que la dosis requerida para esterilizar un volumen tumoral superior a 2cm es superior a la dosis máxima aplicable a nivel de pared pélvica. Se estima que la dosis de 60Gy, la máxima aplicable a pared pélvica, esteriliza el 90% de una lesión de 2cm, con lo que adenopatías metastásicas de tamaño superior quedarían infratratadas, requiriendo un mínimo de 75Gy según los estudios basados en curvas dosis-respuesta (130).

Por estas razones se propone en las guías clínicas la realización de cirugía de *debulking* ganglionar pélvico en función de la sospecha de afectación (46).

Se ha estudiado el valor pronóstico o terapéutico que puede aportar la realización de una cirugía de citorreducción, o *debulking* a nivel ganglionar pélvico, y los resultados publicados por los diferentes grupos que la realizan no son concluyentes, sin embargo se trata de estudios de metodología heterogénea y que incluyen poblaciones diferentes, lo que dificulta su comparación (86,90,131).

En nuestro centro se realiza la cirugía de *debulking* pélvico desde la misma vía de acceso retroperitoneal (81) en casos seleccionados, cuando hay diagnóstico en la estadificación mediante pruebas de imagen de afectación adenopática, ya sea por tamaño superior a 2cm o por sospecha de infiltración por PET-TC.

En los resultados de la serie analizada, se evidencia una diferencia significativa de la supervivencia en pacientes con adenopatías ganglionares positivas respecto a las pacientes sin *debulking* ganglionar pélvico realizado. Esta disminución de la supervivencia se explica por un incremento significativo de la probabilidad de las pacientes con ganglios pélvicos metastásicos de presentar recidiva regional, lo que indicaría un déficit del control de estas áreas a pesar de realizar un *debulking* adecuado y un tratamiento de sobreimpresión radioterápica. En el estudio no es posible demostrar un efecto terapéutico por el hecho de realizar la linfadenectomía pélvica. Sin embargo, a

pesar de no haber demostrado un claro valor terapéutico, se podría afirmar que la cirugía de *debulking* pélvico en el mismo tiempo quirúrgico aporta información diagnóstica, que permite individualizar el tratamiento aplicado, e información pronóstica valiosa, especialmente en cuanto al pronóstico a nivel regional, sin requerir modificar la vía de abordaje y sin incrementar significativamente la morbilidad quirúrgica.

6.8 Líneas estratégicas futuras

El auge de la inmunoterapia, así como de la caracterización genética y proteómica tumoral ha permitido desarrollar nuevos tratamientos dirigidos contra dianas tumorales específicas.

En el caso del cáncer de cérvix, el conocimiento del papel del virus del papiloma humano en su etiología ha dado pie al estudio de diferentes marcadores genéticos y moleculares expresados por su presencia en células tumorales, así como de los factores inmunológicos que favorecen su persistencia y progresión (132). Actualmente se están estudiando diferentes vacunas dirigidas específicamente contra la presencia de éste virus, como tratamiento complementario a la quimioterapia y radioterapia (133).

Otra línea de tratamiento en estudio es el uso de anticuerpos inhibidores de PD1 (*programme cell death protein*), como el pembrolizumab, nivolumab o el ipilimumab. Estos anticuerpos bloquean específicamente la unión de PD1 a su receptor, activando la respuesta inmunitaria contra las células tumorales (134). Diferentes ensayos están estudiando su papel en el tratamiento del cáncer de cérvix metastásico o incurable (132).

El conocimiento preciso de las pacientes con cáncer de cérvix que presentan mal pronóstico de su enfermedad podría permitir tanto la caracterización de estos marcadores como el estudio de factores que puedan actuar como predictores de respuesta a las nuevas terapias, como la expresión de PD1 en las células metastásicas y ganglionares afectas o el papel del sistema inmunitario en la progresión local, ganglionar o a distancia.

7 CONCLUSIONES

1. La estadificación quirúrgica mediante linfadenectomía paraaórtica en cáncer de cérvix localmente avanzado es una técnica factible, con una baja morbilidad, que proporciona información valiosa para planificación terapéutica y valoración pronóstica de las pacientes.
2. El número de ganglios afectos, el tamaño de las metástasis ganglionares y la presencia de afectación extracapsular en las metástasis ganglionares aórticas, no influyeron en la supervivencia global o libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado en este estudio.
3. La linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica para la estadificación quirúrgica en cáncer de cérvix localmente avanzado es una técnica segura con baja tasa de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias a corto y largo plazo.
4. La evaluación histopatológica en los ganglios obtenidos mediante linfadenectomía aórtica extraperitoneal permite la modificación y adecuación del tratamiento quimioradioterápico aplicado a las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado
5. La estadificación preterapéutica de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado mediante pruebas de imagen (RMN y PET-CT) presenta una precisión diagnóstica insuficiente para la detección de las metástasis ganglionares en cáncer de cérvix.
6. El límite superior de la linfadenectomía debería ser la vena renal izquierda ya que permite la identificación de pacientes con metástasis supramesentéricas aisladas sin incrementar la morbilidad operatoria.
7. El *debulking* pélvico laparoscópico aporta información pronóstica y permite confirmación histológica de la afectación ganglionar pélvica sin incrementar la morbilidad operatoria a corto ni largo plazo.

8 REFERENCIAS

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(2):e191–203.
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Cáncer de Cuello Uterino 2018. *Oncoguía SEGO*. 2018;
3. Kjaer SK, Van Den Brule AJC, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, et al. Human papillomavirus-the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. 1996;606:601–6.
4. Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V., et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;19(May):12–9.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* [Internet]. 2007;370(9590):890–907. Available from: pm:17826171
6. Bosch FX, Herrero R, Hildesheim A, Skegg D, Beral V, Colin D, et al. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix : Collaborative reanalysis of individual data on 8.097 women with squamous cell carcinoma and 1.374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;891(July):885–91.
7. Berkhof J, De Bruijne MC, Zielinski GD, Meijer CJLM. Natural history and screening model for high-risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2005;115(2):268–75.
8. Bladé AT, Saladrígues M del P, Gimferrer MC, Quittlet FA, Ortiz DA, Piqué XC, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Vol. 57, *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2014. 1–53 p.
9. Prat J, Mutch DG. Pathology of cancers of the female genital tract including molecular pathology. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:93–108.
10. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(1):11–22.
11. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, Connor DO, Raab S, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *J Am Med Assoc*. 2002;287(16):2114–9.
12. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the college of American pathologists and the American society for colposcopy and cervical pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(1):76–115.
13. Arbyn M, Bryant A, Beutels P, Ppl M, Paraskevaidis E, E VH, et al. Prophylactic

- vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Protocol). *Health Econ.* 2011;(4).
14. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):196–204.
 15. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9):1–22.
 16. López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, Barrull C, et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: Implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. *Infect Agent Cancer.* 2018;13(1):1–10.
 17. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol de les Activitats per al Cribratge del Càncer de Coll Uteri a l'Atenció Primària. 2005. 1–73 p.
 18. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(1):129–35.
 19. Paño B, Sebastia C, Ripoll E, Paredes P, Salvador R, Buñesch L, et al. Pathways of Lymphatic Spread in Gynecologic Malignancies. *RadioGraphics.* 2015;35(3):916–45.
 20. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages LB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 1999;85(7):1547–54.
 21. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, et al. Lymphatic Spread of Cervical Cancer: An Anatomical and Pathological Study Based on 225 Radical Hysterectomies with Systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1996;62(1):19–24.
 22. Gil-Moreno A, Magrina JF, Pérez-Benavente A, Díaz-Feijoo B, Sánchez-Iglesias JL, García A, et al. Location of aortic node metastases in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol [Internet].* 2012;125(2):312–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.02.008>
 23. Stehman FB, Bundy BN, Disaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the gynecologic oncology group. *Cancer.* 1991;67(11):2776–85.
 24. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged Stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1996;63(3):304–11.
 25. Carlson V, Delclos L, Fletcher GH. Distant Metastases in Squamous-Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. *Radiology.* 1967;88(5):961–6.
 26. Abdul-Karim FW, Kida M, Wentz WB, Carter JR, Sorensen K, Macfee M, et al. Bone metastasis from gynecologic carcinomas: A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol.* 1990;39(2):108–14.

27. Bhatla N, Aoki D, Nand D, Rengaswamy S. Cancer of the cervix uteri. 2018;143:22–36.
28. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2018;28(4):641–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.003>
29. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, et al. Early invasive cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5687–94.
30. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9329–37.
31. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, Di Legge A, Ameye L, Atstupenaite V, et al. Early-stage cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - A European multicenter trial. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013;128(3):449–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.09.025>
32. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2003;91(1):59–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529663>
33. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2015;42(2):328–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452219> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4315529>
34. Grant P, Sakellis C, Jacene HA. Gynecologic oncologic imaging with PET/CT. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2014;44(6):461–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2014.06.005>
35. Caresia-Aróztegui AP, Delgado-Bolton RC, Alvarez-Ruiz S, del Puig Cózar-Santiago M, Orcajo-Rincon J, de Arcocha-Torres M, et al. 18F-FDG PET/CT in locally advanced cervical cancer: A review. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019;38(1):59–68.
36. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, et al. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. *Cancer*. 2009;115(15):3548–54.
37. Cima S, Perrone AM, Castellucci P, Macchia G, Buwenge M, Cammelli S, et al. Prognostic Impact of Pretreatment Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography SUV max in Patients With Locally

- Advanced Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(3):575–80.
38. Voglimacci M, Gabiache E, Lusque A, Ferron G, Ducassou A, Querleu D, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced cervix cancer without aortic lymph node involvement: can we consider metabolic parameters of pretherapeutic FDG-PET/CT for treatment tailoring? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;
39. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169–82.
40. Grigsby PW, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, McCourt C, et al. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2020;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.03.027>
41. Cheng X, Cai S, Li Z, Tang M, Xue M, Zang R. The prognosis of women with stage IB1-IIB node-positive cervical carcinoma after radical surgery. *World J Surg Oncol*. 2004;2:1–8.
42. Berman ML, Keys H, Creasman W, Disaia P, Bundy B, Blessing J. Survival and Patterns of Recurrence in Cervical Cancer Metastatic to Periaortic Lymph Nodes. *Gynecol Oncol*. 1984;19:8–16.
43. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, Solima E, Zanaboni F, Vecchione F, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2006;102(2):333–7.
44. Kanyilmaz G, Findik S, Benli Yilmaz B, Aktan M. The Significance of Extent of Extracapsular Extension in Patients with T1-2 and N1 Breast Cancer. *Eur J Breast Heal*. 2018;14(4):218–24.
45. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1999;73(1):106–10. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29177608%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1006/gyno.1998.5308%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00908258&id=doi:10.1006/gyno.1998.5308&atitle=Interest+of+pelvic+and+paraaoor>
46. Guidelines CP. Cervical cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for Clinical Practice Guidelines. 2017;28(September):72–83.
47. World Health Organisation (WHO). Cervical cancer. 2019; Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>
48. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs III CL, et al. Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;341(9):708–708.
49. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;340(15):1137–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202164>
50. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al.

- Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:1144–53.
51. McDuff SGR, Yashar CM. Radiation therapy in gynecologic cancer. *Gynecol Oncol A Pocketb*. 2015;289–334.
 52. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(2):348–55.
 53. Vale C, Tierney JF, Stewart LA, Brady M, Dinshaw K, Jakobsen A, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5802–12.
 54. Podczaski E, Stryker JA, Kaminski P, Ndubisi B, Larson J, Degeest K, et al. Extended-field radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1990;66(2):251–8.
 55. Marnitz S, Martus P, Köhler C, Stromberger C, Asse E, Mallmann P, et al. Role of Surgical Versus Clinical Staging in Chemoradiated FIGO Stage IIB-IVA Cervical Cancer Patients - Acute Toxicity and Treatment Quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2016;94(2):243–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.027>
 56. NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NIH Publ [Internet]. 2009;2009:0–71. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
 57. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2019;35(2):166–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.003>
 58. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):1170–6.
 59. Ghezzi F, Cromi A, Serati M, Uccella S, Formenti G, Bogani G, et al. Radiation-induced bowel complications: Laparoscopic versus open staging of gynecologic malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(3):782–91.
 60. Fine BA, Baker TR, Hempling RE, Piver MS, Michael M, Driscoll D. Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. 1995;31(4):717–23.
 61. Du XL, Tao J, Sheng XG, Lu CH, Yu H, Wang C, et al. Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: A comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):151–7.
 62. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(5):e212–20. Available from:

- [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70011-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70011-6)
63. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci.* 2010;101(6):1471–9.
 64. Kang S, Kim S-K, Chung D-C, Seo S-S, Kim J-Y, Nam B-H, et al. Diagnostic Value of 18F-FDG PET for Evaluation of Paraaortic Nodal Metastasis in Patients with Cervical Carcinoma: A Metaanalysis. *J Nucl Med.* 2010;51(3):360–7.
 65. Panici PB, Calcagno M, Plotti F, Arrivi C, Di Donato V, Montera R, et al. Aortic lymphadenectomy in cervical cancer: Anatomy, classification and technique. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1 SUPPL.):30–2.
 66. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surg Clin North Am.* 2001;81(4):841–58.
 67. Benedetti P, Basile S, Angioli R. Gynecologic Oncology Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer : The standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecol Oncol [Internet].* 2009;113(2):284–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.014>
 68. Ballester M, Chéreau E, Werkoff G, Zilberman S, Darai E, Rouzier R. Laparoscopic lumbo-aortic lymph node dissection. *J Visc Surg [Internet].* 2011;148(4):e273–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2011.07.005>
 69. Abu-Rustum NR, Barakat RR, Levine DA. Atlas of Procedures in Gynecologic Oncology. *Atlas Proced Gynecol Oncol.* 2008;
 70. Gallup DG, Jordan GH, Talledo OE. Extraperitoneal lymph node dissections with use of a midline incision in patients with female genital cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:559–64.
 71. Berman ML, Lagasse LD, Watring WG, Ballon SC, Schlesinger RE, Moore JG, et al. The operative evaluation of patients with cervical carcinoma by an extraperitoneal approach. *Obstet Gynecol [Internet].* 1977;50(6):658—664. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/927755>
 72. Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, Heller PB, Whittington RR, DiSaia PJ, et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (A Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol.* 1989;33(3):283–9.
 73. Possover M, Krause N, Plaul K, Kühne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: Experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1998;71(1):19–28.
 74. Vasilev SA, McGonigle KF. Extraperitoneal Laparoscopic Para-aortic Lymph Node Dissection. 1996;320:315–20.
 75. Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Technical Development and Results of Left Extraperitoneal Laparoscopic Paraaortic Lymphadenectomy for Cervical Cancer. 2000;92:87–92.
 76. Burnett AF, O’Meara AT, Bahador A, Roman LD, Morrow CP. Extraperitoneal

- laparoscopic lymph node staging: the University of Southern California experience. *Gynecol Oncol*. 2004;95:189–92.
77. Lowe MP, Bahador A, Muderspach LI, Burnett A, Santos L, Caffrey A, et al. Feasibility of laparoscopic extraperitoneal surgical staging for locally advanced cervical carcinoma in a gynecologic oncology fellowship training program. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;391–7.
 78. Ocelli B, Narducci F, Lanvin D, Querleu D. De novo adhesions with extraperitoneal endosurgical para-aortic lymphadenectomy versus transperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy: A randomized experimental study. 2000;529–33.
 79. Díaz-Feijoo B, Correa-Paris A, Pérez-Benavente A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Cabrera S, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Transperitoneal Versus Extraperitoneal Laparoscopic Aortic Lymphadenectomy for Surgical Staging of Endometrial and Ovarian Cancer: The STELLA Trial. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2966–74.
 80. Gil-Moreno A, Maffuz A, Diaz-Feijoo B, Puig O, Martínez-Palones J., Pérez A, et al. Modified Approach for Extraperitoneal Laparoscopic Staging for Locally Advanced Cervical Cancer. *J Esp Clin Cancer Res*. 2007;26(4):451–8.
 81. Diaz-Feijoo B, Luna-Guibourg R, Cabrera S, Manrique S, Gil-Moreno A. Laparoscopic Extraperitoneal Pelvic Lymph Node Debulking in Locally Advanced Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2019;26(2):366. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.05.008>
 82. Díaz-Feijoo B, Gil-Ibáñez B, Pérez-Benavente A, Martínez-Gómez X, Colás E, Sánchez-iglesias JL, et al. Comparison of robotic-assisted vs conventional laparoscopy for extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014;132(1):98–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.004>
 83. Gil-Moreno A, Franco-Camps S, Cabrera S, Pérez-Benavente A, Martínez-Gomez X, Garcia A, et al. Pretherapeutic Extraperitoneal Laparoscopic Staging of Bulky or Locally Advanced Cervical Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:482–9.
 84. Köhler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: Results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(4):503.e1-503.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.026>
 85. Tozzi R, Lavra F, Cassese T, Campanile RG, Pedicini V, Bignardi M, et al. Laparoscopic debulking of bulky lymph nodes in women with cervical cancer: Indication and surgical outcomes. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116(5):688–92.
 86. Mezquita G, Muruzabal JC, Perez B, Aguirre S, Villafranca E, Jurado M. Para-aortic plus pelvic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: A single institutional experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2019;236:79–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.033>
 87. Bendifallah S, de Foucher T, Ouldamer L, Bricou A, Lavoue V, Varinot J, et al.

- Comparison of pelvic and para-aortic lymphadenectomy versus para-aortic lymphadenectomy alone for locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer using a propensity score matching analysis: Results from the FRANCOGYN study group. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(12):1921–8.
88. Somashekhar SP. Does debulking of enlarged positive lymph nodes improve survival in different gynaecological cancers? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(6):870–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.010>
 89. Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2002;87(2):163–70.
 90. Cheung T-H, Lo KW-K, Yim S-F, Yau S-H, Mei-Yung M, Yeung W-K. Debulking metastatic pelvic nodes before radiotherapy in cervical cancer patients : a long-term follow-up result. *Int J Clin Oncol*. 2011;546–52.
 91. 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;88(8):1883–91.
 92. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105:304–11.
 93. Horn LC, Einkenkel J, Höckel M, Kölbl H, Kommoss F, Lax SF, et al. Pathologisch-anatomische aufarbeitung und befundung von lymphknoten bei gynäkologischen malignomen. *Pathologe*. 2005;26(4):266–72.
 94. Horn LC, Hentschel B, Galle D, Bilek K. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol*. 2008;108(1):63–7.
 95. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3026–33.
 96. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Supplement 4):iv72–83.
 97. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
 98. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13.
 99. Dabi Y, Simon V, Carcopino X, Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, et al. Therapeutic value of surgical paraaortic staging in locally advanced cervical cancer: a multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN study group. *J Transl Med* [Internet]. 2018;16(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1703-4>
 100. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al.

- Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: Oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):1855–61.
101. Díaz-Feijoo B, Torné A, Tejerizo Á, Benito V, Hernández A, Ruiz R, et al. Prognostic Value and Therapeutic Implication of Laparoscopic Extraperitoneal Paraaortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Spanish Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(8):2829–39.
 102. Prat J. Pathology of Cancers of the Female Genital Tract. *Int J Gynecol Obstet*. 2012;2(12):137–50.
 103. Ramirez PT, Jhingran A, MacApinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer. *Cancer*. 2011;117(9):1928–34.
 104. Del Pino M, Fusté P, Pahisa J, Rovirosa À, Martínez-Serrano MJ, Martínez-Román S, et al. Laparoscopic lymphadenectomy in advanced cervical cancer: Prognostic and therapeutic value. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1675–83.
 105. Tillmanns T, Lowe MP. Safety, feasibility, and costs of outpatient laparoscopic extraperitoneal aortic nodal dissection for locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;106(2):370–4.
 106. Köhler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: Results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(4):503.e1-503.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.026>
 107. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical Versus Radiographic Determination of Para-aortic Lymph Node Metastases Before Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Cancer*. 2008;112(9):1954–63.
 108. Pomel C, Martinez A, Bourgin C, Beguinot M, Benoit C, Naik R, et al. Survival effect of laparoscopic para-aortic staging in locally advanced cervical cancer: a retrospective cohort analysis. *BJOG*. 2017;124(7):1089–94.
 109. Pilleron JP, Durand JC, Hamelin JP. Prognostic value of node metastasis in cancer of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1974;119(4):458–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90201-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(74)90201-4)
 110. Uzan C, Souadka A, Gouy S, Debaere T, Duclos J, Lumbroso J, et al. Analysis of Morbidity and Clinical Implications of Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy in a Continuous Series of 98 Patients with Advanced-Stage Cervical Cancer and Negative PET–CT Imaging in the Para-Aortic Area. *Oncologist*. 2011;16(7):1021–7.
 111. Petitnicolas C, Azaïs H, Ghesquière L, Tresch-Bruneel E, Cordoba A, Narducci F, et al. Morbidity of Staging Inframesenteric Paraaortic Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Compared With Infrarenal Lymphadenectomy. *Int J Gynecol cancer*. 2017 Mar;27(3):575–80.
 112. Thamronganantasakul K, Supakalin N, Kietpeerakool C, Pattanittum P, Lumbiganon P. Extended-field radiotherapy for locally advanced cervical cancer.

- Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(10).
113. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2008;178(7):855–62.
 114. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P. Accuracy of 18-Fluoro-2-deoxy- D -glucose Positron Emission Tomography in the Pretherapeutic Detection of Occult Para-aortic Node Involvement in Patients with a Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;2302–9.
 115. Martinez A, Angeles MA, Querleu D, Ferron G, Pomel C. How should we stage and tailor treatment strategy in locally advanced cervical cancer? Imaging versus para-aortic surgical staging. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2020 Sep;30(9):1434–43.
 116. Riola-Parada C, García-Cañamaque L, Pérez-Dueñas V, Garcerant-Tafur M, Carreras-Delgado JL. PET/RM simultánea vs. PET/TC en oncología. Una revisión sistemática. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(5):306–12.
 117. Leblanc E, Katdare N, Narducci F, Bresson L, Gouy S, Morice P, et al. Should Systematic Infrarenal Para-aortic Dissection Be the Rule in the Pretherapeutic Staging of Primary or Recurrent Locally Advanced Cervix Cancer Patients With a Negative Preoperative Para-aortic PET Imaging? *Int J Gynecol Cancer [Internet]*. 2016 Jan 1;26(1):169 LP – 175. Available from: <http://ijgc.bmj.com/content/26/1/169.abstract>
 118. Frumovitz M, Ramirez PT, Macapinlac HA, Klopp AH, Nick AM, Ramondetta LM, et al. Anatomic Location of PET-Positive Aortocaval Nodes in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Implications for Surgical Staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(7):1203–7.
 119. Díaz-Feijoo B, Franco S, Torné A, Benito V, Hernández A, Lago V, et al. Implications of extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy to the left renal vein in locally advanced cervical cancer. A Spanish multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):287–93.
 120. Höckel M, Horn L, Tetsch E, Einkenkel J. Gynecologic Oncology Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2012;125(1):168–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.419>
 121. Ferreira AIS, Ferreira NCSD, Fernandes MLSD, Abecasis MMGF. Tracking Down the Lymphatic Drainage Network of Female Reproductive Organs: Depicting Pathways of Nodal Lymphatic Spread of Ovarian, Endometrial, Cervical and Vaginal Cancer. *Eur Soc Radiol*. 2014;1–14.
 122. Ouldamer L, Fichet-Djavadian S, Marret H, Barillot I, Body G. Upper margin of para-aortic lymphadenectomy in cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(8):893–900.
 123. Vandepierre A, Van Limbergen E, Leunen K, Moerman P, Amant F, Vergote I. Para-aortic lymph node metastases in locally advanced cervical cancer: Comparison between surgical staging and imaging. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2015;138(2):299–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.021>

124. Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RCM, Gebrim LH, Oliani AH. Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral recurrence. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;133(1):69–75.
125. Cibula D, Abu-rustum NR, Dusek L, Zikán M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012;124(3):496–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.037>
126. Cibula D, McCluggage WG. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019;152(1):202–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.007>
127. Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008;111(2):276–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.017>
128. Lai C, Huang K, Hong J, Lee C, Chou H, Chang T, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;89:160–7.
129. Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, Jhingran A, Munsell MF, Macapinlac HA, et al. Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Study (LiLACS): A phase III clinical trial comparing surgical to radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):3–8.
130. Withers HR, Peters LJ, Taylor JM. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jan;31(2):353–9.
131. Hacker NF, Wain G V, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 1995 Jul;5(4):250–6.
132. Orbegoso C, Murali K, Banerjee S. The current status of immunotherapy for cervical cancer. *Reports Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2018;23(6):580–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2018.05.001>
133. Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, Martinelli F, Ditto A, Sabatucci I, et al. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Feb;122:92–7.
134. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2019;17:661–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.03.006>

9 ANEXOS

9.1 Cuaderno de recogida de datos

Proyecto: **cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016/ Project: Locally advanced cervical cancer 2001-2016**
CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ Eligibility criteria

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ Eligibility criteria

Pacientes con cáncer de cérvix que sean tributarias de tratamiento primario con quimio-radioterapia/ Women with cervical cancer and planned treatment of primary definitive chemoradiation therapy :

	Sí	No
➤Estadio según la FIGO IB2, IIA2-IVA / Stage FIGO IB2, IIA2-IVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤Tipo histológico de células escamosas, adenocarcinoma, adenoescamoso o indiferenciado y otros / Women with cervical squamous cell carcinoma, adenosquamous or adenocarcinoma and others	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Criterios de exclusión/ Exclusion criteria

	Sí	No
1. Pacientes con cáncer de cervix en estadio IA, IB1 y IIA1 con NO / Women with early cervical cancer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pacientes con enfermedad metastásica extrapélvica/ Women with metastasic extrapelvic disease.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pacientes que hayan estado previamente tratadas con radioterapia o RT_QT pélvica o sometidas a cirugía retroperitoneal./ women with prior radiotherapy or RT_QT or retroperitoneal surgery	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pacientes con ganglios paraaórticos positivos, confirmados mediante radiología intervencionista/ Women with positive paraaortic nodesmetastasis confirmed by biopsy.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS/

Datos demográficos

Fecha de nacimiento/ **date**
of birth

d	d	m	m	a	a	a	a

Peso/ **Weight** Kg

IMC / BMI

Altura/ **Size** m

Tabaquismo/Smoking

No

Sí/yes

Exfumadora

Antecedentes quirúrgicos abdominales/ Previous abdominal surgery

¿Ha sido la paciente intervenida anteriormente en la zona abdominal? /
Has the patient been previously operated

No

Sí, indicar:

Laparoscopia/
laparoscopy

No

Sí, indicar:

Multicampo

Laparotomía/
laparotomy

No

Sí, indicar:

Multicampo

Antecedentes ginecoobstétricos /OBGYN hystory:

Menopausia

No

Sí

Nº hijos/nº
childbirth

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

ECOG

ECOG	Definición
ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Fallecido

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
CARÁCTERÍSTICAS DEL TUMOR / TUMOR CHARACTERISTICS

Fecha del diagnóstico / Date
of diagnosis

Explicación: fecha 1ª visita en GON si AP
de fuera o fecha de AP si biopsia en
Hospital propio

--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m a a
a a

Edad al diagnóstico / age at diagnosis date

 Años /years

Exploración Ginecológica / Physical exam

Tamaño del tumor / tumor size mm
Eje más largo / longest axis

Anatomía Patológica / Histology

Tipo histológico / histologic subtype

- Escamoso / Squamous
- Adenocarcinoma / adenocarcinoma
- Adenoescamoso / Adenosquamous
- Indiferenciado / Undifferentiated
- Otros: especificar / Other: specify

Grado histológico / histological grade G1 G2 G3

Invasión Linfovascular /
lymphovascular invasion No Sí NO disponible / not available

Parámetros analíticos / analytic parameters

SCC CA125 CEA CA19.9

Hemoglobina / hemoglobin mg/dL Linfocitos / Lymphocytes x10E9/L

HPV

No realizado / not available

Si realizado: Negativo
 Positivo: Tipo **Multicampo**

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

Resonancia Magnética / MRI

No Realizada / not performed

Realizada:

Estatus Ganglionar según RMN / Ganglionar status according MRI

No afecto / negative

Nx: no valorable

Afecto: Localización / positive:

Aorticos / Aortic

No

Si

Iliaca Común (craneal) / common iliac (craneal) Tamaño/ size _____ cm

Supramesentéricos / supramesenteric: Tamaño _____ cm

Inframesentéricos / inframesenteric: Tamaño _____ cm

Pelvicos / Pelvic

No

Si

Iliaca Común (caudal) / common iliac (Caudal) Tamaño _____ cm

Iliaca Externa / external iliac Tamaño _____ cm

Iliaca Interna / internal iliac Tamaño _____ cm

Femoral/Inguinal Tamaño _____ cm

Otros: especificar

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

Resonancia Magnética

Volumen del tumor según RMN / cm³ **3 medidas y valor autocalculado en mm³**
tumor volume according MRI

Estadio FIGO según RMN / FIGO stage according MRI

- FIGO IA1
- FIGO IA2
- FIGO IB1
- FIGO IB2
- FIGO IIA1
- FIGO IIA2
- FIGO IIB
- FIGO IIIA
- FIGO IIIB
- FIGO IVA
- FIGO IVB
- Otros: especificar

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

PET-TC / PET-CT

No Realizado

Realizado

SUV del tumor / tumor SUV

Estatus Ganglionar según PET-TC / Ganglionar status according PET-CT

No afecto

Nx: no valorable

Afecto: Localización

Aorticos

No

Si

Supramesentéricos: SUV1 SUV2

Inframesentéricos: SUV1 SUV2

Ilíaca Común (cranial): SUV1 SUV2

Pelvicos

No

Si

Ilíaca Común (caudal): SUV1 SUV2

Ilíaca Externa: SUV1 SUV2

Ilíaca Interna: SUV1 SUV2

Femoral/Inguinal: SUV1 SUV2

Otros: especificar SUV1 SUV2

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN / STAGING SURGERY

Estadificación ganglionar quirúrgica / Surgical staging:

- NO
- SI: tipo
- Linfadenectomía aórtica extraperitoneal / Aortic extraperitoneal lymphadenectomy
 - Linfadenectomía aórtica extraperitoneal + Debulking pélvico laparoscópico / aortic lymphadenectomy + laparoscopic pelvic debulking
 - Laparoscopia abortada por carcinomatosis / aborted laparoscopy
 - Linfadenectomía aórtica transperitoneal tras detección de N+ intraoperatoria (histerectomía radical abortada) / transperitoneal aortic following intraoperative N1 detection

Intervención / Surgical Procedure

Fecha de la intervención/
date of surgery

d	d	m	m	a	a				

- Tipo de laparoscopia / laparoscopy type
- Convencional / conventional
 - Robótica / robotica a assisted
- Acceso laparoscópico / laparoscopic access
- Digital
 - Directo
 - Abortado por carcinomatosis / aborted due to carcinomatosis
- Conversión / conversion
- No
 - Sí, especificar
 - Conversión abierta / Convesion to open
 - Conversión a laparoscopia convencional (viene de robótica) / conversion to conventional laparoscopy (initially robotic)
 - Conversión a trans/ conversion to transperitoneal

Ovariopexia / Ovariopexy

No Sí

Cirugía óptima / optimal surgery

Explicación: cirugía óptima cuando exéresis de todos los ganglios aórticos y no óptima cuando algún ganglio es irreseccable

Sí: Hasta vena renal / to renal vein Hasta arteria mesentérica inferior / to inferior mesenteric artery

No. Especificar motivo/ specify reason _____

Sangrado intraoperatorio / intraoperative bleeding

No Sí. Especificar la cantidad / specify _____ mL amount

Marsupialización / marsupialisation

No Sí.

Drenaje / Drain

No Sí.

Hb postoperatoria / postoperative Hb _____ mg/dL Transfusión No Sí

Tiempo quirúrgico / surgical time _____ min

Fecha de alta / discharge date

d	d	m	m	a	a				
a	a								

Tiempo de ingreso (valor autocalculado) / total recovery time _____ días

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Ganglios aórticos / Removed Aortic nodes

Ganglios aórticos totales /
 total aortic nodes

Numero de Ganglios supramesentéricos / nº of supramesenteric
 nodes

Negativos / Negative

Positivos / positive

Numero de Ganglios supramesentéricos afectados / nº of
 supramesenteric positive nodes

Tamaño =<5mm >5mm

Afectación extracapsular /
 Extracapsular involvement No Si

Numero de Ganglios inframesentéricos

Negative

Positive

Numero de Ganglios inframesentéricos afectados

Tamaño =<5mm >5mm

Afectación extracapsular No Si

Ganglios pélvicos / Pelvic nodes (solo si se ha realizado LND aortica + debulking pélvico
 y también asociado a pestaña de detección intraoperatoria y estadificación aórtica)

Numero de Ganglios pélvicos

No

Si

Numero de Ganglios pélvicos afectados

Tamaño =<5mm >5mm

Afectación extracapsular No Si

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016

CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Complicaciones intraoperatorias

¿Se han producido complicaciones intraoperatorias? No Sí

En caso afirmativo especificar el grado:

- Grado I** Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
- Grado II** Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
- Grado III** Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
- Grado III a** Intervention not under general anesthesia
- Grado III b** Intervention under general anesthesia
- Grado IV** Life-threatening complication (including CNS complications)‡ requiring IC/ICU-management
- Grado VI a** Single organ dysfunction (including dialysis)
- Grado VI b** Multi organ dysfunction
- Grado V** Death of a patient

Suffix "d" If the patients suffers from a complication at the time of discharge, the suffix "d" (for 'disability') is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Complicaciones intraoperatorias / Intraoperative complications

- Complicación de la Linfadenectomía aórtica / No Sí, especificar la causa _____
 Complication of aortic lymphadenectomy
- Complicación anestésica / anesthetic No Sí, especificar la causa _____
 complication
- Complicación de la entrada / entry No Sí, especificar la causa _____
 complication
- Complicación de sangrado / Bleeding No Sí, especificar la causa _____
- Complicación No Sí, especificar la causa _____
 mecánica/traumática/instrumental (lesión con *instrumentos quirúrgicos*) / mechanical /
 traumatical / instrumental complication

- | | | Nerviosa /
nervous
Intestinal | Vascular

Linfática / lymphatic |
|---|---|--|--|
| Sitio complicación /
complication site | <input type="checkbox"/> Pared abdominal /
Abdominal wall
<input type="checkbox"/> Urológica / urologic | <input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/> |

- Resolución de la complicación: / Inmediata / immediate
 resolution of complication
- Diferida / Deferred

- Vía resolución complicación / Laparoscopia/
surgical approach laparoscopy
- Radiología intervencionista /
interventional radiology
- Laparotomía/
laparotomy
- Otros / other

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016

CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Complicaciones precoces (menos de 30 días)

¿Se han producido complicaciones a menos de 30 días? No Sí

En caso afirmativo especificar el grado:

- Grado I** Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
- Grado II** Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
- Grado III** Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
- Grado III a** Intervention not under general anesthesia
- Grado III b** Intervention under general anesthesia
- Grado IV** Life-threatening complication (including CNS complications)‡ requiring IC/ICU-management
- Grado VI a** Single organ dysfunction (including dialysis)
- Grado VI b**
- Grado V** Death of a patient

Suffix "d" If the patients suffers from a complication at the time of discharge, the suffix "d" (for 'disability') is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Complicaciones precoces (menos de 30 días)

Complicación de la Linfadenectomía aórtica /
 complication related to aortic lymphadenectomy No Sí

Complicación de sangrado /Bleeding No Sí, especificar: _____

Complicación de infección en otra
 localización / systemic infection No Sí, especificar: _____

Complicación de infección local (a nivel
 aórtico) / local infection (aortic) No Sí, especificar: _____

Complicación de colección, linfocele, absceso y
 hematoma / lymphocele, abscess hematoma No Sí, especificar: _____

Otros: TVP, TEP, sepsis, ileo paralítico,
 ascitis quillosa, traslado a UCI , y otros, /
 Other No Sí, especificar: _____

Complicación de la linfadenectomía pélvica/
 complication related to PELVIC lymphadenectomy No Sí

Complicación de sangrado No Sí, especificar: _____

Complicación de infección en otra
 localización No Sí, especificar: _____

Complicación de infección local (a nivel
 aórtico) No Sí, especificar: _____

Complicación de colección, linfocele,
 absceso y hematoma No Sí, especificar: _____

Otros: TVP, TEP, sepsis, ileo paralítico,
 ascitis quillosa, traslado a UCI , y otros, No Sí, especificar: _____

Sitio complicación Pared abdominal Nerviosa Vascular
 Urológica Intestinal Linfática

Retraso de inicio de RT_QT /
 delay in QT RT therapy: SI NO

Resolución de la complicación: Inmediata Diferida

Vía resolución complicación Laparoscopia Radiología intervencionista
 Laparotomía Otros

¿Se ha producido reingreso? / Was the patient hospitalized

No No
 Sí Por favor indicar si se ha producido reintervención de la paciente /
 was the patient re-operated? Sí

Por favor indicar dónde se ha ingresado la paciente UCI
 / which unit was the patient admitted? Ingreso normal

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Complicaciones tardías a más de 30 días

¿Se han producido complicaciones a más de 30 días? No Sí

En caso afirmativo,

- Grado I** Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
- Grado II** Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
- Grado III** Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
- Grado III a** Intervention not under general anesthesia
- Grado III b** Intervention under general anesthesia
- Grado IV** Life-threatening complication (including CNS complications)‡ requiring IC/ICU-management
- Grado VI a** Single organ dysfunction (including dialysis)
- Grado VI b**
- Grado V** Death of a patient
- Suffix "d"** If the patients suffers from a complication at the time of discharge, the suffix "d" (for 'disability') is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Complicaciones tardías a más de 30 días

Complicación de la Linfadenectomía aórtica No Sí, especificar la causa _____

Complicación de colección, linfocele, absceso y hematoma No Sí, especificar: _____

Otros TEP, TVP, etc. No Sí, especificar: _____

Complicación de la Linfadenectomía pélvica No Sí, especificar la causa _____

Complicación de colección, linfocele, absceso y hematoma No Sí, especificar: _____

Otros TEP, TVP, etc. No Sí, especificar: _____

Resolución de la complicación: Inmediata
 Diferida

Vía resolución complicación Laparoscopia Radiología intervencionista
 Laparotomía Otros

¿Se ha producido reingreso? / Was the patient rehospitalized

No Sí
 Sí Por favor indicar si se ha producido reintervención de la paciente /
 was the patient re-operated? No

Por favor indicar dónde se ha ingresado la paciente /
 which unit was the patient admitted? UCI / ICU
 Ingreso normal

Projecto: càncer de cervix localmente avanzado 2001-2016

Radioteràpia externa.

1.TECNICA

- 3-D-CRT
- IMRT
- VMAT
- IMRT/VMAT-sib

2.VOLUM inicial (tumoral + electiu)

2.1Pelvis

2.2Pelvis + Paraaòrtics. Límit cranial L2-L3

Límit cranial L1-L2

3.Nodal boost. **Comentar nomenclatura unificada amb Gine.**

NO

SÍ Seqüencial. Localització: (igual q simultani)

Simultani .Localització. Ganglis ilíacs externs drets

G ilíacs externs esquerres

Ganglis ilíacs interns drets

Ganglis ilíacs interns esquerres

Ganglis interilíac/obturador D

Ganglis interilíac/obturador E

Ganglis ilíacs comuns D

Ganglis ilíacs comuns E

Pre-sacres

Parametrial

Paraaòrtics supravesicals

Paraaòrtics infravesicals

• 4 DOSI del VOLUM INICIAL

- Dosi
- N° de fraccions

• 5 TEMPS de radioteràpia externa

- Data inici / fi
- Dies

17

Projecto: càncer de cèrvix localment avançat 2001-2016

Radioteràpia externa. NODAL BOOST

Podem determinar la dosi /número de fraccions/temps total de tractament en el gangli o regió ganglionar afectada i tractada amb nodal boost ja sigui seqüencial o simultani (SIB)?

NO

SI

Ganglis ilíacs externs drets.

Dosi 98% (D98) o dosi sense la contribució de la braquiteràpia (rebuda)

EQD2 en Gy

BED en Gy

Fraccionament: 1.8 Gy/ 2Gy/ 2.1 Gy / 2.2 Gy/ 2.4 Gy

número de fraccions

Temps total de tractament en dies. Dates d' inici-data fi

G ilíacs externs esquerres

Ganglis ilíacs interns dret

Ganglis ilíacs interns esquerres

Ganglis interilíac/obturador D

Ganglis interilíac/obturador E

Ganglis ilíacs comuns D

Ganglis ilíacs comuns E

Pre-sacres

Parametrial

Paraaòrtics supramesentèrics

Paraaòrtics inframesentèrics

Projecto: càncer de cervix localmente avanzado 2001-2016**Quimioteràpia**

S' ha administrat quimioteràpia?

NO

SI

NO SI Concomitant amb Radioteràpia:

Nº de cicles

≥5 cicles

< 5 cicles

Perquè s' han administrat < de 5 cicles?:

Toxicitat

Logística dels serveis

Inici urgent per criteris clínics

NO SI Adjuvant després de la radio-quimioteràpia

NO

SI

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
Braquiteràpia

LDR: Dosi

Data inici / Data fi

PDR: Dosi

Data inici / Data fi

HDR: Dosi total

Nº de fraccions: 2, 3, 4

Data inici / data fi

•**DATA FI TRACTAMENT (EL QUE SIGUI):**

•**TEMPS TOTAL DE TRACTAMENT: DIES** __

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
COMPLICACIONES QT-RT AGUDAS

TOXICITAT AGUDA (ELS primers 90 dies després de l' inici del tractament).

- Intestinal:
 - Grau: 1, 2, 3, 4
- Rectal:
 - Grau 1, 2, 3 4
- Urinaria:
 - Grau 1, 2, 3, 4
- Hematològica
 - Grau 1, 2, 3, 4
-

Projecto: càncer de cèrvix localment avançat 2001-2016

COMPLICACIONES QT-RT TARDIAS

TOXICITAT TARDANA

- Intestinal:
 - Grau: 1, 2, 3, 4
- Rectal:
 - Grau 1, 2, 3 4
- Urinaria:
 - Grau 1, 2, 3, 4
- Hematològica
 - Grau 1, 2, 3, 4
-

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
VALORACIÓN DE RESPUESTA / Response evaluation

Respuesta clínica / clinical response

Fecha de valoración

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m a a a a

Respuesta completa? / complete response

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Si: tiempo de respuesta / Yes: time to complete response

<input type="checkbox"/> No: | <input type="checkbox"/> 3 meses/ 3 months

<input type="checkbox"/> 6 meses/ 6 months |
|---|--|
- Persistencia local / local persistence
- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Persistencia regional / Regional persistence | <input type="checkbox"/> Persistencia ganglionar pélvica / pelvic node persistence |
| | <input type="checkbox"/> Persistencia ganglionar aórtica / aortic node persistence |
- Progresión a distancia: especificar tipo / Progressive disease (type) _____

Marcadores tumorales a fecha de valoración de respuesta / tumoral markers

SCC CA125 CEA CA19.9 **No realizado**

Linfocitos / Lymphocytes x10E9/L

Respuesta RMN / MRI response

- No realizada / not performed
- Realizada:

Respuesta completa? / Complete response?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Si: tiempo de respuesta

<input type="checkbox"/> No: | <input type="checkbox"/> 3 meses

<input type="checkbox"/> 6 meses |
|--|--|
- Persistencia local **Tamaño** **cm**
- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Persistencia regional | <input type="checkbox"/> Persistencia ganglionar pélvica | Tamaño <input style="width: 40px;" type="text"/> cm |
| | <input type="checkbox"/> Persistencia ganglionar aórtica | Tamaño <input style="width: 40px;" type="text"/> cm |
- Progresión: especificar tipo _____

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
VALORACIÓN DE RESPUESTA

Respuesta PET-TC / Metabolic response

- No realizado
 Si realizado:

Respuesta completa?

- Si: tiempo de respuesta 3 meses
 6 meses
- No:
- Persistencia local SUV
- Persistencia regional Persistencia ganglionar pélvica SUV
 Persistencia ganglionar aortica SUV
- Progresión: especificar tipo

Tratamiento quirúrgico de la persistencia: / surgical management

- No: Causa Edad / Age Comorbilidad / Comorbidities Otros: especificar
- Si:

- Tipo de tratamiento Histerectomía radical tipo A
- Histerectomía radical /radical hysterectomy: Histerectomía radical tipo B
 Histerectomía radical tipo C
- Linfadenectomía / lymphadenectomy Exenteración pélvica/ pelvic exeneteration

Anatomía Patológica: Tumor residual / Histology: residual tumor

- Si
 No

Remisión completa tras rescate quirúrgico? / complete response after surgery?

- Si
 No

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
VALORACIÓN DE RESPUESTA

Histerectomía tras quimiorradioterapia / Hysterectomy following chemoradiation

No

Si:

Anatomía Patológica: Tumor residual / Histology: residual tumor

Si

No

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
SEGUIMIENTO Y RECIDIVA / Surveillance and Recurrence

Recidiva: / Recurrence

- No
 Si

Marcadores tumorales a fecha de recidiva/ tumoral markers at recurrence time

- No realizados
 Realizado:

SCC CA125 CEA CA19.9

1ª recidiva /1st recurrence

Fecha de la recidiva:

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Tipo:

d d m m a a a a

- Recidiva local / Local recurrence
 Recidiva regional / regional recurrence
 Recidiva ganglionar pélvica / pelvic node recurrence
 Recidiva ganglionar aortica / aortic node recurrence
 Recidiva a distancia / Distant disease
 Múltiple

2ª recidiva:

Fecha de la recidiva:

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Tipo:

d d m m a a a a

- Recidiva local
 Recidiva regional
 Recidiva ganglionar pélvica
 Recidiva ganglionar aortica
 Recidiva a distancia
 Múltiple

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
SEGUIMIENTO Y RECIDIVA

3ª recidiva /3rd recurrence:

Fecha de la recidiva:

d	d	m	m	a	a	a	a

Tipo:

- Recidiva local
- Recidiva regional
 - Recidiva ganglionar pélvica
 - Recidiva ganglionar aortica
- Recidiva a distancia
- Múltiple

Tratamiento de la recidiva / recurrence management:

- Quirúrgico / Surgical
- Radioterapia / Radiotherapy
- Cirugía + radioterapia / Surgery + Radiotherapy
- Cirugía + radioterapia + quimioterapia / Surgery + radiotherapy + chemotherapy
- Radioterapia y Quimioterapia / Radiotherapy + Chemotherapy
- Quimioterapia / Chemotherapy
- Otros: especificar _____

Proyecto: cáncer de cérvix localmente avanzado 2001-2016
ESTATUS

Fecha del último seguimiento:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m a a a a

Estatus a fecha del último seguimiento:

Viva / alive

Viva con enfermedad / alive with disease

Viva sin enfermedad / alive without disease

Muerta / Dead

Muerta por enfermedad / Dead due to disease

Sistémica /systemic

Local

Regional:

Pelvica

Aórtica

Muerta por complicaciones de tratamiento Dead due to treatment complications

Muerta por otra causa /Dead due to other causes

Causa del exitus

9.2 Estadificación TNM de cáncer de cérvix



Definitions

Primary Tumor (T)

TNM Category	FIGO Stage	Description
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
Tis*		Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	I	Cervical carcinoma confined to uterus (extension to corpus should be disregarded)
T1a**	IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less. Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification
T1a1	IA1	Measured stromal invasion 3.0 mm or less in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread
T1a2	IA2	Measured stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread 7.0 mm or less
T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2
T1b1	IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T1b2	IB2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2	II	Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
T2a	IIA	Tumor without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T2a2	IIA2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2b	IIB	Tumor with parametrial invasion
T3	III	Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina, and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T3a	IIIA	Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall
T3b	IIIB	Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T4	IVA	Tumor invades mucosa of bladder or rectum, and/or extends beyond true pelvis (bulbus edema is not sufficient to classify a tumor as T4)

Regional Lymph Nodes (N)

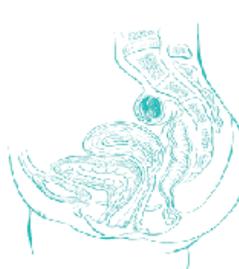
TNM Category	FIGO Stage	Description
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1	IIIB	Regional lymph node metastasis

Distant Metastasis (M)

TNM Category	FIGO Stage	Description
M0		No distant metastasis
M1	IVB	Distant metastasis (including peritoneal spread, involvement of supraclavicular, mediastinal, or paraaortic lymph nodes, lung, liver, or bone)

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS (FIGO 2008)

Stage	T	N	M
Stage 0*	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IA1	T1a1	N0	M0
Stage IA2	T1a2	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IB1	T1b1	N0	M0
Stage IB2	T1b2	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIA1	T2a1	N0	M0
Stage IIA2	T2a2	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
Stage IIIB	T3b	Any N	M0
	T1-3	N1	M0
Stage IVB	T4	Any N	M1
Stage IVC	Any T	Any N	M1



Notes
 * FIGO no longer includes Stage 0 (Tis).
 ** All macroscopically visible lesions—even with superficial invasion—are FIGO IA.



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



9.3 Informe del comité ético



Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

ID-RTF089

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

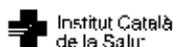
CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 234 el pasado 24 de julio de 2015 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)159/2015 presentado con fecha 01/05/2015, titulado "*Evaluación de la supervivencia de las pacientes sometidas a linfadenectomía paraaortica laparoscópica extraperitoneal en cáncer de cérvix localmente avanzado.*" que tiene como investigador principal a la Dra. Berta Díaz Feijoo del Servicio de Obstetricia y Ginecología de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
- Se cumple con lo establecido en la LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con



Institut Català
de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona



los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- La hoja de información al paciente y el documento de consentimiento informado, son adecuados tanto el texto de la hoja de información al paciente, como el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.

Que este Comité decidió emitir Dictamen Favorable en la reunión celebrada el día 24 de 02 de 2017 (acta nº 283)

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Fuentelsaz Gallego, Carme. Enfermera
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.



En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 20 de abril de 2017

Sra. Mireia Navarro
Secretaria CEIm

9.4 Consentimiento informado

1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Investigador responsable que informa al participante:

Dr.

Centro:

Servicio / Unidad:

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Evaluación de la supervivencia de las pacientes sometidas a linfadenectomía paraaortica laparoscópica extraperitoneal en cáncer de cérvix localmente avanzado.

A. Finalidad del estudio:

El tratamiento para el cáncer de cérvix localmente avanzado consiste en terapia combinada con quimioterapia y radioterapia. Además, en algunos centros como el nuestro se realiza la linfadenectomía para aórtica, que consiste en la extirpación de ganglios linfáticos de la región para aortica mediante una cirugía mínimamente invasiva.

El estudio de estos ganglios linfáticos nos es de utilidad a los profesionales sanitarios y supondría un beneficio para la paciente sometida a este procedimiento por varias razones que expondremos a continuación.

- Estadificar la enfermedad.
- Acotar el campo de irradiación posterior para el tratamiento del cáncer según la afectación ganglionar.
- Citoreducción: reducción de la masa tumoral

El objetivo de nuestro estudio es la valoración de la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tributarias a tratamiento quimio-radioterápico sometidas a una estadificación quirúrgica mediante linfadenectomía para-aortica en función de la afectación ganglionar y el tamaño de las metástasis en dicho territorio.

El estudio se realizará mediante revisión de historias clínicas, recogiendo información de las características clínicas, estadio clínico, vía de abordaje quirúrgica, técnica quirúrgica, resultado de anatomía patológica, tratamiento quimio-radioterápico realizado posteriormente y seguimiento clínico de la paciente.

B. Beneficios esperados para el participante

No existe beneficio directo para las pacientes participantes, pero sí nos dará información útil para pacientes similares en un futuro sobre el posible beneficio terapéutico de la linfadenectomía para aortica.

C. Riesgos e inconvenientes

Si usted acepta participar en el estudio, el tipo de operación que se le realizará no variará en absoluto a la prevista según el protocolo para su patología.

D. Derechos del participante.

D.1. La participación en el estudio es voluntaria y en cualquier momento puede decidir retirarse del mismo y revocar el consentimiento.

D.2. La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado, no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que usted recibe o recibirá.

D.3. Usted tiene la posibilidad de contactar con el investigador responsable para cualquier duda o problema referido al estudio.

D.4. El participante tiene toda la garantía de confidencialidad. Además, la información obtenida en el estudio no quedará vinculada a sus datos personales.

1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Título del estudio: Evaluación de la supervivencia de las pacientes sometidas a linfadenectomía paraaortica laparoscópica extraperitoneal en cáncer de cérvix localmente avanzado y tipo bulky.	
Yo (nombre y apellidos) _____	
He leído la hoja de información que se me ha entregado.	
He podido hacer preguntas sobre el estudio.	
He hablado con (nombre del investigador) _____	
Comprendo que mi participación es voluntaria.	
Comprendo que puedo retirarme del estudio:	
1 Cuando quiera	
2 Sin tener que dar explicaciones	
3 Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos	
Punto 1: <input type="checkbox"/> DOY <input type="checkbox"/> NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que pueda realizarse el estudio.	
Fecha y firma del participante	Fecha y firma del investigador

9.5 Laparoscopic Extraperitoneal Pelvic Lymph Node Debulking in Locally Advanced Cervical Cancer. Abstract.

Abstract: Laparoscopic Extraperitoneal Pelvic Lymph Node Debulking in Locally Advanced Cervical Cancer

Journal of Minimally Invasive Gynecology 2019

[Berta Diaz-Feijoo](#)¹, [Rocio Luna-Guibourg](#)⁴, [Silvia Cabrera](#)⁴, [Susana Manrique](#)⁴, [Antonio Gil-Moreno](#)⁴

DOI: [10.1016/j.jmig.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.05.008)

Study objective: To show the feasibility of the laparoscopic extraperitoneal approach for pelvic metastatic lymph node debulking in locally advanced cervical cancer.

Design: A surgical video article (Canadian Task Force classification III).

Setting: A university hospital.

Patient: A 52-year-old patient presented with stage IIA2 cervical adenocarcinoma according to Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique classification. During the physical examination, a 45-mm tumor was discovered. Positron emission tomographic imaging was positive for hypermetabolic enlarged lymph nodes in the left external iliac region of 1.4-cm size and an standardized uptake value of 21 and in the right obturator region of 1.3-cm size and an standardized uptake value of 7.1; no aortic nodes were found using the imaging procedures. Before chemoradiation therapy, she underwent extraperitoneal aortic lymph node dissection for surgical staging at Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. Pelvic lymph node debulking was proposed to confirm positivity and, if so, to adjust the radiotherapy field and reduce lymph node radioresistance [1,2].

Interventions: After a complete extraperitoneal aortic infrarenal lymph node dissection as described by Querleu et al [3], the presacral space is created to expose the iliac vessels. The enlarged lymph nodes are identified and dissected using blunt dissection, monopolar energy, and a vessel sealing device.

Measurements and main results: There were no intraoperative or postoperative complications. The anatomopathologic study confirmed positivity for adenocarcinoma metastasis in 3 pelvic nodes and 2 of 29 aortic nodes.

Conclusion: Laparoscopic debulking of enlarged pelvic lymph nodes via the extraperitoneal approach is a feasible procedure. It can be performed as an extension of extraperitoneal aortic lymphadenectomy in selected patients with locally advanced cervical cancer.

Keywords: Advanced cervical cancer; Laparoscopic lymphadenectomy; Metastatic lymph nodes.

9.6 Prognostic Value and Therapeutic Implication of Laparoscopic Extraperitoneal Paraaortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Spanish Multicenter Study. Abstract.

Abstract: Prognostic Value and Therapeutic Implication of Laparoscopic Extraperitoneal Paraaortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Spanish Multicenter Study

Annals of Surgical Oncology 2020

[Berta Díaz-Felipo](#)⁴, [Aureli Torné](#)⁴, [Álvaro Tejerizo](#)⁴, [Virginia Benito](#)⁴, [Alicia Hernández](#)⁴, [Rubén Ruiz](#)⁴, [Santiago Domingo](#)⁴, [Rocío Luna-Guibourq](#)⁴, [Antonio Ulluca](#)⁴, [Pluvio Coronado](#)³, [Juan Gilabert-Estelles](#)², [Vicente Bebia](#)², [Blanca Gil-Ibáñez](#)⁴, [Antonio Gil-Moreno](#)^{3,4}, [SEGO Spain-GOG Group](#)

- DOI: [10.1245/s10434-020-08329-5](https://doi.org/10.1245/s10434-020-08329-5)

- **Purpose:** To assess the impact of laparoscopic extraperitoneal paraaortic staging in therapeutic planning and prognosis of patients with locally advanced cervical cancer (LACC) as compared with imaging staging.
- **Methods:** Retrospective multicenter study of stage IB2 and IIA2 to IVA (FIGO 2009) LACC patients who were candidates for primary chemoradiotherapy. The study (surgical) group included 634 patients undergoing laparoscopic/robotic extraperitoneal paraaortic staging treated with extended-field radiotherapy (EFRT) if lymph node involvement was confirmed. The control (imaging) group included 288 patients treated with EFRT when lymph node involvement was suspected on positron emission tomography-computed tomography scans and/or magnetic resonance imaging.
- **Results:** In the study group, a median of 13 (range 9-17) lymph nodes were removed, with a rate of positive paraaortic nodes of 18%, with metastatic size ≤ 5 mm in 20.4% of cases. Paraaortic EFRT was administered to 18% of patients in the study group and in 58% of controls. In 34% of patients from the surgical group, EFRT was modified according to surgical findings with respect to imaging staging. The median follow-up in the study and control groups was 3.7 and 4.8 years, respectively. In both groups, the overall survival and cancer-specific disease-free survival were similar. The time interval between diagnosis and starting EFRT was 18 days longer in the study group, without differences in overall survival as compared with controls (hazard ratio 1.00, 95% confidence interval 0.998-1.005; $p = 0.307$).
- **Conclusions:** Laparoscopic extraperitoneal paraaortic staging in LACC patients is safe and modified therapeutic planning, allowing better selection of candidates for EFRT.

9.7 Implications of extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy to the left renal vein in locally advanced cervical cancer. A Spanish multicenter study. Abstract.

Abstract: Implications of extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy to the left renal vein in locally advanced cervical cancer. A Spanish multicenter study

Gynecologic Oncology 2020

[Berta Díaz-Felipo](#)¹, [Silvia Franco](#)¹, [Aureli Torné](#)¹, [Virginia Benito](#)¹, [Alicia Hernández](#)¹, [Víctor Lago](#)¹, [Ramón Rovira](#)¹, [Ursula Acosta](#)¹, [Nuria Agustí](#)¹, [Antonio Gil-Moreno](#)², [SEGO Spain-GOG Group](#)

- DOI: [10.1016/j.ygyno.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.004)

- **Objective:** Paraaortic lymph node involvement is an important prognostic factor in locally advanced cervical cancer (LACC), but the anatomic limit of aortic lymphadenectomy is controversial. We assessed the impact of extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy up to the left renal vein in patients with LACC undergoing pretherapeutic staging.
- **Methods:** A retrospective, multicenter study of patients with LACC stages FIGO 2009 IB2 and IIA2-IVA treated in 10 Spanish reference hospitals in gynecological oncology between 2000 and 2016. Sites of metastatic paraaortic lymph nodes above or below the inferior mesenteric artery were evaluated. Procedural-related intraoperative and early and late complications were assessed.
- **Results:** We included 634 patients undergoing paraaortic lymphadenectomy, in 616 (97.2%) of which the left renal vein was the upper limit of dissection (laparoscopy 592, robotic-assisted 24). The median surgical time was 150 min (interquartile range (IQR) 120-180), blood loss was 50 mL (range 20-80), and the length of stay was 2 days (range 2-3). Metastatic paraaortic involvement was found in 114 patients (18.5%), with infrarenal metastases in 73 (64%) of them. There were 11 patients (9.6%) with infrarenal metastases only, whereas in the remaining 62 (54.4%) patients concomitant infrarenal and inframesenteric metastases were observed. Intraoperative, early, and late postoperative complications occurred in 3.6%, 7.0%, and 4.5% of patients, respectively.
- **Conclusions:** In this study of patients with LACC undergoing surgical staging, paraaortic lymphadenectomy up to the left renal vein detected skip or isolated infrarenal metastasis in 9.6% of patients, with an acceptable surgical morbidity.
- **Keywords:** Inferior mesenteric artery; Laparoscopic extraperitoneal paraaortic staging; Left renal vein; Locally advanced cervical cancer; Postoperative complications.

