

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECCIÓN DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

*UTILIDAD DE LA LINFADENECTOMÍA PARAAÓRTICA EN EL
ESTADIAJE DEL CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE
AVANZADO. ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO*

Autores:

Alba Reyes Afonso
Cristian Jiménez Jerez

Tutor:

Luis Fernando Otón Sánchez

Co-tutores:

Laura Blanco Sánchez
José Luis Trujillo Carrillo

Hospital Universitario de Canarias (HUC)

CURSO ACADÉMICO 2022-2023
CONVOCATORIA JUNIO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

Agradecimientos

A nuestro profesor de bioestadística Enrique González Dávila, por su inestimable ayuda y paciencia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

ÍNDICE

PÁGINAS

RESUMEN/ABSTRACT

IV/V

ABREVIATURAS

VI

1. INTRODUCCIÓN

1-13

1.1. Historia natural

1-3

1.1.1. Descripción

1-2

1.1.2. Malignización por serotipos

2

1.1.3. Vías de diseminación del CC

2-3

1.2. Subtipos histológicos

4

1.3. Factores de riesgo

4-5

1.4. Cribado

5-6

1.5. Diagnóstico

6-10

1.5.1. Exploración física

6-7

1.5.2. Biopsia cervical

7

1.5.3. Estudio de extensión

8-10

1.5.3.1. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

8

1.5.3.2. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y TC

8

1.5.4. Linfadenectomía paraaórtica (LPA)

9-10

1.5.4.1. Fundamentos

9

1.5.4.3. Extensión

9

1.5.4.3. Vías de abordaje y morbilidades

10

1.6. Estadiaje

10-11

1.7. Líneas generales de tratamiento

11-12

1.7.1 Manejo en estadios precoces

12

1.7.2 Manejo en estadios avanzados

12

1.8. Pronóstico

13

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

13-14

2.1. Hipótesis del trabajo

13

2.2. Objetivos generales y específicos

14

3. MATERIAL Y MÉTODOS

14-17

3.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

14-15

3.2. Diseño del estudio

15

II | P á g

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/05/2023 13:20:11

CRISTIAN JIMENEZ JEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:24:47

Luis Fernando Otón Sánchez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:29:21

3.3. Recogida de datos	15-16
3.4. Selección de los pacientes	16-17
3.4.1. Criterios de inclusión de pacientes	16
3.4.2. Motivos de exclusión de pacientes	17
3.5. Análisis estadístico de los datos	17
4. RESULTADOS	17-29
4.1. Prevalencia de infección por HPV	18-19
4.2. Extensión al diagnóstico	19-21
4.2.1. Afectación parametrial	19-20
4.2.2. Afectación vaginal	20
4.2.3. Afectación cuerpo uterino	21
4.2.4. Afectación urinaria	21
4.2.5. Afectación rectal	21
4.2.6. Afectación de la pared pélvica	21
4.2.7. Afectación ganglionar en pruebas de imagen	21
4.3. Estadaje por FIGO	22
4.4. Linfadenectomía paraaórtica: extensión y resultados	22-23
4.5. Volúmenes de radiación	24
4.6. Complicaciones	24-26
4.7. Recidivas	27-28
4.8. Estatus	28-29
5. DISCUSIÓN	29-33
5.1. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen	29-31
5.2. Estructuras adyacentes	31
5.3. Utilidad de la LPA	31-32
5.4. Complicaciones de la LPA	32-33
5.5. Estatus oncológico	33
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	33-34
7. CONCLUSIONES	34
8. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE ESTE TFG?	35
9. REFERENCIAS	35-42
8.1. Bibliografía	35-41
8.2. Anexos	41-42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

RESUMEN

Introducción: la linfadenectomía paraaórtica (LPA) continúa siendo el *gold standard* en la detección de la afectación ganglionar paraaórtica. Sin embargo, no está exenta de iatrogenia, y en la actual era de las técnicas ultraconformadas de radioterapia podría devenir en una intervención relegada a casos seleccionados.

Objetivos: determinar la necesidad de la LPA en el estudio de extensión del cáncer de cérvix (CC) localmente avanzado, comparando la sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen frente a la LPA, analizar las complicaciones asociadas a la LPA y la evolución oncológica de las pacientes.

Material y métodos: se realizó un estudio observacional retrospectivo de una serie de 77 pacientes diagnosticadas de CC localmente avanzado y sometidas a LPA entre los años 2014 y 2021 en el CHUC.

Resultados: se obtuvieron como parámetros de efectividad diagnóstica para las pruebas de imagen una sensibilidad = 50%, especificidad = 100%, VPP = 100% y VPN = 89,7%. En cuanto a las morbilidades, estas se dieron lugar en un 22,1% de la muestra. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la supervivencia es del 71,4%.

Conclusiones: este estudio no ha conseguido demostrar que las pruebas de imagen puedan sustituir a la biopsia por LPA en el estadiaje del cáncer de cérvix. Se ha encontrado significación estadística en la presencia de ganglios pélvicos e invasión parametrial en pruebas de imagen con ganglios paraaórticos positivos tras LPA y el desarrollo de recidivas, motivando en estas pacientes la indicación de radioterapia extendida a campos paraaórticos, obviando el procedimiento de LPA y la morbilidad asociada.

Palabras clave: cáncer de cérvix localmente avanzado; linfadenectomía paraaórtica; morbilidad; sensibilidad; especificidad.

ABSTRACT

Introduction: histopathologic evaluation of para-aortic lymph nodes (PALN), via surgical lymphadenectomy, remains to be the gold standard when it comes to PALN detection. Nevertheless, this surgical performance still produces iatrogenic morbidity and in the current era of highly conformal radiotherapy techniques, it could become an intervention reserved to certain cases.

Objectives: assess the need of para-aortic lymphadenectomy (PAL) for staging in locally advanced cervical cancer, to compare imaging studies's sensitivity and specificity against the results of PAL, analyze morbidity associated with PAL and the oncological development of patients.

Material and methods: a retrospective observational study of a series of 77 patients diagnosed with locally advanced cervical cancer that went through PAL between the years 2014 and 2021 in CHUC was performed.

Results: diagnostic effectiveness parameters for imaging tests were obtained as sensitivity = 50%, specificity = 100%, PPV = 100% and NPV = 89.7%. As for morbidities, these occurred in 22.1% of the sample. With a median follow-up of 36 months, survival is at 71.4%.

Conclusions: this study has failed to demonstrate that imaging studies can replace PAL biopsy in the staging of cervical cancer. Statistical significance has been found in the presence of pelvic nodes and parametrial invasion in imaging studies with positive PALN after PAL and the development of recurrences, motivating the indication of extended radiotherapy to para-aortic fields in these patients, without the need of PAL and the associated morbidity.

Keywords: locally advanced cervical cancer; para-aortic lymphadenectomy; morbidity; sensitivity; specificity.

ABREVIATURAS

CC: cáncer de cérvix.
LPA: Linfadenectomía paraaórtica.
HPV: Human papillomavirus.
REDECAN: Red Española de Registros del Cáncer.
ETS: enfermedad de transmisión sexual.
UEC: unión escamocilíndrica o unión escamocolumnar.
FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
AJCC: American Joint Committee on Cancer.
HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
CIN: neoplasia cervical intraepitelial.
AEPCC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
ESGO: European Society of Gynaecological Oncology
ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology
TNM: Tumor, Node, Metastasis.
RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
TAC o TC: Tomografía Axial Computarizada.
PET: Tomografía por Emisión de Positrones.
[18F]-FDG: [18F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa.
SUV: Standardized Uptake Value o unidades estandarizadas de valor.
RT-QT: radioquimioterapia.
IMRT: radioterapia de intensidad modulada.
MII: miembro inferior izquierdo.
CHUC: Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.
CHUNSC: Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.
IC: Intervalo de confianza.
SD: Desviación estándar.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

1. Introducción

El cáncer de cérvix (CC) es la 4ª neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con un estimado de 604.127 nuevos casos diagnosticados en 2020 (1). Esta incidencia resulta mayor en países en vías de desarrollo, donde se concentra el 85% de casos totales: fundamentalmente en América latina, África oriental y subsahariana y el Sudeste asiático (2). Además, es también en los países de ingresos medios-bajos donde se registra la máxima letalidad, con cifras que permanecen aún cercanas al 50%, constituyendo un problema de salud pública de primer nivel.

Por su parte, España pertenece al segmento de baja incidencia europeo, y en ella se dieron 6,7 casos por cada 100.000 mujeres/año, con un total de 1.972 casos según las estimaciones de REDECAN de 2020 (3). Dentro de la misma, existen fuertes diferencias territoriales, siendo meritorio destacar la Comunidad Autónoma de Canarias, con cifras que sobrepasan la media nacional: 8,5 casos por cada 100.000 mujeres/año y un total de 123 casos en el último informe realizado por el Registro Poblacional de Cáncer de Canarias (4).

Actualmente se erige como la segunda causa de muerte por cáncer en el grupo etario 20-39 años, es considerada una enfermedad propia de mujeres sexualmente activas y la infección por el virus del papiloma (HPV) constituye una causa necesaria en su patogénesis (5).

1.1. Historia natural

1.1.1. Descripción

De forma natural, el cuello uterino se diferencia en una porción vaginal externa o *ectocérvix* y un conducto endovaginal o *endocérvix* que se encuentran revestidos por un epitelio escamoso poliestratificado no queratinizado y por un epitelio cilíndrico monoestratificado secretor de moco, respectivamente. La unión escamocolumnar (UEC) es el lugar en el que limitan ambos epitelios.

En lo respecta al HPV, este es un pequeño virus de ADN de doble cadena cuya infección a humanos es bastante común. El contacto con el virus suele producirse tras la iniciación sexual, sin embargo, la mayoría de las infecciones no causan síntomas ni progresan y desaparecen entre los siguientes doce o veinticuatro meses (6); de lo que se deduce que sólo una mínima porción de dichas infecciones son las que se mantienen o acaban progresando a una lesión precancerosa, la cual puede degenerar en cáncer cervical. La porción epitelial más proclive a sufrir la

degeneración celular y comenzar el proceso canceroso por los serotipos de alto riesgo es la *zona de transformación*¹ donde activan la proliferación de la capa de células basales además de diferentes vías necesarias para la transformación del epitelio.

1.1.2. Malignización por serotipos

En sus investigaciones, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, un organismo dependiente de la OMS, ha categorizado como de alto riesgo u oncogénicos a los serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 a los que asocia con cánceres cervical, anal, vaginal, vulvar, peneano y orofaríngeo y sus lesiones precursoras asociadas, de los que los serotipos 16 y 18 son responsables del 70-75% de los casos (7). Mientras que los serotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85 y 89 son de bajo riesgo y se asocian a verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente (8). Por su parte, los serotipos 26, 53, 73 y 82 están en discusión y se consideran de probable alto riesgo oncogénico (6, 8).

1.1.3. Vías de diseminación del CC

El CC se extenderá fundamentalmente por extensión local directa y por diseminación linfática. Así, infiltrará por contigüidad aquellas estructuras que ofrezcan menor resistencia una vez sobrepasada la UEC, como parametrios, vagina y cuerpo uterino. También podrá afectar a recto y ligamentos uterosacros de forma posterior; y excepcionalmente podrá invadir la vejiga y otros enclaves anatómicos (9).

Paralelamente y siguiendo el drenaje habitual del cérvix, el tumor se expandirá de manera reglada por las diferentes estaciones ganglionares (ver **Figura 1**), comenzando a nivel pélvico y continuando a nivel paraaórtico siguiendo tres vías fundamentales: la de la íliaca externa (a través de las cadenas pélvicas laterales), la de la región hipogástrica hasta la íliaca interna y la tercera vía, por la región presacra a lo largo del ligamento uterosacro. Estas tres vías drenan hacia la región íliaca común y desde allí hacia la retroperitoneal paraaórtica, que incluye, de medial a lateral, los paraaórticos izquierdos, los ganglios interaortocava y la cadena cava; propagándose en última instancia hasta los ganglios supraclaviculares, siguiendo la ruta de la cisterna de Pecquet y el conducto torácico, que desemboca en el ángulo yugulosubclavio

¹ La zona de transformación es aquella comprendida desde la UEC original hasta la UEC fisiológica o funcional (durante la adolescencia se evierte la UEC hacia el exocérnix y se producen cambios metaplásicos reparativos y fisiológicos, conformando la UEC fisiológica o funcional). Durante el coito, dicha zona queda expuesta a la infección por HPV.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

izquierdo e incorpora al final de su recorrido a dichos ganglios (10). En ocasiones, puede existir afectación paraaórtica sin identificarse previamente adenopatías a nivel ilíaco común, como consecuencia de la embolización tumoral directa a través de las cadenas ganglionares posteriores (9).

En relación a esto, el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos oscila entre el 15-38%; aumentando el porcentaje conforme incrementa el estadio. En un metaanálisis, Smits et al demostró que la afectación de este territorio ganglionar se presenta en un 11% en estadios Ib2, en un 13% en estadios IIA, en un 16% en estadios IIB, en un 29% en estadios III y en un 36% en estadios IV (35).

Finalmente, la diseminación por vía hematogena es excepcional (5% de los casos) y generalmente ocurre a través de los plexos venosos. Son más frecuentes en tumores pobremente diferenciados y en subtipos agresivos, coincidiendo con aquellas pacientes que presentan un estadio más avanzado. Las metástasis más habituales se dan a nivel de pulmón (5-35%), hueso (16%) e hígado (3%). De forma inusual se han descrito metástasis cerebrales (0'57%), en piel o cicatriz quirúrgica (0,1-2%), mama, músculos (psoas, paraespinales) e intestino delgado (11,12,13)

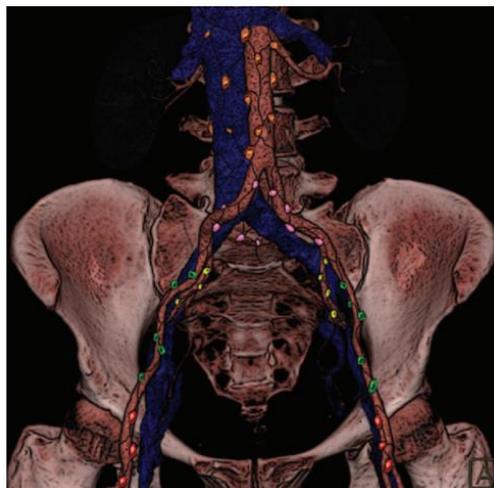


Figura 1. Localización de cadenas ganglionares de drenaje en el cáncer de cérvix. Se diferencian los ganglios paraaórticos (naranja), ilíacos comunes (morado), ilíacos internos (amarillo), ilíacos externos (verde) e inguinales (rojo). Imagen obtenida de: Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. Radiographics. 2015; 35 (3); 916-945

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/05/2023 13:20:11

CRISTIAN JIMENEZ JEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:24:47

Luis Fernando Otón Sánchez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:29:21

1.2. Subtipos histológicos

En relación a la histología, el carcinoma escamoso representa el tipo histológico más frecuente (80%), seguido del adenocarcinoma (18-25%, variable según las series), el carcinoma adenoescamoso (2'4%, considerado de comportamiento agresivo) y el neuroendocrino (muy poco frecuente y con tendencia a metastatizar por vía hematógica). Sin embargo, en los últimos años ha existido una tendencia ascendente del subtipo glandular/adenocarcinoma y un descenso del epidermoide/escamoso, lo cual podría explicarse por la mayor dificultad para detectar el *adenocarcinoma in situ* con los métodos de cribado tradicionales (2).

1.3. Factores de riesgo

Por todo lo anterior, se infiere que los principales factores de riesgo para el desarrollo de CC serán aquellos relacionados con la adquisición de HPV: edad temprana de inicio en las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, contacto con pareja sexual de riesgo y/o relación sexual de riesgo (no utilización de métodos de barrera) (14,15).

No obstante, la infección por HPV se describe como causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de lesiones neoplásicas, pues en la mayoría de los casos existe aclaramiento espontáneo del virus sin complicaciones. De hecho, sólo en un 10% de las mujeres existe persistencia de HPV, y de ellas, el 1% sufren degeneración neoplásica. Por consiguiente, existen además cofactores de persistencia-progresión y cofactores medioambientales que influyen y favorecen su patogenia (16). Entre ellos se encuentran:

- Serotipo viral y carga viral elevada: mayor riesgo de progresión con subtipos 16 y 18.
- Multiparidad y primer embarazo a una edad temprana.
- Coinfección con otras ETS: facilitan la entrada y persistencia del HPV por la inflamación cervical crónica, ulceración del epitelio y reducción de la respuesta inmune.
- Tabaco: duplica el riesgo de carcinogénesis en mujeres HPV positivo, fundamentalmente el subtipo escamoso (16,17).
- Anticonceptivos hormonales: aumentan el riesgo de progresión de la secuencia displasia-carcinoma in situ; además de incrementar la probabilidad de adenocarcinoma de cérvix.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

- Inmunosupresión: congénita o adquirida (farmacológica, infecciosa, trasplante...).
- Bajo nivel socioeconómico: asociado a la falta de seguimiento o acceso a programas de cribado de HPV.

1.4. Cribado

En sus inicios, lo más habitual es que CC sea asintomático, de ahí la importancia del *screening* para el diagnóstico. Mediante el programa de cribado se detecta a mujeres con infección por HPV o lesiones precursoras que tienen mayor riesgo de progresión a cáncer (18).

El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical o *test de Papanicolaou* de forma adecuada y mantenida ha conseguido reducir hasta un 70-80% la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (19). La edad de inicio del mismo es a los 25 años (ver **Figura 2**) y no se debe realizar antes, independientemente del comienzo de las relaciones sexuales. En el periodo entre los 25 y los 30 años, se recoge una citología que, en caso de resultar negativa, se repite cada 3 años hasta llegar a los 30. A partir de esa edad y hasta los 65, se debe realizar, como opción preferente, una prueba de HPV cada 5 años, ya que ha demostrado un VPN que se aproxima al 99% en mujeres de este intervalo de edad o en su defecto; una citología cada 3 años o un co-test (citología y HPV). Tras los 65 años se debe acabar con la prevención secundaria siempre y cuando se cumpla que el cribado se ha llevado a cabo de forma adecuada y ha sido negativo durante los últimos 10 años (lo que equivale a tres citologías consecutivas negativas o dos test HPV negativos, el último <5 años), además de no tener antecedentes de CIN o de CC en los 20 años previos (19).

Los programas de prevención de CC en adolescentes y menores de 25 años deben enfocarse en la vacunación universal del HPV, que es segura, altamente eficaz, y tremendamente efectiva y costo-eficiente cuando se administra a adolescentes previa iniciación sexual (20).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

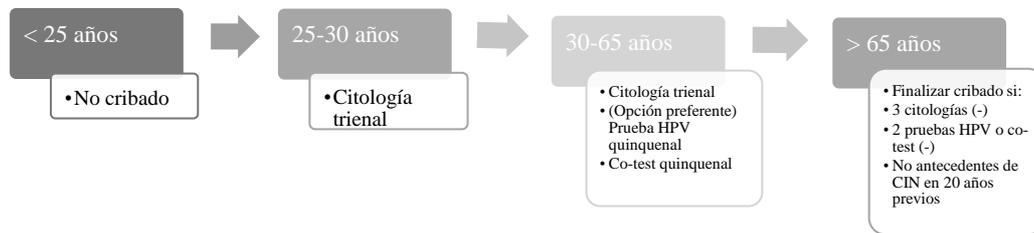


Figura 2. Recomendaciones de Screening de CC según edades. Cuadro resumen sobre la actuación recomendada por la AEPCC en cada intervalo de edad.

1.5. Diagnóstico

La SEGO establece que para el diagnóstico del CC hay que realizar una exploración pélvica al igual que una biopsia de cérvix, cuyo examen histológico confirma o no la presencia de la neoplasia. En sus Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario de 2018, recomiendan que se incluya, al ser factores pronósticos de la enfermedad, tanto el tamaño máximo tumoral como su extensión local a nivel pélvico y la posible afectación o no de las cadenas ganglionares de drenaje linfático (21).

En los casos en los que la neoplasia debute en estadios tempranos con sintomatología, aparecerá leucorrea, sangrado genital anómalo intermitente y/o abundante en “agua de lavar carne” y/o coitorragia. Por su parte, en estadios más avanzados se manifestará como leucorrea maloliente, síndrome constitucional, dispareunia, síndrome anémico, uropatía obstructiva, hematoquecia, fístula vésico-vaginal o recto-vaginal y dolor pélvico o lumbar que puede irradiarse a miembros inferiores (9,22). Una vez instaurados los síntomas, en torno a un 44% de las pacientes ya tiene enfermedad localizada al diagnóstico, el 34% sufre enfermedad locorregional y en un 15% se hallan metástasis a distancia (23).

1.5.1. Exploración física

Ya que lo más frecuente es que el CC en sus inicios sea asintomático, este puede descubrirse mediante el cribado poblacional o como resultado de una exploración ginecológica aleatoria en la que se observa directamente una lesión en el cérvix. Cualquier lesión macroscópicamente sospechosa debe biopsiarse independientemente de la citología, ya que mediante la misma se alcanza el diagnóstico de certeza de displasia o carcinoma de cérvix (24). Las morfologías de la lesión varían desde una ulceración superficial, un tumor exofítico en el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

exocérvix o infiltración endocervical y en aproximadamente hasta un 15% de casos, la lesión no es visible ya que el carcinoma se sitúa en el canal endocervical (25).

Se requiere realizar una exploración pélvica exhaustiva con palpación del tumor primario, valorando si afecta a parametrios, vejiga y/o vagina. Para comprobar la posible extensión a recto se requiere de un tacto rectal que además permite volver a valorar ambos parametrios. También es necesaria una exploración de las cadenas ganglionares de drenaje, viendo si hay adenopatías palpables a nivel inguinal y supraclavicular (21).

1.5.2. Biopsia cervical

Una vez ya localizada la lesión, se debe tomar la muestra para su estudio anatomopatológico. La biopsia de cérvix (toma directa, tipo *punch* o mediante legrado endocervical) puede ser guiada por colposcopia en caso de que la lesión no sea visible y siempre evitando incluir áreas de necrosis tumoral. La conización será de elección cuando existe lesión intraepitelial o infiltración, pero esta no se encuentre en biopsias dirigidas (25). En la **Figura 3** se muestra el algoritmo a seguir a la hora de tomar la muestra cervical.

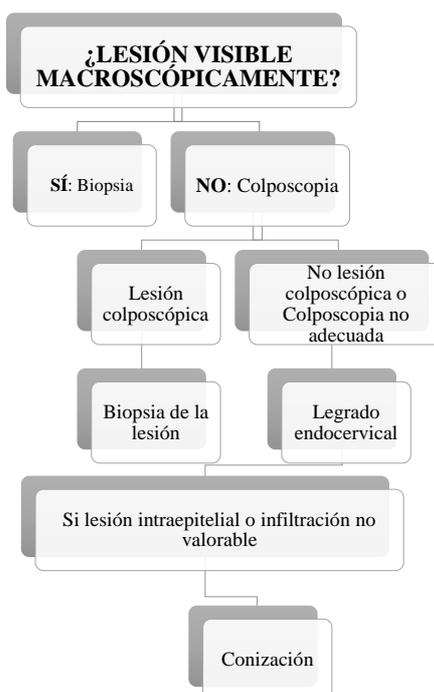


Figura 3. Algoritmo de toma de muestra de cérvix. Esquema resumen sobre cómo realizar la toma de muestra cervical para su posterior análisis anatomopatológico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

1.5.3. Estudio de extensión

1.5.3.1. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Con el fin de conseguir una estadificación inicial adecuada del carcinoma, se usa la secuencia de imágenes tomadas por RMN para conocer la diseminación tumoral en la pelvis. Con ellas se mide el volumen tumoral especificando si su diámetro es mayor de 4 cm; y se detecta si ha invadido parametrios, órganos vecinos como vagina, cuerpo del útero, vejiga o recto o, directamente, la pared pélvica.

La RMN pélvica es la prueba de imagen de elección al ser más precisa en el estudio de partes blandas, además de tener mayor sensibilidad e igual especificidad que la TC para valorar la presencia de adenopatías locorregionales y en la estación paraaórtica, todo ello en una única prueba complementaria (26,27). Además, si eventualmente detecta invasión inicial de vejiga y/o recto, estaría indicada la realización de pruebas complementarias más específicas como cisto/rectoscopia (21).

1.5.3.2. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y TC

Con el uso de la PET o PET-TC se evalúa la distribución del radiotrazador [18F]-FDG en el organismo, destacando en las imágenes obtenidas las áreas de mayor consumo metabólico de glucosa mediante el SUV, un índice semicuantitativo que relaciona la concentración del radiofármaco en la lesión a estudio con la actividad inyectada y el peso corporal. El nivel de corte más utilizado para discriminar lesiones benignas de malignas extracerebrales se define entre los valores de 2,5 a 3 (28).

Sin embargo, esta técnica de imagen no se utiliza para la visualización de la lesión, ya que una de sus limitaciones es la acumulación fisiológica del radiofármaco que ocurre a nivel vesical para su posterior excreción en orina, lo cual impide la evaluación metabólica del carcinoma y su invasión regional. Principalmente se usa para detectar enfermedad a distancia y posibles adenopatías en las estaciones ganglionares de drenaje linfático, lo cual se justifica por la hiper captación reactiva metabólica que tiene lugar en la enfermedad metastásica. Estos se asociarán con peor pronóstico e influirán además en el esquema terapéutico a seguir.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

1.5.4. Linfadenectomía paraaórtica (LPA)

1.5.4.1. Fundamentos

En caso de que se trate de CC localmente avanzado (T1b2 y TNM superiores a excepción de T2a1), la Oncoguía de 2018 de la SEGO recomienda la realización de una PET-TC o en su defecto un TC abdominopélvico con contraste (21,29) con el fin de evaluar la afectación ganglionar y a distancia previo al inicio de la radioquimioterapia radical. Con todo, si éste resulta negativo se debe realizar una LPA al menos hasta la arteria mesentérica inferior; con el objetivo de descartar o confirmar infiltración ganglionar indetectable por estas pruebas (posibles falsos negativos o enfermedad por debajo del umbral de detección del PET-TC) y de esta manera poder adecuar los volúmenes de irradiación, teniendo en cuenta que el tratamiento de radioquimioterapia radical en estas pacientes queda limitado a la pelvis y en ausencia de LPA quedarían por tanto infratratadas (21).

Por otra parte, las *guidelines* de la ESTRO/ESGO (32) publicadas tan recientemente como finales de abril 2023 ponen en cuestión esta necesidad, una vez las técnicas ultraconformadas de radioterapia se han extendido, minimizando la toxicidad asociada a la irradiación paraaórtica; lo cual entronca con los objetivos de este estudio.

1.5.4.2. Extensión

La LPA la lleva a cabo el cirujano según su criterio cuando en las pruebas de imagen se hayan identificado adenopatías sospechosas o si durante la misma cirugía se encuentran ganglios pélvicos agrandados o fijos y/o signos de metástasis (27). Los niveles de disección establecidos en la Oncoguía de 2018 de la SEGO son los siguientes (21):

- Nivel 1. Corresponde con la linfadenectomía pélvica.
- Nivel 2 o linfadenectomía ilíaca común: resección de los tejidos ganglionares ilíacos comunes y presacros, llegando a nivel de la bifurcación de la aorta abdominal.
- Nivel 3. Linfadenectomía aórtica inframesentérica: se reseca el tejido linfático aórtico desde la salida de las arterias ilíacas comunes hasta el nacimiento de la arteria mesentérica inferior.
- Nivel 4 o linfadenectomía aórtica infrarrenal: es la extensión de la anterior hasta el nivel donde se cruza la vena renal izquierda sobre la aorta.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

1.5.4.3. Vías de abordaje y morbilidades

El procedimiento puede llevarse a cabo mediante diferentes vías de abordaje, ya sea por laparotomía o laparoscopia y de forma transperitoneal o extraperitoneal. Sin embargo, la vía laparoscópica extraperitoneal es la que se asocia con menores tasas de morbilidad postoperatoria (30). No obstante, no es una técnica exenta de complicaciones, oscilando entre un 10-20% entre las distintas series (31) y, encontrando entre las más frecuentes: daño vascular, infección del lecho quirúrgico, daño ureteral, formación de fístulas, desarrollo de hernias en los puertos del trócar, linfoceles y/o linfedemas al retirar estaciones de drenaje linfático, obstrucción intestinal, disestesias y tromboflebitis (36).

1.6. Estadiaje

De acuerdo con las guías de práctica clínica, las pacientes con cáncer de cérvix deben estadificarse siguiendo la clasificación TNM. Asimismo, la estadificación clínica de la FIGO también deberá incluirse. Esta última constituye el sistema de estadiaje principal en países en vías de desarrollo, teniendo en cuenta la mayor incidencia de CC y el acceso limitado a técnicas de diagnóstico por imagen. Por su parte, la AJCC incluyó en 2019 una nueva clasificación en la que se integra tanto la TNM como su equivalencia correspondiente con la FIGO clínica. La última versión de la AJCC TNM es del año 2021, disponible en el **Anexo 1** para posibles consultas. Los principales cambios respecto a la versión anterior son (27):

- La incorporación de hallazgos por imagen y quirúrgicos: todas las modalidades de técnicas de imagen podrán ser empleadas para la estadificación, incluyendo TAC, RMN, PET-TC y ultrasonidos. Con respecto a los hallazgos quirúrgicos, el examen anatomopatológico de la pieza podrá emplearse para el estadio; por ejemplo, la medida del tumor procedente de una histerectomía radical tendrá prioridad frente a las medidas tomadas en el examen ginecológico o radiológico.
- Estadio: en el estadio T1b (carcinoma con invasión del estroma > 5mm; lesión confinada al cérvix con tamaño medido a través del diámetro máximo) se añade la subcategoría T1b3 (carcinoma invasor >4 cm en su mayor dimensión). Además, en el estadio T1a se elimina la extensión lateral del tumor como criterio a considerar, teniendo ahora en cuenta únicamente la invasión del estroma. Por último, los estadios T2, T3 y T4 se mantienen sin cambios.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

- Afectación ganglionar: se incluye la afectación específica de ganglios paraaórticos en la estadificación por su relevancia pronóstica y en la planificación terapéutica. Así, la afectación ganglionar pélvica² se define como N1, mientras que la afectación de los ganglios paraaórticos corresponde a un N2. Del mismo modo, hacen diferenciación entre células tumorales individuales N0 (i+) (< 0'2mm), micrometástasis NXmi (de 0'2 a 2mm) y macrometástasis NXa (> 2mm).
- Histopatología: se refleja si son carcinomas HPV-dependientes o independientes mediante la sobreexpresión inmunohistoquímica de p16, que se asocia a infección por HPV.

1.7. Líneas generales de tratamiento

La planificación del tratamiento primario será acordada tras la *evaluación preterapéutica* de la paciente, que permitirá seleccionar aquellas candidatas a tratamiento quirúrgico o radioterápico -con o sin adyuvancia posterior-, evitando así la morbilidad derivada de la asociación de ambas terapias. En líneas generales, ambas opciones brindan resultados similares, si bien el tratamiento quirúrgico ofrece ciertas ventajas como preservación de la función ovárica, mantener una vagina más funcional y un mejor conocimiento de los factores pronósticos anatomopatológicos.

En dicha valoración se tienen en cuenta diferentes aspectos como el tamaño tumoral, la invasión del espacio linfovascular y del estroma cervical en profundidad y la presencia de afectación parametrial, ganglionar locorregional o a distancia. Finalmente se reduce la indicación quirúrgica a aquellos tumores ≤ 4 cm, confinados al cérvix y libres de afectación ganglionar (21). En caso de existencia de afectación ganglionar o no cumplimiento de la totalidad de criterios anteriores, estaría indicada radioquimioterapia radical concomitante con asociación de braquiterapia.

Todo el manejo y tratamiento descritos a continuación se basan en las recomendaciones de la ESGO y la ESTRO, con última actualización en 2023; y en la Oncoguía SEGO de 2018.

² Los ganglios pélvicos y/o adenopatías regionales se definen como aquellos situados inferiores a la bifurcación de la arteria ilíaca común, incluyendo los ganglios ilíacos externos e internos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

1.7.1. Manejo en estadios precoces

Estadios precoces (T1a, T1b1 y T2a1 siempre N0 M0): una vez indicada la cirugía, la radicalidad de la misma estará supeditada al estadio tumoral, el riesgo de recidiva, la edad y los deseos genésicos de la paciente. Esta puede ir desde una *conización* (T1a1 con deseos genésicos no cumplidos e invasión linfovascular negativa) hasta una *traquelectomía* o una *histerectomía simple/radical* (32). En el **Anexo 2** se adjunta la definición de cada técnica quirúrgica para posibles consultas.

El primer paso a seguir dentro de la cirugía será la evaluación de los ganglios linfáticos. El procedimiento estándar es la linfadenectomía pélvica sistémica, y en caso de resultar positiva, se debe extender a campos paraaórticos e indicar tratamiento adyuvante (al igual que si existen márgenes quirúrgicos afectados en el estudio anatomopatológico de la pieza) (32).

1.7.2 Manejo en estadios avanzados

Estadios localmente avanzados (T1b2, T2a2 y superiores o cualquier T con afectación ganglionar) y/o indicación de adyuvancia: se opta por RT-QT radical, previa realización de PET-TC y/o linfadenectomía paraaórtica (aun cuando el PET-TC sea negativo para descartar mínima infiltración ganglionar histológica que haya dado un falso negativo) para descartar adenopatías a nivel de la región paraaórtica y poder adecuar los volúmenes de irradiación. Se debe comenzar con radioterapia externa, preferiblemente IMRT, debido a la mejor distribución de la dosis que maximiza la preservación de órganos críticos de riesgo. Se da una dosis total de 45-50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas, seguido de braquiterapia endocavitaria con la máxima dosis posible en el centro de la pelvis. En las pacientes con afectación ganglionar, parametrial y/o de pared pélvica puede realizarse una sobreimpresión en un tercer tiempo. La duración óptima del tratamiento se estima en menos de 55 días y el inicio de esta no debería demorarse más de 1-2 meses tras la cirugía (21).

Por otra parte, el esquema de quimioterapia consiste en cisplatino (CDDP) 40 mg/m² semanal durante 6 semanas, de forma concomitante y ejerciendo un efecto radiosensibilizador. En caso de recurrencias y/o enfermedad metastásica se optaría por un régimen paliativo de cisplatino+paclitaxel±bevacizumab cada 21 días. Si hay progresión, se debe considerar la administración de un anti-PD1 (cemiplimab) independientemente del estado de expresión de PDL-1 siempre y cuando no hayan recibido tratamiento previo con inmunoterapia; o la inclusión de estas pacientes en ensayos clínicos (32).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

1.8. Pronóstico

De forma global, la tasa de supervivencia a los 5 años se sitúa en el 67'9% y varía en función de la invasión tumoral, existiendo muy buen pronóstico si la enfermedad está confinada al cérvix (90'9%) y empeorando conforme existe diseminación a otros niveles (33). Específicamente, la afectación a nivel ganglionar paraaórtico en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más significativo del CC. De esta forma, se ha visto que la supervivencia es menor al 50% para pacientes con adenopatías pélvicas, e inferior al 20-30% si son paraaórticas (34).

En última instancia, se ha visto que los carcinomas HPV-dependientes tienen un mejor pronóstico que los no asociados a infección por el virus del papiloma. Aproximadamente el 10% de los CC son HPV negativos; fundamentalmente asociados con mujeres de edad avanzada, estadios más avanzados en el momento del diagnóstico e histología no escamosa (27).

2. Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis del trabajo

Dado el impacto de la afectación ganglionar como factor pronóstico del cáncer de cérvix, se ha querido demostrar la siguiente hipótesis: actualmente, la LPA sería considerada una técnica excesivamente cruenta, aumentando de forma considerable la morbilidad de las pacientes que van a ser sometidas a radioquimioterapia radical; pudiendo ser sustituida en un futuro por el uso de pruebas de imagen y/o técnicas radioterápicas más sofisticadas con escasa toxicidad asociada. Por ende, las LPA tienen un rendimiento diagnóstico no resarcible en cuanto a las complicaciones que generan.

Se utilizó el formato PICO, siendo la siguiente pregunta planteada: ¿Existe realmente costo-efectividad en la realización de linfadenectomías paraaórticas para la detección de afectación ganglionar del cáncer de cérvix localmente avanzado, teniendo en cuenta tanto la morbilidad asociada a la propia técnica, como la derivada de prescindir de esta y/o reemplazarla por otras?

Dentro de este, las siglas corresponden con: pacientes, son las mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix; intervención, es la linfadenectomía paraaórtica; y resultados son las complicaciones asociadas a dicha intervención.

2.2 Objetivos generales y específicos

Generales:

- Determinar la necesidad de la linfadenectomía paraaórtica en el estudio de extensión del cáncer de cérvix localmente avanzado.

Específicos:

- Describir la evolución oncológica de las pacientes sometidas a LPA, incluyendo recidivas y progresiones.
- Describir las complicaciones asociadas a la realización de linfadenectomías paraaórticas y definir el tiempo medio de evolución en aparecer dichas complicaciones.
- Análisis demográfico de los datos obtenidos.
- Exponer los resultados obtenidos en el Hospital Universitario de Canarias.

3. Material y métodos:

3.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se lleva a cabo una revisión mediante búsqueda digital, entre enero y febrero de 2023, a través de las siguientes bases de datos y motores de búsqueda: Pubmed, NCCN, Scielo y Cochrane Library, respectivamente.

Las palabras claves usadas fueron: “cervical cancer”, “para-aortic lymph node dissection”, “para-aortic lymphadenectomy”, “screening”, “treatment”, “risk factors”, “epidemiology”, “incidence”, “mortality”, “metastasis”, “lymphatic spread”, “recurrence”, “imaging studies”. Estas se combinaron con el operador booleano “and” y/o “or”: “cervical cancer and para-aortic lymph node dissection”, “cervical cancer and para-aortic lymphadenectomy”, “cervical cancer and screening”, “cervical cancer and treatment”, “cervical cancer and risk factors”, “cervical cancer and epidemiology or incidence and mortality”, “cervical cancer and metastasis or lymphatic spread”, “cervical cancer and recurrence”, “cervical cancer and imaging studies”.

Para una mayor filtración, se plantearon unos criterios de inclusión: todo tipo de investigaciones con acceso a texto completo y texto en español y/o inglés; y estudios realizados

en humanos y sexo femenino. Por su parte, los criterios de exclusión fueron: artículos sin acceso a texto completo, artículos duplicados y artículos en otros idiomas.

3.2. Diseño del estudio

Para elaborar este trabajo se realizó un estudio observacional retrospectivo de todas aquellas mujeres diagnosticadas de carcinoma de cérvix localmente avanzado y sometidas de forma consecutiva a LPA entre 2014 y el 31 de diciembre de 2021 en el Hospital Universitario de Canarias (CHUC); acudiendo posteriormente a seguimiento en las consultas de Ginecología y Obstetricia y Oncología Radioterápica.

Previa realización del estudio, se solicitó la aprobación del Comité de Ética, encontrándose actualmente en trámite y prevista su aprobación para el 25 de mayo.

3.3. Recogida de datos

Se revisaron los episodios de Oncología Radioterápica, Ginecología y Obstetricia, Oncología Médica, los informes de Anatomía Patológica y las pruebas de imagen (TAC, PET-TC [18F]-FDG, RMN) de las pacientes. En una tabla de Excel, codificada y anonimizada se recogieron las siguientes variables:

- Año de diagnóstico.
- Edad del diagnóstico.
- Histología tumoral obtenida (por conización o biopsia): carcinoma epidermoide o adenocarcinoma.
- Coinfección por HPV: serotipos de alto riesgo u otros.
- Pruebas de imagen realizadas y hallazgos: tamaño, localización, afectación parametrial, afectación vaginal, afectación de cuerpo uterino, afectación urinaria (vejiga, infiltración de uréteres y/o hidronefrosis), afectación rectal, afectación de pared pélvica, cadenas ganglionares afectas.
- Estadio FIGO y TNM.
- Análisis histológico de LPA realizadas (extensión, número de ganglios analizados, nº positivos, nº negativos).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

- Complicaciones postquirúrgicas: tipo, meses hasta la aparición tras LPA y meses hasta la resolución.
- Campo de radiación: pélvico o pélvico y paraaórtico
- Existencia o no de recidivas.
- Fecha de último seguimiento.
- Prueba complementaria de último seguimiento.
- Estatus (remisión completa y en seguimiento, exitus, progresión, persistencia o pérdida de seguimiento).

3.4. Selección de pacientes

A partir del registro de tumores del CHUC y de los registros de los servicios de Ginecología y Obstetricia y Oncología Radioterápica se seleccionaron 77 pacientes con cáncer de cérvix entre los estadios IB2 y IVB según la clasificación UICC TNM 2016 (correspondencia con la FIGO de 2009). A continuación, se muestran los criterios aplicados para la selección final de las pacientes:

3.4.1. Criterios de inclusión de pacientes

Los criterios de inclusión empleados fueron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de cérvix localmente avanzado (T1b2, T2a2 y superiores o cualquier T con afectación ganglionar).
- Anatomía Patológica con histología tumoral de carcinoma epidermoide o adenocarcinoma.
- Realización de linfadenectomía paraaórtica como método de estadificación principal.
- Pacientes con diagnóstico entre 2014 y el 31 de diciembre de 2021.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

3.4.2 Motivos de exclusión de pacientes

Se consideró la exclusión de todas aquellas pacientes no cumplidoras con la totalidad de criterios de inclusión, obteniéndose los siguientes resultados:

- Dos pacientes por presentar histología tumoral de carcinoma neuroendocrino.
- Una paciente por presentar histología tumoral de leiomioma uterino.

3.5. Análisis estadístico de los datos

Para el análisis de datos se empleó estadística descriptiva. Las variables cualitativas fueron descritas mediante las frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas con distribución normal fueron descritas mediante la media y la desviación estándar; mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal fueron descritas mediante medianas y cuartiles. La normalidad de las variables fue contrastada mediante la *prueba de Kolmogorov-Smirnov*.

Por otra parte, para analizar la significancia estadística entre variables nominales se empleó el *test de la Chi Cuadrado*, recurriendo al *test exacto de Fisher* cuando alguno de los recuadros tenía un valor inferior a 5. Asimismo, para comparar una variable escala con una categórica se empleó la *t de Student*. Además, se consideraron como valores significativos aquellos con $p < 0,05$.

4. Resultados

La media (\pm SD) de edad al diagnóstico de las pacientes incluidas en el estudio fue de 48,5 años (\pm 10,6), con un rango comprendido entre los 28 y los 72 años. A continuación, se describen características generales de las pacientes (histología, tipos de pruebas de imagen y patrón de afectación) que serán objeto de análisis estadístico en la **Tabla 1**.

Con respecto a la técnica empleada para el diagnóstico histológico, 70 pacientes (90,9%) fueron sometidas a biopsia por sacabocados y siete (9,1%) a biopsia por conización. Dentro de los resultados histológicos (ver **Figura 4**), en 57 mujeres (74%) se obtuvo el subtipo epidermoide y en los 20 restantes (26%) adenocarcinoma.

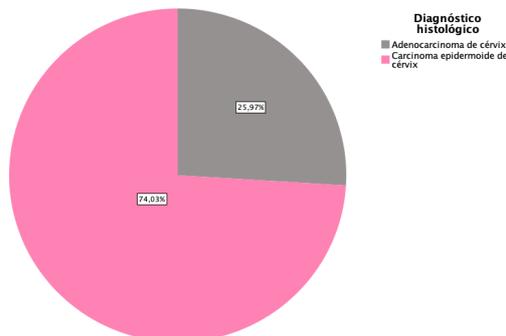


Figura 4. Diagrama sectorial de diagnóstico histológico. Distribución de los distintos tipos de CC hallados en el estudio.

4.1. Prevalencia de infección por HPV

En el estudio de la coinfección por HPV (ver **Figura 5**), a 26 pacientes no se les realizó detección de HPV (33,8%). Dentro de las que sí fueron sometidas a detección de HPV, en 23 pacientes no se detectó (29,9%), en 16 pacientes (20,8 %) se aisló serotipo de alto riesgo 16 y en cuatro (5,2%) el serotipo de alto riesgo 18. Dentro de estas, la paciente n° 25 presentó los serotipos 16 y 56 y la paciente n°35 los serotipos 18 y 52.

Dentro de los serotipos menos frecuentes, se hallaron: una paciente (1,3%) con serotipo 31, una paciente (1,3 %) con serotipo 33, una paciente (1,3%) con serotipo 45 y una paciente (1,3%) con serotipo 56. Además, cuatro pacientes (2,6%) presentaron combinaciones de otros serotipos que no incluyen a los principales subtipos oncogénicos (16 y 18):

- La paciente n° 20 presentó los serotipos 33,42, 51, 54 y 58.
- La paciente n°24 presentó los serotipos 51 y 53
- La paciente n°69 presentó los serotipos 54, 58 y 84.
- La paciente n°72 presentó los serotipos 66 y 73.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

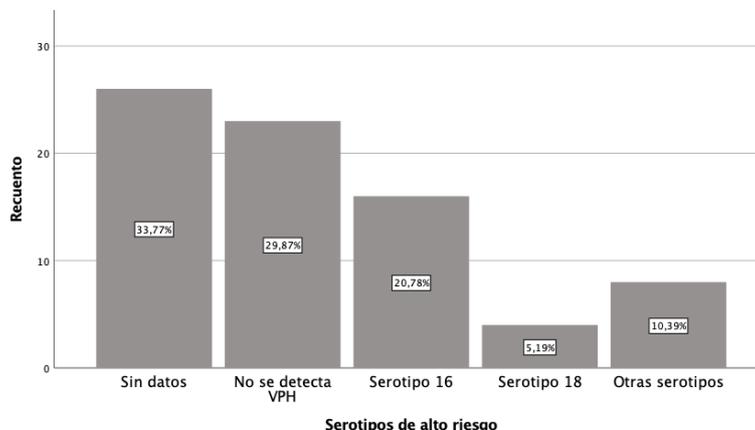


Figura 5. Histograma de frecuencias de resultados de pruebas de HPV. Distribución de los resultados obtenidos tras la realización de la prueba de HPV, la primera columna refleja a las pacientes en las que no se pidió la prueba o no hay datos de la misma.

4.2. Extensión al diagnóstico

Para cada uno de los siguientes subapartados se empleó una combinación de los hallazgos obtenidos en la exploración física y las pruebas complementarias.

En lo que concierne a las pruebas de imagen, 69 pacientes fueron estadificadas mediante RMN y TAC (89,6%); y a ocho se les realizó además un PET-TC prequirúrgico (10,4%). Una vez efectuadas, 18 pacientes presentaron un tamaño tumoral inferior o igual a 40 mm (23,4%); y 58 pacientes un superior a 40 mm (75,3%). Una paciente resultó no valorable (1,3%).

4.2.1. Afectación parametrial

Trece pacientes (16,9%) no presentaron afectación parametrial en las pruebas de imagen y 64 pacientes (83,1%) sí que tuvieron cierto grado de infiltración (izquierda, derecha o bilateral). Dentro de este porcentaje, 27 pacientes (35,1%) presentaron afectación unilateral izquierda; 23 pacientes afectación unilateral derecha (29,9%), y 14 pacientes (18,2%) afectación bilateral (ver **Figura 6**).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

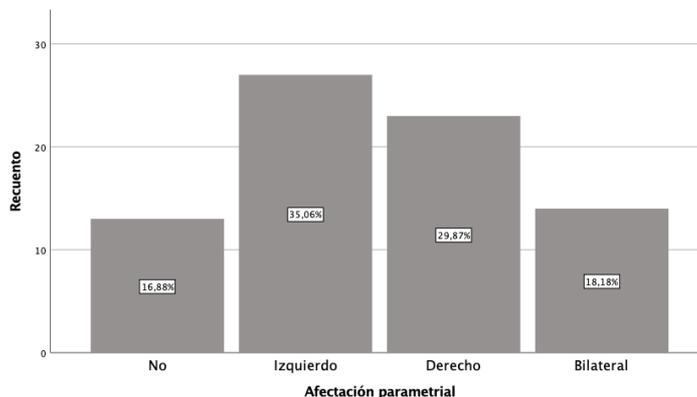


Figura 6. Histograma de frecuencias de afectación de parametrios. Distribución de los resultados obtenidos en pruebas de imagen sobre la extensión de la masa tumoral hacia los parametrios.

4.2.2. Afectación vaginal

Respecto a la afectación vaginal (ver **Figura 7**), una paciente (1'3%) no pudo ser valorada por ausencia de datos; 35 pacientes (45,5%) no presentaron afectación vaginal; 35 pacientes (45,5%) presentaron invasión del tercio superior de vagina; cuatro pacientes (5,2%) extensión hasta tercio medio y dos pacientes (2,6%) afectación hasta tercio inferior.

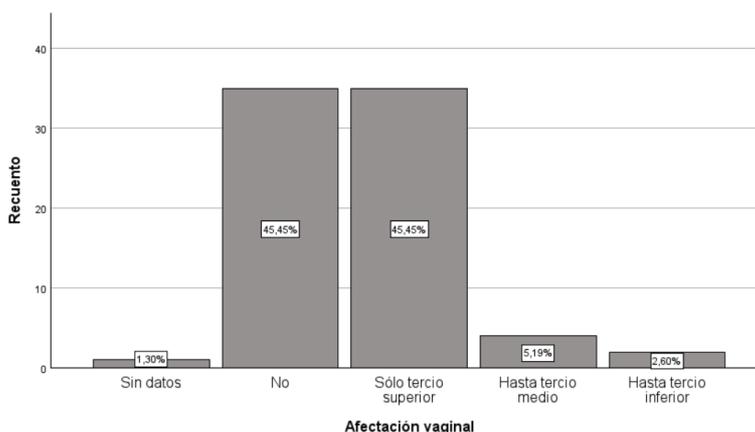


Figura 7. Histograma de frecuencias de afectación de vagina. Distribución de los resultados obtenidos en pruebas de imagen sobre la extensión de la masa tumoral hacia la vagina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/05/2023 13:20:11

CRISTIAN JIMENEZ JEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:24:47

Luis Fernando Otón Sánchez
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:29:21

4.2.3. Afectación cuerpo uterino

En cuanto a la extensión a cuerpo uterino, una paciente (1,3%) no pudo ser valorada por ausencia de datos; 62 pacientes (80,5%) no presentaron afectación y 14 pacientes (18,2%) sí que mostraron infiltración a este nivel.

4.2.4. Afectación urinaria

Sobre la infiltración a vejiga, una paciente (1,3%) no pudo ser valorada por ausencia de datos; 70 pacientes (90,9%) no presentaron afectación y seis pacientes (7,8%) sí tuvieron invasión a este nivel. Por otra parte 73 pacientes (94,8%) no presentaron afectación ureteral, y tres pacientes (3,9%) la presentaron bien mediante invasión de uréter izquierdo (1,3%, n=1) o bien a través de la extensión a uréter derecho (2,6%, n=2). Nuevamente, una paciente (1,3%) no pudo ser valorada por ausencia de datos. En cuanto a la hidronefrosis como complicación obstructiva, una paciente (1,3%) no pudo ser valorada por ausencia de datos; 70 pacientes (90,9%) no la presentaron y seis pacientes (7,8%) sí; bien de forma izquierda (2,6%, n=2), derecha (2,6%, n=2) o bilateral (2,6%, n=2).

4.2.5 Afectación rectal

En el estudio de la afectación rectal, una paciente (1,3%) no pudo ser valorada por ausencia de datos; 72 pacientes (93,5%) mostraron negatividad y cuatro pacientes (5,2%) presentaron afectación a este nivel.

4.2.6. Afectación de la pared pélvica

Una paciente (1,3%) no pudo ser valorada por ausencia de datos; 73 pacientes (94,8%) no presentaron infiltración de pared y tres pacientes (3,9%) sí que la presentaron.

4.2.7. Afectación ganglionar en pruebas de imagen

Se distinguió principalmente entre afectación ganglionar pélvica y paraaórtica. En nuestra muestra, 40 pacientes (51,9%) no presentaron adenopatías a este nivel y 37 pacientes (48,1%) sí las presentaron (ilíacas internas, ilíacas externas, ilíaca común, inguinales y presacras). Sobre la afectación paraaórtica, 69 pacientes (89,6%) mostraron negatividad en las pruebas de imagen y ocho pacientes (10,4%) sí presentaron invasión a este nivel.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

4.3. Estadaje por FIGO

Acorde a la estadificación clínica de la FIGO (ver **Figura 8**), dos pacientes (2,6%) presentaron un estadio IB2, tres pacientes (3,9%) IIA2, 29 pacientes (37,7%) IIB, una paciente (1,3%) IIIA, 34 pacientes (44,1%) IIIB, seis pacientes (7,8%) un IVA y dos pacientes (2,6%) un IVB.

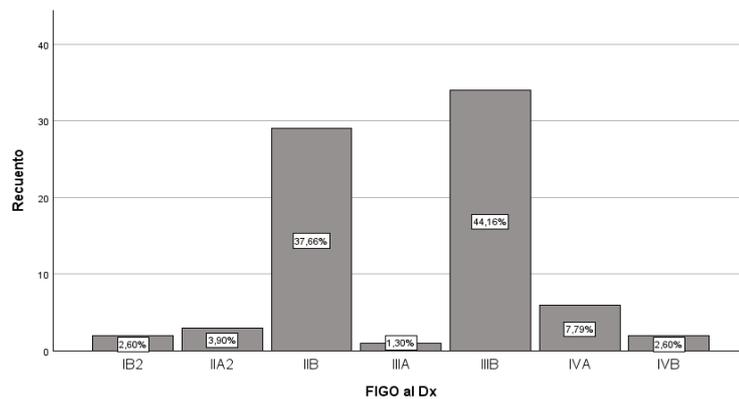


Figura 8. Histograma de frecuencias de estadios FIGO. Distribución de los resultados obtenidos tras el estadaje de las pacientes según la clasificación de 2018 de la FIGO.

4.4 Linfadenectomía paraaórtica: extensión y resultados

La media de ganglios extirpados fue de 8,56 (rango entre 0 y 19). En la amplia mayoría de pacientes (84,4%, n=65) se practicó una LPA hasta nivel infrarrenal mientras que en seis de ellas (7,8%) se optó por una LPA hasta el origen de la arteria mesentérica inferior. Seis pacientes (7,8%) no pudieron ser catalogadas por la ausencia de datos.

Del total de pacientes sometidas a LPA, 61 presentaron negatividad en afectación paraaórtica (79,2%). Por el contrario, 16 pacientes (20,8%) presentaron positividad en los resultados de Anatomía Patológica, de las cuales:

- Cinco pacientes presentaron un ganglio positivo (6,5% de la n total).
- Cuatro pacientes presentaron dos ganglios positivos (5,2%).
- Dos pacientes presentaron tres ganglios positivos (2,6%).
- Tres pacientes presentaron cinco ganglios positivos (3,9%).
- Una paciente presentó seis ganglios positivos (1,3%).
- Una paciente presentó 14 ganglios positivos (1,3%).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

Una vez descritas las principales variables a estudio, éstas fueron comparadas con la variable nominal “Afecta/No Afecta” que se refiere a la presencia/ausencia de ganglios positivos tras el estadiaje quirúrgico por LPA (ver **Tabla 1**), en búsqueda de diferencias significativas. Así pues, se halló significación estadística ($p < 0,05$) entre la existencia de adenopatías pélvicas y paraaórticas en pruebas de imagen con la presencia de ganglios positivos tras la realización de LPA.

	Afecta (N = 16)	No Afecta (N = 61)	P-valor	Total (N = 77)
Edad (años)	48,0 ± 10,3	48,6 ± 10,8	0,833	48,5 ± 10,6
Biopsia, n (%)	15 (94)	55 (90)	0,657	70 (91)
Subtipo Histológico, n (%)			0,540	
Epidermoide	13 (81)	44 (72)		57 (74)
Adenocarcinoma	3 (19)	17 (28)		20 (26)
HPV			0,516	
No realizada	5 (31)	21 (34)		26 (34)
No detectada	5 (31)	18 (29)		23 (30)
16	5 (31)	11 (18)		16 (21)
18	1 (6)	3 (5)		4 (5)
Otros	0 (0)	8 (13)		8 (10)
Tipo			0,542	
No PET	15 (90)	54 (88)		69 (90)
PET	1 (10)	7 (11)		8 (10)
Tamaño			0,748	
≤ 40 mm	3 (18)	15 (24)		18 (24)
> 40 mm	13 (82)	45 (74)		58 (76)
Afectación				
Parametrial	11 (69)	53 (87)	0,129	64 (83)
Vaginal	11 (73)	30 (49)	0,093	41 (54)
Cuerpo útero	4 (27)	10 (16)	0,457	14 (18)
Vejiga	2 (13)	4 (7)	0,338	6 (8)
Uréteres	2 (13)	1 (2)	0,093	3 (4)
Hidronefrosis	3 (19)	4 (7)	0,152	7 (9)
Rectal	0 (0)	4 (7)	0,579	4 (5)
Pared pélvica	1 (7)	2 (3)	0,488	3 (4)
Pélvica	12 (75)	25 (41)	0,015	37 (48)
Paraaórtica	6 (38)	2 (3)	< 0,001	8 (10)

Tabla 1. Características de las variables de las pacientes en relación con ganglios paraaórticos positivos o no. Datos obtenidos a partir de estadística analítica en busca de relaciones significativas entre el resto de variables y la metástasis ganglionar paraaórtica diagnosticada tras LPA (columna Afecta/No afecta). Las cifras entre paréntesis se corresponden con el porcentaje redondeado sin decimales; la variable “Biopsia” se categorizó para diferenciar entre la técnica sacabocados y conización; la variable “Afectación” alude a la invasión de estructuras vecinas y/o ganglionares pélvicas y paraaórticas en pruebas de imagen.

4.5. Volúmenes de radiación

Como parte del manejo terapéutico de las pacientes, aquellas con indicación recibieron radioterapia en campos paraaórticos, de forma que: dos pacientes resultaron desestimadas para el procedimiento (2,6%), 61 pacientes (79,2%) recibieron radioterapia únicamente en campos pélvicos y 14 pacientes (18,2%) recibieron radiación en ganglios paraaórticos, coincidiendo con aquellas que presentaron adenopatías histológicamente positivas tras LPA.

4.6. Complicaciones

Referente a las secuelas de la LPA, 17 pacientes (22,1%) presentaron complicaciones. Además, se registraron como probables complicaciones de la LPA un total de 8 entidades: linfocele paraaórtico, linfocele ilíaco externo izquierdo, absceso paraaórtico, absceso umbilical, linfedema del Monte de Venus, linfedema de MII, fístula de pared abdominal y disestesia plantar, respectivamente. Además, como puede observarse en la **Tabla 2**, ninguna de las características se correlacionó significativamente con el riesgo de complicaciones de la LPA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

	Complicaciones (N = 17)	No complicaciones (N = 60)	P- valor	Total (N=77)
Edad (años)	46,6 ± 12,5	49,0 ± 10,1	0,419	48,5 ± 10,6
Afectación	4 (24)	12 (20)	0,743	16 (21)
Biopsia, n (%)	15 (94)	55 (90)	0,657	
Subtipo Histológico, n (%)			0,125	
Epidermoide	10 (59)	47 (78)		57 (74)
Adenocarcinoma	7 (41)	13 (22)		20 (26)
HPV			0,412	
No realizada	7 (41)	19 (32)		26 (34)
No detectada	2 (12)	21 (35)		23 (30)
16	4 (24)	12 (20)		16 (21)
18	1 (6)	3 (5)		4 (5)
Otros	3 (17)	5 (8)		8 (10)
Tipo			0,833	
No PET	15 (88)	54 (90)		69 (90)
PET	2 (12)	6 (10)		8 (10)
Tamaño			0,531	
≤ 40 mm	5 (29)	12 (20)		18 (24)
> 40 mm	13 (22)	46 (78)		58 (76)
Afectación				
Parametrial	13 (77)	51 (85)	0,467	64 (83)
Vaginal	7 (41)	34 (58)	0,231	41 (54)
Cuerpo útero	1 (6)	13 (22)	0,171	14 (18)
Vejiga	1 (6)	5 (9)	0,727	6 (8)
Uréteres	1 (6)	2 (3)	0,538	3 (4)
Hidronefrosis	1 (6)	5 (9)	0,727	6 (8)
Rectal	0 (0)	4 (7)	0,569	4 (5)
Pared pélvica	0 (0)	3 (5)	0,343	3 (4)
Pélvica	7 (41)	30 (50)	0,520	37 (48)
Paraaórtica	1 (6)	7 (12)	0,676	8 (10)

Tabla 2. Características de las variables de las pacientes en relación con morbilidades postquirúrgicas. Datos obtenidos a partir de estadística analítica en busca de relaciones significativas entre el resto de variables y la aparición de complicaciones postquirúrgicas tras LPA. Las cifras entre paréntesis se corresponden con el porcentaje redondeado sin decimales; la variable "Biopsia" se categorizó para diferenciar entre la técnica sacabocados y conización; la variable "Afectado" alude a la presencia de ganglios positivos tras estadiaje quirúrgico por LPA y la variable "Afectación" con la invasión de estructuras vecinas y/o ganglionares pélvicas y paraaórticas en pruebas de imagen.

Del total de pacientes con complicaciones (n=17), 11 pacientes (64,7%) presentaron una sola complicación, cuatro pacientes (23,5%) presentaron dos complicaciones y dos pacientes (11,8%) presentaron de forma concurrente tres complicaciones (ver **Tablas 3, 4 y 5** respectivamente).

Pacientes con una sola complicación	N, % (n total = 11)
Linfocele paraaórtico	7 (63,64%)
Linfocele iliaco externo izquierdo	1 (9,09%)
Absceso paraaórtico	1 (9,09%)
Absceso umbilical	1 (9,09%)
Linfedema del Monte de Venus	1 (9,09%)

Tabla 3. Pacientes que solo presentaron una complicación postquirúrgica. Desglose y frecuencia de las complicaciones derivadas de la LPA encontradas durante el seguimiento normal de las pacientes.

Pacientes con dos complicaciones	N, % (n total = 4)
Linfocele paraaórtico + Linfocele iliaco externo izquierdo	4 (100%)

Tabla 4. Pacientes que presentaron dos complicaciones postquirúrgicas. Desglose y frecuencia de las complicaciones sincronas derivadas de la LPA encontradas durante el seguimiento normal de las pacientes.

Pacientes con tres complicaciones	N, % (n total = 2)
Linfocele paraaórtico + Linfedema del Monte de Venus + Linfedema de MII	1 (50%)
Linfocele paraaórtico + fístula de pared abdominal + disestesia plantar	1 (50%)

Tabla 5. Pacientes que presentaron tres complicaciones postquirúrgicas. Desglose y frecuencia de las complicaciones sincronas derivadas de la LPA encontradas durante el seguimiento normal de las pacientes.

La media de meses hasta la aparición de una primera complicación fue de 0,44 meses, equivalente a 13,2 días, con un rango comprendido entre los 0 y los 9 meses. La media de meses hasta la resolución de la complicación fue de 7,3 meses equivalente a 220 días, con un rango comprendido entre los 0 y los 44 meses. Seis pacientes (7,8%) presentan persistencia de las complicaciones hasta la fecha.

4.7. Recidivas

En lo referente a esta variable, se consideró como recidiva tanto la progresión de tumor primario como la reaparición del mismo o aparición de enfermedad ganglionar o a distancia, en aras de homogeneizarla y poder convertirla en una variable categórica. Tras esto, se observó que 60 pacientes (80,9%) no mostraron datos de recibida hasta la fecha, y 17 pacientes (22,1%) sí mostraron recidiva.

Como puede observarse en la **Tabla 6**, se halló significación estadística ($p < 0,05$) entre la presencia de ganglios paraaórticos positivos tras estadiaje quirúrgico, el tamaño tumoral ($>40\text{mm}$), la afectación parametrial, invasión de cuerpo uterino, hidronefrosis, y existencia de adenopatías paraaórticas en pruebas de imagen con el desarrollo de recidivas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

	Recidiva (N = 17)	No Recidiva (N = 60)	P-valor	Total (N = 77)
Edad (años)	48,28 ± 10,81	48,58 ± 10,71	0,918	48,5 ± 10,6
Afectación	7 (39)	9 (15)	0,046	16 (21)
Biopsia, n (%)	18 (100)	52 (88)	0,190	70 (91)
Subtipo Histológico, n (%)	0 (0)	7 (12)	0,131	
Epidermoide	16 (89)	41 (70)		57 (74)
Adenocarcinoma	2 (3)	18 (31)		20 (26)
HPV			0,397	
No realizada	9 (50)	17 (29)		26 (34)
No detectada	4 (22)	19 (32)		23 (30)
16	4 (22)	12 (20)		16 (21)
18	0 (0)	4 (7)		4 (5)
Otros	1 (6)	7 (12)		8 (10)
Tipo			0,909	
No PET	16 (89)	53 (90)		69 (90)
PET	2 (11)	6 (10)		8 (10)
Tamaño			0,038	
≤ 40 mm	1 (6)	17 (29)		18 (24)
> 40 mm	17 (94)	41 (71)		58 (76)
Afectación				
Parametrial	18 (100)	46 (78)	0,031	64 (83)
Vaginal	10 (59)	31 (53)	0,647	41 (54)
Cuerpo útero	6 (35)	8 (14)	0,042	14 (18)
Vejiga	1 (6)	5 (9)	0,727	6 (8)
Uréteres	2 (12)	1 (2)	0,124	3 (4)
Hidronefrosis	4 (24)	2 (3)	0,02	6 (8)
Rectal	2 (12)	2 (3)	0,214	4 (5)
Pared pélvica	2 (12)	1 (2)	0,124	3 (4)
Pélvica	10 (56)	27 (46)	0,467	37 (48)
Paraaórtica	5 (28)	3 (5)	0,015	8 (10)

Tabla 6. Características de las variables de los pacientes en relación con recidivas. Datos obtenidos a partir de estadística analítica en busca de relaciones significativas entre el resto de variables y la aparición de recidivas tumorales durante el seguimiento de los pacientes. Las cifras entre paréntesis se corresponden con el porcentaje redondeado sin decimales; la variable “Biopsia” se categorizó para diferenciar entre la técnica sacabocados y conización; la variable “Afectado” alude a la presencia de ganglios positivos tras estadiaje quirúrgico por LPA y la variable “Afectación” con la invasión de estructuras vecinas y/o ganglionares pélvicas y paraaórticas en pruebas de imagen

4.8. Estatus

Como se puede ver en la **Figura 9**, 52 pacientes (67,5%) permanecen en remisión completa; 15 pacientes (19,5%) sufrieron exitus a causa del CC; en tres pacientes (3,9%) hubo persistencia de enfermedad y en seguimiento actual; en tres pacientes (3,9%) se perdió el seguimiento y cuatro pacientes (5,2%) tuvieron exitus por causa diferente a su tumor primario.

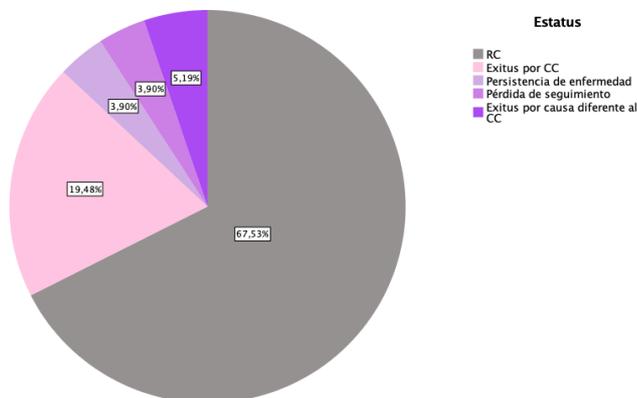


Figura 9. Diagrama sectorial de estatus de las pacientes. Distribución del estatus de cada paciente al finalizar el seguimiento de este estudio en abril de 2023.

En última instancia, la mediana de seguimiento en nuestra muestra es de 3 años, calculada a partir de la diferencia entre el año del diagnóstico y el año de último seguimiento.

5. Discusión

Este trabajo de fin de grado se ha basado en el estudio de los factores pronósticos del CC, la evolución de la enfermedad y de la necesidad de las LPA y sus complicaciones postquirúrgicas asociadas en las pacientes afectas del área norte de la isla de Tenerife y la isla de La Palma.

5.1. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen

En cuanto a la estadificación quirúrgica, la LPA continúa siendo el procedimiento *gold standard* y más extendido en la detección de la afectación ganglionar paraaórtica (21), ya que a pesar de las complicaciones, el riesgo asumido no es superior al beneficio obtenido (), suponiendo una modificación de tratamiento en hasta un 20% de las pacientes y en un 43% un cambio en los campos de radiación; además del cierto beneficio terapéutico intrínseco en relación con la exéresis de las adenopatías sospechosas (46).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

	Ganglios + en LPA (enfermas)	Ganglios - en LPA (sanas)
Ganglios paraaórticos + en imagen (prueba positiva)	8 (VP)	0 (FP)
Ganglios paraaórticos - en imagen (prueba negativa)	8 (FN)	61 (VN)

Tabla 7. Comparación de resultados entre pruebas de imagen y LPA en la detección de adenopatías metastásicas.
 Resultados de verdaderos positivos y negativos y falsos positivos y negativos para los ganglios linfáticos de la región paraaórtica.

Relacionando los resultados de ambas modalidades (ver **Tabla 7**), podemos obtener los siguientes parámetros de efectividad diagnóstica para las pruebas de imagen: sensibilidad 50%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 89,7% destacando los ocho casos de falsos negativos en pruebas de imagen. En la bibliografía abundan los estudios comparativos entre las LPA y las pruebas de imagen, y sus conclusiones concuerdan con nuestros resultados de una sensibilidad baja al contrario que la especificidad, lo cual se explica en nuestro caso por la ausencia de falsos positivos (atribuible al tamaño muestral limitado). A modo de resumen, la RMN ofrece tasas de sensibilidad aceptables (51-54%) y alta especificidad (89-93%) para la detección de adenopatías sospechosas (37,42); mientras que el PET-TC obtiene mucho mejor rendimiento diagnóstico con sensibilidades entre el 55% y 76% y especificidades entre el 94% y el 98% (37) y en términos generales, es aceptable su uso en aquellas pacientes con alta probabilidad (>15%) de tener metástasis ganglionares paraaórticas, lo que vendría a corresponder con los estadios III (29%) y IV (36%) de la FIGO (35, 43). Esto es debido a que los autores sostienen que no hay evidencia suficiente que respalde el sustituir el diagnóstico histológico mediante LPA por el uso del PET-TC en la población con menor probabilidad de adenopatías positivas, como son los estadios I y II (11% y 14,5% respectivamente). Si bien en nuestros hallazgos obtuvimos que, de los ocho falsos negativos por prueba de imagen, siete tenían un estadio FIGO IIIB o superior; dentro de éstas sólo una de ellas se realizó PET, por lo que no es posible comparar nuestra muestra con la literatura de referencia.

Actualmente, Frumovitz et al. (44) están llevando a cabo un ensayo clínico fase III multicéntrico internacional con 600 pacientes que tiene como objetivo decretar si el estadiaje

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

del CC localmente avanzado mediante LPA laparoscópica seguido de quimiorradiación a medida tiene mayor tasa de supervivencia frente a un estadije mediante PET y TC seguido también de quimiorradioterapia. Será interesante evaluar en el futuro los resultados de este estudio, ya que, si demuestran que no hay diferencia entre la supervivencia de ambos grupos, el sustituir la LPA por un PET-TC, ahorraría tiempo para comenzar antes el tratamiento a la paciente y desaparecerían las complicaciones causadas por el procedimiento invasivo.

5.2. Estructuras adyacentes

Enfrentando las variables de estructuras vecinas al cuello uterino, se obtuvo correlación significativa entre la aparición de recidivas tumorales y el tamaño de la lesión primaria superior a 40 mm (p-valor = 0,038), la invasión de parametrios (p-valor = 0,031), la afectación del cuerpo uterino (p-valor = 0,042) e hidronefrosis (p-valor = 0,02). Kyung et al. (38) revisaron 157 pacientes, estudiando los factores pronósticos y concluyeron que el tamaño tumoral y las metástasis ganglionares son factores predictivos de un mal pronóstico; y que la afectación parametrial y la presencia de hidronefrosis se asocian a riesgos relativos de 2,635 y 3,74 respectivamente. Con estos hallazgos se puede concluir que el principal factor pronóstico sería, por tanto, el estadio tumoral (haciendo especial hincapié tanto en la afectación ganglionar paraaórtica como parametrial, existencia de hidronefrosis y el tamaño tumoral).

5.3. Utilidad de la LPA

En la literatura, varios estudios exponen que, en cuanto a la extensión óptima, la realización de cirugías más limitadas llegando solo hasta nivel 3 puede ser suficientes en pacientes seleccionadas, produciendo un resultado igual de efectivo como la infrarrenal (40, 41); Azañs et al. (41) estudiaron dos cohortes de pacientes comparables entre sí en las que a 56 mujeres se les realizó una LPA inframesentérica y a 63, una infrarrenal y concluyeron que podían confirmar que la inframesentérica es tan efectiva como la infrarrenal para evaluar el estatus de los ganglios paraaórticos en el CC localmente avanzado. La extensión de las LPA realizadas en el CHUC fue determinada de forma individualizada en cada paciente paciente según los resultados en las pruebas de imagen y los propios hallazgos intraoperatorios de afectación macroscópica en cada caso.

En el CHUC, se obtuvieron adenopatías pélvicas en un 48,1% de los casos y paraaórticas en el 10,4% en pruebas de imagen. Analizando nuestros resultados, se demuestra que ambas variables guardan relación estadísticamente significativa con la presencia de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

positividad histológica paraaórtica, con un p-valor de 0,015 y de <0,001 respectivamente. Expresado de forma porcentual, el 75% de pacientes con adenopatías pélvicas en pruebas de imagen (n=12) presentará, de forma concurrente o simultánea, adenopatías positivas paraaórticas en el examen anatomopatológico.

Nuestro estudio dio como resultado un 20,8% de casos de adenopatías paraaórticas positivas en LPA, hallándose una diferencia del doble respecto a las encontradas en pruebas de imagen (10,4%); en rango con el estudio de Gouy et al. que data cifras entre el 10-25% (45). Asimismo, de las 16 mujeres con afectación paraaórtica, el 68,8% de las pacientes presentaban afectación parametrial (n=11); y sabiendo que, como se comentaba con anterioridad, esta se relaciona estadísticamente con las recidivas (p-valor = 0,031), podríamos aventurarnos a teorizar que, junto con la relación anterior de ganglios pélvicos positivos, las mujeres con adenopatías pélvicas sospechosas (N1) y/o estadios T2b (afectación parametrial) o superiores podrían beneficiarse de radioterapia extendida a campos paraaórticos. De esta manera nos aseguraríamos de que las pacientes con falsos negativos en pruebas de imagen no queden infratratadas, eliminando de paso intermedio de someterse a la LPA. Siguiendo esto, en nuestro estudio, pasaríamos de ocho falsos negativos a uno, siendo la paciente nº77 la única con ganglios paraaórticos positivos, pero sin afectación parametrial ni ganglionar pélvica (T2a2N0M0).

5.4. Complicaciones de la LPA

Un 22,1% de la muestra tuvo complicaciones, todas ellas de carácter postoperatorio, siendo el linfocelo paraaórtico la más prevalente con un 76,47%. En comparación, Leblanc et al. (39) obtuvieron una frecuencia de morbilidad postoperatoria del 4,8% mientras que Gouy et al (45) un rango entre el 0-7%, cifras bastante menores a nuestro 22,1%. Entre las posibles causas para esta discrepancia se encuentran el tamaño muestral o la técnica de abordaje quirúrgica, sin embargo, al no ser esta una variable recogida en estos estudios ni en el nuestro, sería interesante diseñar investigaciones futuras comparándolas con el fin de establecer el tipo de cirugía adecuado que genere menos morbilidades. Asimismo, sí coinciden en la presencia de linfocelo como la entidad más prevalente (39). Como última divergencia, la mediana de tiempo hasta la resolución de las mismas fue, en su caso, de 420 días (39).

Con lo cual, para determinar la necesidad de la LPA en el estudio de extensión del CC localmente avanzado tenemos como argumentos a favor de mantenerla, la baja sensibilidad de

las pruebas de imagen respecto a la cirugía en el estadiaje, la menopausia precoz y necesidad de tratamiento sustitutivo asociado a la radioterapia y la posibilidad de mantener intacta la posibilidad de que la paciente quiera cumplir su deseo genésico en el futuro mediante la ooforopexia (47), especialmente en mujeres jóvenes. Por otro lado, en contra de la necesidad de LPA se posicionan las complicaciones que generan, especialmente frecuentes en nuestro estudio y el retraso en el inicio del tratamiento oncológico que conlleva la programación de la cirugía, esto no fue valorado en nuestro análisis, pero debe tenerse en consideración para posibles futuras investigaciones.

5.5 Estatus oncológico

Finalmente, aunque el análisis exhaustivo de la supervivencia no figura entre nuestros objetivos sí cabe mencionar que como resultados de la muestra se obtuvo que el 67,5% de los casos terminaron en remisión completa al momento de la toma de datos, el 19,5% fallecieron como consecuencia del CC y el 3,9% de las pacientes continúa cursando la enfermedad con el seguimiento actual en el CHUC. En nuestra mediana de seguimiento de 36 meses, el 71,4% de la cohorte permanece viva, datos que concuerdan con la literatura, que exponen una tasa de supervivencia global del 67,9% (33).

Como conclusión, según lo visto tanto en nuestros propios hallazgos como en lo publicado en la literatura, si bien la realización de LPA como parte necesaria para el correcto estadiaje del CC conlleva una tasa de morbilidades no despreciable, no parece que vaya a sustituirse el estudio histológico prontamente por el diagnóstico mediante pruebas de imagen. Sin embargo, la combinación de factores pronósticos extraídos de la evaluación clínica y las pruebas complementarias pueden establecer el riesgo de afectación paraaórtica, lo cual podría justificar su tratamiento electivo, y modificar en un futuro los algoritmos actuales de tratamiento, tal y como se ha razonado en el punto 5.3.

6. Limitaciones del estudio

Este Trabajo de Fin de Grado es una prueba piloto de un estudio que debería hacerse a mayor escala con una muestra bastante superior, de ahí que en gran parte del análisis estadístico hayan salido relaciones no significativas. Además, dicha muestra está compuesta por pacientes de un solo centro, lo que podría introducir un sesgo de selección.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

Debido a la naturaleza retrospectiva, no se pudo controlar completamente todas las variables que podrían influir en los resultados, por lo tanto, se requieren estudios prospectivos multicéntricos más amplios para validar los hallazgos de esta investigación.

Resulta fundamental el cuidadoso diseño del estudio, tomar en consideración los criterios de selección y la estimación del tamaño de la muestra, puesto que mientras más grande es el tamaño de la muestra, mayor es la precisión; y por ende, la variabilidad secundaria al azar se reduce.

7. Conclusiones

1. Las pacientes de cáncer de cuello de útero sometidas a LPA diagnóstica en el HUC poseen unas características demográficas y oncológicas superponibles a las de otras series.
2. Los resultados oncológicos de la radioquimioterapia radical para este grupo de pacientes son, en general, buenos, con una mortalidad cáncer-específica del 19,5 % tras 36 meses de mediana de seguimiento. El factor pronóstico más determinante es el estadio del tumor al diagnóstico.
3. Este estudio no ha conseguido demostrar que las pruebas de imagen puedan sustituir a la biopsia por LPA en el diagnóstico de metástasis ganglionares paraaórtica, con una diferencia del 10,4% en la detección de dicha afectación ganglionar (20,8% vs 10,4%).
4. La LPA es una prueba sensible y específica para la detección de afectación ganglionar a este nivel. Las complicaciones del procedimiento alcanzan el 22,1% y son todas leves o moderadas. No ha habido mortalidad derivada.
5. Según los resultados del estudio, el estadiaje no invasivo por pruebas de imagen aporta factores pronósticos suficientes para la predicción de metástasis paraaórticas. Entre ellos, la existencia de adenopatía pélvicas (N1) y la presencia de afectación parametrial (T2b).
6. En base a lo anterior, aquellas pacientes con estadios T2b y/o N1 o superiores son candidatas a irradiación electiva de ganglios paraaórticos con técnicas ultraconformadas, relegando la LPA a técnica diagnóstica para pacientes seleccionadas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

8. ¿Qué hemos aprendido en este TFG?

A lo largo de toda la elaboración del TFG hemos adquirido, por un lado, destreza en la realización de búsquedas bibliográficas; un aspecto de vital importancia en una rama sanitaria como es la Medicina, sometida a constante juicio crítico y revisiones. Por el otro, la capacidad para descartar información duplicada o artículos con baja evidencia científica.

Asimismo, ampliamos en gran medida nuestro conocimiento general y específico del CC, teniendo en cuenta que es una patología muy prevalente en nuestro medio (Canarias posee cifras que sobrepasan la media nacional, dato en el que sería conveniente profundizar en los años venideros). Un aspecto a destacar es que actualmente el cribado es *oportunist*a, haciendo imperativo en nuestra futura práctica profesional educar a la población femenina y ofrecer esta prueba cuando las circunstancias así lo indiquen.

Todo ello sin desmerecer la importancia de la recogida de datos, familiarizarse con la historia clínica electrónica y en general con los modelos de investigación biomédica.

9. Referencias

9.1. Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2020: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence. Fact Sheets by Population, 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
2. Small Jr W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404-12. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30667>
3. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2020. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/a1d352cb-5f15-49e9-99ef-07725d639aee.pdf>
4. Estimaciones de la incidencia de cáncer en Canarias, 2018. Registro Poblacional de Cáncer de Canarias. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idCarpeta=->

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

[7f2e8019-d4e1-11e2-8241-7543da9dbb8a&idDocument=a5613f45-d72d-11e2-8241-7543da9dbb8a](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0027968420300432?via%3Dihub)

5. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*. abril de 2020;112(2):229-32.
Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0027968420300432?via%3Dihub>
6. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 de febrero de 2018;47:2-13.
7. De Sanjos S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*. noviembre de 2010;11(11):1048-56.
8. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *The Lancet Oncology*. 1 de abril de 2009;10(4):321-2.
9. Gallup, D. The spread and staging of cervical cáncer. [Internet]. *Glob libr women's med*. 2008. DOI: 10.3843/GLOWM.1023
10. Grant P, Sakellis C, Jacene HA. Gynecologic Oncologic Imaging With PET/CT. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1 de noviembre de 2014;44(6):461-78.
11. Sato Y, Tanaka K, Kobayashi Y, Shibuya H, Nishigaya Y, Momomura M, et al. Uterine cervical cancer with brain metastasis as the initial site of presentation. *J Obstet Gynaecol Res*. julio de 2015;41(7):1145-8.
12. Vásquez-Ciriaco S, Hernández-Hernández C, Del Villar-García K, García-Matus R, Palomeque-López A, Leyva-García O, et al. Metástasis a piel secundaria a Cáncer Cervicouterino Epidermoide. Dos años después de tratamiento radical. *GAMO*. 1 de enero de 2012;11(1):51-4.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

13. Bhandari V, Kausar M, Naik A, Batra M. Unusual Metastasis from Carcinoma Cervix. J Obstet Gynaecol India. octubre de 2016;66(5):358-62.
14. International Collaboration of epidemiological studies of cervical cancer. 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. International Journal of Cancer. 2007;120(4):885-91.
15. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. Salud Publica Mex. 2003;45 Suppl 3:S345-53. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14746027/>
16. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. The Lancet. enero de 2019;393(10167):169-82. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32470-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32470-X/fulltext)
17. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort - Roura - 2014 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28666>
18. Pérez-Gomez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii61-8.
19. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. [Internet] Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), 2014. Disponible en:
https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf
20. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol. 2012;137:516-42.
21. Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2018. Disponible en:
<https://oncosego.sego.es/oncoguia-cancer-de-cuello-uterino-2018>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

22. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication - Li - 2011 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.25396>
23. Cancer statistics, 2023 - Siegel - 2023 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21763>
24. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, et al. Cervical Cancer Screening. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 1 de diciembre de 2010;8(12):1358-86.
25. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Disponible en: <https://medilib.ir/uptodate/show/3179>
26. Caresia-Arótzgui AP, Delgado-Bolton RC, Alvarez-Ruiz S, Del Puig Cózar-Santiago M, Orcajo-Rincon J, De Arcocha-Torres M, et al. PET/TC con 18F-FDG en cáncer de cérvix localmente avanzado. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. enero de 2019;38(1):59-68.
27. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. CA A Cancer J Clin. julio de 2021;71(4):287-98.
28. Ruiz-Hernández G, Juan R de, Samanes A, Vereá H, Peñas JM, Veres A, et al. Tomografía por emisión de positrones mediante PET-18FDG en lesiones pulmonares radiológicamente indeterminadas. Anales de Medicina Interna. enero de 2004;21(1):12-6.
29. 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. 25 de marzo de 2008;178(7):855-62.
30. Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Papageorgiou TH, Lambaudie E, et al. Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via a laparoscopic extraperitoneal approach. Gynecol Oncol. noviembre de 2003;91(2):326-31.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

31. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinumtaxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:276–81.
32. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 1 de mayo de 2023;33(5):649-66.
33. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al: SEER cancer statistics review, 1975-2010. *Natl Cancer Inst* 2013.
34. G. Herrera F, O. Prior J. The role of PET/CT in cervical cancer. *Front Oncol*. 2013; 3: 34. doi: 10.3389/fonc.2013.00034.
35. Smits RM, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. Pretreatment retroperitoneal paraaortic lymph node staging in advanced cervical cancer: A review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:973–83. 10.
36. Xu H, Chen Y, Li Y, Zhang Q, Wang D, Liang Z. Complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for invasive cervical cancer: experience based on 317 procedures. *Surg Endosc*. 1 de junio de 2007;21(6):960-4..
37. Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(3):209-222. doi: 10.1159/000456006.
38. Kyung Yung MS, Kim HB, Seoung JY, Choi IY, Joo YS, Lee MY, et al. Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis. *Oncol Lett*. mayo de 2015;9(5):2218-24.
39. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, et al. 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 Aug;18(8):2302-9. doi: 10.1245/s10434-011-1583-9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

40. 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*. 2016 Jan;26(1):169-75. doi: 10.1097/IGC.0000000000000588.
41. Azaïs H, Ghesquière L, Petitnicolas C, Borghesi Y, Tresch-Bruneel E, Cordoba A, et al. Pretherapeutic staging of locally advanced cervical cancer: Inframesenteric paraaortic lymphadenectomy accuracy to detect paraaortic metastases in comparison with infrarenal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2017 Nov;147(2):340-344. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.012.
42. Xiao M, Yan B, Li Y, Lu J, Qiang J. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 1 de marzo de 2020;30(3):1405-18.
43. Kang S, Kim SK, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Nam BH, Park SY. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med*. 2010 Mar;51(3):360-7. doi: 10.2967/jnumed.109.066217.
44. Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, Morice P, Jhingran A, Munsell MF, et al. Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Study (LiLACS): Phase III Clinical Trial Comparing Surgical With Radiologic Staging in Patients With Stages IB2–IVA Cervical Cancer. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Enero de 2014;21(1):3-8.
45. 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*. mayo de 2012;13(5):e212-220.
46. 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.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 24/05/2023 13:20:11
CRISTIAN JIMENEZ JEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:24:47
Luis Fernando Otón Sánchez UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	24/05/2023 13:29:21

47. Elysia K Donovan, Allan L Covens, Rachel S Kupets, Eric W Leung. The role of oophorectomy in patients with gynecological cancer who need radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 1 de marzo de 2022;32(3):380.

9.2 Anexos

T CATEGORY	FIGO STAGE	T CRITERIA
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus should be disregarded)
T1a	IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy with maximum depth of invasion ≤ 5 mm
T1a1	IA1	Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth
T1a2	IA2	Measured stromal invasion > 3 mm and ≤ 5 mm in depth
T1b	IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion > 5 mm (greater than stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter; note: the involvement of vascular/lymphatic spaces should not change the staging, and the lateral extent of the lesion is no longer considered
T1b1	IB1	Invasive carcinoma > 5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension
T1b2	IB2	Invasive carcinoma > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension
T1b3	IB3	Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
T2	II	Carcinoma invades beyond the uterus but has not extended onto the lower one-third of the vagina or to the pelvic wall
T2a	IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension
T2a2	IIA2	Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
T2b	IIB	With parametrial invasion but not up to the pelvic wall
T3	III	Carcinoma involves the lower one-third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney; note: the pelvic wall is defined as the muscle, fascia, neurovascular structures, and skeletal portions of the bony pelvis; cases with no cancer-free space between the tumor and pelvic wall by rectal examination are FIGO stage III
T3a	IIIA	Carcinoma involves the lower one-third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
T3b	IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
T4	IVA	Carcinoma has involved (biopsy-proven) the mucosa of the bladder or rectum or has spread to adjacent organs (bullous edema, as such, does not permit a case to be assigned to stage IVA)

N CATEGORY ^a	FIGO STAGE	N CRITERIA
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N0(i+)		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) ≤ 0.2 mm or single cells or clusters of cells ≤ 200 cells in a single lymph node cross-section
N1	IIIC1	Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes only
N1mi	IIIC1	Regional lymph node metastasis (> 0.2 mm but ≤ 2.0 mm in greatest dimension) to pelvic lymph nodes
N1a	IIIC1	Regional lymph node metastasis (> 2.0 mm in greatest dimension) to pelvic lymph nodes
N2	IIIC2	Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2mi	IIIC2	Regional lymph node metastasis (> 0.2 mm but ≤ 2.0 mm in greatest dimension) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2a	IIIC2	Regional lymph node metastasis (> 2.0 mm in greatest dimension) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes

Anexo 1. Estadificación del cáncer de cérvix AJCC 2021. Obtenida de la American Cancer Society Journals.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/05/2023 13:20:11

CRISTIAN JIMENEZ JEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:24:47

Luis Fernando Otón Sánchez
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:29:21

Tipo de procedimiento	Definición
Conización	Extirpación en forma cónica de la parte externa del cuello uterino o exocérvis (base del cono) y una parte interna o endocérvis (vértice del cono).
Traquelectomía simple	Exéresis extrafascial de cérvix uterino por debajo de la arteria uterina, respetando el tejido paracervical.
Traquelectomía radical	Exéresis del cérvix uterino, tejido paravaginal y paracervical por debajo de la arteria uterina.
Histerectomía simple	Extirpación del útero (cuerpo y cuello uterino)
Histerectomía radical	Exéresis quirúrgica del útero incluyendo el cérvix, parte superior del fondo vaginal y tejido paracervical.
Exanteración pélvica	Exéresis en bloque del aparato genital más los órganos pélvicos circundantes (vejiga, recto).

Anexo 2. Terminología y definición de los diferentes procedimientos quirúrgicos en el CC. Fuente: Autoría propia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 5435458 Código de verificación: 7U/QEHzi

Firmado por: ALBA REYES AFONSO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/05/2023 13:20:11

CRISTIAN JIMENEZ JEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:24:47

Luis Fernando Otón Sánchez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/05/2023 13:29:21