


**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y**  
**GINECOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA**



**LINFADENECTOMÍA AÓRTICA EXTRAPERITONEAL**  
**LAPAROSCÓPICA VERSUS PRUEBAS DE IMAGEN EN**  
**CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO**

**TESIS DOCTORAL**

**ÚRSULA ACOSTA SÁNCHEZ**

**Dirección: Prof. Dr. Antonio Gil Moreno y Dra. Berta Díaz Feijoo**

**Tutoría: Prof. Dr. Antonio Gil Moreno**

**AÑO 2024**



## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR Y DIRECTORES DE TESIS

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

CERTIFICAN:

Que la tesis titulada "Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado" es apta para ser defendida ante el Tribunal Evaluador, para optar al grado de doctor en Medicina.

Prof. Antonio Gil Moreno  
*Tutor y codirector*

Dra. Berta Díaz Feijoo  
*Codirectora*

46642452Q  
ANTONIO GIL  
(C:G60594009)

Firmado digitalmente por  
46642452Q ANTONIO GIL  
(C:G60594009)  
Fecha: 2024.01.17  
21:11:27 +01'00'



Doctoranda, Úrsula Acosta Sánchez;  
Barcelona, 17 de enero de 2024.





*“La utopía está en el horizonte.  
Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos.  
Camino diez, y el horizonte se desplaza diez pasos más allá.  
Por mucho que camine, nunca la alcanzaré.  
¿Entonces, para qué sirve la utopía?  
Para eso, sirve para caminar.”*

Eduardo Galeano.



## AGRADECIMIENTOS

A toda mi familia (padres y hermana, abuelos, tíos, primos...) por sentar las bases de mi persona y por su apoyo incondicional. Volver a casa siempre es un placer.

A los familiares que ya no están. Las calles de Cartagena os echan de menos.

A David, ese chico de Orihuela, por ser el mejor compañero de vida y fuente de inspiración en el arte de la Medicina con mayúsculas, y por todo lo que está por llegar.

A mis amigas, distribuidas por la geografía española, por seguir siendo un apoyo a pesar de la distancia y las múltiples mudanzas.

A mis directores, Berta y Antonio, por confiar en mí para este proyecto y por elevar la Ginecología Oncológica a la excelencia. Enorme respeto y admiración.

A mis compañeros y amigos de Ginecología y Obstetricia de Vall d'Hebron (médicos, enfermeros, matronas, TCAIs...), esa gran familia disfuncional. Gracias por hacer los días y las guardias fáciles.

A mis compañeros de Ginecología Oncológica, gracias por hacer fácil lo difícil, por vuestra motivación infinita y vuestra búsqueda constante de la excelencia.

A las mujeres con cáncer ginecológico y su admirable capacidad de resiliencia. Todo esto es por vosotras.

A mí misma, por esta inquietud insaciable, por no tirar la toalla y superar los retos (autoimpuestos o no), y por las decisiones acertadas y erróneas que me han traído aquí.

A las ciudades en las que he vivido (Cartagena, Madrid, Lisboa, Barcelona), y los países a los que he viajado.

A María. Te esperamos.





# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b> .....	<b>15</b>
1.1 Epidemiología.....	15
1.2 Etiopatogenia.....	17
1.3 Factores de riesgo y factores protectores.....	21
1.4 Lesiones precursoras.....	23
1.5 Cribado y vacunación.....	25
1.6 Cáncer de cérvix no asociado a VPH.....	28
1.7 Anatomía patológica.....	30
1.8 Clínica.....	35
1.9 Diagnóstico y estadificación.....	36
1.10 Diseminación.....	45
1.11 Tratamiento.....	48
1.11.1 Tratamiento por estadios FIGO.....	52
1.11.2 Tratamiento del cáncer de cérvix localmente avanzado.....	56
1.11.3 Tratamiento de la recidiva.....	59
1.12 Biopsia selectiva de ganglio centinela.....	60
1.13 Micrometástasis y células tumorales aisladas.....	62
1.14 Pronóstico y supervivencia.....	63
1.15 Recurrencias.....	66
1.16 Estudio ganglionar en LACC.....	67
1.16.1 Pruebas de imagen.....	69
1.16.2 Linfadenectomía paraaórtica.....	74
1.16.3 <i>Debulking</i> ganglionar pélvico.....	86
<b>2. Hipótesis y objetivos</b> .....	<b>91</b>
2.1 Hipótesis.....	91
2.2 Objetivos.....	93
2.2.1 Objetivo principal.....	93
2.2.2 Objetivos secundarios.....	93
<b>3. Material y métodos</b> .....	<b>97</b>
3.1 Diseño del estudio.....	97
3.2 Técnica quirúrgica.....	99
3.3 Pruebas de imagen.....	107
3.4 Estudio histológico ganglionar.....	108
3.5 Tratamiento con radioquimioterapia.....	109
3.6 Complicaciones.....	110

<b>3.7 Seguimiento</b> .....	<b>111</b>
<b>3.8 Variables a analizar</b> .....	<b>112</b>
<b>3.9 Análisis estadístico</b> .....	<b>114</b>
<b>3.10 Plan de trabajo</b> .....	<b>115</b>
<b>4. Resultados</b> .....	<b>119</b>
<b>4.1 Impacto de la linfadenectomía aórtica de estadificación</b> .....	<b>119</b>
4.1.1 Descripción de la muestra .....	120
4.1.2 Estudio de supervivencia .....	132
<b>4.2 Límite superior de la linfadenectomía aórtica</b> .....	<b>138</b>
4.2.1 Descripción de la muestra .....	138
4.2.2 Afectación ganglionar .....	139
4.2.3 Complicaciones .....	140
<b>4.3 Impacto del <i>debulking</i> ganglionar pélvico</b> .....	<b>141</b>
4.3.1 Descripción de la muestra .....	142
4.3.2 Estudio de supervivencia .....	158
<b>5. Discusión</b> .....	<b>163</b>
<b>5.1 Objetivo principal: Impacto oncológico de la linfadenectomía aórtica laparoscópica de estadificación ganglionar en LACC.</b> .....	<b>163</b>
<b>5.2. Objetivos secundarios</b> .....	<b>170</b>
5.2.1 Concordancia entre imagen y cirugía para detección de enfermedad ganglionar y modificación del plan terapéutico .....	170
5.2.2 Prevalencia de enfermedad ganglionar supramesentérica – infrarrenal y límite alto de la linfadenectomía aórtica .....	177
5.2.3 Impacto oncológico del <i>debulking</i> ganglionar pélvico durante la cirugía de estadificación ganglionar en LACC .....	180
5.2.4 <i>Feasibility</i> y morbilidad asociada a la cirugía de estadificación ganglionar .....	184
5.2.5 Retraso de inicio del tratamiento primario como factor pronóstico .....	193
<b>6. Conclusiones</b> .....	<b>199</b>
<b>7. Referencias bibliográficas</b> .....	<b>201</b>
<b>ANEXO I. Artículos científicos publicados en relación al trabajo de tesis doctoral</b> .....	<b>229</b>
<b>ANEXO II. Abreviaturas</b> .....	<b>231</b>
<b>ANEXO III. Índice de tablas</b> .....	<b>235</b>
<b>ANEXO IV. Índice de figuras</b> .....	<b>239</b>





# INTRODUCCIÓN



## 1. Introducción

### 1.1 Epidemiología

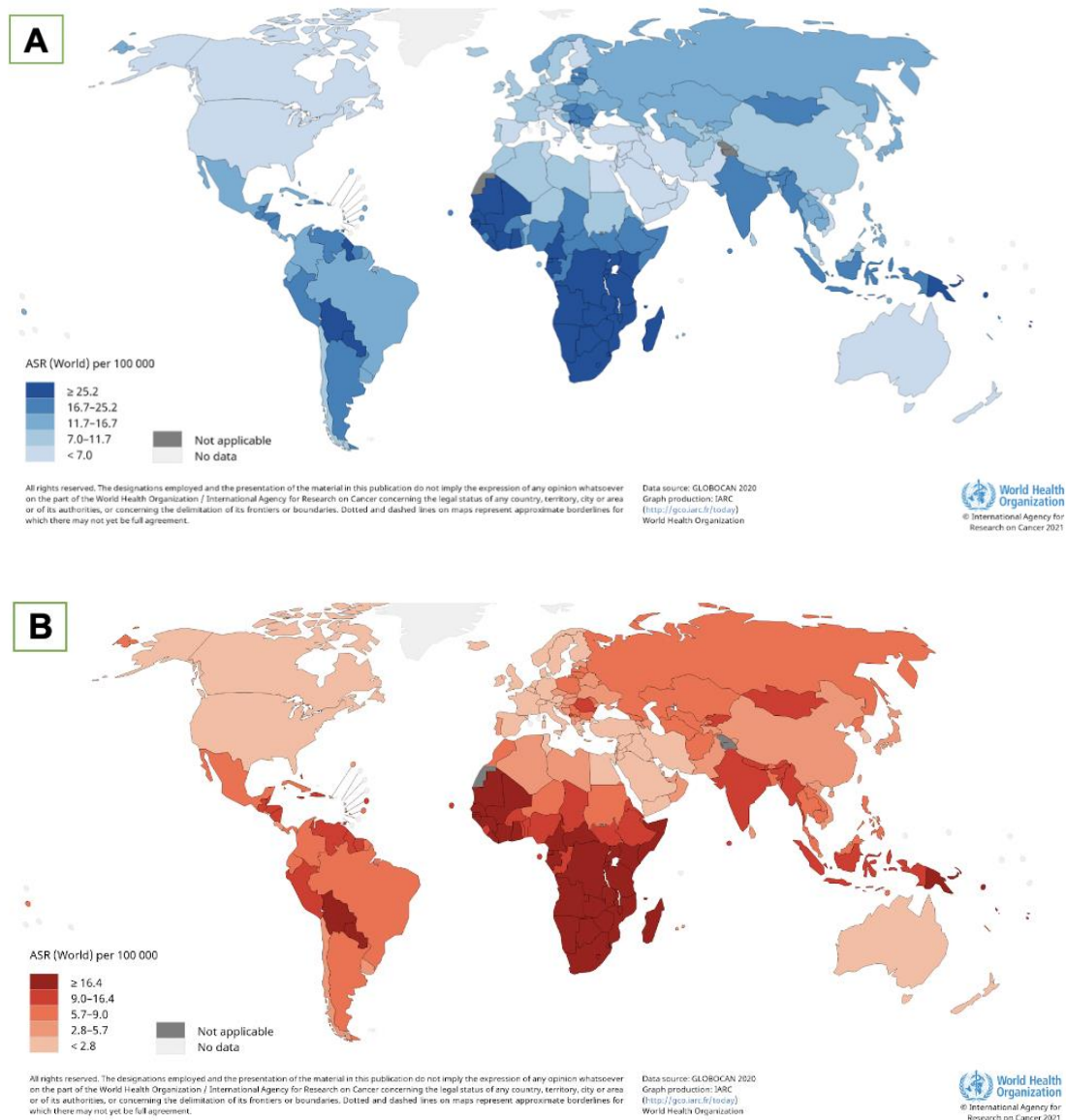
El cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto cáncer más frecuente y con mayor mortalidad en la mujer a nivel mundial, con 604.127 nuevos casos en 2020 y 342.000 muertes. (1, 2) Dentro de los cánceres ginecológicos ocupa el tercer lugar en frecuencia, tras endometrio y ovario. (3) Su incidencia varía notablemente entre países o incluso regiones, con 11.3 casos por 100.000 habitantes-año en países con alto índice de desarrollo en comparación a 18.8 en países con bajos recursos, probablemente por la falta de programas de cribado y/o vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). (1, 2) (**Figura 1**)

En España se diagnostican 1.942 nuevos casos al año, hallándose en el segmento bajo europeo. (1) Presenta una mortalidad de 1.9 x 100.000 mujeres-año (712 casos al año), constituyendo la tercera causa de muerte por tumores en la mujer entre 15 y 44 años. (4) Su incidencia y mortalidad ha disminuido desde la introducción del cribado con citología, y se espera que siga disminuyendo tras la introducción de la vacuna contra los genotipos más frecuentes del VPH. (5) El CCU asociado a VPH se considera un cáncer potencialmente erradicable con una correcta combinación de vacunación y cribado. (2)



Úrsula Acosta. Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado.

**Figura 1. A:** Incidencia estimada de cáncer de cérvix uterino por países en el año 2020. **B:** Mortalidad estimada por cáncer de cérvix uterino por países en el año 2020. (1)

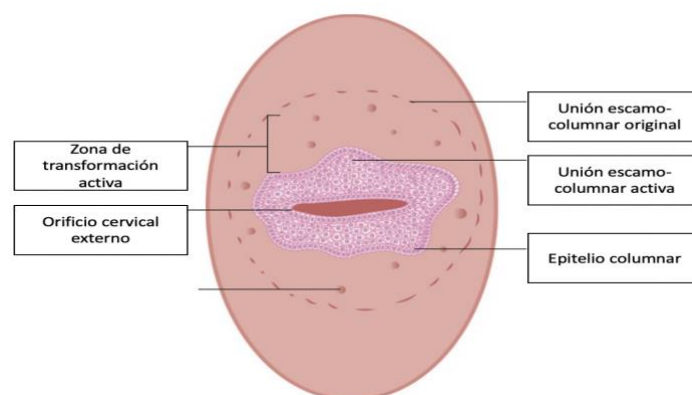


## 1.2 Etiopatogenia

El cuello uterino se divide en porción vaginal y porción supravaginal, y está recorrido por el canal endocervical, que conecta la cavidad uterina con la vagina, a la que se abre a través del orificio cervical externo (OCE). La mucosa que recubre el canal endocervical es el endocérvix, y el OCE marca la unión entre el endo y el exocérvix. El epitelio endocervical procede de los conductos paramesonéfricos y se compone de una única capa de células altas que se distribuyen en pliegues que sobresalen hacia la luz del conducto, dando lugar a las criptas endocervicales. Por otra parte, el epitelio exocervical procede del seno urogenital y es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado formado por unas 15-20 capas de células. (6)

La práctica totalidad de los tumores cervicales y sus lesiones precursoras resultan de la infección persistente por el VPH, virus ADN de transmisión sexual. La infección se produce a través de pequeñas abrasiones en el epitelio escamoso que facilitan la entrada del virus o en áreas de especial susceptibilidad como la unión escamo-columnar cervical y la zona de transformación, lugar en el que se produce el reemplazo fisiológico del epitelio columnar endocervical y el epitelio escamoso exocervical, con fenómenos de metaplasia que suceden por la exposición del epitelio columnar al pH vaginal más ácido. (6)

**Figura 2.** Ilustración del exocérvix con la unión escamo-columnar y la zona de transformación donde se produce el paso de epitelio columnar endocervical a escamoso exocervical. Adaptado de Mehta et al. (6)



En relación al VPH, actualmente existen 201 tipos clasificados según su potencial carcinogénico en alto o bajo riesgo. Los VPH de alto riesgo (VPH-AR) son 12: VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. (7) El riesgo de persistencia del virus y de progresión a CCU es diferente según el genotipo. Así, el VPH 16 es el subtipo más frecuentemente detectado en el CCU, seguido del 18. Ambos son responsables del 70% de los CCU. Los siguientes genotipos más frecuentes incluyen el 31, 33, 35, 45, 52 y 58, y subtipos diferentes causan menos del 2% de los CCU. (7, 8) Si diferenciamos por histología del tumor, la distribución del subtipo de VPH cambia: (9)

- Carcinoma escamoso: VPH 16 (59%), 18 (13%), 58 (5%), 33 (5%) y 45 (4%).
- Adenocarcinoma (ADC): VPH 18 (37%), 16 (36%), 45 (5%), 33 (2%).

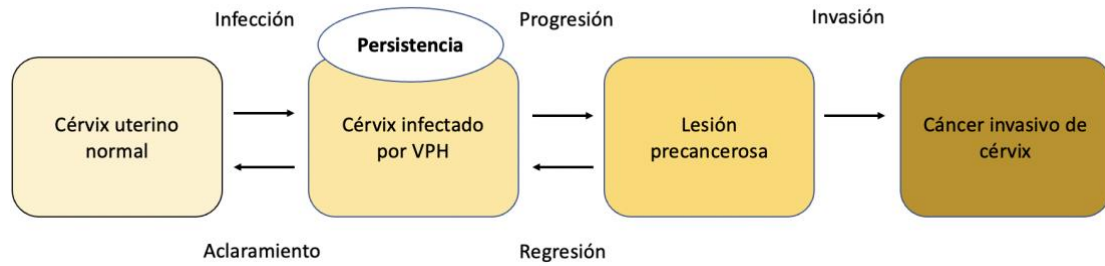
La infección por VPH constituye la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más frecuente. Se calcula que el 75-80% de las mujeres sexualmente activas se infectarán por el VPH a lo largo de su vida, alcanzando la mayor prevalencia en menores de 30 años. Posteriormente se observa un segundo pico de incidencia a los 35-54 años, coincidiendo con la incidencia más alta de CCU, y partir de los 55 años la incidencia de la infección por VPH cae notablemente. Dicha infección es asintomática, y en el 90% de los casos transitoria, habiendo eliminado el virus entre 12 y 30 meses después, y pudiendo desarrollar o no displasia en este período de tiempo. Este porcentaje, no obstante, disminuye con la edad. En un 10-15% de los casos, la infección es persistente y evade la respuesta inmunitaria. (7, 10)

La historia natural del desarrollo del CCU ha sido ampliamente estudiada. Suelen pasar una media de 15 años desde la infección inicial por VPH hasta el desarrollo de un cáncer invasivo, y hay cuatro pasos bien definidos en su desarrollo: (11) **(Figura 3)**

1. Infección por VPH oncogénico del epitelio metaplásico de la zona de transformación cervical.
2. Persistencia de la infección por VPH.
3. Progresión de la infección persistente a lesión preneoplásica.
4. Desarrollo de un carcinoma e invasión a través de la membrana basal.

**Figura 3.** Historia natural del cáncer invasivo de cuello uterino dependiente de VPH.

Fuente: elaboración propia.



La infección por VPH comienza en las células basales o parabasales del epitelio metaplásico. El VPH ingresa al citoplasma del huésped y es secuestrado en partículas llamadas episomas. Aquí ocurre la replicación del virus, llenando el citoplasma celular con partículas virales que aparecen como áreas de aclaramiento perinuclear por microscopía, la coilocitosis. Una vez que las partículas virales ingresan al núcleo, pueden unirse al ADN celular e integrarse en el genoma del huésped, produciendo alteraciones genómicas y proteómicas. Por tanto, el principal evento involucrado en la carcinogénesis cervical es la integración del ADN viral del VPH-AR en el ADN cromosómico del huésped, iniciando la formación de células preneoplásicas mediante la aparición de clones celulares con expresión desregulada de oncogenes virales en las capas celulares basales y parabasales, lo que finalmente conduce al carcinoma invasor. El mecanismo oncogénico se basa fundamentalmente en la acción de dos oncogenes: *E6*, que inactiva a p53 por un mecanismo de ubiquitinización (proteína supresora del ciclo celular), y *E7*, que se une a la pRB (proteína del retinoblastoma) e inactiva su función, liberando el factor de transcripción E2F, que activa procesos de transcripción celular que habilitan la entrada en fase S de la célula. En condiciones normales, la fase S no programada conduciría a la apoptosis mediada por la proteína p53, que sin embargo está inhibida por la oncoproteína *E6*, por lo que la célula huésped queda desvinculada de los mecanismos normales de control del ciclo celular. (12)

La persistencia del VPH en las células del epitelio cervical es necesaria para la aparición de lesiones (“infección transformante”). Sin embargo, de estas pacientes, sólo el 1% desarrollará cáncer cervical, puesto que intervienen en el proceso transformante ciertos cofactores que condicionan un mayor riesgo de persistencia, progresión y/o transformación neoplásica. Dichos cofactores se dividen en tres grupos: los

*Úrsula Acosta. Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado.*

relacionados con el virus (genotipo, carga viral, metilación de proteínas virales), con el huésped y los factores ambientales. Por lo tanto, el VPH es condición necesaria pero no suficiente para la aparición del CCU asociado al VPH. (10-12)

### 1.3 Factores de riesgo y factores protectores

En el caso del CCU asociado al VPH, los **factores de riesgo** para adquirir una infección por VPH (ETS) lo serán también para el CCU: inicio temprano de la actividad sexual, elevado número de parejas sexuales, pareja sexual de riesgo, uso infrecuente del preservativo, coinfección con otras ETS, y primer hijo antes de los 20 años. (4, 7) Sin embargo, no todas las personas infectadas por el VPH desarrollarán cáncer de cérvix, interviniendo los **cofactores** mencionados anteriormente:

- Cofactores relacionados con el huésped:
  - **Inmunosupresión:** La inmunosupresión interfiere en la respuesta del sistema inmune a la infección de VPH, dificultando su eliminación y aumentando el riesgo de evolución a CCU. Es un factor determinante en la patogenia del VPH, tanto la primaria como adquirida y particularmente la producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El CCU es la neoplasia más frecuente en las mujeres con infección por VIH. (10, 12, 13)
  - **Inflamación crónica,** por el mismo mecanismo que la inmunosupresión. (13)
  - **Predisposición genética:** Por ahora no hay un modelo establecido de la base genética del CCU. Los estudios sobre agregación familiar estiman un riesgo hereditario hasta del 27-36%, sin poder establecer si la causa es genética o ambiental. Las investigaciones se dirigen a identificar alteraciones genéticas que disminuyan la probabilidad de eliminar la infección por VPH y produzcan una mayor susceptibilidad al desarrollo de CCU. Los hallazgos hasta la fecha incluyen la asociación entre CCU y una larga lista de polimorfismos en una amplia variedad de genes, incluyendo los que regulan la inmunidad, producción de citoquinas, angiogénesis, vías de supresión de tumores y vías de activación de transcripción. (14)
- Cofactores ambientales:
  - **Tabaco:** Aumenta el riesgo de desarrollar lesión de alto grado o CCU entre 2 y 5 veces en comparación a no fumadoras. Ha demostrado un aumento de riesgo de desarrollar carcinoma escamoso de cérvix, pero no ADC. (15)
  - **Uso a largo plazo de contracepción oral:** El riesgo aumenta en usuarias de más de 5 años, y regresa al de la población general tras 10 años del cese de la toma. (16) Este riesgo aumenta en las pacientes ya infectadas por VPH, lo que refleja que los anticonceptivos orales se comportan como cofactores más que como inductores oncogénicos. (13)

- **Multiparidad:** Se ha relacionado con factores hormonales asociados al embarazo, al traumatismo cervical en el parto y a una mayor persistencia de metaplasia en la zona de transformación exocervical por la eversión del epitelio columnar hormono-dependiente. (13)

En cuanto a los **factores protectores**, se ha descrito una menor incidencia de CCU en usuarias de dispositivo intrauterino (DIU), lo que explican por una activación de la inmunidad local al insertar o retirar el dispositivo, acelerando el aclaramiento del virus. (4, 17) Por otra parte, la circuncisión masculina se ha asociado a un riesgo reducido de desarrollar CCU en la mujer. (18) A su vez, la anticoncepción de barrera empleada durante todo el contacto sexual, especialmente el preservativo femenino, supone un obstáculo que disminuye el riesgo de infección por el VPH, aunque no lo anula. (10, 12, 13)

## 1.4 Lesiones precursoras

Los CCU asociados a VPH se desarrollan sobre lesiones precursoras que, en general, preceden varios años al cáncer. El término de displasia define una alteración en la diferenciación o maduración, con un incremento de células inmaduras en el epitelio de superficie que no traspasan la membrana basal. Respecto a su nomenclatura, desde 2012 se emplea la terminología histopatológica LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) (19), establecida por el Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) y recogida en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para neoplasias del tracto genital femenino. (20) Clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales histológicas (SIL, *Squamous Intraepithelial Lesion*) en dos, bajo (LSIL, *Low-SIL*) y alto grado (HSIL, *High-SIL*), unificando así los hallazgos citológicos con los histológicos:

- **LSIL:** Corresponden a la expresión histológica de una infección activa por el VPH, que la mayoría de veces regresa espontáneamente. La citología LSIL constituye el 2-3% de todos los resultados citológicos y la prevalencia de infección por VPH es mayor al 70%. Entre el 12 y el 16% de las citologías LSIL presentan HSIL tras el estudio con colposcopia y biopsia. El riesgo de evolución a HSIL en 5 años es del 16%, y a carcinoma invasor del 0.2%. (10)
- **HSIL:** Incluye las lesiones CIN (neoplasia intraepitelial cervical) 2 y 3 de la clasificación de Richart. (21) Las lesiones HSIL/CIN 2 tanto pueden regresar como progresar, pero las HSIL/CIN 3 tienen alto potencial de progresión a CCU. Las citologías HSIL constituyen el 0,5-1% de todos los resultados citológicos, el 60% confirman el diagnóstico tras estudio con colposcopia y biopsia, y un 2% presentan un carcinoma invasor. El riesgo de desarrollo de cáncer a los 5 años en mujeres mayores de 30 años es del 8%, y las menores de 25 años presentan porcentajes de regresión espontánea de hasta el 65%. (10)

Dentro de la clasificación de Bethesda de 2001 relativa a clasificación de resultados citológicos se describen, además, las siguientes lesiones precursoras: (22)

- **ASC-US:** Atipia de células escamosas de significado incierto. Es la alteración citológica más frecuente (2-5% de las citologías). La prevalencia de infección por VPH se halla entre 33-51%, la presencia de HSIL entre 5-12%, y la de CCU entre 0.1-0.2%. (10)



- **ASC-H:** Atipia escamosa incierta que no permite descartar HSIL. Es poco frecuente (0.3-0.6% de las citologías). La prevalencia de infección por VPH está entre el 60 y el 87%, y la de HSIL entre el 26 y el 68%. (10)
- **ACG:** Atipia de células glandulares. Constituye el 0.4% de todas las citologías, y la probabilidad de diagnosticar HSIL es del 9-54%. Se asocia más frecuentemente a lesiones escamosas que a glandulares, pero ambos tipos pueden coexistir (la mitad de casos de adenocarcinoma in situ presentan CIN concomitante). Por otro lado, la ACG se asocia a carcinomas no relacionados con el VPH, por lo que una prueba VPH negativa no excluye la existencia de una lesión invasora, requiriendo descartar una neoplasia endometrial. (10)

## 1.5 Cribado y vacunación

El origen infeccioso y la historia natural conocida de la enfermedad han permitido el desarrollo de programas de cribado y vacunación que han demostrado disminuir la incidencia y mortalidad del CCU un 70-80% en los últimos 50 años. (10, 23) Esto se alcanza mediante el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas, evitando su progresión a cáncer invasivo, mediante un test que identifique el minoritario grupo de mujeres con riesgo de desarrollar CCU y que necesitarán de un tratamiento.

En España, en su mayor parte se trata de un cribado oportunista, con cobertura variable entre comunidades autónomas, a excepción de Castilla y León y la Rioja donde se trata de un cribado poblacional. Esta heterogeneidad en los criterios de aplicación entre diferentes comunidades explica que más del 60% de los CCU en nuestro país afecten a mujeres sin cribado previo o cribado inadecuado. (10)

Hasta hace poco, el cribado del CCU estaba basado en la citología cervical. Si la citología era negativa, el cribado se consideraba negativo y si era positiva (LSIL o HSIL), se realizaba colposcopia, y en caso de ASC-US se realizaba el triaje con el test de VPH. Sin embargo, en los últimos años se han producido cambios relevantes. En 2019 el Ministerio de Sanidad indicó que las comunidades autónomas debían sustituir progresivamente el cribado citológico por la prueba VPH y el cribado oportunista por el cribado poblacional. (24) Actualmente se está implementando este nuevo cribado.

La citología cervical se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por cepillado de la superficie de exo y endocérvix, que presentan cambios morfológicos cuando son infectadas por el VPH. Presenta una sensibilidad baja (en torno al 50-60%), por la variabilidad del material obtenido en la toma, su baja reproducibilidad y su alta variabilidad intra e interobservador, lo que se compensa con la repetición cada 3 años. Su especificidad es mayor (77-99%). Hasta el momento es la única prueba que ha sido capaz de disminuir la mortalidad por un cáncer en la población donde ha sido implementada (disminución de incidencia y mortalidad por CCU del 80% en los países con una cobertura mayor al 70% de la población). Sin embargo, el test VPH ha demostrado ser más sensible para la detección de lesiones precancerosas, aunque la especificidad y el valor predictivo positivo son menores. La mayor protección que implica un test VPH negativo permite espaciar la siguiente toma a cinco años. Además, la adquisición de la muestra se puede realizar mediante autotoma si existe la

infraestructura necesaria. El cribado con test VPH se inicia a partir de los 30 años ya que las mujeres más jóvenes presentan una elevada prevalencia de infecciones VPH transitorias, con riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Por tanto, en las guías actuales, se realiza citología trienal entre los 25 y 30 años, cribado con test VPH y a partir de los 30 años, cada cinco años. (10)

Ahora bien, ante un test VPH-AR positivo, no es recomendable la realización de colposcopia en todos los casos, ya que el test no distingue entre una infección aguda con mínimo riesgo de evolucionar a CCU, de una persistente con integración de los oncogenes virales, llamada transformante. La realización de colposcopia a mujeres con bajo riesgo de presentar lesiones no es eficiente, por ello se prefiere individualizar la conducta según niveles de riesgo de HSIL/CIN3+. Entonces, ante un resultado de VPH-AR positivo se realiza un primer triaje con citología, que cuando es anormal se remite a colposcopia. En los casos con test VPH-AR positivo y citología negativa, que suponen el 70-75%, se admiten las siguientes estrategias: utilizar el genotipado de VPH y, en casos de infección por VPH 16 y/o 18, remitir a colposcopia; o si el genotipado no está disponible y la anterior prueba VPH era positiva, remitir a colposcopia. (10)

Como herramienta de ayuda a las pruebas de cribado, están en estudio algunos **marcadores moleculares** que podrían ser útiles en la detección de mujeres con un mayor riesgo de desarrollo de HSIL o CCU. El estudio de los marcadores moleculares se basa en la acción de los oncogenes del VPH o en las mutaciones generadas en el proceso de oncogénesis. Algunos en investigación son: tinción dual p16/ki67 (indica alteración del ciclo celular inducida por la integración del VPH), hipermetilación de una batería de genes supresores de tumores, como CADM1, MAL y FADM19A4, o genes del VPH (L1, L2) (identifican lesiones con mayor riesgo de progresión a CCU), detección del ARN mensajero de las proteínas virales E6 y E7 (indica actividad viral), sobreexpresión de EGFR y niveles elevados de RNAm de VEGF (asociados a mal pronóstico). (10)

En cuanto a la **vacunación**, las vacunas frente al VPH se comercializaron a partir del año 2006. Actualmente hay tres vacunas disponibles para prevenir la infección por los tipos de VPH más prevalentes, responsables del 70-90% de las lesiones premalignas y malignas de cuello uterino. Consisten en partículas no infecciosas similares al virus (VLPs, *Viral Like Particles*) producidas mediante el autoensamblaje de las proteínas L1 mediante técnicas de recombinación genética; éstas inducen anticuerpos que impiden el acceso del virus al epitelio cervical. La vacuna bivalente (Cervarix®) protege contra 2

subtipos de VPH: 16 y 18. La tetravalente (Gardasil®) contra 4: 6, 11, 16 y 18; y la más reciente, la nonavalente (Gardasil 9®) contra 9, alcanzando un potencial preventivo para el CCU del 90%: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. (8, 23)

Estas vacunas han demostrado eficacia profiláctica, pero no modifican la historia natural de las infecciones en curso por el VPH, por lo que su eficacia es mayor si se aplican a personas no expuestas. Además, han demostrado protección cruzada contra otros tipos de VPH oncogénicos, en concreto para los tipos 31, 33 y 45 con la vacuna bivalente, y para el 31 con la tetravalente. Dado que son relativamente recientes, aún se está estudiando la duración de la protección contra la infección y, por el momento, no está indicada la administración de dosis de recuerdo. (8)

La indicación de la vacunación difiere según el país y la agencia reguladora. En España, las tres vacunas autorizadas están indicadas a partir de los 9 años de edad para ambos sexos. En nuestro país, en el año 2015, la cobertura global para la pauta completa de la vacuna fue del 79.2%. Fuera de los programas de vacunación sistemática, algunas comunidades autónomas han elaborado recomendaciones específicas sobre la vacunación financiada en poblaciones de riesgo elevado (mujeres sometidas a conización cervical, inmunocomprometidas, infectadas por VIH o con enfermedad inflamatoria intestinal, y hombres que tienen sexo con hombres). (8)

## 1.6 Cáncer de cérvix no asociado a VPH

Mención aparte requieren los casos de CCU no asociados a VPH. A pesar del desarrollo de test altamente sensibles en la detección del VPH, e independientemente del tipo de técnica utilizada para su detección, una pequeña proporción de pacientes con CCU testan negativo para la presencia del virus. Esto se puede explicar por dos razones: falsos negativos por errores en la toma de muestras o a la falta de precisión de los test en casos de baja carga viral o genotipos poco frecuentes, o que se trate de una enfermedad biológicamente distinta.

Estos casos corresponden al 1-11% del total de CCU y difieren según el tipo histológico. (25-27) Prácticamente el 100% de los tumores escamosos son VPH positivos y hasta el 86% de los adenoescamosos. (25) Sin embargo, entre los ADC la prevalencia de infección por VPH varía entre subtipos, lo que ha llevado a que los criterios IECC (*International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification*) diferencien un grupo de tumores VPH negativos. (28) Esta diferencia entre tumores escamosos y ADC podría explicarse porque la carga de ADN de VPH en el epitelio glandular es mucho más baja que en el escamoso, lo que puede dificultar su detección, porque, como decíamos, sean enfermedades diferentes.

**Tabla I.** Clasificación de adenocarcinomas de cuello uterino según la asociación a VPH, según la IECC. (28)

VPH positivo	Prevalencia VPH	VPH negativo	Prevalencia VPH
ADC tipo usual	80-100%	ADC endometroide	0
Villoglandular	100%	ADC de tipo gástrico	0
Mucinoso:		Carcinoma seroso	30%
Tipo intestinal	83-100%	ADC de células claras	28%
Con células en anillo de sello	100%	Carcinoma mesonéfrico	0

\* VPH: virus del papiloma humano. ADC: adenocarcinoma.

Los tumores no asociados a VPH, excluidos los falsos negativos, son mucho menos frecuentes y conllevan un peor pronóstico. Su etiopatogenia es independiente de la infección por VPH, y se han asociado a diferentes mutaciones siendo la más frecuente la del supresor de tumores p53, que se asocia con el potencial metastásico de estos tumores y su peor pronóstico. También, hasta el 57% de los tumores negativos para

## *Introducción*

VPH pueden ser positivos para la tinción inmunohistoquímica p16, por lo que su uso como marcador subrogado de infección por VPH está siendo replanteado. Además, el ADC de tipo gástrico se asocia a mutaciones en STK11 y TP53 y al síndrome de Peutz-Jeghers, el ADC de células claras a una vía aberrante PI3K-AKT, y el carcinoma mesonéfrico a mutaciones en KRAS, NRAS, ARID1A, ARID1B o SMARCA4. (25)

## 1.7 Anatomía patológica

La clasificación histológica más reciente es de la OMS en 2020, y reconoce tres categorías de tumores epiteliales: escamoso, glandular (ADC), y otros tumores epiteliales, incluyendo adenoescamoso. Además, incluye los tumores neuroendocrinos, mesenquimales, tumores mixtos y tumores linfoides y melanocíticos. (20, 29) Las principales modificaciones respecto a la clasificación previa de 2014 son: (30)

1. La diferenciación de los tumores escamosos en dos grupos: asociados al VPH o VPH-independientes. Estos últimos, aunque extremadamente infrecuentes, presentan un curso más agresivo y no tienen lesión precursora conocida.
2. La diferenciación de los ADC en dos grupos: asociados al VPH o VPH-independientes, adoptando la clasificación de la IECC. (28) Se mantienen los mismos subtipos histológicos, pero añadiendo la clasificación molecular.
3. En el grupo de ADC VPH-dependientes, se ha incorporado la clasificación con relevancia pronóstica según el patrón arquitectural Silva. Distingue entre el carcinoma de patrón A con invasión no destructiva con pronóstico más favorable y el carcinoma de patrón B y C con invasión destructiva.

**Tabla II.** Clasificación de los tumores de cuello uterino según la OMS. (20)

<b>Tumores de cuello uterino según la OMS</b>	
<b>Tumores escamosos:</b>	<b>Otros tumores epiteliales:</b>
Tumor escamoso VPH-relacionado	Carcinoma adenoescamoso y mucoepidermoide
Tumor escamoso VPH-independiente	Carcinoma de células vítreas (glassy cell)
Tumor escamoso no especificado (NOS)	Carcinoma adenoide basal
<b>Adenocarcinomas:</b>	Carcinoma adenoide quístico
ADC in situ VPH-relacionado	Carcinoma indiferenciado
ADC invasivo VPH relacionado. Variantes:	<b>Tumores neuroendocrinos:</b>
Villoglandular	Bajo grado: carcinoide, carcinoide atípico
Mucinoso NOS	Alto grado: de célula pequeña y de célula grande
Mucinoso intestinal	<b>Tumores mesenquimales:</b>
Mucinoso con células en anillo de sello	Leiomioma
Invasivo SMILE	Rabdomiosarcoma
Endometriode	Sarcoma alveolar de partes blandas
ADC in situ VPH-independiente	Tumor maligno de vainas nerviosas periféricas
ADC invasivo VPH-independiente de tipo gástrico	Liposarcoma
ADC invasivo VPH-independiente de células claras	Sarcoma endocervical indiferenciado
ADC invasivo VPH-independiente de tipo mesonéfrico	Sarcoma de Ewing
ADC invasivo VPH-independiente de tipo endometriode	<b>Tumores melanocíticos:</b>
Otros ADC de cuello uterino	Melanoma
<b>Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales:</b>	<b>Tumores de células germinales:</b>
Carcinosarcoma	Tumor del saco vitelino
Adenosarcoma	

\*OMS: Organización Mundial de la Salud. VPH: virus del papiloma humano. ADC: adenocarcinoma.

A continuación, se desarrollan las características de los principales subtipos histológicos: (31)

- **Carcinoma escamoso:** Representa el 70-80% de los tumores cervicales. (32) Prácticamente la totalidad se asocian a VPH-AR. El grado histológico tiene relativamente poco significado pronóstico y la clasificación más sencilla divide a los tumores en bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados, según el tipo de queratinización que presentan las células tumorales. A continuación, los subtipos:
  - No queratinizante.
  - Queratinizante.
  - Papilar.
  - Basaloide: Tumor agresivo, típicamente asociado a infección por VPH.
  - Condilomatoso (Warty): Variedad muy poco frecuente con una superficie verrucosa semejante a un condiloma, menos agresivo.
  - Verrucoso: Macroscópicamente similar a un condiloma acuminado gigante. Es localmente agresivo, pero con bajo riesgo de metástasis a distancia. Es radiorresistente.
  - Escamotransicional: Morfológicamente indistinguibles a los carcinomas de células transicionales del tracto urinario.
  - Tipo linfopitelioma-like: Histológicamente similar al tumor nasofaríngeo del mismo nombre. Tiene un curso relativamente indolente. (31)
  
- **Adenocarcinoma:** Constituye el 10-25% de todos los CCU. (32) Su incidencia ha aumentado un 32% los últimos 35 años, especialmente en mujeres jóvenes, posiblemente por una disminución de los tumores escamosos gracias a los programas de cribado y a una mejor identificación de las lesiones glandulares en la citología. (13) Se ha asociado a la exposición de estrógenos, tanto endógena como exógena, y el 94% se asocian con infección por VPH-AR. (33) A continuación, los subtipos:
  - Endocervical de tipo usual: 90% de los ADC endocervicales.
  - Mucinoso.



- De tipo gástrico: Son VPH-independientes y negativos o sólo focalmente positivos para p16, y con mutaciones en p53. Suelen tener peor pronóstico y presentar diseminación abdominal.
  - Adenoma malignum o ADC con mínima desviación: Variante bien diferenciada del de tipo gástrico, lo que hace que se diagnostique en estadios más avanzados. Se ha asociado al síndrome de Peutz-Jeghers.
  - Con células en anillo de sello: Variedad muy poco frecuente que puede estar asociada o no a infección por VPH. Se debe descartar como metástasis de un tumor primario de estómago, mama o colon.
  - Intestinal.
  - Villoglandular papilar: Presenta buen pronóstico con invasión superficial.
  - Endometriode: Histológicamente son idénticos a los carcinomas endometriales de tipo endometriode, pero son típicamente difusos y fuertemente positivos para p16 en contraste con los de origen endometrial, que tienen un patrón irregular de expresión de p16.
  - De células claras: Se han relacionado con la exposición a Dietilestilbestrol intraútero y pueden estar asociados a VPH.
  - Seroso: Poco frecuente, histológicamente similar a sus homónimos de ovario, trompas de falopio y endometrio, por lo que se debe descartar una metástasis. Se suele presentar en estadios avanzados.
  - Mesonéfrico: Tumor extremadamente raro que surge de restos mesonéfricos. No se asocian a VPH, afectan de forma típica al segmento uterino, y parecen tener un curso indolente aunque con tendencia a las recurrencias y metástasis tardías. (31)
- **Otros tumores epiteliales:**
- Carcinoma adenoescamoso: Con diferenciación escamosa y glandular. Suelen ser tumores de alto grado con invasión linfovascular (ILV), y con pérdida de la expresión de ARID1A.
  - Carcinoma de células vítreas (glassy cells): Variante pobremente diferenciada del adenoescamoso. Afecta a mujeres jóvenes y tiene crecimiento rápido con metástasis a distancia. Se asocian a VPH 18 y son típicamente radiorresistentes pero sensibles a la quimioterapia (QT).
  - Carcinoma adenoide basal: Poco frecuente y raramente metastatiza.
  - Carcinoma adenoide quístico: Se asemeja al carcinoma adenoide quístico originado en las glándulas salivales. Tiene curso agresivo.
  - Carcinoma indiferenciado. (31)

- **Tumores neuroendocrinos:** Se caracterizan por la expresión de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A, la sinaptofisina, la enolasa neuronal específica o CD56. Constituyen el 2% de todos los CCU y presentan un comportamiento agresivo. Se relacionan con VPH-AR, especialmente 18.

Tumor neuroendocrino de alto grado: Son los más comunes dentro de los tumores neuroendocrinos y son extremadamente agresivos. Incluye:

- Carcinoma de células pequeñas: Es el más frecuente, y se considera una variante extrapulmonar del carcinoma de células pequeñas de pulmón. A diferencia de este, no se asocia con el tabaco. Puede presentarse con síndromes paraneoplásicos como Cushing o hipercalcemia. En su tratamiento se utilizan los regímenes de QT del cáncer de pulmón.
- De células grandes: Menos frecuente que el anterior, comparte con éste la misma historia natural, pronóstico y tratamiento.

Tumor neuroendocrino de bajo grado: Incluye el carcinoide típico (curso indolente) y el atípico (más agresivo). Son tumores raros y producen variedad de péptidos como calcitonina, gastrina, serotonina, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático, somatostatina y hormona adrenocorticotrópica, pero raramente desencadenan un síndrome carcinoide. (31)

- **Tumores mesenquimales:**

Leiomioma: Los sarcomas primarios comportan menos del 1% de los tumores cervicales y el leiomioma es el más frecuente.

Rabdomioma embrionario: Tumores muy raros que aparecen en la 2ª-3ª década de vida. Se asocian a dos translocaciones características (t (2:13) y t (1:13)) que involucran a los genes FOXO1A, PAX7 y PAX3. (29)

- **Tumores mixtos epiteliales-mesenquimales:**

Adenosarcoma: Tumor bifásico con una mezcla de glándulas Müllerianas benignas o levemente atípicas y estroma maligno de bajo grado. Tumor raro, que puede surgir de endometriosis, no relacionado con VPH.

Carcinosarcoma: Aparece en mujeres postmenopáusicas y suele presentarse como una gran masa polipoidea que sobresale hacia el canal cervical. Están asociados al VPH 16. (31)

*Úrsula Acosta. Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado.*

- **Tumores melanocíticos:** El melanoma, menos común que su variante vulvar o vaginal, pero con pronóstico similarmente pobre.
- **Linfomas:** Muy raros. Típicamente son linfomas difusos de células B grandes, se presentan como masas y responden a la combinación de QT e inmunoterapia.
- **Tumores secundarios** o metastásicos. El origen más común es el endometrio, seguido por ovario, tracto gastrointestinal, mama y riñones. (31)

## **1.8 Clínica**

El cáncer cervical en estadios iniciales es a menudo asintomático, e incluso los estadios avanzados pueden dar poca sintomatología. En estadios localmente avanzados puede presentarse con sangrado vaginal anómalo, coitorragia, leucorrea o dispareunia. Al extenderse lateralmente hacia el tejido paracervical, el tumor puede conducir a la obstrucción ureteral con la consecuente insuficiencia renal. También por extensión lateral, la afectación de pared pélvica puede provocar dolor lumbar o sacro irradiado a cara posterior de extremidades inferiores y menos frecuentemente linfedema de miembros inferiores. La afectación vesical ocasiona síntomas urinarios como hematuria, poliaquiuria y dolor pélvico, o incluso obstrucción urinaria o fístula vesicovaginal en casos avanzados. Por último, el crecimiento hacia compartimento posterior puede ocasionar dolor lumbar, tenesmo rectal, hematoquecias y fístulas rectovaginales. (4)

## 1.9 Diagnóstico y estadificación

El objetivo de un sistema de estadificación es definir de manera precisa la extensión de la enfermedad, de modo que se establezcan grupos de pacientes con semejante pronóstico y así orientar el tratamiento. Actualmente encontramos dos sistemas de estadificación: FIGO (*International Federation of Gynecologists and Obstetricians*) y AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). (34, 35) La estadificación FIGO se actualizó en el año 2018, sustituyendo a la previa del 2009 y añadiendo relevancia al tamaño tumoral y la afectación ganglionar, dos factores pronósticos importantes. En esta actualización, la estadificación pasa de ser esencialmente clínica a incorporar, por una parte, los hallazgos histológicos en pieza quirúrgica, y por otra, el uso de pruebas de imagen como el PET-TC (tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computerizada) o la RM (resonancia magnética). De este modo, la afectación ganglionar se diferencia según su evaluación mediante pruebas de imagen (estadio IIIC “r” o radiológico) o estudio histológico (estadio IIIC “p” o patológico). En segundo lugar, encontramos la estadificación de la AJCC, conocida como pTNM. Su última actualización es de 2017. (35)

**Tabla III.** Estadificación del CCU según la clasificación FIGO 2018. (34)

<b>Estadio I: carcinoma confinado al cérvix uterino.</b>	
IA	Carcinoma invasivo diagnosticable únicamente al microscopio, con una profundidad de invasión menor a 5 mm.
	IA1: invade < 3 mm en profundidad.
	IA2: invade entre 3 y 4 mm en profundidad.
IB	Carcinoma invasivo con una profundidad de invasión igual o mayor a 5 mm.
	IB1: invade 5 o más mm en profundidad y mide menos de 2 cm.
	IB2: mide entre 2 y 4 cm.
	IB3: mide 4 o más cm.
<b>Estadio II: invade más allá de útero pero no se extiende al tercio inferior de vagina o pared pélvica.</b>	
IIA	Invade los dos tercios superiores de la vagina sin afectación de paracérvix.
	IIA1: mide menos de 4 cm.
	IIA2: mide 4 o más cm.
IIB	Invade tejido paracervical pero no pared pélvica.
<b>Estadio III: invade tercio inferior de vagina y/o pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta a ganglios pélvicos y/o paraaórticos.</b>	
IIIA	Invade tercio inferior de vagina.
IIIB	Invade pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal (sin otra causa conocida).
IIIC	Afecta a ganglios pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño o extensión del tumor.*
	IIIC1: metástasis en ganglios pélvicos.
	IIIC2: metástasis en ganglios paraaórticos.
<b>Estadio IV: se extiende más allá de la pared pélvica o invade la mucosa de vejiga o recto (con biopsia confirmatoria).</b>	
IVA	Extensión a órganos adyacentes.
IVB	Extensión a distancia.

\* Se debe especificar *r* (imagen) o *p* (patología) para indicar el método diagnóstico de la afectación ganglionar (pruebas de imagen o estudio anatómico-patológico, respectivamente).

\*\* Se recomienda especificar la técnica diagnóstica utilizada en cada caso (examen clínico, prueba de imagen o biopsia).

**Tabla IV.** Estadificación de CCU según los criterios unificados de la AJCC y FIGO. (34, 35) **A:** Tumor primario (T). **B:** Extensión ganglionar (N). **C:** Metástasis a distancia (M).

Categoría TNM	Estadio FIGO 2018	Descripción
Tx		El tumor primario no puede evaluarse.
T0		No hay evidencia de tumor primario.
Tis		Carcinoma <i>in situ</i> (preinvasivo).
T1	I	Tumor cervical confinado a útero.
T1a	IA	Tumor visible sólo microscópicamente, que invade estroma hasta 5 mm en profundidad y 7 mm en diseminación horizontal. El compromiso vascular, venoso o linfático no cambia la clasificación.
T1a1	IA1	TNM: Invasión estromal menor o igual a 3 mm en profundidad y a 7 mm en extensión horizontal. FIGO: invade < 3 mm en profundidad.
T1a2	IA2	TNM: Invasión estromal mayor a 3 mm en profundidad y a 7 mm en extensión horizontal. FIGO: invade entre 3 y 4 mm en profundidad.
T1b	IB	Tumor visible confinado al cérvix o microscópico mayor que T1a/IA2.
T1b1	IB1	TNM: Lesión igual o menor a 4 cm de diámetro máximo. FIGO: Lesión menor a 2 cm.
T1b2	IB2	TNM: Lesión mayor a 4 cm de diámetro máximo. FIGO: Lesión entre 2-3.9 cm.
	IB3	Lesión que mide 4 o más cm.
T2	II	Tumor cervical que se extiende más allá del útero pero no afecta a pared pélvica o tercio inferior de vagina.
T2a	IIA	Tumor cervical sin invasión paracervical.
T2a1	IIA1	Lesión igual o menor a 4 cm de diámetro máximo.
T2a2	IIA2	Lesión mayor a 4 cm de diámetro máximo.
T2b	IIB	Invasión del tejido paracervical.
T3	III	Extensión a pared pélvica y/o tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal.
T3a	IIIA	Invade el tercio inferior de vagina.
T3b	IIIB	Invade pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal.
T4	IVA	Extensión a mucosa de vejiga, recto o más allá de pared pélvica.

\* El carcinoma in situ no se incluye en la estadificación FIGO.

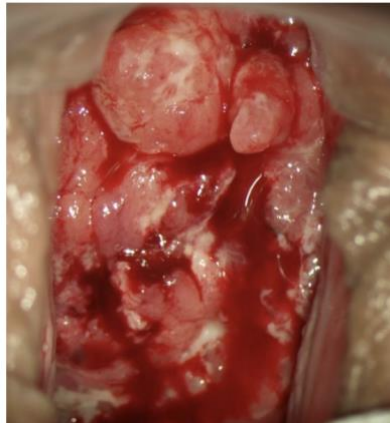
Categoría TNM	Estadio FIGO 2018	Descripción
NX		Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0		No hay afectación de ganglios linfáticos regionales.
N1	IIIC	Presencia de ganglios linfáticos regionales metastásicos.
	IIIC1	Ganglios pélvicos afectados.
	IIIC2	Ganglios paraaórticos afectados.

Categoría TNM	Estadio FIGO 2018	Descripción
M0		No hay metástasis a distancia.
M1	IVB	Metástasis a distancia.

A continuación, se describen las pruebas que se pueden emplear en la estadificación del CCU. La utilización de más o menos pruebas depende de los recursos disponibles. No obstante, el diagnóstico de CCU siempre requiere confirmación histológica.

Exploración física: Se debe realizar en cualquier mujer con síntomas sugestivos de CCU, visualizando por completo el cérvix. La apariencia del tumor es variable. Pueden ser exofíticos, creciendo hacia la superficie como masas irregulares, friables y congestivas, o endofíticos con infiltración estromal y mínimo crecimiento en superficie, dando cérvix aumentados de tamaño y consistencia. Cualquier lesión sospechosa ha de ser biopsiada. La exploración debe incluir exploración digital de paracérvix, paredes vaginales y tabique rectovaginal con tacto vaginal y rectal, así como palpación de ganglios inguinales y supraclaviculares. Si la exploración es dificultosa o hay dudas sobre la afectación vaginal o paracervical, se debe repetir bajo anestesia.

**Figura 4.** Imagen colposcópica de un tumor de cuello uterino. Fotografía cortesía de la Dra Cristina Centeno.



Citología y estudio VPH: Aunque forman parte del cribado, también se realizan ante la sospecha de CCU.

Colposcopia y biopsia: Cualquier cérvix anormalmente duro o aumentado de tamaño se debe biopsiar y tomar una muestra endocervical, incluso si la citología es normal. Si hay lesión visible, se debe tomar biopsia del área sospechosa, evitando el área central por riesgo de obtener tejido necrótico. Si no hay lesión visible pero hay clínica sugestiva de

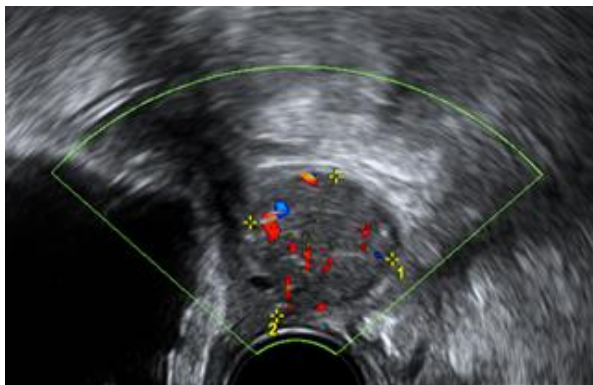


CCU, se debe realizar colposcopia y biopsia dirigida. Si en la colposcopia no se visualiza lesión, se debe realizar estudio endocervical. Si hay alta sospecha de malignidad pero las pruebas no son concluyentes, se debe realizar una conización cervical diagnóstica.

Pruebas de imagen:

- *Ecografía ginecológica:* Realizada por expertos, se puede emplear para evaluar el tamaño tumoral y la extensión local de la enfermedad. La combinación de ecografía transvaginal, transrectal y abdominal con el apoyo del Doppler color permite la evaluación dinámica del tumor, su vascularización y su relación con las estructuras vecinas. Es una técnica barata, rápida, no invasiva y que no utiliza radiación o contraste. Entre sus desventajas destacan que se trata de una prueba operador-dependiente y con escasa sensibilidad para el estudio de la enfermedad ganglionar. (12, 36, 37)

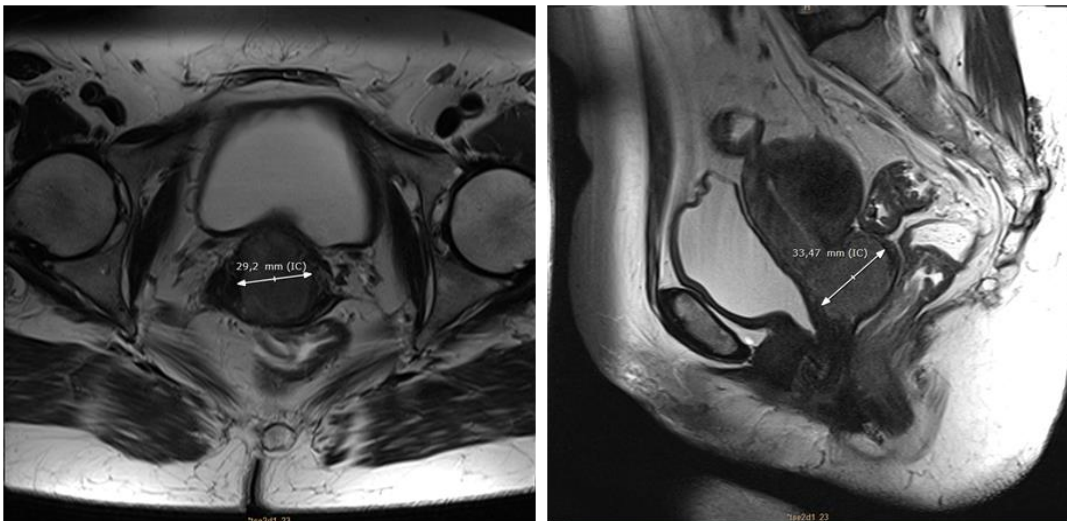
**Figura 5.** Imagen ecográfica de tumoración en cuello uterino con vascularización Doppler.



- *Resonancia magnética:* Es la prueba que determina con mayor exactitud el tamaño tumoral y la extensión local de la enfermedad, por lo que actualmente se considera la prueba de elección para la estadificación inicial. (38-40) Las secuencias en T2 son las principalmente utilizadas, en las que el tumor se ve como una señal hiperintensa focal distinguible de la señal hipointensa normal del estroma fibromuscular. Con la ayuda del contraste con gadolinio y un estudio dinámico, las secuencias en T1 son útiles en la detección de tumores de pequeño tamaño (< 1 cm) y en la evaluación de la profundidad de invasión del

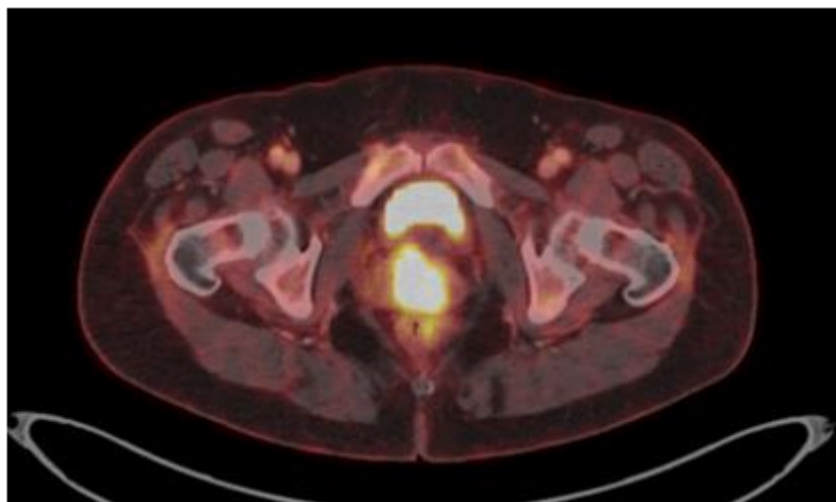
estroma e invasión de la pared vesical. Para los tumores de pequeño tamaño también es útil la RM de difusión. En la evaluación del tejido paracervical se utilizan signos como la infiltración de vasos periuterinos, presencia de espiculaciones y nodulaciones que protruyen hacia el paracérvix, o la visualización de un estroma cervical hipointenso intacto. (41) La RM también es útil para el estudio de enfermedad ganglionar. El diagnóstico de metástasis ganglionar en RM se basa en criterios de tamaño y morfología.

**Figura 6.** Cortes transversal y sagital de RM que muestran un tumor de cuello uterino de 3 cm con infiltración de estroma cervical más allá de OCI y tercio superior de vagina, sin infiltración del tejido paracervical.



- *PET-TC*: Se utiliza para evaluar ganglios pélvicos y aórticos ya que tiene el rendimiento diagnóstico más alto para detección de metástasis ganglionares en pacientes con CCU, aunque su precisión disminuye en caso de enfermedad de pequeño tamaño. También se utiliza para el estudio de metástasis a distancia. Por el contrario, al ser una prueba metabólico-anatómica en la que el trazador utilizado se acumula en la vejiga impidiendo la visualización óptima del cérvix, su capacidad discriminativa a nivel local se ve complementada por la RM y la ecografía transvaginal / transrectal. (12, 41)

**Figura 7.** Tumor de cuello uterino visualizado en PET-TC. Anterior al tumor se visualiza la captación fisiológica del trazador en vejiga.



- *TC (tomografía computerizada):* El TC de tórax y abdomen está indicado en casos de cáncer de cérvix localmente avanzado (LACC) o con sospecha de afectación ganglionar para descartar enfermedad metastásica, en aquellos casos en los que no se realice PET-TC y conociendo sus limitaciones frente al mismo. También se puede realizar TC pélvico para estudio tumoral si no hay RM disponible o no se puede realizar. Para el estudio del tumor localizado en cérvix, el TC ha demostrado ser inferior a la RM por su resolución limitada en tejidos blandos. Sin embargo, es de gran utilidad en el estudio de las metástasis a distancia y la hidronefrosis secundaria a la extensión de la enfermedad. Además, también se utiliza en el seguimiento de las pacientes de alto riesgo de recidiva. (41)
- *Urografía endovenosa y/o ecografía de vías urinarias:* Han quedado desplazadas por RM o TC.
- *Radiografía de tórax:* En caso de sospecha de metástasis si no hay disponibilidad de TC de tórax o PET-TC.

Si las pruebas muestran un área sospechosa de metástasis a distancia, se realizará biopsia guiada por imagen siempre que sea técnicamente posible.

Endoscopias: Se puede realizar estudio de vejiga y recto mediante cistoscopia y rectoscopia si, tras realizar otras pruebas de imagen, hay dudas de su afectación.

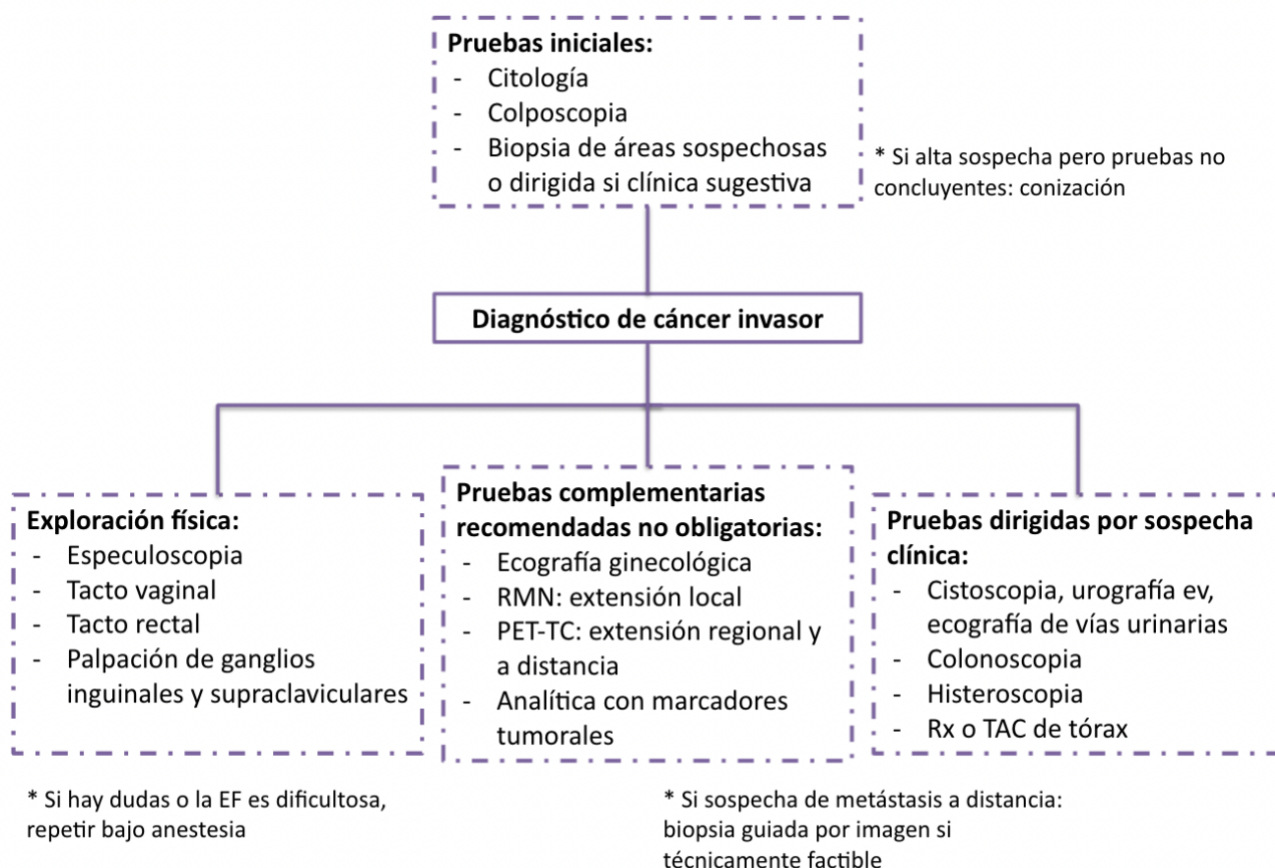
Analítica y marcadores tumorales: Se debe realizar una analítica con hemograma, estudio de función renal, hepática, y hemostasia. Los marcadores tumorales no forman parte de la estadificación, pero a menudo se usan en el estudio previo al tratamiento o durante el seguimiento, ya que pueden correlacionarse con la actividad tumoral. Los más frecuentemente utilizados son:

- El **SCC** o antígeno de células escamosas es un marcador tumoral de neoplasias epidermoides. Niveles elevados de SCC se han detectado en el 28-88% de los CCU escamosos. Se ha propuesto que a mayor nivel de SCC preoperatorio, mayor extensión de la enfermedad, mayor probabilidad de necesitar tratamiento radioterápico tras la cirugía en estadios IB/IIA, mayor probabilidad de afectación ganglionar, y peor pronóstico. Además, se emplea como indicador precoz de recidiva, ya que el aumento progresivo de SCC precede a la detección clínica de recurrencia. Sus valores normales son inferiores a 2,75 ng/mL, y puede estar elevado en insuficiencia renal, psoriasis, pénfigo, eccemas y neumopatías. (42-45)
- El **CA125** es una mucina de elevado peso molecular producida en condiciones normales por los mesotelios y estructuras derivadas de los conductos de Müller. Los valores normales en suero son inferiores a 35 U/mL. Niveles superiores pueden detectarse en endometriosis, insuficiencia renal, tuberculosis y peritonitis. En CCU, niveles elevados de CA-125 se han asociado al ADC. (46)
- El **CEA** es una glicoproteína de elevado peso molecular presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 5 ng/mL, si bien los fumadores pueden presentar concentraciones superiores. Niveles elevados pueden detectarse en enfermedades pulmonares o hepáticas crónicas, insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria intestinal, hipotiroidismo u obstrucción biliar. El CEA puede considerarse un marcador tumoral de amplio espectro, siendo empleado en la mayoría de las neoplasias epiteliales y con principal aplicación en el carcinoma colorrectal. En CCU se han relacionado sus niveles con el estadio de la enfermedad, tanto en carcinomas escamosos como ADC. (47, 48)
- El **CYFRA 21-1** es un anticuerpo monoclonal que reconoce un fragmento de la citoqueratina 19, una subunidad ácida de citoqueratina que se expresa en el epitelio normal y en los CCU. Se trata de un marcador de cáncer de pulmón no

de células pequeñas. Niveles elevados de CYFRA 21-1 se han detectado en el 42-52% de las pacientes con CCU escamoso, y se han relacionado con el pronóstico en series retrospectivas, si bien su utilidad es controvertida. (42)

Cirugía de estadificación: El estudio ganglionar mediante linfadenectomía aórtica se puede justificar para evitar los falsos positivos y negativos de las pruebas de imagen, especialmente en caso de ganglios negativos en PET-TC. Su aplicabilidad se desarrollará más adelante.

**Figura 8.** Algoritmo diagnóstico en CCU. Fuente: elaboración propia.

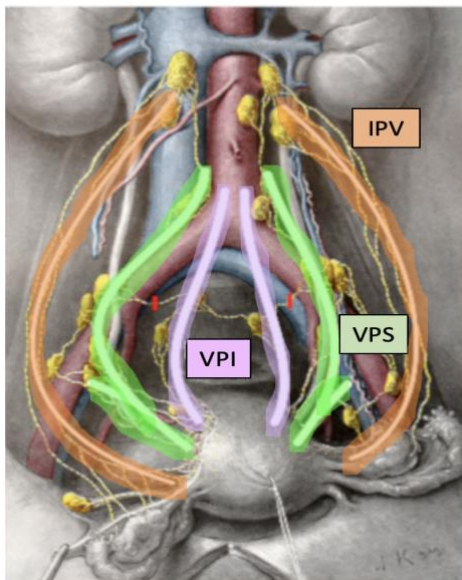


## 1.10 Diseminación

La diseminación del CCU puede ser por extensión directa, hematológica o linfática. En la extensión directa el tumor parte de la unión escamo-columnar, crece de forma esférica e invade el estroma cervical y de allí el tejido paracervical, cuerpo uterino y vagina, y más tarde cavidad peritoneal, vejiga o recto. Los ovarios son raramente afectados. La diseminación por vía hematológica es más rara, aconteciendo en un 5%. Los sitios más comunes de metástasis a distancia incluyen pulmones, hígado y hueso. (49)

La diseminación por vía linfática ha sido ampliamente estudiada y suele seguir un patrón secuencial a ganglios de pared pélvica, ilíaca común, y posteriormente aórticos. (50-52) Al tratarse de un órgano de localización medial, el cérvix tiene varias rutas de drenaje linfático, y cualquier ganglio pélvico o aórtico puede ser el primer afectado, lo que se conoce como salto ganglionar. (53) Sin embargo, el patrón predominante es el secuencial o escalonado, y el riesgo de afectación ganglionar aórtica sin afectación pélvica es inferior al 1% en CCU en estadios iniciales. (54, 55) Las rutas de drenaje uterino más importantes son las laterales, que reciben drenaje desde los plexos paracervicales situados en el paracérvix, y comprenden la vía paracervical superior (VPS), a lo largo de la arteria uterina hasta los ganglios ilíacos externos y obturadores, continuando lateral a la arteria ilíaca común hasta los ganglios paraaórticos inframesentéricos; y la vía paracervical inferior (VPI), medial a la arteria ilíaca interna hacia los ganglios ilíacos internos y presacros y continuando medial a la arteria ilíaca común hasta el área aórtica inframesentérica. Aparte, se describe una vía de drenaje uterino no pélvica a lo largo del ligamento infundibulopélvico directamente hacia los ganglios paraaórticos (IPV). (56, 57) Persson, además, remarca la importancia de incluir el tejido linfovascular paracervical superior (UPLT) situado entre el ligamento ancho y la arteria umbilical obliterada, caudal a la arteria supravesical y medial al uréter, como parte de la VPS y por tanto parte del estudio ganglionar pélvico en CCU inicial. (58)

**Figura 9.** Visión esquemática de las vías de diseminación linfática uterina. VPI: vía paracervical inferior. VPS: vía paracervical superior. IPV: vía del ligamento infundíbulo-pélvico. Adaptada de Geppert et al. (56) Reproducido con permiso de Elsevier.



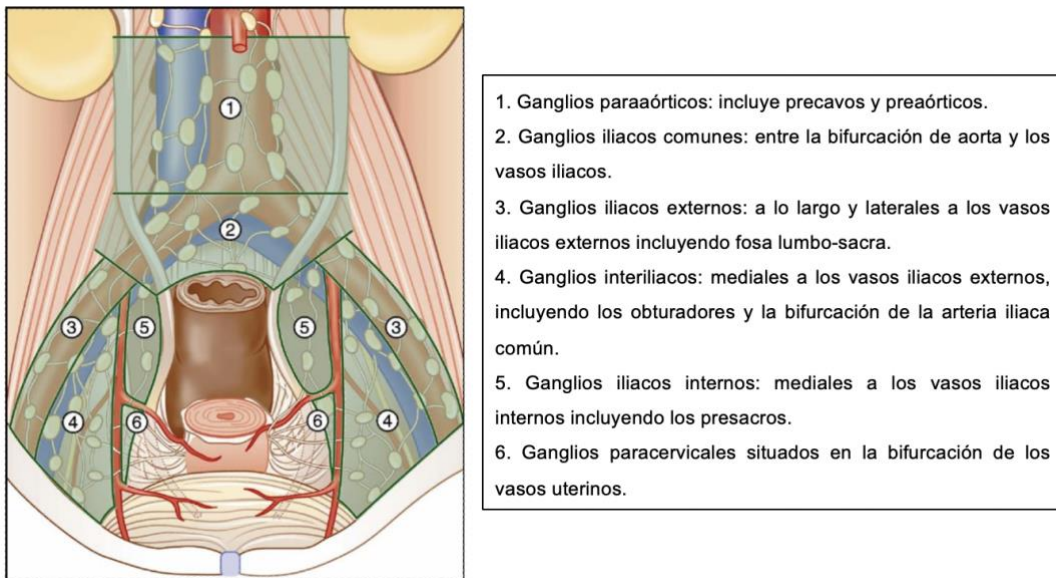
El primero en estudiar la distribución de las metástasis ganglionares en el CCU fue Henriksen en 1949, observando que la diseminación tumoral seguía un orden constante a paracérvix, grupo de ganglios primarios (paracervicales, ílacos internos, obturadores e ílacos externos) y grupo de ganglios secundarios (sacros, ílacos comunes, inguinales y paraaórticos). (49) En 1996, Benedetti-Panici estudió la distribución de las metástasis ganglionares en 225 pacientes con CCU tratado mediante histerectomía radical (HR) y linfadenectomía pélvica y aórtica y observó que el CCU en estadios iniciales se propagaba más frecuentemente a los ganglios obturadores, ílacos externos e ílacos comunes superficiales, mientras que en estadios avanzados se afectan con mayor frecuencia los ganglios ílacos comunes profundos. (50) Luego, Sakuragi confirmaba como ganglios más frecuentemente afectados los obturadores (54), y Levenback describió una vía de drenaje directo a ganglios ílacos comunes y paraaórticos. (53)

En un estudio relevante de Marnitz en 2006, ésta propuso 11 áreas ganglionares susceptibles de diseminación linfática en el CCU: paraaórtica, ílica común bilateral, ílica externa bilateral, ílica interna bilateral incluyendo presacro, interiliaca bilateral y paracervical bilateral. Las áreas más frecuentemente afectadas fueron la iliaca externa e interiliaca independientemente de estadio e histología. (59) Luego, Bader, en un

estudio con 120 casos de CCU tras HR y linfadenectomía pélvica asociada o no a aórtica, describió la siguiente distribución de metástasis ganglionar: iliaca externa 43%, obturadora 26%, paracervical 21%, iliaca común 7%, presacra 1% y aórtica 1%. (52)

En conclusión, las regiones obturadora e iliaca externa se repiten como lugares más frecuentes de metástasis ganglionar en la literatura.

**Figura 10.** Áreas de drenaje ganglionar en CCU propuestas por Marnitz. Adaptada de Marnitz et al. (59) Reproducido con permiso de Elsevier.





## 1.11 Tratamiento

El tratamiento del CCU consiste en cirugía, radioterapia (RT) y QT solas o en diferentes combinaciones. En líneas generales, la cirugía constituye el tratamiento en estadios iniciales (IA, IB1-2 y IIA1) con o sin tratamiento adyuvante según diferentes factores pronósticos histológicos, mientras que los tumores en estadios avanzados se tratan con RT-QT. El tratamiento quirúrgico en estadios iniciales comprende la HR y la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) y linfadenectomía pélvica, que incluye los territorios ganglionares desde el cruce de uréter sobre arteria iliaca común a nivel superior, incluyendo ganglios presacros e iliacos externos, hasta el nervio obturador a nivel inferior, que conforma el límite con la linfadenectomía paracervical. (4)

La **histerectomía radical** incluye la exéresis de útero y cérvix junto al paracérvix, con margen libre de tumor a nivel paracervical y vaginal. En 1895, Clark y Ries describieron que el CCU se expandía más allá de los límites de escisión de la histerectomía estándar, por lo que desarrollaron una histerectomía más radical y asociaron la exéresis de ganglios pélvicos. La primera HR estandarizada fue publicada por Wertheim en 1898, y unos años más tarde reportó 500 casos con una mortalidad del 18.6% y curación a 5 años del 42.4%. (60, 61) Durante unos años, el auge de la RT en el tratamiento del CCU dejó al margen la cirugía, pero los casos de resistencia a la RT y recurrencia en pacientes previamente irradiadas llevaron a Meigs a reconsiderar el papel de la misma, y en 1944 resucitó la histerectomía de Wertheim modificada con linfadenectomía pélvica, y publicó una serie de 100 pacientes con una supervivencia a 5 años del 81% para estadios I y 62% para estadios II sin mortalidad asociada. (62)

En 1974, Piver et al realizaron una clasificación con cinco variantes de la HR que fue adoptada durante años. (63) Sin embargo, esta clasificación presentaba algunas carencias: se aplicaba sólo a cirugía laparotómica, no incluía el concepto de preservación nerviosa o de cirugía preservadora de fertilidad, no definía límites anatómicos claros y la extensión de la resección vaginal era excesiva. Para mejorar la anterior clasificación, estandarizar la técnica y unificar términos anatómicos, en 2008 se publicó la clasificación de Querleu-Morrow. La actualización de 2017 es la clasificación utilizada en la actualidad, con la incorporación de la técnica de preservación nerviosa y la *Laterally Extended Endopelvic Resection* o LEER, utilizada para recurrencias pélvicas laterales. (64-66) Sin embargo, en 2023 se han publicado las recomendaciones de un

consenso de expertos sobre la estandarización de la HR que define de forma aún más clara los límites de la resección con fotografías en modelo cadáver. (67)

Las técnicas se han ido modificando con el doble objetivo de dejar un margen libre de tumor suficiente y de reducir la morbilidad. La radicalidad varía según el tamaño y la localización del tumor, para obtener un margen libre de tumor de al menos 1 cm e idealmente 2 cm en todas las direcciones. De hecho, la cirugía puede ser asimétrica, esto es, tipo B en un lado y C1 en el contralateral. En cuanto a morbilidad, hace 100 años la mortalidad alcanzaba el 30% para la vía abdominal y el 12% para la vaginal, y hoy en día la mortalidad es inferior al 1%. (68)

La disfunción vesical o rectal son complicaciones asociadas a la cirugía con importante impacto en la calidad de vida de las pacientes, lo que ha propiciado el desarrollo de técnicas de preservación nerviosa o **nerve-sparing**, que identifican y preservan los nervios hipogástricos y nervios pélvicos y sacros espláncnicos (ramas anteriores de S2, S3 y S4, así como inervación procedente de las cadenas ganglionares paravertebrales sacras), el plexo hipogástrico inferior y sus ramas vesicales y rectales, encargadas de la inervación simpática y parasimpática de los órganos pélvicos. Dicha técnica comenzó su desarrollo en Japón en los años 50 y más tarde se extendió a Europa. (60)

Por otra parte, la incidencia de metástasis ovárica en CCU es baja, del 1.5% en tumores escamosos y del 3.6% en ADC, y la **ooforectomía** durante la HR en estadios iniciales no ha demostrado beneficios en la supervivencia respecto a la preservación ovárica. Aun así, la indicación de realizar ooforectomía es controvertida, especialmente en casos de ADC u otros factores de riesgo para la afectación ovárica como edad mayor a 40 años, tumor "bulky" (> 4cm), afectación ganglionar, ILV, afectación paracervical y de cuerpo uterino. (69) El objetivo de la preservación ovárica es mantener la función hormonal evitando la menopausia precoz, y/o preservar la fertilidad. En la actualidad, la preservación se realiza, en general, en pacientes menores de 45 años con estadios iniciales y tipos histológicos habituales (escamoso y ADC VPH-dependiente), si bien se debe individualizar según la presencia de los factores de riesgo mencionados o de si la paciente recibirá RT posterior. (4) En el último caso, existe la posibilidad de realizar una transposición ovárica a gotieras parietocólicas para alejar los ovarios del campo de irradiación, pero, aunque su eficacia respecto a la función ovárica es aceptable (en torno al 60%), se han descrito complicaciones en forma de quistes o torsiones por lo que su uso no está extendido. (70)

En cuanto a la **vía de abordaje**, puede ser abdominal o vaginal. Schauta realizó en 1901 la primera HR vía vaginal, que fue modificada por Stoeckel en 1919 y por Amreich en 1943. (60) Una ventaja es la visión directa del manguito vaginal libre de tumor. Los principales inconvenientes eran la necesidad de realizar la linfadenectomía pélvica por vía abdominal, y la menor radicalidad del procedimiento al no poder asegurar la sección de la arteria uterina en su origen o poder ligar el paracérvix en la pared pélvica. Dichas dificultades se resolvieron con la HR vaginal asistida por laparoscopia, desarrollada por Dargent y Querleu. (71, 72) Respecto a la vía abdominal, la HR se puede realizar mediante laparotomía o cirugía mínimamente invasiva (MIS). La HR por vía laparoscópica desarrollada en los años 90 se asoció a un menor sangrado intraoperatorio, estancia hospitalaria y complicaciones postquirúrgicas. (73) La laparotomía y la laparoscopia presentaban resultados oncológicos equiparables en series retrospectivas y un metaanálisis publicado en 2017, por lo que el uso de la laparoscopia se extendió a pesar de no haber sido evaluada en ensayos prospectivos. (74) En 2018 se publicó el ensayo clínico randomizado “LACC” (*Laparoscopic Approach to Cervical Cancer*) que comparaba ambas vías objetivando más recurrencias y peor supervivencia para la vía laparoscópica. Posibles explicaciones son el uso de manipulador uterino que puede favorecer la diseminación tumoral, o el efecto del CO<sub>2</sub> sobre el crecimiento de células tumorales y su diseminación por la cavidad peritoneal. (75) Se han propuesto estrategias para la prevención de la diseminación tumoral como evitar el uso de manipulador uterino, la coagulación de las trompas al inicio de la cirugía, la extracción de todas las piezas quirúrgicas embolsadas y los ganglios linfáticos sin fragmentar, la extracción de la pieza quirúrgica de forma estanca por vía vaginal o la irrigación profusa de vagina con povidona yodada al 10% y de la pelvis con suero fisiológico. (76) No obstante, a día de hoy, el abordaje estándar es la laparotomía. En cuanto a la laparoscopia asistida por robot, la primera HR por esta vía se publicó en 2006 (77) y rápidamente ganó popularidad y obtuvo resultados de no inferioridad respecto a la laparoscopia, por lo que en 2015 la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) declaró la vía robótica uno de los abordajes estándar de la HR. Sin embargo, tras los resultados del estudio “LACC”, actualmente están en marcha varios ensayos clínicos randomizados que comparan los resultados oncológicos tras la HR realizada mediante laparotomía o laparoscopia asistida por robot (RACC y ROCC *trials*) o MIS (laparoscópica o telerrobótica: LAUNCH 2 *trial*) en CCU inicial. (78-80)

Por último, en casos de preservación de la fertilidad se puede realizar la **traquelectomía radical** o cirugía de Dargent, que consiste en la exéresis de cérvix y paracérvix por vía

vaginal asociado a linfadenectomía pélvica por vía laparoscópica. Fue descrita por el homónimo en 1994 y presentaba resultados oncológicos no inferiores a la cirugía radical convencional. (81) Smith fue el pionero en la traquelectomía radical por vía abdominal, y más tarde se desarrollaron la laparoscopia y la vía robótica, con resultados equiparables en series de casos retrospectivas. (82, 83) Recientemente el estudio IRTA (*International Radical Trachelectomy Assessment*) ha comparado ambas vías de forma retrospectiva multicéntrica en 646 pacientes, sin objetivar diferencias en cuanto a supervivencia global o libre de progresión. (84)

### 1.11.1 Tratamiento por estadios FIGO

A continuación, se desarrollan los esquemas de tratamiento recogidos en las guías nacionales (SEGO, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), europeas (ESGO, *European Society of Gynecologic Oncology*) y estadounidenses (NCCN), según el estadio FIGO al diagnóstico: (4, 85, 86)

- IA1: Se debe tener el diagnóstico tras una conización cervical con márgenes libres. En caso de márgenes afectados, se debe repetir la conización. El tratamiento si hay márgenes libres dependerá de la ILV, el deseo reproductivo y el tipo histológico:
  - Si no hay ILV se debe considerar el deseo reproductivo, siendo aceptable el seguimiento clínico o la histerectomía simple en caso de ADC (última opción preferente en guía NCCN). El estudio ganglionar no está indicado por riesgo de afectación inferior al 1%.
  - En caso de ILV se debe realizar estudio ganglionar mediante BSGC. Si los ganglios son negativos se realizará seguimiento o histerectomía simple en caso de ADC con deseo reproductivo completo. Las guías NCCN indican en estos casos HR o RT pélvica y braquiterapia (BT).
- IA2: Se debe considerar BSGC en ausencia de ILV, siendo obligatoria en caso de ILV presente. Si ganglios negativos, se realizará seguimiento clínico o histerectomía simple, excepto en casos de ADC y deseo gestacional completo, en los que se recomienda histerectomía simple. Las guías NCCN indican HR o RT pélvica y BT en caso de ILV, e histerectomía simple si ILV negativa.

IB1, IB2, IIA1: Lo primero a realizar es la BSGC con estudio histológico intraoperatorio, y linfadenectomía pélvica sistemática. Si los ganglios son negativos, se procede a la HR laparotómica (o laparoscópica sólo en tumores menores a 2 cm, basado en evidencia de baja calidad [75]). La radicalidad viene determinada por el riesgo de recidiva del tumor, en función del estudio prequirúrgico de los factores pronósticos (**tabla V**), y siguiendo la clasificación de Querleu-Morrow modificada. (65) Se puede realizar preservación ovárica en caso de mujeres jóvenes con tumores escamosos o ADC asociados a VPH; en este caso se debe realizar salpinguectomía. Según las guías NCCN, en caso de estadios IB1 de bajo riesgo prequirúrgico se puede realizar histerectomía simple.

Recientemente se han conocido los resultados preliminares no publicados del ensayo clínico randomizado SHAPE, con resultados oncológicos equiparables entre histerectomía simple e HR y una menor morbilidad y mejor calidad de vida asociada a la primera en estadios IA2-IB1 con bajo riesgo prequirúrgico. (87) Asimismo, el estudio prospectivo multicéntrico ConCerv obtiene buenos resultados oncológicos para la cirugía conservadora (conización o histerectomía simple) en estadios IA2-IB1 con bajo riesgo prequirúrgico. (88) Por último, la traquelectomía se contempla en pacientes con deseo genésico y riesgo prequirúrgico bajo e intermedio, de manera individualizada, con los mismos criterios de radicalidad que para la histerectomía.

En caso de contraindicación quirúrgica, se puede realizar tratamiento con RT-QT-BT. En estadios iniciales, la RT presenta tasas de curación similares a la cirugía (89), pero en general se prefiere esta última porque:

- Permite el análisis de los factores histológicos en pieza quirúrgica determinando la necesidad de tratamiento adyuvante.
- Permite la conservación de ovarios en pacientes jóvenes.
- Evita la morbilidad secundaria a la RT, como la disfunción sexual.

**Tabla V.** Grupos de riesgo y tipo de histerectomía radical adaptada por la SEGO a partir de la actualización de la clasificación de Querleu-Morrow en 2017. (4, 65)

Riesgo	Tamaño tumoral	Invasión linfovascular	Invasión del estroma	Tipo de histerectomía radical
Bajo	< 2 cm	No	<1/3	A/B1
Intermedio	2-4 cm; < 2 cm	No; Sí	Cualquiera	B2/C1
Alto	2-4 cm	Sí	Cualquiera	C1/C2

Tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica se establecen los grupos de riesgo definitivos. En función de los mismos se establece la indicación de adyuvancia según la probabilidad de recidiva local: (4, 85, 86)

- Riesgo alto si cumple uno de los siguientes: márgenes afectos, afectación ganglionar (micro o macrometástasis) o afectación paracervical. Indicación de RT-QT.
- Riesgo intermedio si están presentes al menos dos de los conocidos como criterios de Sedlis: tamaño tumoral mayor a 4 cm, invasión profunda del estroma cervical o ILV. Indicación de RT adyuvante. La

observación es una opción si se ha realizado una cirugía óptima, según la ESGO.

- Riesgo bajo si no presenta ninguno: no precisa adyuvancia.

En cualquiera de los estadios anteriores, si se detecta afectación ganglionar pélvica, se debe abandonar la cirugía en pos de realizar tratamiento con RT-QT y BT secuencial. En estos casos, se puede completar el estudio ganglionar mediante linfadenectomía aórtica durante la intervención con el objetivo de descartar enfermedad a este nivel, lo que supondría ampliar el campo de irradiación. No obstante, dependiendo del número y localización de los ganglios pélvicos afectos, se podría considerar la RT de campo extendido sin necesidad de realizar linfadenectomía aórtica.

- IB3, IIA2, IIB, III, IVA: El tratamiento es la RT-QT-BT con intención curativa. Con el objetivo de adecuar el campo y la dosis de RT, se debe realizar el estudio de enfermedad ganglionar mediante PET-TC preferentemente, RM o TC, o bien linfadenectomía aórtica según disponibilidad y experiencia (junto a linfadenectomía pélvica sistemática, según las guías NCCN). Según la guía europea y NCCN, si se opta por la estadificación por imagen y los ganglios pélvicos son positivos y los aórticos negativos, se debe valorar la linfadenectomía paraaórtica para estudio de la enfermedad ganglionar no detectada en pruebas de imagen. Si, en cualquiera de ambos métodos se confirma la afectación tumoral ganglionar se añade un *boost* de RT en los ganglios pélvicos, y RT de campo extendido en ganglios aórticos (EFRT: *Extended-field radiotherapy*).

En estadios IB3 y IIA2 con ganglios negativos por imagen y estudio anatomopatológico, la evidencia es limitada respecto al tratamiento con QT-RT o la cirugía, si bien se debería priorizar evitar la duplicidad de tratamientos. En casos seleccionados, se puede valorar la HR tipo C junto a estudio ganglionar pélvico. (85) Para estos mismos estadios, las guías NCCN consideran una tercera opción con RT-QT-BT e histerectomía adyuvante.

- IVB: Siempre que sea posible se debe obtener la confirmación histológica de la metástasis. Si la lesión es susceptible de tratamiento local, se puede realizar su resección quirúrgica o terapias ablativas locales junto a RT, considerando la QT adyuvante. Si el tratamiento local no es posible, se administra QT combinada

## *Introducción*

con objetivo paliativo, siendo la terapia de primera línea la combinación de Cisplatino, Paclitaxel y Bevacizumab. (32, 90) Se debe remitir a las pacientes a centros de referencia y priorizar su inclusión en ensayos clínicos.



### 1.11.2 Tratamiento del cáncer de cérvix localmente avanzado

La RT-QT concomitante ha sido el tratamiento estándar del CCU en estadios localmente avanzados desde hace dos décadas, cuando, casi simultáneamente, fueron publicados cinco ensayos clínicos randomizados y un metaanálisis, que demostraron una mejoría en la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) añadiendo QT basada en platino a la RT/hidroxiurea utilizada hasta entonces. (91-96)

- Radioterapia: El tratamiento de elección es la RT de intensidad modulada (IMRT) guiada por imagen debido a la distribución de la dosis que maximiza la preservación de los órganos críticos en riesgo. Se administra una dosis total de 45-46 Gy (Grays) en 23-25 fracciones durante 5 semanas, de forma concomitante con la QT. El campo de irradiación incluye tumor primario, paracérvix, cuerpo uterino, vagina superior y ganglios pélvicos (obturadores, iliacos internos, externos, comunes y presacros). En caso de tumores en estadio IB1 de riesgo bajo e intermedio sin afectación ganglionar ni ILV, se pueden obviar los ganglios iliacos comunes. En caso de afectación ganglionar, se realiza un *boost* de RT externa. Se recomienda que la sobreimpresión sea integrada y simultánea al tratamiento con RT externa, lo que se consigue con las técnicas IMRT y VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) y la dosis total depende del tamaño ganglionar y la dosis esperada de BT, no debiendo superar los 60-65 Gy. En caso de afectación ganglionar paraaórtica, o de tres o más ganglios positivos iliacos externos, internos o interiliacos, o un ganglio positivo iliaco común, en pruebas de imagen o estudio histológico, se administra EFRT, preferentemente de intensidad modulada, como mínimo hasta los vasos renales (T12-L1). (4, 85, 86) Este tratamiento tiene un riesgo considerable de toxicidad grado 3 o superior tanto aguda (19%), como tardía a los 4 años (14%), lo que subraya la importancia de la correcta estadificación ganglionar. (97) Por último, se administra RT inguinal si el tumor afecta a tercio inferior de vagina. Si no está disponible la IMRT, se puede administrar RT en tres dimensiones (3D-RT), imitando las dosis e indicaciones anteriormente expuestas en la medida de lo posible. El *boost* ganglionar se administrará de forma secuencial en estos casos. (85)
- Braquiterapia: Su uso se justifica tras un estudio en 7.000 pacientes con LACC donde la BT asociada a la RT externa mostró una mayor supervivencia. (98, 99)

Se suele administrar después de la RT, pero podría intercalarse con ella una vez se haya reducido el volumen tumoral (2-5 semanas tras el inicio de la RT externa, según el estadio y volumen). Se recomienda que sea guiada por imagen (IGABT), preferentemente RM, ya que mejora el control locorregional de la enfermedad y disminuye la toxicidad. Puede ser intracavitaria o intersticial según la técnica de aplicación. Los objetivos incluyen el volumen tumoral residual (GTV-Tres) tras la RT-QT, el volumen objetivo metabólico adaptativo de alto riesgo (CTV-THR) que incluye el cuello uterino y tejido patológico adyacente residual y el volumen objetivo clínico de riesgo intermedio (CTV-TIR). El objetivo debería ser administrar una dosis de BT de 40-45 Gy (EQD2) para alcanzar una dosis total de RT externa + BT de 85-90 Gy EQD2 (D90) (asumiendo 45 Gy mediante RT externa) para el CTV-THR,  $\geq 60$  Gy (D98) para el CTV-TIR, y  $\geq 90$  Gy (D98) para el GTV-Tres. Se puede administrar con baja dosis (LDR: 0.4-2 Gy por hora), o preferentemente con alta dosis (HDR:  $>12$  Gy por hora en 3-4 fracciones con intervalos de al menos 6-8 horas), o dosis de pulso (PDR: misma dosis que en HDR y una fracción con 50-60 pulsos horarios o 2-3 fracciones con 15-24 pulsos horarios). En caso de no estar disponible la IGABT, se administrará BT basada en radiografía 2D. Por último, el tiempo de tratamiento incluyendo RT externa y BT no debería exceder las siete semanas. (4, 85)

- Quimioterapia: El régimen empleado es el Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal como radiosensibilizante, durante mínimo cinco ciclos coincidiendo con la RT. (85, 91-96, 100) Una alternativa es Cisplatino asociado a Gemcitabina, con mejor SG y SLP, pero mayor toxicidad grado 3-4 (87% versus 46%). (101) La toxicidad del Cisplatino incluye neuropatía e insuficiencia renal crónica. En casos en los que no se pueda realizar tratamiento con Cisplatino, el fármaco más estudiado es el Carboplatino, con respuesta, supervivencia y toxicidad similares. (102)

En cuanto a la QT adyuvante tras la QT-RT en LACC, recientemente el ensayo clínico randomizado de fase III OUTBACK ha mostrado ausencia de beneficio en la supervivencia con aumento de toxicidad, por lo que no se recomienda. (85, 103) La QT neoadyuvante seguida de HR se ha propuesto como alternativa, especialmente en estadios IB3-IIB, pero no ha demostrado mejorar la supervivencia en comparación a la RT-QT primaria, por lo que tampoco está indicada. (85, 104) Los resultados preliminares del ensayo clínico randomizado INTERLACE muestran beneficio en SG y SLP con la QT neoadyuvante seguida de QT-RT en pacientes con LACC, pero presenta limitaciones importantes ya

que no incluye estadios IIIA ni IIIC2, y se utilizan técnicas antiguas de RT con regímenes variables entre los centros participantes. (105) En cuanto a inmunoterapia, se evaluó un inhibidor de PDL-1, Durvalumab, durante y tras QT-RT en LACC en un ensayo clínico randomizado fase III (CALLA), sin beneficio en la supervivencia. (106) Sin embargo, en los resultados preliminares del ensayo KEYNOTE-A18, Pembrolizumab en combinación con la RT-QT en LACC sí mostró beneficio en la SLP. (107) Actualmente se está llevando a cabo el ensayo clínico randomizado de fase II ATOMICC, que evalúa el Dostarlimab como terapia de mantenimiento en pacientes con LACC con respuesta completa o parcial tras la RT-QT. (108)

- Histerectomía tras RT-QT: La guía europea contemplan esta opción en casos muy seleccionados, con tumores persistentes a los 6 meses del tratamiento y en ausencia de enfermedad regional o metastásica, en centros especializados (85). También se ha propuesto en pacientes con alto riesgo de recidiva (lesión inicial > 7cm o enfermedad residual tras el tratamiento), pero no hay evidencia de su beneficio. (109)

### 1.11.3 Tratamiento de la recidiva

El tratamiento de la recidiva depende de su localización y del tratamiento previo realizado: (4, 85, 86)

- En caso de recidiva pélvica central sin afectación de pared lateral de la pelvis ni de ganglios extrapélvicos se recomienda el tratamiento con intención curativa. Si ha recibido RT previamente el tratamiento es la cirugía en forma de HR o exenteración pélvica. Si no ha recibido RT o no es tributaria de cirugía, el tratamiento es la RT o RT-QT concomitante.
- Si la recidiva afecta a pared lateral el tratamiento con RT-QT es el preferido si no ha recibido RT previa. Si no, se puede considerar la resección endopélvica lateral extendida (LEER). Se puede valorar la QT neoadyuvante y/o adyuvante.
- La reirradiación es una opción en casos individualizados y centros con alta experiencia.

Como norma general, las metástasis a distancia o enfermedad no operable o candidata a RT son subsidiarias de tratamiento paliativo con QT. Excepcionalmente, en las recidivas paraaórticas, mediastínicas y/o supraclaviculares se puede reirradiar con RT externa en combinación con QT. También, las metástasis únicas pueden ser tributarias de cirugía. En el resto de casos, el régimen de QT se basa en la combinación basada en platino (Cisplatino o Carboplatino), Paclitaxel y Bevacizumab. (32) Recientemente, la inmunoterapia se ha incorporado a primera línea. Pembrolizumab ha demostrado beneficio en la supervivencia en el ensayo KEYNOTE826 en tumores PDL-1 positivos y ya está aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) (110), y Atezolizumab, con resultados positivos en el ensayo BEATcc e indicación independiente del estatus PDL-1, pendiente de aprobación por la EMA. (111)

## 1.12 Biopsia selectiva de ganglio centinela

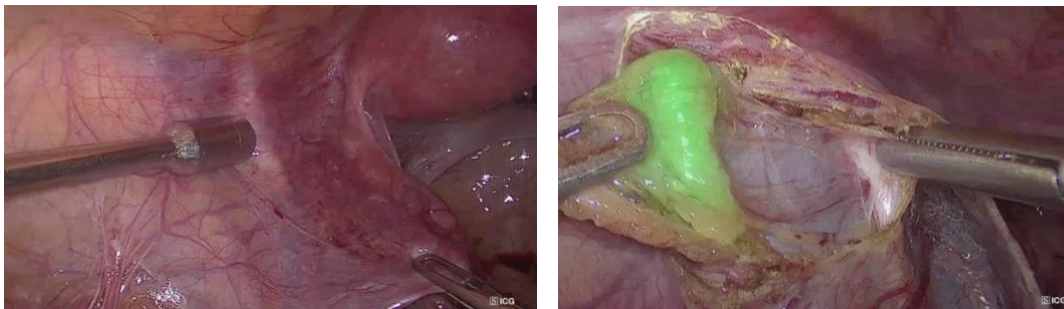
Consiste en la extirpación selectiva de la primera estación ganglionar del drenaje cervical, identificada mediante el marcado con sustancias colorantes o trazadores radioactivos que se inyectan directamente en el tejido cervical, a nivel peritumoral. Se basa en la hipótesis de que las células tumorales metastatizan primero en uno o varios ganglios linfáticos antes de invadir al resto, y conociendo el estatus de estos primeros se puede predecir la afectación de los demás. La BSGC presenta varias ventajas respecto a la linfadenectomía sistemática: (4, 112)

1. Permite el estudio intraoperatorio rápido y selectivo, lo que supone, en caso de enfermedad ganglionar, abortar la cirugía en pos de la RT-QT primaria, evitando así la duplicidad de tratamientos, y la posibilidad de realizar linfadenectomía aórtica de estadificación y *debulking* de ganglios pélvicos.
2. Permite realizar ultraestadificación histológica con aumento de un 22% en la detección de macro y, especialmente, micrometástasis (MMs).
3. Permite la detección de áreas de drenaje inusuales, ya que un 10-15% de las metástasis ganglionares no se detectan en las zonas de linfadenectomía estándar. (113, 114)
4. Permitiría ahorrar linfadenectomías innecesarias con las complicaciones asociadas, especialmente linfáticas. (115)

Por el momento continúa siendo una técnica en investigación, por lo que debe asociarse a la linfadenectomía correspondiente en estadios quirúrgicos, excepto dentro de estudios controlados y en los estadios IA1 con ILV y IA2 en los que se acepta como alternativa a la linfadenectomía. (85) Múltiples estudios han demostrado que se trata de una técnica factible con sensibilidad del 91-93% y valor predictivo negativo del 98-100% en CCU inicial. (112, 116, 117) Dado que el cérvix es un órgano central, se debe asegurar el drenaje bilateral del ganglio centinela; de lo contrario, se debe realizar linfadenectomía bilateral. (115) En la actualidad, se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico internacional y prospectivo (SENTICOL III) que randomiza a las pacientes con CCU inicial a BSGC o BSGC y linfadenectomía pélvica, y tiene como objetivo validar la técnica del ganglio centinela en CCU (118), no obstante, previamente el estudio prospectivo SENTICOL II ya ha sido publicado con resultados excelentes. (115, 119)

En nuestro centro, se realiza un primer mapa linfático de forma preoperatoria mediante la inyección de tecnecio-99 a nivel cervical y linfogramagrafía a las 2 horas, y un segundo mapa linfático intraoperatorio mediante la inyección cervical de verde de indocianina (ICG). La detección intraoperatoria se realiza con sondas polares que detectan la radioactividad de las partículas inyectadas a nivel peritumoral, así como visualmente por la tinción verde del ganglio centinela. Esta doble aproximación permitiría optimizar la tasa de detección de la técnica según algunos autores. (113, 117) No obstante, el ICG ha demostrado ser superior al colorante azul y el tecnecio-99 para la detección de ganglio centinela en CCU y es actualmente el colorante de elección. (85, 120) A falta de consenso acerca de la concentración y el volumen a inyectar, en nuestro centro empleamos una concentración de 2.5mg/mL utilizando 2 mL de solución de ICG. Se realizan cuatro inyecciones lentas de 0.125 mL superficial y 0.125 mL profundo a nivel peritumoral en los cuatro cuadrantes, al inicio de la cirugía.

**Figura 11.** Gammasonda en cirugía laparoscópica para detección de tecnecio y ganglio ICG positivo en BSGC. Imágenes cedidas por la Dra. Díaz Feijoo.



### 1.13 Micrometástasis y células tumorales aisladas

El estudio histológico básico de los ganglios incluye la sección del nódulo en su eje longitudinal en cortes de 2-3 mm y la aplicación de hematoxilina-eosina (H&E) para determinar si contiene células metastásicas. En el estudio de los ganglios centinela, si el previo resulta negativo, se continúa con la ultraestadificación, que añade cortes adicionales de 150-250 µm y utiliza la tinción H&E y la inmunohistoquímica (IHQ) para detectar enfermedad de bajo volumen. Dicha enfermedad incluye las MMs, definidas como foco de células tumorales que mide entre 0.3 y 2 mm, y las células tumorales aisladas, por debajo o igual a 0.2 mm (ITCs por sus siglas en inglés, *Isolated Tumor Cells*). Así, la ultraestadificación aumenta la detección de enfermedad ganglionar. (121) La incidencia de MMs e ITCs varía según la técnica utilizada para su identificación (número y grosor de los cortes, la técnica IHQ...). Juredzka describe un 8% de MMs en ganglios pélvicos previamente negativos. (122)

En la actualidad, las implicaciones terapéuticas y pronósticas de las MMs y las ITCs son un tema controvertido. La mayoría de los estudios presentan importantes limitaciones metodológicas y se centran en las MMs. Cibula, en una serie retrospectiva de 645 pacientes, observó el mismo pronóstico negativo en la SG en pacientes con macro o micrometástasis, identificando éstas como factor pronóstico independiente. (123) Otras series apoyan estos resultados, mostrando un mayor riesgo de recurrencia si hay MMs. (124-127) Respecto a las ITCs, ningún estudio ha podido demostrar hasta la fecha su implicación pronóstica y en general su presencia no modifica el tratamiento. La FIGO 2018 incluye las pacientes con MMs al mismo nivel que aquellas con macrometástasis, y sin embargo indica que la presencia de ITCs debe quedar registrada pero no cambia el estadio de la enfermedad. (34) En las guías europeas las pacientes con MMs se consideran de alto riesgo y está justificada la RT-QT adyuvante, mientras que para las ITCs se puede considerar la terapia adyuvante de forma individualizada. (85)

## 1.14 Pronóstico y supervivencia

En general, el tratamiento consigue la respuesta completa del 80-95% de los CCU en estadios iniciales (I y II de la FIGO menores de 4 cm) y del 40-60% en estadios II mayores a 4 cm y III. (128) A continuación se detallan los principales factores pronósticos en CCU:

1. Estadio FIGO: La supervivencia a 5 años por estadios FIGO 2018 es de 91.6% en estadio IB1, 83.3% en IB2, 76.1% en IB3, 40.7% en IIIA, 41.4% en IIIB, 60.8% en IIIC1 y 37.5% en IIIC2. (129, 130)
2. Estatus ganglionar: La metástasis ganglionar empeora de forma significativa el pronóstico del CCU. En general se considera que, para cada estadio, reduce en un 30% la supervivencia, y la localización también influye con peor pronóstico de los ganglios aórticos respecto a los pélvicos. (131) Por otra parte, a mayor número de ganglios afectados, menor supervivencia. Takeda et al reportaron supervivencia similar en pacientes con un ganglio afecto y aquellas sin metástasis ganglionar, mientras que la supervivencia de las pacientes con tres o más ganglios pélvicos afectados se asimilaba a aquellas con afectación ganglionar aórtica. (132) Además, a mayor tamaño de las metástasis y mayor número de áreas ganglionares afectadas, peor pronóstico, y la extensión extracapsular en ganglios pélvicos se ha asociado a peor SG y SLP, estadios más avanzados y mayor carga de enfermedad ganglionar. (133) Por todo ello, es de suma importancia la correcta estadificación de estas pacientes. Se han identificado como factores predictivos de afectación ganglionar pélvica y aórtica en CCU la ILV, el estadio FIGO, la invasión profunda del estroma cervical, la afectación paracervical y el tamaño del tumor. (134-136)
3. Tamaño tumoral: A mayor tamaño tumoral, mayor riesgo de afectación paracervical y ganglionar. (137) La clasificación FIGO 2018 ha dividido el estadio IB en tres apartados (< 2 cm, 2-4 cm, y > 4 cm), lo que discrimina mejor el pronóstico según el tamaño del tumor. (34)
4. Tipo histológico: Existe cierta controversia respecto a si el tipo histológico es un factor pronóstico independiente, pero lo cierto es que la mayoría de los estudios



muestran que el ADC conlleva un peor pronóstico que el carcinoma escamoso, con una diferencia de hasta el 10-20% en la supervivencia a 5 años. (32)

5. Afectación paracervical: En el paracérvix hay tejido linfático. Por ello, la afectación tumoral paracervical se asocia con la afectación ganglionar y es un factor de mal pronóstico indicativo de tratamiento con RT-QT primaria. No obstante, el valor pronóstico de la afectación paracervical sin metástasis ganglionar no está claro. (138) La ILV, la invasión profunda del estroma, un mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico y la metástasis ganglionar se han asociado a la infiltración tumoral paracervical. (139, 140)
6. Afectación del espacio linfovascular: La ILV es un factor de mal pronóstico independiente y conforma uno de los criterios de Sedlis para realizar tratamiento adyuvante con RT en CCU inicial. (85) Además, su presencia aumenta el riesgo de afectación paracervical y metástasis ganglionar, implicando la necesidad de realizar estudio ganglionar mediante BSGC en estadios IA1. (141)
7. Afectación profunda del estroma: Al igual que la ILV, la afectación profunda del estroma cervical es un factor de mal pronóstico independiente y conforma uno de los criterios de Sedlis para realizar tratamiento adyuvante con RT en CCU inicial. (85) A mayor profundidad de afectación del estroma, mayor riesgo de infiltración paracervical. Es de destacar la heterogeneidad en la manera de definir la afectación profunda del estroma en diferentes estudios, y que no se ha establecido de forma consistente si hay diferencia pronóstica entre la afectación profunda y la afectación de todo el espesor del estroma cervical hasta la zona de transición con el paracérvix. En este último caso, se ha propuesto que podría estar justificado el tratamiento adyuvante con RT o RT-QT sin necesidad de cumplir un segundo criterio de Sedlis. (142)
8. Afectación de márgenes: La afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica de histerectomía radical en CCU o unos márgenes libres de tumor, pero con éste a una distancia igual o inferior a 5 mm, han demostrado ser un factor de mal pronóstico, lo que justifica el tratamiento adyuvante con RT-QT. (85, 143)
9. Grado histológico: Tumores con diferenciación histológica moderada o pobre se han asociado a peor pronóstico que los bien diferenciados. (130)

10. Otros factores asociados a peor pronóstico son un mayor tiempo global de tratamiento, bajos niveles de hemoglobina o edad avanzada. (130)

## **1.15 Recurrencias**

En general, el 30% de las pacientes con CCU presentarán una recidiva, la mayoría en los dos primeros años de seguimiento. Este porcentaje varía según el estadio FIGO al diagnóstico, entre un 10-20% en estadios iniciales y hasta un 70% en estadios localmente avanzados o con afectación ganglionar.

Las recidivas se localizan en su mayoría a nivel local o regional pélvico y ganglionar aórtico. El patrón de la recidiva varía en función del tratamiento primario: tras HR se presentan en la pelvis (60-70 %) y con menos frecuencia en el 1/3 superior de vagina o paracérvix. Tras RT, en el cérvix y vagina superior (27%), en paracérvix (43%) y en los 2/3 inferiores de la vagina (6%). Las metástasis a distancia representan 1/3 de las recidivas y suelen producirse a nivel ganglionar (supraclaviculares) o en órganos distantes (principalmente metástasis pulmonares y óseas).

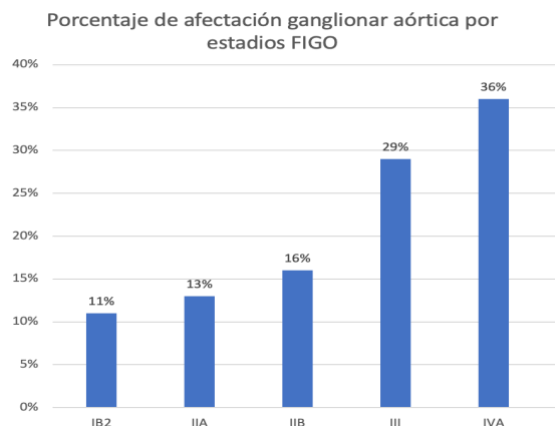
El pronóstico depende del lugar de la recurrencia y si es subsidiaria de tratamiento con intención curativa. Las recurrencias pélvicas centrales, sin fijación a pared pélvica, con un intervalo libre de enfermedad mayor a 6 meses y un tamaño menor a 3 cm tienen un pronóstico más favorable. (4, 144)

## 1.16 Estudio ganglionar en LACC

El LACC comprende los estadios IB3, IIA2-III y IVA de la clasificación FIGO 2018. (34) A pesar de los programas de *screening*, dos tercios de los tumores de cuello uterino se diagnostican en estadios localmente avanzados. (128) Presentan peor pronóstico que el CCU inicial, con supervivencia a los 5 años desde el 80% en estadio IB hasta el 30% en estadio III. (93, 141)

La presencia de enfermedad ganglionar constituye uno de los factores pronósticos más importantes. En estadios IB-IIA, la supervivencia a los 5 años pasa del 88-95% al 51-78% si hay afectación ganglionar. (32) Como vemos a continuación, el riesgo de afectación ganglionar aórtica aumenta a medida que lo hace el estadio FIGO. (145)

**Figura 12.** Porcentaje de afectación ganglionar aórtica en CCU por estadios FIGO. (145)  
Fuente: elaboración propia.



Además de la afectación ganglionar, el número y la localización de los ganglios metastásicos también es importante: la supervivencia a 3 años es del 94% con ganglios negativos, del 64% con ganglios pélvicos afectados y del 35% si los ganglios son aórticos. (146)

Adicionalmente, la afectación ganglionar conlleva implicaciones terapéuticas en cuanto a la RT: *boost* de RT pélvica si hay afectación ganglionar pélvica y EFRT si afectación ganglionar aórtica. (85) El estudio del estatus ganglionar en la estadificación del CCU es importante, por tanto, para determinar el tratamiento a seguir. Los falsos positivos a

nivel aórtico conllevan la administración de RT de campo extendido con la morbilidad asociada, y los falsos negativos un porcentaje de pacientes que recibirán un tratamiento subóptimo de un factor pronóstico determinante. Se ha propuesto que cualquier prueba que tenga la capacidad de mejorar la exactitud de la estadificación preterapéutica del CCU, bien sea cirugía o prueba de imagen, tendrá el potencial de impactar en la supervivencia, si bien esto no ha sido demostrado.

En estas razones radica la importancia de conocer de manera fiable y precisa el estatus ganglionar al diagnóstico del LACC. Históricamente, el estudio histopatológico tras la linfadenectomía era la única manera de evaluar las metástasis ganglionares. Actualmente, las opciones incluyen cirugía, pruebas de imagen, o la combinación de ambas.

### 1.16.1 Pruebas de imagen

- **RM y TC:** Ambas pruebas basan la evaluación del estatus ganglionar en los cambios en el tamaño y morfología de los ganglios, por lo que pueden presentar falsos positivos (FP) en relación a ganglios hiperplásicos, necróticos o inflamatorios, y falsos negativos (FN) en relación a enfermedad de bajo volumen (MMs o ITCs) o metástasis menores a 1 cm, umbral de detección habitual. En el año 2000, Yang et al compararon el estudio ganglionar pélvico mediante TC y RM con los resultados de la linfadenectomía pélvica en 43 pacientes con CCU estadios IA-IIIB y obtuvieron los resultados expuestos a continuación. Además, la necrosis central mostró un valor predictivo positivo (VPP) del 100% para la presencia de afectación ganglionar: (147) (**Tabla VI**)

**Tabla VI.** Estudio comparativo de RM y TC para estudio ganglionar pélvico en CCU. Adaptado de Yang et al. (147)

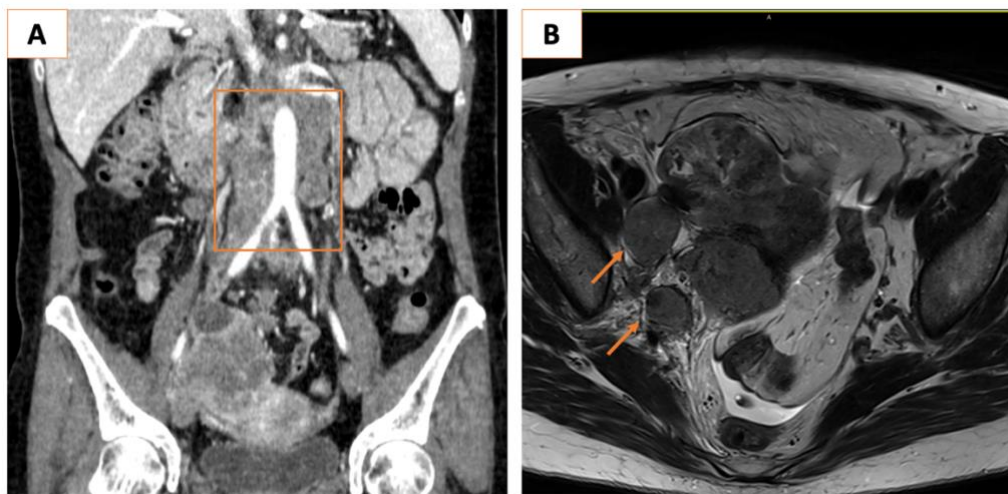
	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>Global</b>
<b>TC</b>	64.7%	96.6%	84.6%	90.5%	89.5%
<b>RM</b>	70.6%	89.8%	66.7%	81.4%	85.5%

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Más tarde, Bipat et al compararon ambas pruebas en un metaanálisis de 57 estudios, obteniendo una mayor sensibilidad de la RM para la detección de enfermedad ganglionar respecto a la TC (60% versus 43%, p 0.04), y especificidad comparable. (40) En un estudio reciente que comparaba la RM a la linfadenectomía pélvica y aórtica en CCU, se describieron los cuatro hallazgos más comunes asociados a la presencia de metástasis ganglionar: eje corto > 1 cm, hipointensidad en T2, morfología redondeada y mayor restricción de la esperada para los tejidos normales. (148) No obstante y a pesar de estas ventajas, la RM presenta la misma limitación que la TC en el sentido de que sólo evalúan la enfermedad ganglionar en base al tamaño y forma de los ganglios.

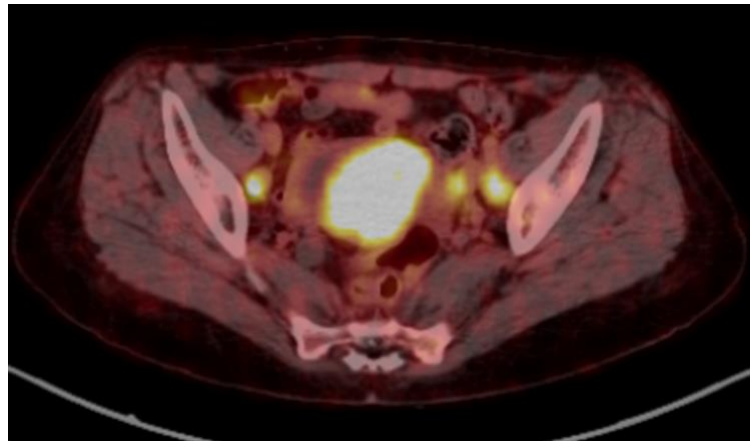
En resumen, la TC era la técnica clásicamente utilizada para el estudio de enfermedad ganglionar y a distancia en CCU, sin embargo, los FN de hasta el 24% han hecho que quede relegada por el PET-TC si está disponible. (149)

**Figura 13. A:** Metástasis ganglionar paraaórtica en TC con contraste. **B:** Metástasis ganglionar iliaca externa en RM.



- **PET-TC:** El PET-TC combina el estudio anatómico de la TC con la información metabólica del PET. Permite estimar la actividad metabólica del tumor mediante el consumo de 18-F-Fluorodeoxiglucosa (FDG). Dicha actividad se mide mediante el  $SUV_{max}$  (*Maximum Standardized Uptake Value*, por sus siglas en inglés), y se ha correlacionado con la afectación ganglionar al diagnóstico, riesgo de enfermedad persistente o recurrente, y SG. (150) De hecho, Yen et al observaron que las adenopatías aórticas con  $SUV_{max}$  mayor o igual a 3,3 g/ml se asocian a peor supervivencia y más recidivas. (151)

**Figura 14.** Ganglios iliacos externos patológicos en PET-TC en paciente con CCU.



Para la evaluación de la enfermedad ganglionar en CCU, el PET-TC es la prueba de imagen que ha demostrado mayor exactitud, considerándose *gold standard* en la actualidad. Uno de los primeros estudios en evaluar la capacidad diagnóstica del PET-TC en 32 pacientes con LACC fue publicado por Rose en 1999, obteniendo resultados prometedores con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 92% para la detección enfermedad ganglionar aórtica. (152) En 2008, la superioridad diagnóstica del PET-TC frente a RM y TC fue refrendada por Selman en un metaanálisis con 5042 pacientes con CCU. (116) A continuación se muestra un listado de metaanálisis que muestran una mejor capacidad diagnóstica del PET-TC respecto a TC y RM para la evaluación de la enfermedad ganglionar en CCU: (149) (**Tabla VII**)

**Tabla VII.** Listado de metaanálisis sobre la capacidad diagnóstica de PET-TC, TC y RM en la evaluación de la enfermedad ganglionar en CCU. Adaptada de Caresia-Aróztegui et al. (149)

Autor (año)	Nº estudios	PET-TC		RM		TC	
		S	E	S	E	S	E
Liu (2017) (153)	67	66%	97%	57%	91%	54%	93%
Choi (2010) (1454)	41	82%	95%	50%	92%	56%	91%
Selman (2008) (116)	72	75%	98%	56%	93%	58%	92%
Havrilesky (2005) (155)	20	84%	95%	47%	--	54%	96%

PET-TC: tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computerizada. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computerizada. S: sensibilidad. E: especificidad.



Se ha de tener en cuenta que la capacidad de detección del PET-TC para enfermedad ganglionar aórtica varía según estadios: sensibilidad del 53-73% y especificidad del 90-97% en estadios iniciales y sensibilidad del 75% y especificidad del 95% en estadios avanzados. (156) Además, también varía según la localización de la enfermedad. Liu et al, en su metaanálisis de 67 estudios, apuntan que la rentabilidad diagnóstica es superior en la región aórtica que en la pélvica (sensibilidad 81% *versus* 55% y especificidad 98% *versus* 97%). (153) En el metaanálisis más reciente sobre la capacidad diagnóstica del PET-TC para la evaluación de la enfermedad ganglionar aórtica en comparación al estudio histopatológico tras linfadenectomía, se han obtenido unos valores de sensibilidad de 71% y especificidad de 97%. (157)

Una ventaja adicional del PET-TC es que se puede utilizar para la planificación de la RT. La definición clásica de volúmenes tumorales está basada en la TC (GTV: *Gross Tumour Volume*), pero han aparecido los conceptos de volumen tumoral metabólico (MTV) o biológico (BTV) definidos en la imagen molecular del PET-TC, por lo que esta prueba contribuye a la definición del volumen tumoral del cérvix. Estas herramientas cobran especial relevancia en los tumores con mayor avidéz por la FDG. (158)

Sin embargo, el PET-TC presenta dos importantes limitaciones:

1. Por un lado, no está exento de FN, del 12% para ganglios aórticos, porcentaje que aumenta al 22% si hay ganglios pélvicos positivos. (159) Estos porcentajes se pueden explicar por la limitación en resolución espacial, no detectando lesiones inferiores a 5 mm y enfermedad de bajo volumen (MMs e ITCs), y también por la necrosis que puede alterar el metabolismo y captación del radiotrazador.
2. Asimismo, podemos encontrar FP, aunque con menor probabilidad que FN dados los altos porcentajes de especificidad del PET-TC a nivel aórtico. Estos FP se pueden explicar porque hay una superposición en la captación de FDG entre ganglios benignos (inflamatorios) y malignos sin un umbral SUV establecido para diferenciar entre ambos de manera estandarizada. También hay que tener en cuenta un posible acúmulo del radiotrazador en quistes funcionales durante la ovulación o por la actividad endometrial durante la menstruación, así como en el tracto

urinario. Para diferenciar la excreción urinaria de FDG en los uréteres de enfermedad retroperitoneal o pélvica se han descrito varias maniobras como la administración de diurético una hora antes, la administración del contraste endovenoso fraccionado en dos partes o la realización de imagen PET tardía con imágenes de la vejiga en diferentes estados de repleción. (149)

Por último, a pesar de los buenos resultados del PET-TC como prueba de estadificación ganglionar en CCU, con modificaciones del plan terapéutico entre un 10 y un 32%, esta prueba no ha demostrado un beneficio en la supervivencia hasta la fecha en comparación a la cirugía de estadificación ganglionar. (158, 160)

#### Otras técnicas

- RM de difusión (DWI: *Diffusion-Weighted Imaging*): Es un método utilizado en la RM que refleja la difusión de moléculas de agua a través del coeficiente de difusión aparente (ADC: *Apparent Diffusion coefficient*), el cual se correlaciona negativamente con la celularidad tumoral, por lo que valores bajos de  $ADC_{min}$  traducen una mayor agresividad tumoral, riesgo de recurrencia o enfermedad diseminada. Este método refleja la densidad molecular del tejido tumoral. (157, 161, 162) En los últimos años, la RM-DWI se ha introducido como técnica diagnóstica para detectar enfermedad ganglionar en pacientes con CCU con buenos resultados: sensibilidad de 88% (superior a PET-TC), aunque peor especificidad. (153)
- PET-RM: El PET y la RM integrados combinan estudio morfológico e información metabólica del tumor, pudiendo incluir el método de difusión de la RM descrito anteriormente y combinar los marcadores de ambas técnicas:  $SUV_{max}$  y  $ADC_{min}$ . Otra ventaja es la de evitar la radiación ionizante de la TC. En un estudio con PET/RM-DWI en 64 pacientes con CCU se observa una correlación negativa entre  $SUV_{max}$  y  $ADC_{min}$ , con  $SUV_{max}$  aumentada en las pacientes con enfermedad ganglionar y  $ADC_{min}$  disminuida, resultados comparables a los previos de Grueneisen. (161, 162) Sin embargo, aunque prometedora, esta prueba está poco disponible en nuestro entorno en la actualidad.

## 1.16.2 Linfadenectomía paraaórtica

### Justificación

Como se ha mencionado anteriormente, la diseminación linfática del CCU sigue en la mayoría de los casos una ruta ascendente y predecible. También se ha visto que la probabilidad de afectación tumoral de los ganglios aórticos aumenta según lo hace el estadio de la enfermedad, y que dicha afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes. Según estas premisas y con las pruebas de imagen disponibles en la actualidad revisadas en el apartado anterior, el estudio ganglionar mediante linfadenectomía aórtica en LACC está justificado por las siguientes razones:

1. Por su exactitud diagnóstica, ya que, a pesar de los avances en la calidad y la precisión diagnóstica de las pruebas de imagen, a día de hoy la cirugía sigue siendo el *gold standard* para la detección de enfermedad ganglionar. El PET-CT es, a día de hoy, la prueba de imagen más precisa en la evaluación de la enfermedad ganglionar. Sin embargo, el porcentaje de FN sigue siendo alto para la detección de enfermedad aórtica (12% y hasta el 22% si ganglios pélvicos patológicos). (159) Estos resultados hacen que las guías europea y estadounidense planteen el estudio histológico en pacientes con LACC y ganglios pélvicos positivos y aórticos negativos por imagen, para evitar los FN y la enfermedad de bajo volumen no detectable por imagen. (85, 86) La NCCN, además, ofrece la posibilidad de realizar estadificación quirúrgica ya ante el diagnóstico de LACC. (86)
2. La metástasis ganglionar es un factor pronóstico muy importante en el CCU, y su presencia comporta el tratamiento primario con RT-QT. El estudio histopatológico de los ganglios pélvicos y/o aórticos puede modificar el plan terapéutico en un porcentaje importante de casos, de hasta el 33% (163), en relación a supuestos estados iniciales en los que se desestima la cirugía en pos de la QT-RT, o en presencia de ganglios pélvicos que requieren *boost* de RT pélvica, o ganglios aórticos que requieren EFRT. Por ello, la detección fiable de la enfermedad ganglionar es crucial para planificar de forma correcta el tipo de tratamiento, evitando efectos adversos secundarios a tratamientos innecesarios o, por el contrario, pacientes infratratadas.

3. Por la citorreducción del tejido neoplásico en caso de exéresis de ganglios afectados, lo que, en teoría, podría impactar de forma positiva en el pronóstico. Algunos resultados apuntan en este sentido al igualar la supervivencia de las pacientes con enfermedad aórtica menor o igual a 5 mm detectada tras linfadenectomía y tratada con EFRT, a aquellas pacientes sin afectación ganglionar aórtica. (164) No obstante, el efecto terapéutico de la linfadenectomía aórtica en LACC no ha sido demostrado a día de hoy.

## Historia

En 1971, Van Nagell describía las discrepancias inevitables entre la estadificación clínica y quirúrgica en el CCU, proponiendo la laparotomía diagnóstica en ciertos casos en los que una correcta estadificación supondría cambios en la conducta terapéutica. (165) Entonces, las pruebas de imagen (principalmente TC) no estaban con frecuencia disponibles en la práctica clínica y el estudio ganglionar se realizaba mediante cirugía. En este contexto se desarrolló la linfadenectomía aórtica en cánceres ginecológicos.

En los años 90 se describió la técnica de linfadenectomía aórtica laparoscópica por abordaje transperitoneal en CCU (166), que presentaba menos adherencias abdominales que la laparotomía, evaluadas mediante laparoscopia exploradora un mes tras la cirugía en un estudio randomizado en modelo porcino. (167) Posteriormente, en 1996, Vasilev y McGonigle describieron por primera vez el abordaje extraperitoneal para la vía laparoscópica (168), y en el año 2000 Dargent publicó la primera serie de 44 pacientes con abordaje bien por vía transperitoneal, extraperitoneal bilateral, o extraperitoneal desde el lado izquierdo, último con menor tiempo operatorio. (169)

La técnica se ha ido desarrollando a medida que lo hacía la cirugía mínimamente invasiva, con la aparición de la laparoscopia de puerto único o asistida por robot. Hoy en día, la técnica comúnmente utilizada es la descrita por Querleu en el año 2000. (170) Nuestro grupo (Gil-Moreno et al) publicó una modificación en 2007, en la que la creación inicial del espacio retroperitoneal se realiza con la inserción directa del primer trócar y la insuflación de CO<sub>2</sub> a 12 mm Hg de presión, en lugar de la disección digital, con lo que se reduce el tiempo operatorio y el riesgo de apertura accidental del peritoneo. (171) A posteriori, se fueron incorporando mejoras como la técnica de marsupialización para favorecer el drenaje linfático y prevenir la aparición de linfocelos. (172)

### Vías de abordaje

El abordaje de la cirugía ha ido evolucionando con el objetivo de reducir la morbilidad perioperatoria y obtener la mayor cantidad de ganglios posible sin retrasar el inicio de la RT-QT. Este abordaje puede ser laparotómico o laparoscópico convencional o asistido por robot, por vía transperitoneal o extraperitoneal. A continuación, se profundiza en las ventajas e inconvenientes de cada una:

- Laparotomía: El abordaje laparotómico era el clásicamente utilizado hasta los años 90, con morbilidad de hasta el 19% especialmente en los estudios más antiguos (173, 174), o del 6% en el estudio más reciente en 2008. Este estudio comparaba el abordaje mediante incisión de Pfannenstiel a la laparotomía media en 93 pacientes, alegando que la primera permite una mejor exposición de ganglios aórticos y sobre todo pélvicos. Aunque sin diferencias en el tiempo de inicio de la RT-QT, hubo más complicaciones en el primer grupo, principalmente celulitis (0 vs 15%) y linfocelos (11 vs 27%). (175) Dentro del abordaje laparotómico se adoptó la vía extraperitoneal, por su menor morbilidad en el estudio de Weiser de 1989 en comparación a la vía transperitoneal (10.8% vs 5.4% de complicaciones respectivamente), y un mejor perfil de toxicidad intestinal tras la RT (11.5% vs 3.9%), posiblemente por una menor formación de adherencias, sin diferencias en el número de ganglios obtenidos. (173)
- Laparoscopia convencional: Los beneficios de la MIS incluyen una menor estancia hospitalaria, incisiones más pequeñas, menor dolor postoperatorio y tiempo de recuperación más rápido, menos complicaciones y menor sangrado operatorio que la vía laparotómica, con la obtención del mismo número de ganglios. (176, 177) La magnificación de la imagen endoscópica permite una mejor disección de la anatomía, y conlleva menor formación de adherencias que la laparotomía. (167) No obstante, la cirugía laparoscópica requiere entrenamiento y presenta una curva de aprendizaje diferente para cada cirujano, y tiene algunas contraindicaciones como el síndrome adherencial severo, la insuficiencia cardiorrespiratoria grave u otras contraindicaciones anestésicas.

Dentro del abordaje laparoscópico, las opciones incluyen el acceso transperitoneal o extraperitoneal. Occelli et al compararon ambas vías en un estudio randomizado en modelo porcino y, tras una cirugía exploradora 30-40 días después, observaron menos adherencias con el acceso extraperitoneal

(43.3% vs 76%), sin diferencias en tiempo operatorio, número de ganglios extraídos o complicaciones perioperatorias entre los dos grupos a excepción de mayor frecuencia de linfocitos en el grupo extraperitoneal. (178)

El abordaje extraperitoneal permite un acceso más fácil al territorio aórtico izquierdo, que contiene el 63% de los ganglios aórticos metastásicos. (179) Además, facilita el abordaje en pacientes obesas porque el tejido adiposo del mesenterio del intestino delgado y colon se encuentran fuera del campo quirúrgico. Por otro lado, esta vía requiere una importante curva de aprendizaje. Nuestro grupo comparó ambas vías en un estudio randomizado y no observó diferencias en tiempo quirúrgico, sangrado intraoperatorio y número de ganglios extraídos en ambos grupos, con un mayor número de complicaciones en el grupo de cirugía transperitoneal (10.3% vs 3.2%,  $p > 0.05$ ), concluyendo que ambas tienen sus ventajas e inconvenientes y que se debe adaptar la cirugía a las características de cada paciente. (180) Por último, según un metaanálisis reciente, el abordaje extraperitoneal presenta menos complicaciones intraoperatorias que el transperitoneal, sin diferencias para complicaciones postoperatorias o número de ganglios extraídos. (181) A continuación, se resumen las ventajas e inconvenientes más relevantes de las vías de abordaje extraperitoneal y transperitoneal en la linfadenectomía aórtica laparoscópica (**tabla VIII**).

**Tabla VIII.** Ventajas e inconvenientes de las vías de abordaje extraperitoneal y transperitoneal en la linfadenectomía aórtica laparoscópica.

<b>Acceso extraperitoneal</b>	
A favor:	
-	La exposición de las estructuras es mejor, independientemente del IMC.
-	Fácil acceso al área ganglionar infrarrenal.
-	Menor riesgo de lesión de grandes vasos o vísceras huecas en el momento de introducción de los trocares.
-	Menor probabilidad de aparición de secuelas adherenciales, íleo paralítico, obstrucción intestinal o hernias parietales.
-	Las adherencias por cirugías previas no dificultan la cirugía.
-	Sólo dos cirujanos con mejor ergonomía y sin Trendelenburg extremo.
En contra:	
-	Riesgo de perforación del peritoneo.
-	Dificultad en acceso a zona paracava porque el abordaje se realiza desde el lado izquierdo.

<b>Acceso transperitoneal</b>	
A favor:	
-	Mejor acceso a los ganglios pélvicos.
-	Visualiza mejor la zona paracava.
En contra:	
-	Difícil acceso a zona infrarrenal por mesosigma que cae y arteria mesentérica.
-	Intestino en la zona de trabajo que conlleva Trendelenburg extremo.
-	Se requieren tres cirujanos con peor ergonomía entre las piernas de la paciente.

\*IMC: índice de masa corporal.

- Laparoscopia asistida por robot: Ha demostrado algunas ventajas frente a la laparoscopia convencional, ya que permite la visión 3D del campo quirúrgico, mayor grado de articulación del instrumental que imita el movimiento de la mano humana, una reducción del temblor que aumenta la precisión del cirujano, y una mejor ergonomía puesto que se encuentra sentado y fuera del campo estéril durante la cirugía. Además, presenta una curva de aprendizaje más corta que la laparoscopia convencional. (182, 183) Como desventaja destaca su elevado coste que hace que no esté disponible en todos los centros o que su uso tenga que ser compartido entre varios servicios.

La técnica de la linfadenectomía aórtica extraperitoneal en CCU por vía telerrobótica fue descrita por primera vez por Magriñá en 2009 (182), y desde entonces no se ha estandarizado la disposición del robot respecto a la paciente, así como la disposición de los trócares. Algunos datos apuntan a que esta vía podría disminuir la morbilidad perioperatoria y la estancia hospitalaria respecto a la laparoscopia convencional. (184) Nuestro grupo comparó de forma retrospectiva la linfadenectomía aórtica en LACC mediante vía telerrobótica y laparoscopia convencional, y observaron resultados similares para ambas, a excepción de un menor sangrado operatorio y una mayor cantidad de ganglios aórticos extraídos mediante cirugía robótica, ambos sin relevancia clínica. (185) Posteriormente, nuestro grupo observó menos complicaciones para el abordaje robótico extraperitoneal en comparación a la vía robótica transperitoneal o la laparoscopia convencional trans o extraperitoneal en la linfadenectomía aórtica en cáncer ginecológico. (186)

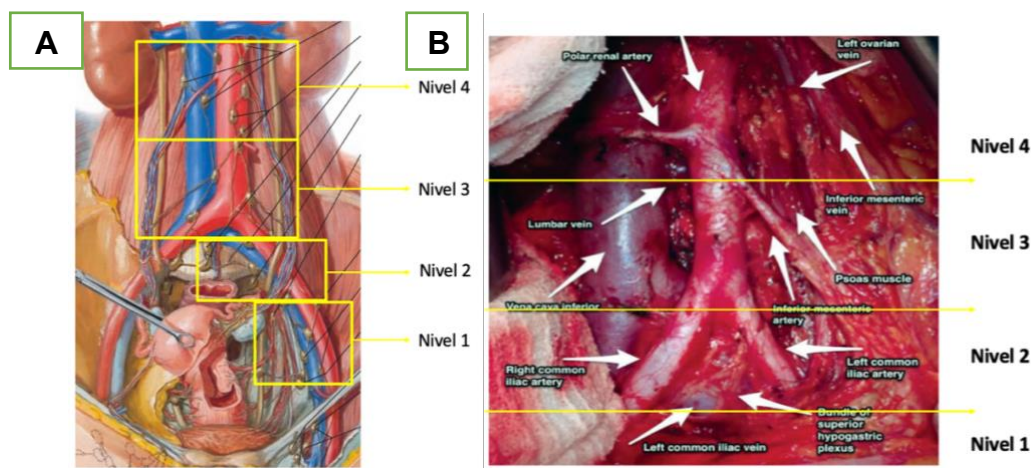
- Laparoscopia de puerto único o *single-port*. Hace referencia a la técnica de entrada laparoscópica que utiliza una única incisión cutánea, utilizando un trócar con múltiples puertos de acceso. Presenta la ventaja estética de una única cicatriz, y una reducción de complicaciones intraoperatorias secundarias a la introducción de los trócares accesorios. No obstante, la incisión única es de mayor longitud a la de la laparoscopia multipuerto (2-3 cm), por lo que conlleva mayor riesgo de hernia, si bien en la cirugía que nos atañe, si la incisión se realiza en fosa ilíaca izquierda (vía extraperitoneal), la probabilidad de herniación es baja por la presencia de varias capas musculares. En linfadenectomía aórtica, la literatura existente es limitada. Escobar publicó en 2010 la primera serie de 21 pacientes con abordaje transperitoneal, con buenos resultados en cuanto a tiempo operatorio, número de ganglios obtenidos y morbilidad perioperatoria. (187) En 2013, Gouy publicó su experiencia en 50 pacientes con abordaje extraperitoneal, con resultados comparables a la laparoscopia convencional. (188) A pesar de ello, la técnica no se ha extendido.



## Anatomía

La linfadenectomía paraaórtica incluye el tejido ganglionar sobre la vena cava inferior, interaortocavo, preaórtico y paraaórtico izquierdo hasta el uréter izquierdo, y desde la arteria iliaca común hasta la salida de la arteria mesentérica inferior (AMI) o hasta la vena renal izquierda (VRI). El límite entre linfadenectomía aórtica y pélvica es normalmente el cruce del uréter sobre la arteria ilíaca común, lo que equivale a la mitad de su trayecto, aunque la clasificación de Querleu se divide en niveles ganglionares en lugar de linfadenectomía pélvica o aórtica. (64) Es de destacar que no es infrecuente encontrar anomalías anatómicas vasculares en esta zona, siendo las más frecuentes las arterias renales accesorias.

**Figura 15.** Áreas ganglionares incluidas en la disección pélvica y aórtica según los niveles descritos por Querleu: nivel 1, arteria iliaca interna y externa; nivel 2, arteria iliaca común incluyendo presacros; nivel 3, aorta infra-mesentérica; y nivel 4, aorta infrarrenal. El límite entre los niveles 1 y 2 es la bifurcación de la ilíaca común, el límite entre los niveles 2 y 3 la bifurcación de la aorta, y entre los niveles 3 y 4 la mesentérica inferior. (64) **A:** atlas anatómico. **B:** anatomía real.



### Límite superior de la linfadenectomía aórtica

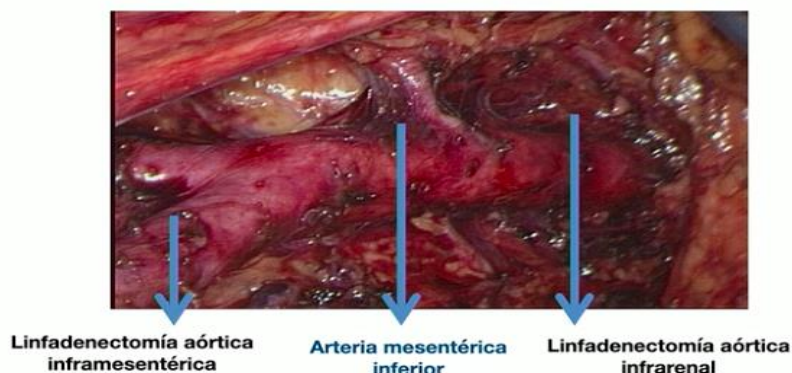
Mención aparte requiere el límite superior de la linfadenectomía aórtica, pues es un tema controvertido. La linfadenectomía paraaórtica baja presenta como límite superior la salida de la AMI, y la alta extiende la disección hasta el cruce de la VRI sobre la aorta.

La diseminación linfática del CCU sigue un camino escalonado desde el paracérvix hasta los ganglios pélvicos y más tarde a los aórticos, pero puede haber vías accesorias como la del tronco linfático cervical posterior con drenaje directo a ganglios aórticos o la vía del ligamento infundibulopélvico con drenaje a ganglios infrarrenales. Estos casos, con diseminación más acorde al cáncer de ovario o endometrio, producen metástasis en ganglios aórticos sin afectación pélvica, o incluso metástasis en ganglios infrarrenales sin afectación inframesentérica. A este respecto, Michel reportó un 25% de metástasis ganglionares infrarrenales entre las pacientes con enfermedad aórtica en CCU estadio IB-II (189), y nuestro grupo reportaba un 31% de enfermedad únicamente infrarrenal entre las pacientes con LACC y afectación ganglionar aórtica. (190) En estos casos, la extensión de la disección hasta la VRI supone un diagnóstico más preciso del estatus ganglionar y la adecuación del campo de irradiación.

En contra de la linfadenectomía hasta la vena renal se alegan una mayor dificultad técnica, aumento del tiempo operatorio y de la morbilidad perioperatoria, con mayor riesgo de lesiones vasculares por la variabilidad anatómica local.

A día de hoy, la mayoría de las guías (SEGO, ESGO, NCCN) (4, 85, 86) aceptan como límite de la disección la AMI, tras un estudio retrospectivo de Petitnicolas en 2017 que comparaba la linfadenectomía aórtica inframesentérica a la infrarrenal, sin diferencias en morbilidad o supervivencia, pero abogaba por la disección inframesentérica por su menor dificultad técnica y tiempo operatorio, así como la baja probabilidad de afectación supramesentérica aislada. (191)

**Figura 16.** Límite superior de la linfadenectomía aórtica. Imagen cedida por la Dra. Díaz Feijóo.



### Morbilidad

La morbilidad derivada de la cirugía de estadificación ganglionar es importante en cuanto a la afectación de la calidad de vida de las pacientes y al posible retraso en el inicio del tratamiento con RT-QT. En general, el porcentaje de complicaciones descritas para la linfadenectomía se sitúa alrededor del 10%. (192, 193) Si bien la mayoría de las complicaciones son inherentes al acto quirúrgico en sí y extrapolables a otras cirugías, cobran especial relevancia las complicaciones linfáticas, específicas del procedimiento.

- *Conversión a laparotomía:* El porcentaje de reconversión a laparotomía reportado es de alrededor del 2%, llegando al 5.6% en pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m<sup>2</sup>. (192) En estas pacientes, puede ser beneficioso el abordaje telerrrobótico.
- *Lesiones vasculares:* Son las complicaciones intraoperatorias más frecuentes, entre el 1 y el 10%. Se producen más frecuentemente con la introducción de los trócares, sobre todo a nivel umbilical, y se sitúan a nivel de la vena iliaca externa y la bifurcación entre arteria iliaca común e iliaca externa en relación a la linfadenectomía pélvica, y en vasos lumbares o vena cava en caso de linfadenectomía aórtica, y se relacionan con la curva de aprendizaje. (192) Generalmente, se pueden controlar por vía laparoscópica con el uso de energía bipolar o clips hemostáticos, sin necesidad de reconversión a laparotomía. (193)
- *Complicaciones viscerales:* Representan el 0.6-1.6% de las complicaciones en las linfadenectomías laparoscópicas. Por orden de frecuencia se producen en

intestino delgado, colon y epiplon. Se producen con mayor frecuencia con la introducción del trócar umbilical o la aguja de Veress, por lesión del omento durante la insuflación o al quedar epiplon encarcerado en el trócar. Otras causas son las lesiones térmicas o las lesiones intestinales durante la liberación de adherencias densas. Es muy importante la identificación intraoperatoria de la lesión para su reparación inmediata, ya que si pasan desapercibidas tienen una morbimortalidad importante. (192, 193)

- *Complicaciones ureterales:* Las lesiones ureterales representan el 0.9-2.6% de las complicaciones peroperatorias. Pueden ser lesiones térmicas o la sección ureteral, lo que ocurre con mayor frecuencia ante ganglios fijos y de gran tamaño, o en pacientes con RT previa. El lugar más frecuente de lesión es a nivel del cruce del uréter sobre la arteria iliaca común. La identificación de la lesión durante la cirugía es indispensable pues permite la reparación en el mismo acto quirúrgico y la disminución de la morbilidad asociada. (192)
- *Complicaciones de pared abdominal:* El porcentaje de hernias incisionales es del 1%, y se describen con mayor frecuencia a nivel del trócar umbilical. Su prevención se consigue con la sutura de la fascia en los orificios de trócares mayores a 10 mm. (192)
- *Complicaciones nerviosas:* Son poco frecuentes (<1%), y suelen deberse a lesiones térmicas que producen una neuralgia transitoria en muchos casos resuelta con rehabilitación, o bien a secciones parciales o completas del nervio. El más frecuentemente afectado es el nervio obturador en caso de linfadenectomía pélvica. (192)
- *Complicaciones linfáticas:* Constituyen una complicación específica del procedimiento de linfadenectomía. El porcentaje de complicaciones linfáticas se sitúa alrededor del 5-6% y comprende varios tipos: (192)
  - Los linfoceles constituyen una complicación frecuente en el postoperatorio de las linfadenectomías pélvicas y aórticas, con una incidencia variable entre 0.8 y 58%, aunque probablemente sean infradiagnosticados puesto que la mayoría son asintomáticos. (192) Son colecciones debidas a la interrupción del drenaje linfático tras la sección de los canalículos linfáticos. Pueden aparecer a nivel pélvico o aórtico, si bien la localización más común es la

pared pélvica izquierda, y su frecuencia aumenta a mayor número de ganglios extraídos y con la administración de RT posterior. Sólo el 6% son sintomáticos, presentándose como dolor abdominal, masa abdominal palpable, hidronefrosis por compresión ureteral, linfedema de miembros inferiores y genitales externos, o infección y sepsis. En estos casos, se puede realizar drenaje ecoguiado. Si no es suficiente, se pueden realizar otros tratamientos como la marsupialización laparoscópica, escleroterapia con instilación de alcohol, yodo, doxiciclina o talco. A pesar de los tratamientos, hasta un 7% recidivan. (192) Para evitar su aparición, se realizan maniobras como la marsupialización peritoneal en el abordaje extraperitoneal descrita por Leblanc (172), así como el sellado cuidadoso de los canalículos linfáticos durante la cirugía.

- El linfedema es otra complicación común de la linfadenectomía pélvica y aórtica, con una incidencia reportada del 1.5 al 28%. La RT posterior y la extensión de la linfadenectomía aumentan su riesgo de aparición. Generalmente es de aparición más tardía, y la presentación clínica es variable, encontrando desde edema maleolar hasta edema extendido por miembros inferiores y pared abdominal, o limitado a pubis. El curso puede ser fluctuante con factores precipitantes como el calor, la sedestación o la deambulación prolongada, y suele requerir terapia rehabilitadora. Es de destacar la afectación a la calidad de vida de las pacientes. (192, 193)
- Por último, la ascitis quilosa es infrecuente, aunque probablemente infradiagnosticada por ser asintomática en muchos casos. Puede presentarse como una ascitis en la que el líquido con aspecto blanquecino mostrará quilomicrones en el análisis bioquímico. El tratamiento se realiza inicialmente con dieta rica en ácidos grasos de cadena media, baja en grasas y rica en proteínas, análogos de somatostatina y nutrición parenteral, colocación de drenaje o en pocos casos corrección quirúrgica. (192, 193)
- *Complicaciones tromboembólicas:* La enfermedad trombótica postoperatoria ocurre en menos del 2%. Es más frecuente en pacientes obesas y presenta una alta mortalidad. (192, 193) Es importante su prevención mediante el tratamiento antitrombótico con heparina ajustada al peso de la paciente, el uso de medias compresivas y la movilización precoz tras la cirugía.

- *Complicaciones infecciosas:* La infección es poco frecuente como consecuencia directa del procedimiento de linfadenectomía. (193) En pacientes con factores de riesgo como la obesidad o diabetes, puede haber con mayor frecuencia infecciones de herida quirúrgica.

#### Efecto terapéutico de la linfadenectomía aórtica de estadificación

Se ha propuesto que la linfadenectomía aórtica podría suponer un beneficio en la supervivencia de las pacientes a diferencia de la estadificación ganglionar mediante pruebas de imagen, por la citorreducción del tejido neoplásico en caso de exéresis de ganglios afectos, y porque permite adecuar el campo de RT al porcentaje de pacientes que presentarían FN en el PET-CT y estarían de esta manera infratratadas. (164, 194) En contra, se ha propuesto que la cirugía de estadificación puede tener efecto inmunosupresor y proinflamatorio, y retrasar el inicio del tratamiento primario con RT-QT, impactando de forma negativa en el pronóstico. (195)

El efecto terapéutico de la linfadenectomía en LACC ha sido estudiado en varios estudios con resultados contradictorios. Estos estudios son en su mayoría retrospectivos y utilizan diferentes pruebas de imagen para la evaluación ganglionar y tratamientos oncológicos heterogéneos, así como distintos tipos de cirugía de estadificación por vía laparoscópica o laparotómica, transperitoneal o retroperitoneal... (194-198) Un reciente estudio prospectivo multicéntrico (Uterus-11) randomizaba a 240 pacientes con LACC a estadificación clínica (con TC y/o RM) frente a estadificación quirúrgica (mediante linfadenectomía pélvica y aórtica laparoscópica transperitoneal) y no observó diferencias en la SLP, pero la cirugía se asoció a una mayor supervivencia específica por cáncer y una mayor SLP en las pacientes con estadio IIB. No obstante, en el estudio por imagen de las pacientes no se utilizó el PET-TC, *gold standard* en la actualidad. (194) Otros autores también observaron un impacto positivo en la supervivencia con la linfadenectomía aórtica de estadificación. (164, 197, 198) En la actualidad sigue sin haber evidencia de calidad al respecto que permita obtener ninguna conclusión robusta.

### 1.16.3 *Debulking* ganglionar pélvico

#### Justificación

Aunque la mayoría de estudios de estadificación quirúrgica pre-terapéutica en LACC se centran en la linfadenectomía del territorio aórtico que permite definir el campo de irradiación, existe la posibilidad de, de forma individualizada, realizar un *debulking* de ganglios pélvicos patológicos por imagen previamente al tratamiento con RT-QT. (4, 85) O, en el caso de la guía estadounidense, realizar linfadenectomía pélvica sistemática durante la cirugía de estadificación ganglionar en LACC, de forma alternativa al estudio por imagen. (86) No obstante, esta práctica no se ha extendido, bien porque estos ganglios se incluyen habitualmente en el campo de RT, bien por la dificultad técnica, o por el aumento del tiempo operatorio o de las complicaciones que puedan retrasar el inicio del tratamiento con RT-QT. A continuación, se exponen las razones que podrían justificar la realización del procedimiento durante la cirugía de estadificación ganglionar en el LACC:

1. Permite evitar los falsos negativos en las pruebas de imagen, menos estudiados para los ganglios pélvicos que los aórticos ya que al estar incluidos en el campo de irradiación, no se realiza linfadenectomía pélvica de estadificación de rutina y hay menos estudios que evalúen comparativamente la exactitud de las pruebas de imagen. El estudio histológico de los ganglios pélvicos sospechosos permite seleccionar de forma exacta a las pacientes que requieren tratamiento con sobreimpresión pélvica radioterápica evitando infratratamientos.
2. Permite evitar los falsos positivos en pruebas de imagen, más frecuentes a nivel pélvico que aórtico y relacionados con la inflamación tumoral, y los sobretratamientos con boost de RT pélvica asociados, así como la posible morbilidad derivada de los mismos.
3. Por el posible efecto terapéutico de la citorreducción pélvica. Algunos autores hablan sobre la relación entre el tamaño de la metástasis ganglionar y la eficacia de la RT, y abren la puerta a la opción de reseca los ganglios mayores a 2 cm de cara a facilitar la acción local de la RT y así disminuir la enfermedad residual o recurrencia pélvica tras el tratamiento con RT-QT, lo que podría suponer un beneficio en la supervivencia. (199, 200) Este efecto positivo en la supervivencia

ha sido descrito en varios estudios (200-203), pero se trata de estudios antiguos y no hay trabajos recientes que evalúen el valor pronóstico y terapéutico de la cirugía de *debulking* ganglionar pélvico en LACC de forma específica.

### Historia

Los primeros estudios que propusieron la realización del *debulking* ganglionar pélvico en LACC datan de 1989-1998 y tenían el objetivo de reseca ganglios que, por su tamaño, pudieran ser resistentes al efecto de la RT. (200-202) En 2005, Marnitz publica sus resultados del procedimiento de *debulking* por vía laparoscópica transperitoneal en una serie retrospectiva y apunta a que el *debulking* ganglionar previo al tratamiento con RT-QT aumenta la SG. (203) Luego en 2008, Querleu define tres tipos de linfadenectomía: diagnóstica (incluye muestreo ganglionar o técnica del ganglio centinela), sistemática y *debulking* (que incluye la resección de todos los ganglios mayores a 2 cm). (204)

El abordaje del procedimiento puede ser, al igual que para la linfadenectomía aórtica, laparotómico o laparoscópico. Independientemente de la técnica empleada para la linfadenectomía aórtica, se puede continuar el procedimiento de *debulking* bien cambiando el abordaje a transperitoneal o bien manteniendo la vía extraperitoneal, técnica descrita por Querleu en 2008 que permite ahorrar el tiempo de cambio de abordaje y reducir el número de incisiones. (64)

El territorio de la linfadenectomía pélvica incluye la fosa obturatriz, regiones ilíacas externas, y la región ilíaca común bilateral por debajo del cruce del uréter. Se ha de tener en cuenta que en el *debulking* los ganglios son de mayor tamaño y, por la afectación tumoral, pueden estar adheridos a estructuras circundantes, a menudo vasculonerviosas, por lo que requiere mayor formación y conocimiento de cirugía oncológica avanzada.

### Morbilidad

Hay pocos estudios que estudien específicamente las complicaciones del procedimiento de *debulking*, por lo que los datos se extrapolan de la linfadenectomía pélvica



*Úrsula Acosta. Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado.*

sistemática. No obstante, la información disponible muestra porcentaje de complicaciones del 9%, siendo las más habituales las linfáticas (linfocelos, ascitis quilosa y linfedema de miembros inferiores), y menos frecuentes las lesiones vasculares, de vías urinarias, neurológicas o infecciones. (205)

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2. Hipótesis y objetivos**

### **2.1 Hipótesis**

La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes en cáncer de cérvix, y aumenta a medida que lo hace el estadio de la enfermedad. A continuación, se exponen los motivos que podrían justificar la realización de la cirugía de estadificación ganglionar en la estadificación preterapéutica del cáncer de cuello uterino localmente avanzado:

1. Permite la confirmación de la afectación metastásica de los ganglios. Las pruebas de imagen (RM y/o PET-TC) presentan falsos negativos. La exéresis de los ganglios para estudio anatomopatológico permite determinar con exactitud si hay afectación metastásica, permitiendo definir de manera más fiable las pacientes que presentan la necesidad de radioterapia de campo extendido en caso de ganglios aórticos o sobreimpresión pélvica radioterápica en caso de ganglios pélvicos.
2. Permite evitar el sobret ratamiento con RT y sus complicaciones. Las pruebas de imagen utilizadas en la actualidad presentan también falsos positivos, posiblemente en relación a la inflamación por el ambiente tumoral, más presente en territorio pélvico que en aórtico. Ello condiciona para estas pacientes recibir tratamiento radioterápico no indicado que puede conllevar toxicidad innecesaria.
3. Por el posible efecto terapéutico de la citorreducción del tejido tumoral en los casos de enfermedad ganglionar, que podría facilitar el efecto de la radioterapia en caso de ganglios de tamaño considerable y podría tener un impacto positivo en la supervivencia de estas pacientes.

*Úrsula Acosta. Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado.*

- **Hipótesis nula, H0:** La linfadenectomía paraaórtica de estadificación en cáncer de cérvix localmente avanzado no tiene impacto en la supervivencia de las pacientes en comparación a las pruebas de imagen.
- **Hipótesis alternativa, H1:** La linfadenectomía paraaórtica de estadificación en cáncer de cérvix localmente avanzado tiene un impacto positivo en la supervivencia de las pacientes en comparación a las pruebas de imagen.

## 2.2 Objetivos

### 2.2.1 Objetivo principal

Analizar el impacto oncológico de la linfadenectomía paraaórtica extraperitoneal mediante cirugía mínimamente invasiva en la estadificación preterapéutica en las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado en comparación a las pruebas de imagen (RM y/o PET-TC), comparando la supervivencia global y libre de enfermedad entre ambos grupos.

### 2.2.2 Objetivos secundarios

5. Análisis de la concordancia entre cirugía de estadificación y pruebas de imagen para la detección de enfermedad ganglionar, y la modificación del plan terapéutico.
5. Análisis de afectación ganglionar supramesentérica e infrarrenal para estudio del límite alto de la linfadenectomía aórtica.
5. Análisis del impacto oncológico del *debulking* ganglionar pélvico, mediante comparación de supervivencia global y libre de progresión en el grupo de linfadenectomía aórtica, grupo de linfadenectomía aórtica más *debulking* pélvico, y grupo de estadificación con pruebas de imagen.
5. Análisis de la factibilidad y la morbilidad relacionada con la cirugía de estadificación ganglionar (linfadenectomía aórtica o combinada con *debulking* pélvico), tanto a nivel perioperatorio como asociada al tratamiento oncológico.
5. Estudio del valor pronóstico del tiempo transcurrido entre diagnóstico e inicio de la radioquimioterapia en el grupo quirúrgico (linfadenectomía aórtica sólo o junto a *debulking* pélvico) en comparación a la estadificación por imagen.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**





### 3. Material y métodos

#### 3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico y comparativo de cohortes, de mujeres diagnosticadas con LACC en 11 hospitales españoles de tercer nivel: Hospital Universitario Vall d'Hebron, Hospital 12 de Octubre, Hospital Clínico de Barcelona, Hospital General de Las Palmas de Gran Canaria, Hospital Universitario La Paz, Hospital La Fe, Hospital General de Castellón, Hospital Clínico San Carlos, Hospital General de Valencia, Hospital de San Sebastián y Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.

Se comparó una primera cohorte de pacientes con estadificación ganglionar realizada mediante pruebas de imagen (RM y/o PET-TC) con una segunda cohorte de pacientes estadificadas mediante linfadenectomía aórtica extraperitoneal por cirugía mínimamente invasiva, en algunos casos acompañada de *debulking* ganglionar pélvico en el mismo acto quirúrgico, además del estudio por imagen. La cohorte quirúrgica fue aportada por todos los hospitales a excepción del Hospital 12 de octubre, que conformó la cohorte estadificada por imagen.

Para el estudio específico del procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico, se compararon tres grupos de pacientes: primero con estadificación ganglionar por imagen, segundo con estadificación quirúrgica mediante linfadenectomía aórtica, y tercero con estadificación quirúrgica mediante linfadenectomía aórtica y *debulking* pélvico. El procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico se realizó en dos centros: Hospital Vall d'Hebron y Hospital Clínico de Barcelona.

El estudio fue aceptado por el comité ético del Hospital Vall d'Hebron (PR AMI 159/2015) y posteriormente en el resto de hospitales participantes. Se ha realizado en cumplimiento con la Declaración de Helsinki (7ª versión) y los principios de *Good Clinical Practice*.

#### *Criterios de inclusión*

Se incluyeron pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico histológico de CCU.
2. Estadios IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB y IVA según la clasificación FIGO 2009.
3. Estudio ganglionar preterapéutico con RM y/o PET-TC (el PET-TC se incorporó a la práctica clínica en el año 2009).
4. Tratamiento primario con RT-QT.
5. Entre agosto del 2000 y diciembre del 2016.

#### *Criterios de exclusión*

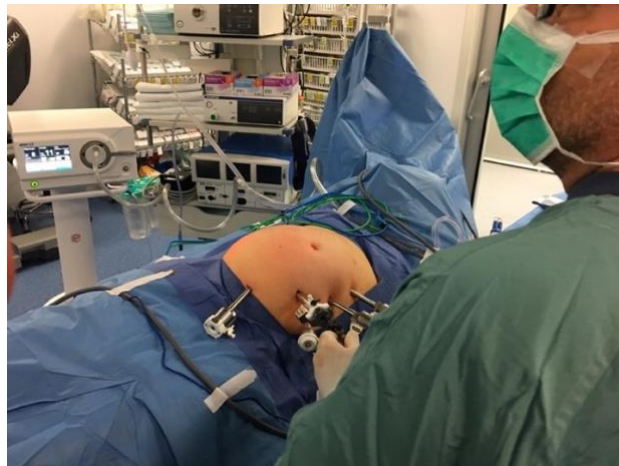
1. Pacientes mayores de 80 años.
2. ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)  $\geq 2$ . (206)
3. Estadios IA, IB1 y IIA1 FIGO 2009.
4. Enfermedad metastásica extrapélvica a excepción de ganglios aórticos.
5. Pacientes con linfadenectomía aórtica transperitoneal tras detección de enfermedad ganglionar intraoperatoria en estadios iniciales.
6. Antecedente de RT pélvica.
7. Antecedente de cirugía retroperitoneal por cualquier causa.
8. Pacientes con pérdida de seguimiento durante los dos primeros años o falta de datos relevantes para el análisis.

## 3.2 Técnica quirúrgica

### Linfadenectomía paraaórtica extraperitoneal laparoscópica

Es común a todas las intervenciones laparoscópicas la anestesia general con intubación orotraqueal, el uso de sonda nasogástrica tras la inducción anestésica, el vaciado vesical mediante sonda de Foley durante la cirugía, y la profilaxis antibiótica. En todos los casos se comienza con una laparoscopia diagnóstica transumbilical para evaluar la cavidad abdominal y descartar carcinomatosis peritoneal, en cuyo caso se abandona la cirugía. Se realiza la entrada mediante técnica abierta o cerrada con aguja de Veress a discreción del cirujano y trócar umbilical de 11 mm con óptica de 30 ó 0°. Tras descartar enfermedad peritoneal se procede a la linfadenectomía aórtica extraperitoneal a través del lado izquierdo de la paciente según la técnica descrita por Querleu: (170)

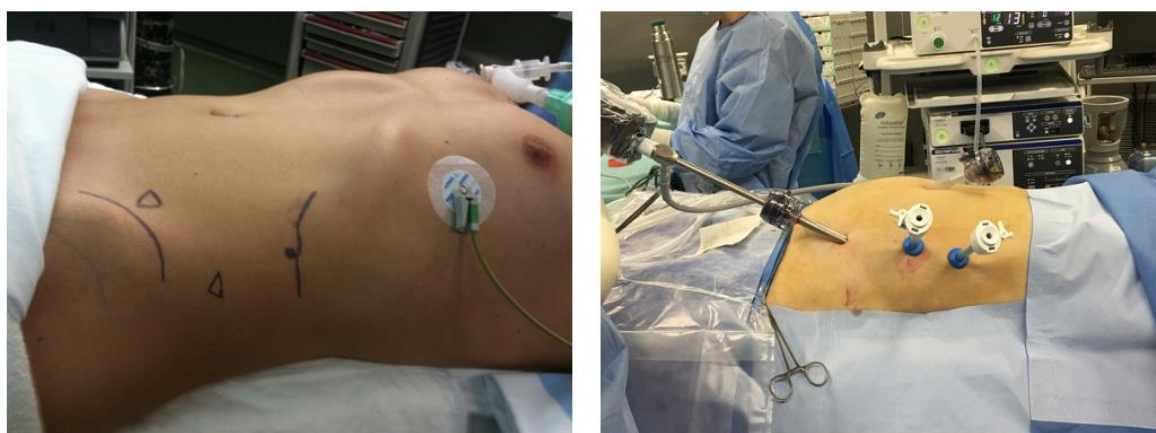
- Posición de la paciente en decúbito supino, en ligero Trendelemburg y decúbito lateral derecho, con el brazo derecho alineado con el tronco y el brazo izquierdo a 90°. El cirujano se coloca a la izquierda de la paciente (imagen cedida por el Dr. Gil Moreno, **figura 17**):



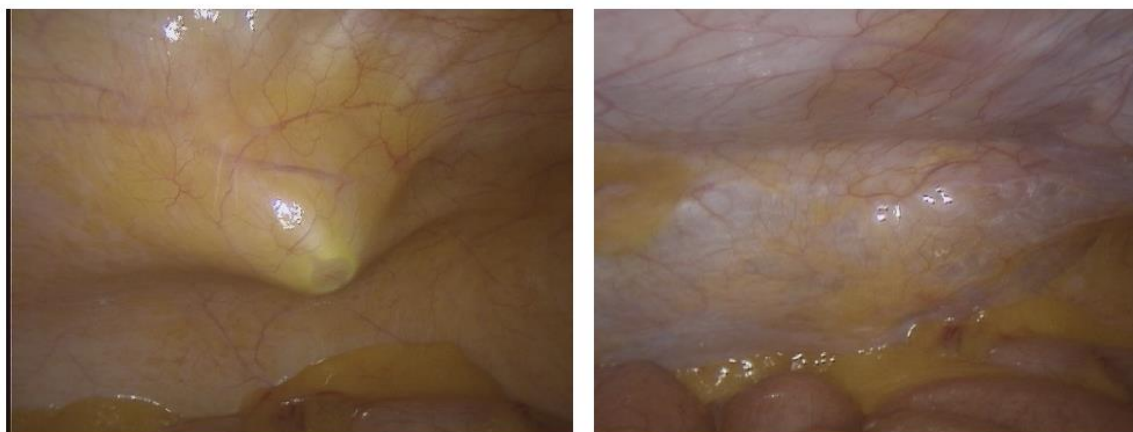
Se realiza una incisión de 10 mm 2 cm medial a espina iliaca anterosuperior izquierda, se abre fascia con cuidado de no entrar a peritoneo y se crea el espacio retroperitoneal mediante disección digital cuidadosa de los músculos oblicuos y la fascia hasta alcanzar el peritoneo, momento en que el dedo es visible por la laparoscopia intraperitoneal. Digitalmente se diseña el espacio

*Úrsula Acosta. Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado.*

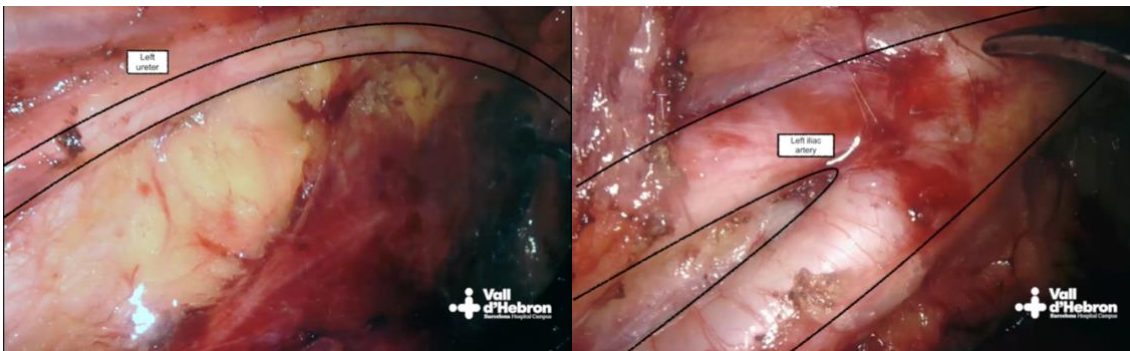
retroperitoneal por encima del músculo psoas hasta la palpación y visión laparoscópica de la arteria iliaca externa, entonces se inserta el trócar laparoscópico y se insufla el espacio con CO2 hasta alcanzar 12 mmHg. Una vez creado el espacio, se procede vaciado del gas intraperitoneal y retirada del trócar umbilical. Se colocan dos trócares accesorios de 5 mm en la línea media axilar: uno 2 cm superior al anterior y 1 cm lateral, y otro 1.5 cm superior al anterior, bajo visión directa con cuidado de no perforar el peritoneo. A continuación, se muestra la disposición de los trócares (imágenes cedidas por el Dr. Gil Moreno, **figura 18**):



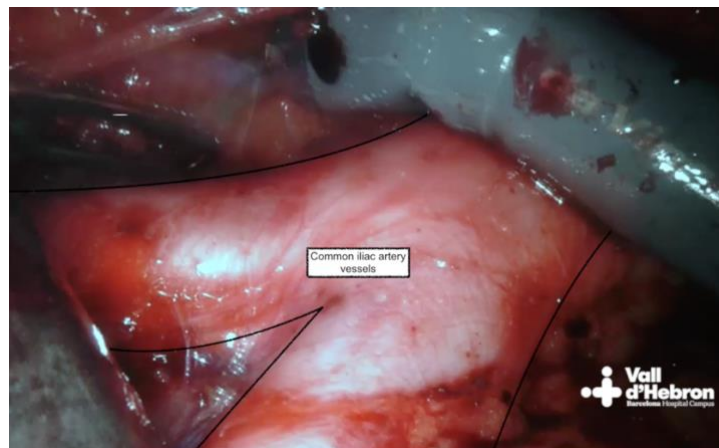
En el Hospital Vall d'Hebron se emplea la técnica modificada de nuestro centro en la que la disección del espacio retroperitoneal inicial se realiza mediante la insuflación de CO2 a 12 mmHg a través del primer trócar en lugar de la disección digital: (171) (**Figura 19**)



- En el lado izquierdo, se disecciona el tejido areolar para identificar músculo psoas, aorta y arteria iliaca común izquierda. Se identifica el uréter y la vena gonadal que quedarán en la parte superior, fijos al peritoneo, con el paquete intestinal rechazado por el techo peritoneal. Se sigue la vena gonadal hasta la vena renal izquierda. Se resecan los ganglios linfáticos laterales a la aorta. A continuación, se muestra el uréter izquierdo que queda en el techo del campo quirúrgico, y la identificación de la arteria iliaca común izquierda y su división (imágenes cedidas por el Dr. Gil Moreno, **figura 20**):

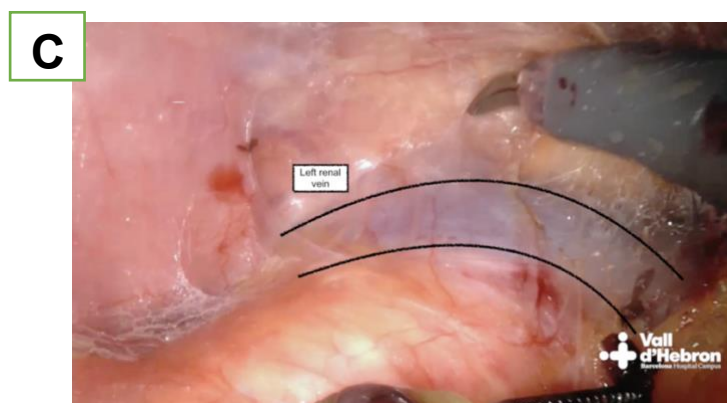
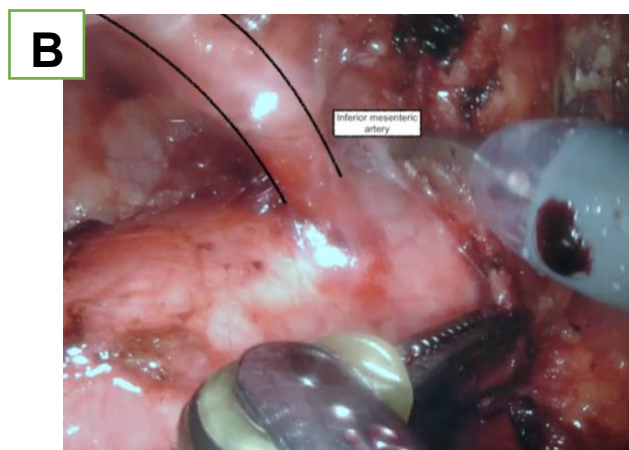
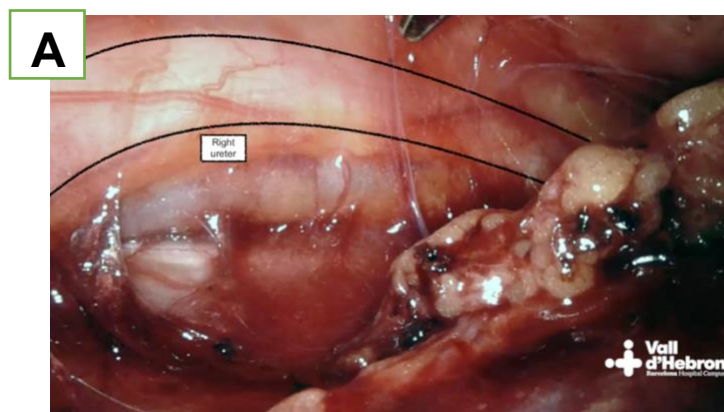


- Se disecciona el espacio interiliaco identificando arteria iliaca común derecha y las dos venas iliacas comunes y se extrae el tejido ganglionar interiliaco: (**figura 21**)



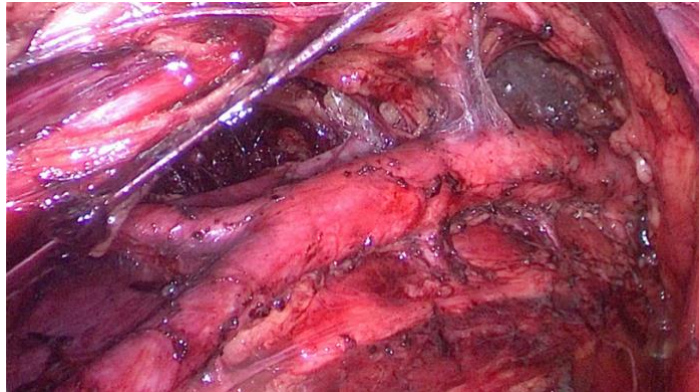
- En el lado derecho, se continúa la disección sobre la aorta hasta alcanzar los ganglios sobre la vena cava inferior. Se identifica uréter y vena gonadal derecha y se reseca el tejido ganglionar precavo, primero la parte inframesentérica y

posteriormente la supravesicular hasta la vena renal. A continuación, se muestra el uréter derecho **(A)**, la AMI en su origen en la aorta **(B)**, y la VRI, límite superior de la linfadenectomía **(C)** (imágenes cedidas por el Dr. Gil Moreno, figura 22):



- Los territorios ganglionares extirpados incluyen el espacio aortocavo, precavo, paraaórtico izquierdo hasta la VRI, iliacos comunes bilaterales hasta su bifurcación (como límite caudal) y hasta el músculo psoas lateralmente. La cirugía se considera óptima cuando todos estos grupos ganglionares son

extraídos. A continuación, se muestra el campo quirúrgico tras la finalización del procedimiento (imagen cedida por la Dra. Díaz Feijoo, **figura 23**):



Desde 2008 se realiza la técnica de **marsupialización** que consiste en realizar una apertura peritoneal amplia sobre la gotiera paracólica izquierda con el objetivo de favorecer el drenaje linfático y minimizar el riesgo de linfocèle postoperatorio. Además, en algunos casos se realizó **ovariopexia** en pacientes jóvenes, a criterio del centro.

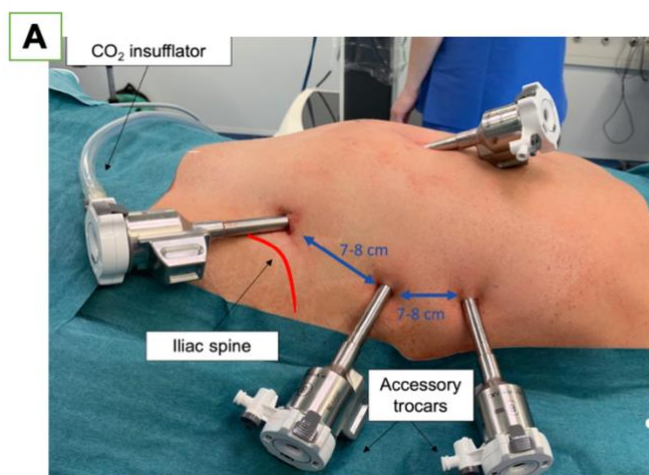
Los ganglios se embolsaron por vía endoscópica y se extrajeron por el puerto de mayor tamaño, bajo visión directa. Se irrigaron los puertos de acceso de los trócares con solución de Povidona yodada al 10% para evitar las *port-site metastasis*. Se suturó la fascia en las incisiones de trócares de 10 mm o más con sutura reabsorbible Poliglactina 910 0/0. El cierre de piel se realizó con grapas o sutura no reabsorbible 3/0. Se infiltraron las heridas quirúrgicas con anestésico local, a criterio de anestesia.

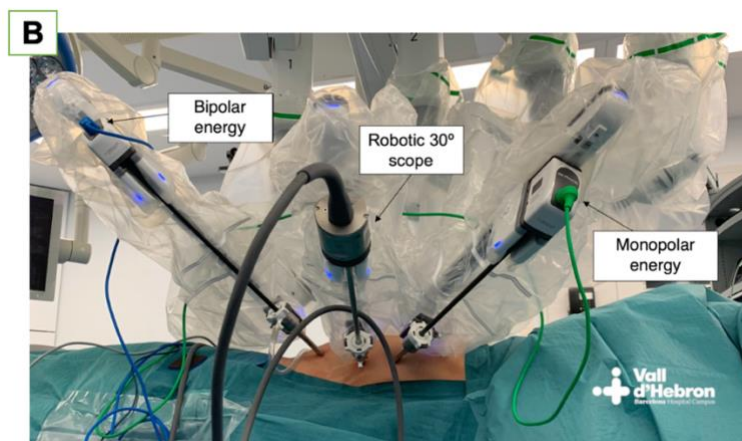


Laparoscopia asistida por robot (Da Vinci® surgical system; Intuitive Inc., Sunnyvale, CA, USA)

La elección de la vía de abordaje mediante laparoscopia convencional o asistida por robot se realizó a discreción del cirujano y según la disponibilidad del robot en el centro hospitalario.

La posición de la paciente y el procedimiento quirúrgico son los mismos que para la vía laparoscópica, con la adición del acoplamiento del robot. Se emplea la técnica de *docking* descrita previamente por nuestro grupo. (185) A continuación se muestra la disposición de los trócares robóticos **(A)** y la posición de los brazos del robot con la columna desde el lado derecho de la paciente y la distribución de instrumentos de trabajo **(B)** (imágenes cedidas por el Dr. Gil Moreno). A diferencia de la técnica laparoscópica convencional, el trócar de 12 mm en la espina ilíaca izquierda se reconvierte a uno de 8 mm (introduciendo el trócar de 8 mm dentro del de 12 mm), y se coloca la óptica en un trócar de 12 mm adicional entre la 11ª costilla y la espina ilíaca, en el caso de DaVinci S®, mientras que todos los trócares son de 8 mm en el caso de DaVinci Xi®. Los dos trócares restantes de 8 mm se colocan por debajo de la 11ª costilla y en la línea axilar media, respectivamente: **(Figura 24)**





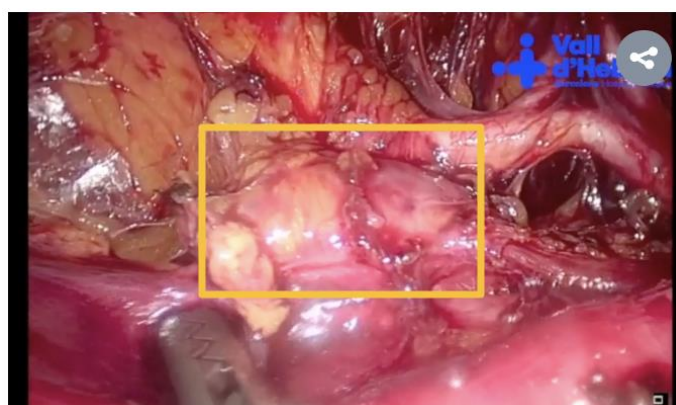
### Debulking pélvico

En algunos centros se realizó la citorreducción ganglionar pélvica cuando se encontraron ganglios pélvicos patológicos en pruebas de imagen preoperatorias (exéresis dirigida por pruebas de imagen) o por aspecto sospechoso durante la cirugía. En estos casos únicamente se extirparon los ganglios aumentados de tamaño.

La exéresis fue realizada por el mismo abordaje extraperitoneal o bien transperitoneal. Al inicio del estudio se utilizó la vía transperitoneal, de modo que tras finalizar la linfadenectomía aórtica extraperitoneal se cambiaba el abordaje a transperitoneal. En 2008, Querleu describió el *debulking* pélvico utilizando la vía extraperitoneal (204), y a partir de entonces este abordaje se llevó a cabo en los casos en los que fue factible según la localización y posibilidad de acceso a los ganglios. La técnica empleada, con la creación del espacio presacro para la exposición de los vasos ilíacos, ha sido descrita por nuestro grupo. (207) Se requiere la inserción de un trócar adicional que será utilizado por el asistente para retraer estructuras y facilitar la exposición del campo quirúrgico. A continuación, se muestra la disposición de los trócares en el procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico extraperitoneal (adaptado de Díaz-Feijoo et al, 2007, y reproducido con permiso de Elsevier; **figura 25**):



Tras completar la linfadenectomía aórtica, se accede al área pélvica derecha tras la disección del espacio presacro y se inicia la exéresis de ganglios sospechosos. Se continúa por el área pélvica izquierda, cuya visión se ve facilitada por el uso de óptica de 30°. Si fuera necesario para acceder a los ganglios obturadores izquierdos, se puede diseccionar el espacio iliolumbar. Los límites de la disección son, a nivel proximal, la arteria iliaca común a nivel del cruce con el uréter, a nivel lateral la porción medial del músculo psoas y a nivel profundo el nervio obturador. A continuación, se muestra un ganglio *bulky* adherido a la vena iliaca externa izquierda (adaptado de Díaz-Feijoo et al, 2007, y reproducido con permiso de Elsevier; **figura 26**):



Por último, se utilizaron drenajes cuando el abordaje fue extraperitoneal total, con el objetivo de no comunicar cavidad extraperitoneal con abdominal en los casos de supuesta afectación ganglionar pélvica y evitar un posible traspaso de células tumorales, a discreción del cirujano.

### 3.3 Pruebas de imagen

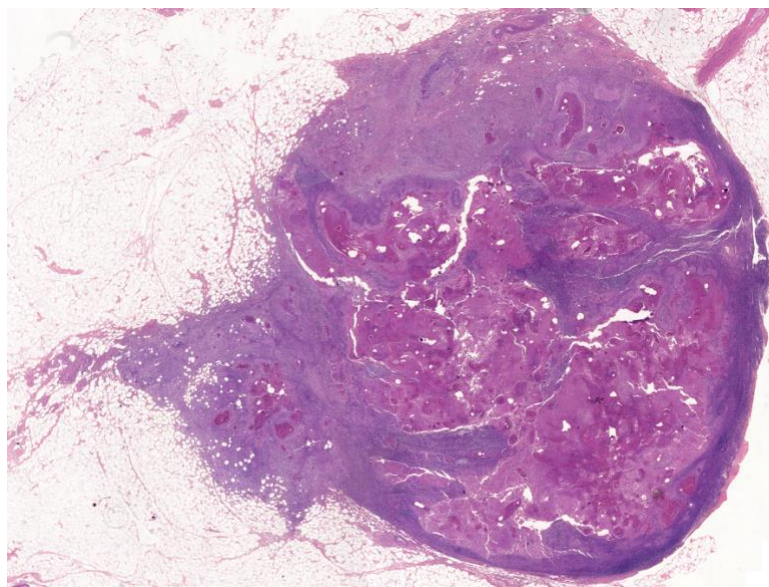
En la RM, para estudio ganglionar se utilizan las secuencias TSE (*Turbo Spin Echo*) T1 (axial), TSE T2 (axial, coronal y sagital) y difusión-ADC (axial). Se consideraron ganglios anormales en abdomen y pelvis los mayores a 10 mm de eje corto y aquellos con criterios morfológicos de sospecha según forma oval-alargada versus redondeada, forma y definición de los márgenes, y preservación o no de hilio graso.

En el PET-TC se evaluaron de manera cualitativa las áreas focales de aumento de la absorción anormal del trazador 18-FDG: se definió como negativa la captación de FDG no detectable y como positiva cuando el acúmulo de trazador fue moderada y existió un marcado aumento de absorción en relación a las estructuras normales comparables o tejidos circundantes (excluyendo el intestino delgado y la actividad urinaria fisiológica), por lo que se consideraron como ganglios pélvicos y paraaórticos positivos los que captaban más que el fondo, negativos los que no presentaban captación de trazador e indeterminados los anormales respecto a la TC pero que en el PET presentan solamente algunas zonas hipercaptantes.

### 3.4 Estudio histológico ganglionar

Se remitieron los nódulos embolsados y no fragmentados, en la medida de lo posible. En algunos centros, se remitieron diferenciados entre supramesentéricos (desde AMI hasta vena renal) e inframesentéricos (por debajo de AMI hasta vasos iliacos comunes). Los ganglios fueron separados cuidadosamente del tejido adiposo por el patólogo, divididos en múltiples cortes y sumergidos en bloques de parafina. Se aplicó la tinción H&E en secciones de 5  $\mu$ m. Se requirió tinción IHQ en un caso para identificar metástasis ganglionar. La extensión extracapsular fue definida como la infiltración de la cápsula ganglionar por células tumorales o presencia de estas en el tejido adiposo periganglionar. Las células tumorales aisladas fueron definidas como la enfermedad tumoral que mide por debajo o igual a 0.2 mm, las micrometástasis entre 0.3 y 2 mm, y macrometástasis más de 2 mm.

**Figura 27.** Imagen histológica de macrometástasis ganglionar de cáncer escamoso de cérvix. Imagen cedida por la Dra. Salazar.



### 3.5 Tratamiento con radioquimioterapia

El tratamiento primario se realizó de acuerdo a las guías clínicas pertinentes. (4, 85, 86) Todas las pacientes recibieron RT externa con una dosis total de 45 Gy en 25 fracciones en 5 semanas concomitantemente con cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal seguido de BT 30-35 Gy al punto A sin sobrepasar 20 Gy en el punto vesical ni 15 Gy en el punto rectal. Se administró según el protocolo de cada centro HDR, PDR o LDR. La RT fue 3D o IMRT según la incorporación de esta última en cada centro participante.

Se administró un *boost* adicional hasta alcanzar un máximo de 65 Gy en casos de ganglios pélvicos sospechosos por las pruebas de imagen o positivos histológicamente. En los casos en los que se realizó IMRT, el *boost* integrado y simultáneo fue realizado con los mismos criterios previos en dosis total de 57.7 Gy en 25 fracciones.

Todas las pacientes recibieron EFRT en los casos en los que se confirmó histológicamente la afectación ganglionar aórtica en el grupo quirúrgico, y en caso de sospecha de afectación en el grupo imagen. De igual forma, la RT fue 3D o IMRT según la disponibilidad.

Las complicaciones secundarias a la RT-QT se registraron según la clasificación CTCAE (*Common terminology Criteria for Adverse Events v5.0*) (208), considerando tempranas las que ocurrieron los primeros 90 días posteriores al tratamiento y tardías el resto.

### 3.6 Complicaciones

Se registraron las complicaciones intra y postoperatorias. Las intraoperatorias se describieron en función del lugar y tipo de complicación: en la entrada, por sangrado o mecánica o traumática. Las postoperatorias se clasificaron por severidad de acuerdo al sistema Dindo-Clavien (209) (**Tabla IX**) y se dividieron en precoces si acontecieron los primeros 30 días tras la cirugía, o tardías si tuvieron lugar después. Se consideraron complicaciones mayores las de grado IIIB o superiores. Además, se diferenciaron en complicaciones relacionadas con el procedimiento de *debulking* pélvico o de linfadenectomía aórtica. Asimismo, se describieron las complicaciones en función del órgano afecto en intestinal, nerviosa, vascular, linfática o de pared abdominal. Se recogió la vía de resolución de la complicación y si requirió reingreso y el tipo del mismo. Por último, se consideró retraso en el inicio de la RT-QT si pasaron más de 45 días de la cirugía o si, una vez hecha la simulación de la RT, se retrasó el inicio del tratamiento por complicaciones de la cirugía.

**Tabla IX.** Clasificación Dindo-Clavien de las complicaciones postoperatorias. (209)

Grado		Definición
I		Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera reintervención quirúrgica. Se incluye el tratamiento con soluciones electrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos y fisioterapias.
II		Cualquier desviación del postoperatorio normal que requiera tratamiento farmacológico diferente a los anteriores. Uso de transfusiones sanguíneas o de hemoderivados y nutrición parenteral.
III		Cualquier desviación del postoperatorio normal que requiera reintervención quirúrgica endoscópica o radiológica.
	A	Sin anestesia general.
	B	Con anestesia general.
IV		Cualquier desviación del postoperatorio normal que conlleve complicaciones que amenacen la vida del paciente y requieran tratamiento en cuidados intermedios o intensivos.
	A	Disfunción orgánica única.
	B	Disfunción orgánica múltiples.
V		Muerte del paciente.

### **3.7 Seguimiento**

Una vez que el tratamiento fue completado, el protocolo de seguimiento incluía RM y/o PET-TC a los 3 y/o 6 meses tras finalizar la RT-QT. Posteriormente el seguimiento se realizó mediante exploración física, TC toraco-abdomino-pélvico cada 6 meses durante los 3 primeros años y luego con periodicidad anual.



### 3.8 Variables a analizar

- *Características basales:* Edad, IMC, tabaquismo, antecedentes quirúrgicos, estado hormonal y paridad, ECOG.
- *Pruebas diagnósticas:* Tamaño del tumor, tipo y grado histológico, infección por VPH, presencia de ILV, niveles de marcadores tumorales, hemoglobina, estadio FIGO, estadio TNM, estatus ganglionar según RM (localización y tamaño), volumen tumoral según RM, estadio FIGO según RM, estatus ganglionar según PET-TC (localización y SUV), y SUV del tumor.
- *Estadificación ganglionar quirúrgica:* Tipo y duración de cirugía (minutos de “piel a piel” registrados en la hoja operatoria), días de ingreso (desde la cirugía hasta el alta hospitalaria), tipo de laparoscopia y tipo de acceso, conversiones a laparotomía, realización de ovariopexia, cirugía óptima (considerada cuando se extrajeron todos los grupos ganglionares paraaórticos hasta la vena renal), marsupialización, uso de drenajes, sangrado intraoperatorio (estimado por el cirujano según el sangrado en el reservorio de aspiración al final de la cirugía, en mL), hemoglobina postoperatoria y necesidad de transfusión, complicaciones intraoperatorias y postoperatorias precoces y tardías (explicación a continuación).
- *Estudio histológico ganglionar:* Número y localización de ganglios obtenidos, tamaño de los ganglios afectos, presencia de afectación extracapsular.
- *Tratamiento:* RT: modalidad, dosis y duración. QT: número de ciclos. BT: tipo, dosis y duración. Complicaciones agudas y tardías.
- *Valoración de respuesta clínica por RM y PET-TC:* Remisión, persistencia, recidiva (lugar y tiempo), tratamiento de la persistencia o recidiva.
  - Remisión: Desaparición total de la/s lesión/es tras el tratamiento con RT-QT.
  - Persistencia: No desaparición total de la/s lesión/es tras el tratamiento con RT-QT.
  - Recidiva: Reaparición de enfermedad tumoral local, regional o a distancia tras una remisión completa o a partir de 6 meses de finalizado el tratamiento con RT-QT.
  - Recidiva local: Aquella a nivel de vagina o paracervical.
- *Resultados oncológicos:*
  - Supervivencia global: Porcentaje de pacientes vivas a fecha del último control clínico, desde la fecha de finalización de la RT-QT. Se incluyeron

como éxitos las pacientes con pérdida de seguimiento superior a dos años.

- Supervivencia libre de progresión: Porcentaje de pacientes libres de enfermedad (que no han presentado recurrencias a nivel local y/o a distancia) a fecha del último control clínico, desde la fecha de finalización de la RT-QT.

### 3.9 Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, para las variables categóricas se han utilizado las frecuencias totales y en porcentaje, y para las variables cuantitativas la mediana y el rango intercuartílico (IQR), en base a la distribución no normal. Para comparar las diferentes categorías se ha realizado un test de comparación entre grupos. En el caso de que la variable fila sea continua y la variable columna tenga dos categorías se ha realizado un test t de Student o una prueba U de Mann-Withney. En el caso de que la variable fila tenga más de dos categorías se ha realizado una ANOVA o una prueba Kruskal-Wallis. Para las variables categóricas se ha realizado una prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias esperadas son inferiores a 5 en algún caso. Para las variables categóricas se ha realizado un diagrama de barras, donde cada barra indica un grupo y cada color una categoría de la variable clínica a tener en cuenta; el eje vertical indica el porcentaje. Para las variables numéricas se ha realizado un diagrama de cajas o *boxplot* teniendo en cuenta cada uno de los grupos. Todas aquellas comparaciones cuyo valor  $p$  no ajustado es inferior a 0.05 se consideraron estadísticamente significativas. Para evaluar concordancia de una misma escala medida en distintos momentos o mediante distintas técnicas, se ha calculado para cada pareja el coeficiente de concordancia de Kappa y el valor  $p$  del test de McNemar. Para analizar la supervivencia se estima la curva Kaplan-Meier. Para las variables cualitativas se ha estimado la curva de supervivencia Kaplan-Meier para cada una de las categorías. El valor  $p$  resultante de la prueba log-rank de comparación de curvas de supervivencia se muestra en cada gráfico. Para las variables cuantitativas se ha ajustado un modelo de Cox univariante. El gráfico indica el Hazard Ratio (HR) y su correspondiente intervalo de confianza. Los valores  $p < 0.05$  se consideraron significativos. Todos los análisis han sido realizados con el programa estadístico "R" (*R version 3.5.2 (2018-12-20), Copyright (C) 2015 The R Foundation for Statistical Computing*).

### **3.10 Plan de trabajo**

- Planteamiento de hipótesis, diseño del estudio.
- Selección de las pacientes.
- Recogida de datos: la recogida de los datos se realizó de forma retrospectiva, mediante la revisión de la historia clínica digitalizada o en papel de las pacientes incluidas en el estudio. Se proporcionó un acceso a una base de datos específica *RedCap®* y cada hospital fue responsable de la entrada de todos los datos de las pacientes.
- Análisis estadístico de los datos por parte de la Unidad de Estadística y Bioinformática del Hospital Vall d'Hebron.
- Interpretación de los resultados, elaboración y publicación de artículos científicos.
- Redacción del manuscrito.



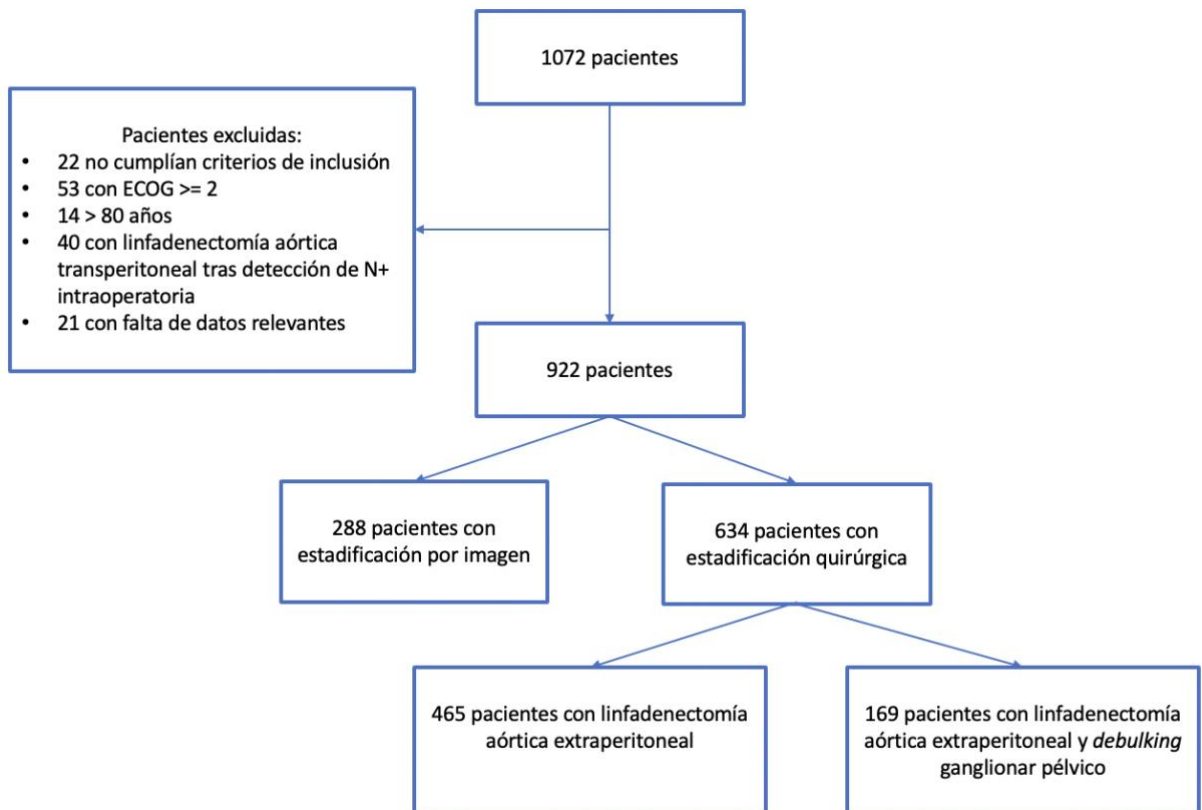
## **RESULTADOS**



## 4. Resultados

### 4.1 Impacto de la linfadenectomía aórtica de estadificación

Se seleccionaron 1.072 mujeres diagnosticadas de LACC entre los años 2000 y 2016. De 1.072 pacientes elegibles, 922 cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y se dividieron en dos según el método de estadificación ganglionar: grupo 1 de 634 pacientes con linfadenectomía aórtica extraperitoneal con o sin *debulking* ganglionar pélvico y grupo 2 de 288 pacientes estadificadas por imagen. A continuación, se muestra el diagrama de flujo del estudio (**figura 28**):





Sigue el número de casos aportados por cada hospital participante: (tabla X)

<i>Hospital</i>	<i>N</i>
<i>Hospital Vall d'Hebron</i>	181
<i>Hospital 12 de octubre</i>	196
<i>Hospital Clínico de Barcelona</i>	182
<i>Hospital de Las Palmas de Gran Canaria</i>	154
<i>Hospital La Paz</i>	72
<i>Hospital Universitario Donostia</i>	45
<i>Hospital La Fe</i>	38
<i>Hospital Sant Pau</i>	26
<i>Hospital General de Castellón</i>	13
<i>Hospital Clínico San Carlos de Madrid</i>	9
<i>Hospital General de Valencia</i>	6

\*N: número de pacientes.

## 4.1.1 Descripción de la muestra

### 4.1.1.1 Características basales

La edad mediana fue de 51 años, mayor en el grupo imagen (54 vs 49,  $p < 0.001$ ). El IMC fue de 25.5 kg/m<sup>2</sup> de mediana, sin diferencias entre grupos. Más pacientes presentaban ECOG 0 al diagnóstico en el grupo quirúrgico (81.5% vs 18.5%) y ECOG 1 en el grupo imagen (69.1% vs 30.9%,  $p < 0.001$ ).

No hubo diferencias entre grupos para el tipo histológico tumoral, siendo el más frecuente el escamoso (79.9%) seguido del ADC (15%). Tampoco hubo diferencias para la ILV, presente en el 27.8% en el grupo quirúrgico y el 35.5% en el grupo imagen. En cuanto al grado de diferenciación, hubo más tumores con grado 2 en el grupo quirúrgico respecto al grupo imagen (28.7% vs 17.4%, respectivamente), sin diferencias para grados 1 y 3 ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencias en cuanto al estadio tumoral según la clasificación FIGO 2009 entre los grupos, siendo el más frecuente el IIB (52.2%) seguido del IIIB (19.2%) y el IB2 (18.9%). (Tabla XI)

**Tabla XI.** Características basales de la muestra según el estudio ganglionar por imagen o cirugía de estadificación.

	Grupo cirugía N = 634	Grupo imagen N = 288	Total N = 922	Valor p
Edad al diagnóstico (años)	49 [41; 58]	54 [45; 65]	51 [42; 60]	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 [21.9; 28.7]	25.7 [23.2; 28.5]	25.5 [22.5; 28.7]	0.08
ECOG al diagnóstico:				<0.001
ECOG 0	510 (81.5)	89 (30.9)	599 (65.5)	
ECOG 1	116 (18.5)	199 (69.1)	315 (34.5)	
Tipo histológico:				0.68
Escamoso	514 (81.1)	223 (77.4)	737 (79.9)	
Adenocarcinoma	90 (14.2)	48 (16.7)	138 (15.0)	
Adenoescamoso	15 (2.4)	8 (2.8)	23 (2.5)	
Indiferenciado	15 (2.4)	9 (3.1)	24 (2.6)	
Invasión linfovascular				0.53
No	91 (72.2)	20 (64.5)	111 (70.7)	
Sí	35 (27.8)	11 (35.5)	46 (29.3)	
Grado histológico:				<0.001
G1	48 (7.7)	17 (6.0)	65 (7.2)	
G2	179 (28.7)	49 (17.4)	228 (25.2)	
G3	178 (28.6)	71 (25.2)	249 (27.5)	
No disponible	229 (36.1)	151 (52.4)	380 (41.2)	
Estadio FIGO 2009:				.
IB2	144 (22.7)	30 (10.4)	174 (18.9)	
IIA2	43 (6.8)	8 (2.8)	51 (5.5)	
IIB	343 (54.1)	139 (48.2)	482 (52.2)	
IIIA	11 (1.7)	6 (2.1)	17 (1.8)	
IIIB	89 (14.0)	88 (30.6)	177 (19.2)	
IVA	4 (0.6)	17 (5.9)	21 (2.3)	

\*Las variables continuas se expresan en mediana [rango intercuartílico o IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

#### 4.1.1.2 Pruebas de imagen

##### ➤ Resonancia magnética

Se realizó RM abdomino-pélvica a 716 pacientes (77.6%): 531 del grupo quirúrgico (83.7%) y 185 del grupo imagen (64.2%). Se sospechó ***afectación ganglionar*** pélvica y/o aórtica en el 40.7% de las pacientes en el grupo quirúrgico y 57% en el grupo imagen (p 0.15). Hubo el doble ***ganglios aórticos*** patológicos en el grupo imagen respecto al quirúrgico (8.6% *versus* 4.1%, p 0.03). Respecto a su localización, el grupo imagen

presentó con mayor frecuencia ganglios patológicos supramesentéricos (4.3% vs 1.3%, p 0.03), sin diferencias en territorio inframesentérico o iliaco común craneal. En cuanto a los **ganglios pélvicos**, el 46% eran patológicos en el grupo imagen y el 37.1% en el grupo quirúrgico (p 0.04). Los ganglios más frecuentemente sospechosos fueron los iliacos externos y no hubo diferencias respecto a la localización entre los grupos. (Tabla XII)

Tabla XII. Análisis descriptivo de los resultados de la RM.

	Grupo cirugía N = 531	Grupo imagen N = 185	Total N = 716	Valor p
<b>Pélvicos y/o aórticos</b>				0.15
<b>Afecto</b>	216 (40.7)	87 (47.0)	303 (42.2)	
<b>No afecto</b>	315 (59.3)	98 (53.0)	413 (57.7)	
<b>Aórticos afectados:</b>				
<b>Supramesentéricos</b>	7 (1.3)	8 (4.3)	15 (2.1)	0.03
<b>Inframesentéricos</b>	11 (2.1)	4 (2.1)	15 (2.1)	1.00
<b>Iliaca común (craneal)</b>	7 (1.3)	4 (2.1)	11 (1.5)	0.48
<b>Pélvicos afectados:</b>				
<b>Iliaca común (caudal)</b>	35 (6.6)	11 (5.9)	46 (6.4)	0.88
<b>Iliaca externa</b>	141 (26.5)	51 (27.5)	192 (26.8)	0.88
<b>Iliaca interna-obturador</b>	38 (7.1)	16 (8.6)	54 (7.5)	0.62

\*Las variables continuas se expresan en mediana [rango intercuartílico o IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

## ➤ PET-TC

Se realizó PET-TC a 265 pacientes: 162 del grupo quirúrgico (25.5%) y 103 del grupo imagen (35.8%). No se observaron diferencias entre los grupos respecto a la SUV del tumor (14.1 [IQR 10.4-19.9] en el grupo quirúrgico y 16.4 [IQR 10.5-20.8] en el grupo imagen; p 0.38). Se sospechó **afectación ganglionar** (pélvica y/o aórtica) en 145 pacientes: 52.5% en el grupo quirúrgico y 58.3% en el grupo imagen (p 0.42). Hubo mayor sospecha de afectación de **ganglios aórticos** en el grupo imagen en comparación al grupo quirúrgico (21.3% versus 10.4%, p 0.02). Respecto a su localización, el grupo imagen presentó con mayor frecuencia ganglios patológicos ilíacos comunes craneales (12.6% versus 1.8% en el grupo quirúrgico, p 0.00), sin diferencias para el resto de localizaciones. En cuanto a los **ganglios pélvicos**, eran patológicos en el 50% en el grupo quirúrgico y 55.3% en el grupo imagen (p 0.41). La

## Resultados

localización más sospechosa fue la iliaca externa al igual que en la RM, sin diferencias entre grupos. **(Tabla XIII)**

**Tabla XIII.** Análisis descriptivo de los resultados del PET-TC.

	Grupo cirugía N = 162	Grupo imagen N = 103	Total N = 265	p
<b>Pelvis y/o aórticos</b>				0.42
<b>Afecto</b>	85 (52.5)	60 (58.3)	145 (54.7)	
<b>No afecto</b>	77 (47.5)	43 (41.7)	120 (45.3)	
<b>Aórticos afectados:</b>	17 (10.4)	22 (21.3)	39 (14.7)	0.02
<b>Supramesentéricos</b>	3 (1.8)	6 (5.8)	9 (3.4)	0.09
<b>Inframesentéricos</b>	9 (5.5)	11 (10.7)	20 (7.5)	0.18
<b>Iliaca común (craneal)</b>	3 (1.8)	13 (12.6)	16 (6.0)	0.00
<b>Pélvicos afectados:</b>	81 (50.0)	57 (55.3)	138 (52.1)	0.41
<b>Iliaca común (caudal)</b>	13 (8.0)	4 (3.8)	17 (6.4)	0.28
<b>Iliaca externa</b>	54 (33.3)	38 (36.9)	92 (34.7)	0.59
<b>Iliaca interna-obturador</b>	19 (11.7)	12 (11.6)	31 (11.7)	1.00

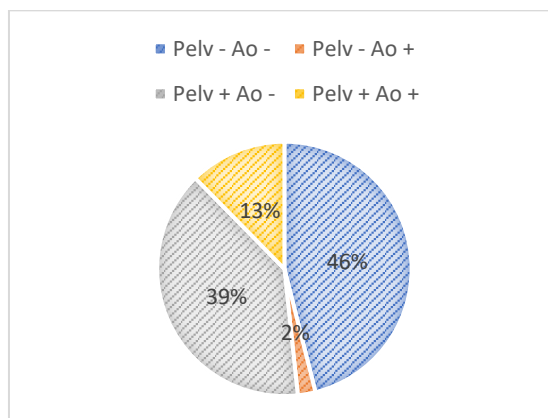
\*Las variables continuas se expresan en mediana [rango intercuartílico o IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

Sigue la distribución de la afectación ganglionar pélvica y aórtica en el PET-TC según grupos (p 0.09): **(Tabla XIV)**

	Grupo cirugía N= 162	Grupo imagen N= 103	Total N= 265
Pelv - Ao -	80 (49.3)	43 (41.7)	123 (46.4)
Pelv - Ao +	3 (1.8)	3 (2.9)	6 (2.3)
Pelv + Ao -	67 (41.3)	38 (36.9)	105 (39.6)
Pelv + Ao +	14 (8.6)	19 (18.4)	33 (12.4)

\* Número total (porcentaje). Pelv: ganglios pélvicos. Ao: ganglios aórticos.

**Figura 29.** Distribución de la afectación ganglionar pélvica y aórtica en el PET-TC según los grupos del estudio.



La sospecha de afectación ganglionar aórtica en RM o PET-TC fue del 7.1% en el grupo total (66 pacientes): mayor en el grupo imagen (10.4%, 30 pacientes) que en el quirúrgico (5.7%, 36 pacientes) (p 0.00).

#### 4.1.1.3 Cirugía de estadificación

La cirugía de estadificación se llevó a cabo en 634 pacientes que conforman el grupo quirúrgico. En 465 pacientes (73.3%) se realizó linfadenectomía aórtica extraperitoneal y en 169 (26.7%) se asoció *debulking* ganglionar pélvico. Todas las cirugías se realizaron vía mínimamente invasiva, el 96.2% por laparoscopia convencional y el 3.8% asistida por robot.

La cirugía se consideró completa en 627 pacientes (98.9%); en dos casos fue abortada por la presencia de carcinomatosis peritoneal, en tres casos por conglomerados adenopáticos irreseccables y en un caso por infiltración ósea, y en una paciente por motivo desconocido. En 616 pacientes (97.1%) el límite alto fue la VRI y en 11 (1.8%) la AMI. Se produjeron 16 reconversiones a laparotomía (2.5%), si bien no se especificaron los motivos. Se realizó marsupialización en 509 pacientes (85.1%) y ovariopexia en 63 (10%). La cirugía duró 150 minutos de mediana (IQR 120-180) y la estancia hospitalaria fue de 2 días (IQR 2-3). El sangrado intraoperatorio fue de 50 ml (IQR 20-80) y 28 pacientes requirieron transfusiones sanguíneas (4.5%).

Se confirmó metástasis **ganglionar aórtica** en 114 pacientes (18% de las pacientes intervenidas). La mediana de ganglios aórticos extraídos fue de 13 [IQR 9-17], con dos ganglios afectados de mediana [IQR 1-5] y un tamaño de 12.5 mm [IQR 6-20]. El 68.4% (78/114) de ganglios eran mayores a 5 mm y el 17.5% (20/114) iguales o menores a 5 mm, con 16 casos de tamaño desconocido. Un 23.7% de los ganglios presentaban afectación extracapsular (27 casos). Los **ganglios supramesentéricos** estaban afectados en 73 casos (11.5% del grupo quirúrgico), con un tamaño mediano de 15 mm [IQR 8-20]. El 71.2% (52/73) tenían un tamaño superior a 5 mm y el 15% presentaban afectación extracapsular (11/73). Los **ganglios inframesentéricos** estaban afectados en 101 casos (15.9% del grupo quirúrgico), con un tamaño mediano de 13 mm [IQR 6.2-20]. El 52.4% tenían un tamaño superior a 5 mm (53/101) y el 22.7% presentaban afectación extracapsular (23/101). Por último, de las 169 pacientes en las que se extrajeron **ganglios pélvicos**, se confirmó la afectación metastásica en 73 (43.2%).

#### 4.1.1.4 Complicaciones

- **Intraoperatorias:** Se produjeron complicaciones intraoperatorias en 22 pacientes (3.5%). De estas, 15 (2.4%) se relacionaron directamente con el procedimiento de linfadenectomía aórtica y se detallan a continuación:
  - Lesión ureteral: 5 (0.8%).
  - Lesión vena ílica común: 3 (0.5%).
  - Lesión arteria mesentérica inferior: 2 (0.3%).
  - Lesión vena renal: 2 (0.3%).
  - Lesión arteria polar renal: 1 (0.1%).
  - Lesión arteria lumbar: 1 (0.1%).
  - Lesión arteria renal izquierda: 1 (0.1%).

Las complicaciones más frecuentes fueron las vasculares (11; 1.7%), seguidas de las lesiones ureterales que ocurrieron en cinco pacientes (0.8%), cuatro aperturas accidentales de peritoneo con conversión a vía transperitoneal (0.6%), una perforación intestinal durante la marsupialización (0.1%), y una complicación anestésica en forma de hemotórax tras punción de vía venosa central (0.1%). Por tanto, cinco (0.8%) se relacionaron con el abordaje extraperitoneal: las

aperturas accidentales de peritoneo y la lesión intestinal durante la marsupialización.

- **Postoperatorias precoces (< 30 días):** Se registraron complicaciones precoces en 50 pacientes (7.9%) que se gradaron en severidad según la clasificación de Clavien-Dindo (198, página 113): 12 grado I (1.9%), 15 grado II (2.4%), 8 grado IIIA (1.3%), 8 grado IIIB (1.3%), 2 grado IVA (0.3%). Según el lugar de ocurrencia de la complicación y por orden de frecuencia, el 44% fueron vasculares o linfáticas (22), el 22% en pared abdominal (11), el 8% urológicas (4) y el 4% nerviosas (2). Dichas complicaciones retrasaron el inicio del tratamiento primario en 8 pacientes (1.2%). Se requirió reingreso en 18 pacientes (2.8%), ninguno en cuidados intensivos (UCI). La vía de resolución fue más frecuentemente farmacológica (54%), seguida de radiología intervencionista (22%), laparoscópica (12%) o laparotómica (4%). En 27 casos, las complicaciones estuvieron relacionadas con el procedimiento de linfadenectomía aórtica (4.2%):
  - Linfocele: 16 (2.5%).
  - Hematoma retroperitoneal con reintervención quirúrgica: 3(0.5%).
  - Sepsis secundaria a perforación intestinal: 2 (0.3%).
  - Ascitis quillosa: 2 (0.3%).
  - Hernia de trócar: 2 (0.3%).
  - Nefrectomía izquierda urgente, causa no especificada: 1 (0.1%).
  - Fallo renal agudo: 1 (0.1%).
  
- **Postoperatorias tardías (> 30 días):** Se registraron complicaciones tardías en 31 pacientes (4.9%) que se gradaron en severidad según la clasificación de Clavien-Dindo (198, página 113): 5 grado I (0.8%), 16 grado II (2.5%), 13 grado IIIA (2.1%), 3 grado IIIB (0.5%), 1 grado IVA (0.2%). Se requirió reingreso por la complicación en 11 pacientes (1.7%), una en UCI. En cuanto a la vía de resolución, fue más frecuentemente farmacológica (35.4%), seguida de radiología intervencionista (29%), laparoscópica (16.1%) o laparotómica (9.6%). En 16 casos, las complicaciones se relacionaron con el procedimiento de linfadenectomía aórtica (2.5%):
  - Linfocele: 9 (1.4%).
  - Hernia de trócar: 3 (0.5%).
  - Metástasis port-site: 1 (0.1%).
  - Linfedema: 1 (0.1%).

- Trombosis venosa profunda en miembro inferior: 1 (0.1%).
- Hipertensión renovascular debido a hematoma de pelvis renal: 1 (0.1%).

#### 4.1.1.5 Concordancia entre pruebas de imagen y cirugía para afectación ganglionar

Se realizó el análisis de concordancia para enfermedad ganglionar:

- **Concordancia entre cirugía y RM aórticos:** *Accuracy* 83.6% (rango 81.1-86.6); sensibilidad (S) 15.6% (9.0-24.5); especificidad (E) 98.4% (96.7-99.4); VPP 68.2% (45.1-86.1); valor predictivo negativo (VPN) 84.2% (80.8-87.3).
- **Concordancia entre cirugía y RM aórticos y/o pélvicos:** *Accuracy* 65% (60.8-69.1); S 60.9% (52.2-69.1); E 66.5% (61.6-71.2); VPP 39.1% (32.5-45.9); VPN 82.8% (78.2-86.8).
- **Concordancia entre cirugía y PET-TC aórticos:** *Accuracy* 71.4% (63.8-78.3), S 17.8% (8-32.0), E 92.2% (85.8-96.4), VPP 47.1% (23.0-72.2), VPN 74.3% (66.4-81.2).
- **Concordancia entre cirugía y PET-TC aórticos y/o pélvicos:** *Accuracy* 65.4% (57.6-72.7), S 74.6% (61.6-85.0), E 60.2% (50.1-69.7), VPP 51.7% (40.7-62.7), VPN 80.5% (69.9-88.7).
- **Concordancia entre cirugía y RM y/o PET-TC aórticos:** *Accuracy* 82.2% (78.7-85.3), S 19.8% (12.5-28.9), E 96.4% (94.2-97.9), VPP 55.6% (38.1-72.1), VPN 84.1% (80.6-87.1).
- **Concordancia entre cirugía y RM y/o PET-TC aórticos y/o pélvicos:** *Accuracy* 65.7% (61.5-69.7), S 70.1% (62.0-77.5), E 64.1% (59.1-68.8), VPP 41.6% (41.6-35.3-48.0), VPN 85.5% (80.9-89.3).
- El estudio histológico ganglionar produjo un cambio del tratamiento radioterápico en el 34% de las pacientes con respecto a la RM (FP 24.7% y FN 10.2%) y el PET-TC (FP 25.4% y FN 9.3%).



#### 4.1.1.6 Tratamiento primario con RT-QT-BT

- Todas las pacientes recibieron tratamiento con **RT**. La técnica más frecuentemente utilizada en ambos grupos fue la 3D seguida de la IMRT. Más pacientes recibieron EFRT en el grupo imagen respecto al grupo quirúrgico (58% versus 16.9%,  $p < 0.001$ ). El tiempo entre el diagnóstico del CCU y el inicio de la RT fue mayor en el grupo quirúrgico en comparación al grupo imagen (62 *versus* 44 días,  $p < 0.001$ ), transcurriendo 28 días de mediana entre la cirugía y el inicio de la RT.
- El 95.7% de las pacientes recibieron **QT**, el 88.1% los ciclos planeados, sin diferencias entre grupos. Entre las pacientes que no completaron el tratamiento la causa más frecuente fue la toxicidad.
- El 90.6% de las pacientes recibieron tratamiento con **BT**, siendo el tipo HDR el más frecuente en ambos grupos. **(Tabla XV)**

**Tabla XV.** Análisis descriptivo de tratamiento primario con RT-QT-BT según los grupos del estudio.

	<b>Cirugía N= 634</b>	<b>Imagen N= 288</b>	<b>Total N= 922</b>	<b>p</b>
<b>Radioterapia</b>	634 (100)	288 (100)	922 (100)	.
<b>Técnica RT:</b>				<0.001
<b>3D-RT</b>	409 (64.5)	235 (81.5)	644 (69.8)	
<b>IMRT</b>	69 (10.8)	36 (12.5)	105 (11.4)	
<b>IMRT/VMAT-sib</b>	87 (13.7)	8 (2.8)	95 (10.3)	
<b>No disponible</b>	69 (10.8)	9 (3.1)	78 (8.4)	
<b>Volumen inicial (tumoral + electivo):</b>				<0.001
<b>Pelvis</b>	489 (77.1)	118 (40.9)	607 (65.8)	
<b>Pelvis + paraaórtico (EFRT)</b>	107 (16.9)	167 (58.0)	274 (29.7)	
<b>Dosis (Gy)</b>	45.0 [45-50]	45.0 [45-46]	45.0 [45-49.7]	0.20
<b>Nº fracciones</b>	25 [25-25]	25 [25-25]	25 [25-25]	
<b>Días diagnóstico-RT</b>	62 [49-83]	44 [28-62]	56 [42-77]	<0.001
<b>Días cirugía-RT</b>	28 [21-42]	NA	28 [21-42]	NA
<b>Quimioterapia</b>	609 (96.0)	273 (94.8)	882 (95.7)	0.35
<b>Nº de ciclos:</b>				0.59
≥ 5	536 (88.0)	241 (88.2)	777 (88.1)	
< 5	57 (9.3)	30 (10.9)	87 (9.9)	
<b>Causa &lt; 5 ciclos:</b>				
Toxicidad	34 (59.6)	15 (50.0)	49 (56.3)	1
Logística servicios	13 (22.8)	7 (23.3)	20 (22.9)	0.90
Criterio clínico urgente	4 (7.0)	2 (6.7)	6 (6.9)	1
<b>Braquiterapia</b>	580 (91.5)	255 (88.5)	835 (90.6)	0.19
<b>Tipo:</b>				<0.001
LDR	96 (16.5)	84 (33.0)	180 (21.5)	
PDR	120 (20.7)	36 (14.1)	156 (18.6)	
HDR	348 (60.0)	127 (49.8)	475 (56.8)	
<b>LDR Dosis</b>	30.0 [30-30.5]	30.0 [26.1-35]	30.0 [28.2-35]	0.65
<b>PDR Dosis</b>	30.0 [30-30.5]	30.0 [28-35]	30.0 [30-35]	0.28
<b>HDR Dosis</b>	28.0 [26-28]	28.0 [21-28]	28.0 [26-28]	0.35

\*Las variables continuas se expresan en mediana [rango intercuartílico o IQR] y las categóricas en número total (porcentaje). RT: radioterapia. 3D-CRT: RT conformada en 3D. IMRT: RT de intensidad modulada. IMRT/VMAT-sib: sobreimpresión integrada / arcoterapia volumétrica de intensidad modulada. EFRT: RT de campo extendido. Gy: Grays. LDR: *low dose radiation*. PDR: *pulse dose radiation*. HDR: *high dose radiation*. NA: no aplica.

#### 4.1.1.7 Complicaciones por RT-QT-BT

Se registraron complicaciones agudas secundarias al tratamiento con RT-QT-BT en 121 pacientes (13.2%) y tardías en 123 pacientes (13.5%), sin diferencias entre grupos. Dentro de las complicaciones agudas, las más frecuentes fueron las hematológicas, y entre las tardías, las urinarias, y no se observaron diferencias entre los grupos para el tipo o grado de complicación tanto precoz como tardía. **(Tabla XVI)**

**Tabla XVI.** Análisis descriptivo de la toxicidad asociada al tratamiento primario con RT-QT-BT según los grupos del estudio.

	<b>Cirugía N= 634</b>	<b>Imagen N= 288</b>	<b>Total N= 922</b>	<b>Valor p</b>
	<b>629</b>	<b>287</b>	<b>916</b>	
<b>Complicaciones agudas</b>	<b>80 (12.7)</b>	<b>41 (14.3)</b>	<b>121 (13.2)</b>	<b>0.58</b>
<i>Intestinal</i>				0.48
Grado 3	35 (5.5)	12 (4.2)	47 (5.1)	
Grado 4	2 (0.3)	2 (0.7)	4 (0.4)	
Grado 5	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	
<i>Rectal</i>				1
Grado 3	3 (0.4)	2 (0.7)	5 (0.5)	
Grado 4	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	
Grado 5	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	
<i>Urinaria</i>				0.13
Grado 3	11 (1.7)	2 (0.7)	13 (1.4)	
Grado 4	1 (0.1)	2 (0.7)	3 (0.3)	
<i>Hematológica</i>				0.29
Grado 3	30 (4.7)	19 (6.6)	49 (5.3)	
Grado 4	8 (1.3)	2 (0.7)	10 (1.1)	
Grado 5	3 (0.4)	0 (0)	3 (0.3)	
	<b>626</b>	<b>287</b>	<b>913</b>	
<b>Complicaciones tardías</b>	<b>82 (13.1)</b>	<b>41 (14.3)</b>	<b>123 (13.5)</b>	<b>0.70</b>
<i>Intestinal</i>				0.54
Grado 3	18 (2.8)	6 (2.1)	24 (2.6)	
Grado 4	11 (1.7)	6 (2.1)	17 (1.8)	
Grado 5	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)	
<i>Rectal</i>				0.73
Grado 3	19 (3.0)	14 (4.9)	33 (3.6)	
Grado 4	8 (1.3)	4 (1.4)	12 (1.3)	
<i>Urinaria</i>				0.06
Grado 3	26 (4.1)	8 (2.8)	34 (3.7)	
Grado 4	8 (1.3)	8 (2.8)	16 (1.7)	
Grado 5	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.1)	
<i>Hematológica</i>				1
Grado 3	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)	
Grado 4	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.1)	

\*Variables expresadas en número total (porcentaje).

#### 4.1.1.8 Respuesta tumoral y recidiva

En la RM y/o PET-TC a los 3-6 meses tras la finalización del tratamiento, se objetivó respuesta completa en el 81.2% de las pacientes (n= 749), 81.1% en el grupo quirúrgico (514) y 81.6% en el grupo imagen (n= 235). Se registraron **recidivas (tabla XVII)** en 258 pacientes (28.2%), 177 en el grupo quirúrgico (28.2%) y 81 en el grupo de imagen (28.2%), por orden de frecuencia a distancia, local y regional (ganglionar pélvica > aórtica). Se objetivaron más recidivas locales en el grupo imagen (16% vs 8.2%,  $p < 0.001$ ), más recidivas regionales en el grupo quirúrgico (11.1% vs 6.3%,  $p 0.00$ ) y dentro de éstas a nivel ganglionar pélvico (6.5% vs 1%,  $p < 0.001$ ). No hubo diferencias entre los grupos para las recidivas a nivel ganglionar aórtico o a distancia. Las recurrencias sucedieron a los 8.3 meses de mediana (6.1 meses en el grupo imagen y 8.9 en el grupo quirúrgico;  $p 0.06$ ).

**Tabla XVII.** Análisis descriptivo de recurrencias según los grupos del estudio.

	<b>Cirugía N= 628</b>	<b>Imagen N= 287</b>	<b>Total N= 915</b>	<b>Valor p</b>
Recidiva	177 (28.2)	81 (28.2)	258 (28.2)	1
Local	52 (8.2)	46 (16.0)	98 (10.7)	<0.001
Regional	70 (11.1)	18 (6.3)	88 (9.6)	0.00
Ganglionar pélvica	41 (6.5)	3 (1.0)	44 (4.8)	<0.001
Ganglionar aórtica	29 (4.6)	11 (3.8)	40 (4.4)	0.68
A distancia	98 (15.6)	35 (12.2)	133 (14.5)	0.08
Meses valoración respuesta-recidiva	8.9 [4.4-22.9]	6.1 [3-18.3]	8.3 [3.7- 19.3]	0.06

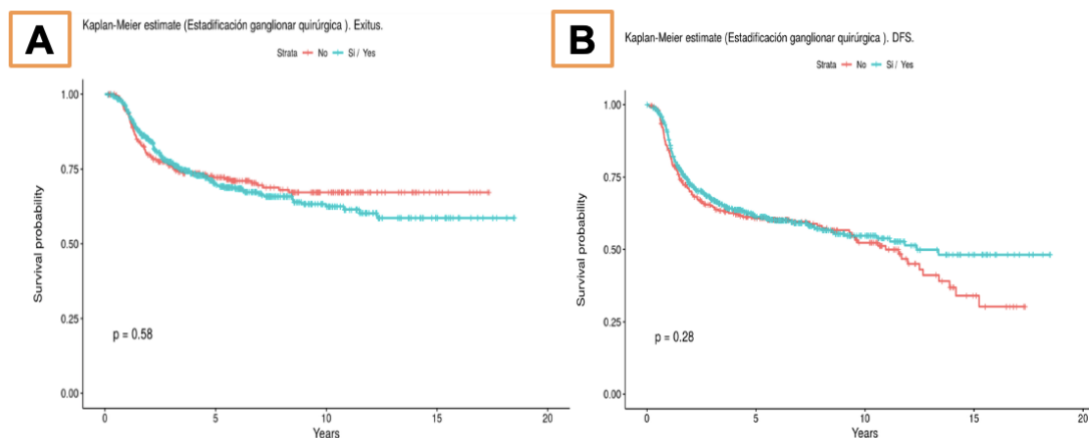
\*Las variables continuas se expresan en mediana [rango intercuartílico o IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

#### 4.1.2 Estudio de supervivencia

El tiempo de seguimiento fue de 4.8 años de mediana [IQR 1.8-8.7] en el grupo imagen y 3.7 años [IQR 1.9-6.6] en el grupo quirúrgico (p 0.02). Al final del estudio, la mortalidad era del 32.9% con 301 pacientes fallecidas: 31.6% en el grupo quirúrgico y 35.5% en el grupo imagen (p 0.27). De las 615 pacientes vivas (67.1%), se encontraban libres de enfermedad 566 (61.7%) y 47 presentaban enfermedad (5.1%), sin diferencias entre grupos (p 0.27). En el grupo total, la SG a 5 años fue del 70.9% (IC 95%: 0.67-0.74) y la SLP del 61.2% (IC 95% 0.57-0.64). La SG según estadios FIGO 2009 fue: IB2 77.2%, IIA2 70.3%, IIB 71.5%, IIIA 47.1%, IIIB 56%, y IV 45.7%.

No se observaron diferencias en la SG (A) o SLP (B) según si se realizó **cirugía de estadificación ganglionar** o no, con una SG a 5 años del 70% (95% IC 0.66–0.74) en el grupo quirúrgico y del 72% (95% IC 0.66–0.77) en el grupo imagen (p 0.58) (**Figura 30**).

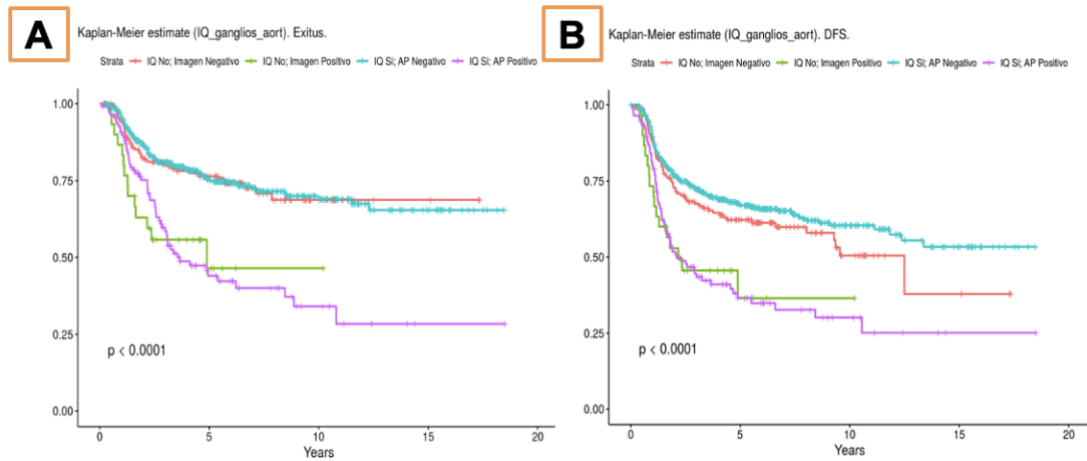
**Figura 30.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según si se realizó cirugía de estadificación ganglionar o no.



Se observó mayor SG en las pacientes con **ganglios aórticos** negativos (por imagen o histología) en comparación a aquellas con ganglios aórticos afectados tanto por imagen como por estudio histológico (p <0.0001) (**A**). La SLP fue mayor en las pacientes con ganglios aórticos negativos por histología seguidas de aquellas con ganglios negativos

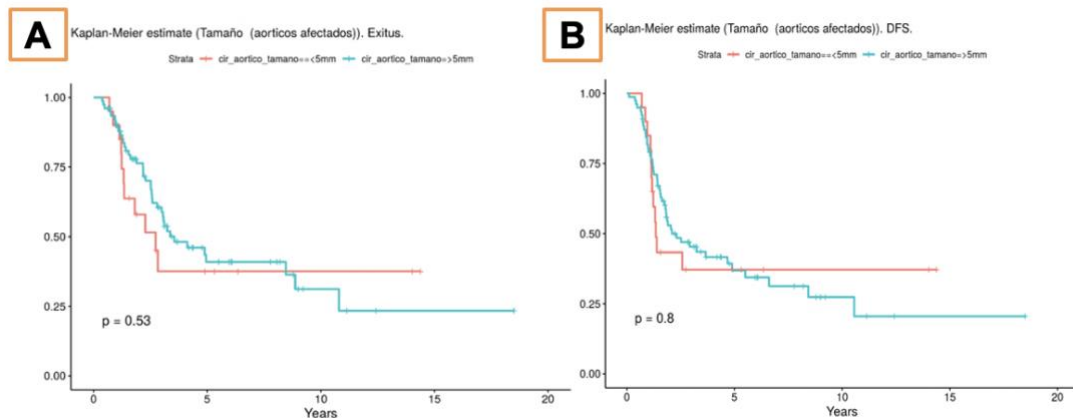
por imagen, y peor en las pacientes con ganglios afectados por imagen o histología ( $p < 0.0001$ ) **(B) (Figura 31)**.

**Figura 31.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según la presencia de enfermedad ganglionar aórtica por imagen o histología.



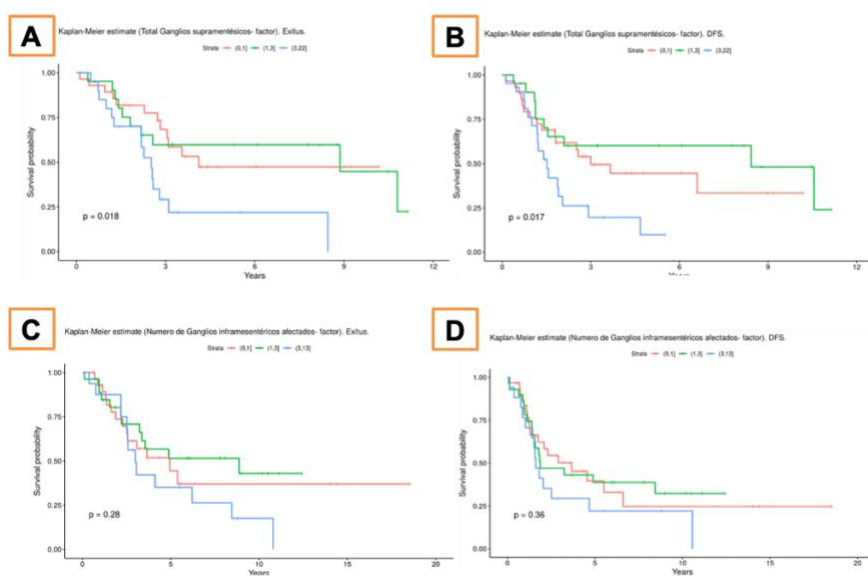
No se observaron diferencias en SG y SLP según el tamaño mayor o menor a 5 mm de los ganglios aórticos afectados en las pacientes del grupo quirúrgico **(A) y (B) (Figura 32)**.

**Figura 32.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según el tamaño de los ganglios aórticos afectados en el grupo quirúrgico mayor o menor a 5 mm.



Se agrupó a las pacientes con afectación ganglionar según el **número de ganglios afectados**: 0-1, 1-3, y más de 3. Las pacientes con más de 3 ganglios afectos supramesentéricos presentaron peor SG **(A)** y SLP **(B)**, sin diferencias en ganglios inframesentéricos **(C)** y **(D)** **(Figura 33)**.

**Figura 33.** Curvas de supervivencia global y libre de progresión según el número de ganglios aórticos afectos supra (A y B, respectivamente) o inframesentéricos (C y D, respectivamente).



En el **análisis univariante (tabla XVIII)** se observó que la enfermedad ganglionar aórtica detectada por imagen (RM, PET-TC o ambos) o tras linfadenectomía aórtica supone un factor de mal pronóstico en el LACC, independientemente del tamaño mayor o menor a 5 mm.

**Tabla XVIII.** Análisis univariante de la afectación ganglionar aórtica como factor pronóstico.

	<b>Hazard Ratio (HR)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>N+ Ao imagen (RM y/o PET-TC)</b>	2.62	1.43-4.82	0.00
<b>N+ Ao RM</b>	1.85	1.39-2.44	<0.001
<b>N+ Ao PET-TC</b>	1.89	1.14-3.11	0.01
<b>N+ Ao AP</b>	2.57	1.72-3.84	<0.001
<b>N+ Ao cualquiera (RM / PET / AP)</b>	2.13	1.63-2.79	<0.001
<b>N+ Ao AP ≤ 5mm</b>	3.08	1.58-6.01	0.00
<b>N+ Ao AP &gt; 5mm</b>	2.63	1.69-4.06	<0.001
<b>N- Ao AP</b>	0.96	0.67-1.37	0.82

\*IC: intervalo de confianza. N+: ganglios positivos. Ao: aórticos. RM: resonancia magnética. PET-TC: tomografía por emisión de positrones. AP: anatomía patológica. N-: ganglios negativos.

Otros factores relacionados de forma significativa con la SG y SLP en el **análisis univariante (tabla XIX)** fueron el marcador SCC elevado al diagnóstico, el estadio III de la FIGO 2009, la afectación ganglionar histológica y/o por imagen, la ILV y la afectación de más de 3 ganglios supramesentéricos. Además, se relacionaron con la SG el tiempo entre diagnóstico y RT y la duración del tratamiento oncológico mayor a 55 días, y con la SLP la edad al diagnóstico y la captación SUV del tumor en el PET-TC.



**Tabla XIX.** Análisis univariante de otros factores pronósticos en LACC.

Variable	SG			SLP		
	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC 95%	Valor p
Edad			0.35	1.01	1.002-1.02	0.01
SCC > 10 ng/mL	1.4	1.08-2.04	0.01	1.4	1.08-2.04	0.01
Tipo histológico			0.051			0.24
Estadio III FIGO	2.3	1.56-3.41	< 0.001	2.3	1.56-3.41	< 0.001
SUV del tumor en PET-TC			0.25	1.02	1.002-1.05	0.03
N+ AP	2.5	1.86-3.39	< 0.001	2.5	1.86-3.39	< 0.001
N+ AP y/o imagen	2.7	1.98-3.74	< 0.001	2.7	1.98-3.74	< 0.001
Invasión linfovascular	2.4	1.22-5.07	0.01	2.4	1.22-5.07	0.01
Invasión extracapsular			0.89			0.66
> 3 ganglios supramesentéricos +	2.5	1.17-5.48	0.01	2.53	1.17-5.48	0.01
< 5 ciclos de QT	2.2	1.55-3.12	<0.001	2.2	1.55-3.12	<0.001
Tiempo diagnóstico-RT	0.99	0.99-0.99	0.04			0.06
Tiempo diagnóstico-RT > 30 días			0.83			0.81
Tiempo cirugía-RT			0.98			0.32
QT-RT-BT > 55 días	1.2	1.005-1.65	0.04			0.07

\*SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión: HR: Hazard ratio. IC: intervalo de confianza. SCC: antígeno de carcinoma células escamosas. N+: ganglios positivos. AP: anatomía patológica. PET-TC: tomografía por emisión de positrones. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. BT: braquiterapia. Solo se presentan los valores estadísticamente significativos.

En el **análisis multivariante (tabla XX)**, se asociaron a peor SG y SLP la administración de menos de cinco ciclos de QT, el estadio III de la clasificación FIGO y la afectación ganglionar aórtica confirmada por histología. Ni la cirugía de estadificación ni el tiempo entre diagnóstico e inicio de RT fueron factores independientes predictores de supervivencia.

**Tabla XX.** Análisis multivariante de factores pronósticos en LACC.

Variable	SG			SLP		
	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC 95%	Valor p
< 5 ciclos QT	2.15	1.51-3.05	<0.001	1.74	1.25-2.41	0.00
Estadio III FIGO	2.44	1.60-3.72	<0.001	2.27	1.56-3.30	< 0.001
N+ Ao AP	2.25	1.61-3.17	<0.001	1.92	1.41-2.60	< 0.001
Cirugía estadificación			0.26			0.84
Tiempo diagnóstico - RT			0.30			0.32

\*SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión: HR: Hazard ratio. IC: intervalo de confianza. QT: quimioterapia. N+: ganglios positivos. AP: anatomía patológica. RT: radioterapia.

Solo se presentan los valores estadísticamente significativos.

## 4.2 Límite superior de la linfadenectomía aórtica

Para el estudio del límite superior de la linfadenectomía aórtica se seleccionaron las 634 pacientes con estadificación quirúrgica y se excluyeron 18: aquellas cuyo límite alto de disección fue la AMI (11), aquellas en las que no se pudo completar la linfadenectomía debido a infiltración de estructuras como el músculo psoas, uréter izquierdo o pared lateral izquierda de aorta (5), y aquellas con carcinomatosis peritoneal (2). Se incluyeron finalmente 616 pacientes.

### 4.2.1 Descripción de la muestra

La edad mediana era de 49 años (IQR 41-58) y el IMC de 25.4 kg/m<sup>2</sup> (IQR 21.9-28.7). El índice ECOG al diagnóstico era 0 en el 82% de las pacientes y 1 en el 18% restante. El tipo histológico más frecuente era el escamoso (81.8%), seguido de ADC (13.8%), adenoescamoso (2.1%) e indiferenciado (2.3%). El tumor era bien diferenciado en el 7.8%, moderadamente diferenciado en el 28.6%, y poco diferenciado en el 28.9% y no disponible en el 34.7% restante. Se objetivó ILV en 33 pacientes (5.3%), mientras que era negativa en 90 (14.6%) y no disponible en 493 (80%). El estadio FIGO 2009 al diagnóstico era IIB en 329 pacientes (53.4%), IB2 en 144 (23.4%), IIIB en 85 (13.8%), IIA2 en 43 (7%), IIIA en 11 (1.9%) y IVA en 4 (0.6%).

La cirugía se realizó vía laparoscópica en 592 pacientes (96.1%) y asistida por robot en 24 (3.9%). A la linfadenectomía aórtica extraperitoneal se asoció *debulking* ganglionar pélvico en 169 casos (27.4%), y se realizó marsupialización en 509 pacientes (82.6%). El sangrado intraoperatorio fue 50 ml de mediana (IQR 20-80), el tiempo operatorio 150 minutos (IQR 120-180) y la estancia hospitalaria 2 días (IQR 2-3).

Todas las pacientes recibieron tratamiento con RT y QT, y las 114 pacientes con afectación ganglionar aórtica recibieron EFRT. Ocho pacientes experimentaron un retraso en el inicio del tratamiento con RT-QT debido a la cirugía (1.3%). El número de días entre cirugía e inicio del tratamiento fue 28.5 de mediana (IQR 21-42).

## 4.2.2 Afectación ganglionar

Se realizó RM en 532 pacientes (86.4%), de las cuales 22 presentaban sospecha de afectación ganglionar aórtica (4.1%). Asimismo, se realizó PET-TC a 164 pacientes (26.6%), de las cuales 17 presentaban sospecha de afectación aórtica (10.4%).

En la cirugía se extrajeron 13 ganglios aórticos de mediana (IQR 9-17) y 8.5 ganglios pélvicos (IQR 3-13). Se objetivó afectación ganglionar aórtica en 114 pacientes (18.5%). En 101 casos había afectación inframesentérica (16.4%) y en 73 supramesentérica (11.8%). Entre las pacientes con afectación aórtica supramesentérica o infrarrenal, 11/114 (9.6%) presentaban enfermedad exclusiva infrarrenal, mientras que las restantes 62/114 (54.4%) presentaban afectación infrarrenal e inframesentérica (**Tabla XXI**).

**Tabla XXI.** Distribución de enfermedad ganglionar aórtica según localización supra o inframesentérica en pacientes con ganglios metastásicos confirmados por histología.

<b>Ganglios aórticos (+)</b>	<b>114/616 (18.5)</b>
<b>Inframesentéricos</b>	101 (16.4)
<b>Supramesentéricos:</b>	73 (11.8)
<b>Supra + inframesentéricos</b>	62 (10.1)
<b>Sólo supramesentéricos</b>	11 (1.8)

\*Variables expresadas en número total (porcentaje).

De las 169 pacientes en las que se realizó *debulking* ganglionar pélvico, 96 (56.8%) tenían ganglios pélvicos negativos: 85 junto a aórticos negativos (50.3%), y 11 pacientes junto a aórticos positivos (6.5%). De las últimas, en 7 casos eran ganglios inframesentéricos, en un caso ganglios inframesentéricos e infrarrenales, y en tres casos sólo infrarrenales. Por otra parte, 73 tenían ganglios pélvicos positivos (43.2%): 42 con ganglios aórticos negativos (24.8%) y 31 con ganglios aórticos positivos (18.3%), de los cuales 18 eran inframesentéricos únicamente, 10 inframesentéricos e infrarrenales, y 3 sólo infrarrenales (**tabla XXII**).

**Tabla XXII.** Distribución de enfermedad ganglionar aórtica según la presencia de afectación ganglionar pélvica en pacientes con estudio ganglionar histológico.

<b>Ganglios pélvicos (-)</b>	<b>96/169 (56.8)</b>	<b>Ganglios pélvicos (+)</b>	<b>73/169 (43.2)</b>
<b>Aórticos (-)</b>	85 (50.3)	<b>Aórticos (-)</b>	42 (24.8)
<b>Aórticos (+)</b>	11 (6.5)	<b>Aórticos (+)</b>	31 (18.3)
<b>Solo inframesentéricos</b>	7 (4.1)	<b>Solo inframesentéricos</b>	18 (10.6)
<b>Solo supramesentéricos</b>	3 (1.8)	<b>Solo supramesentéricos</b>	3 (1.8)

\*Variables expresadas en número total (porcentaje).

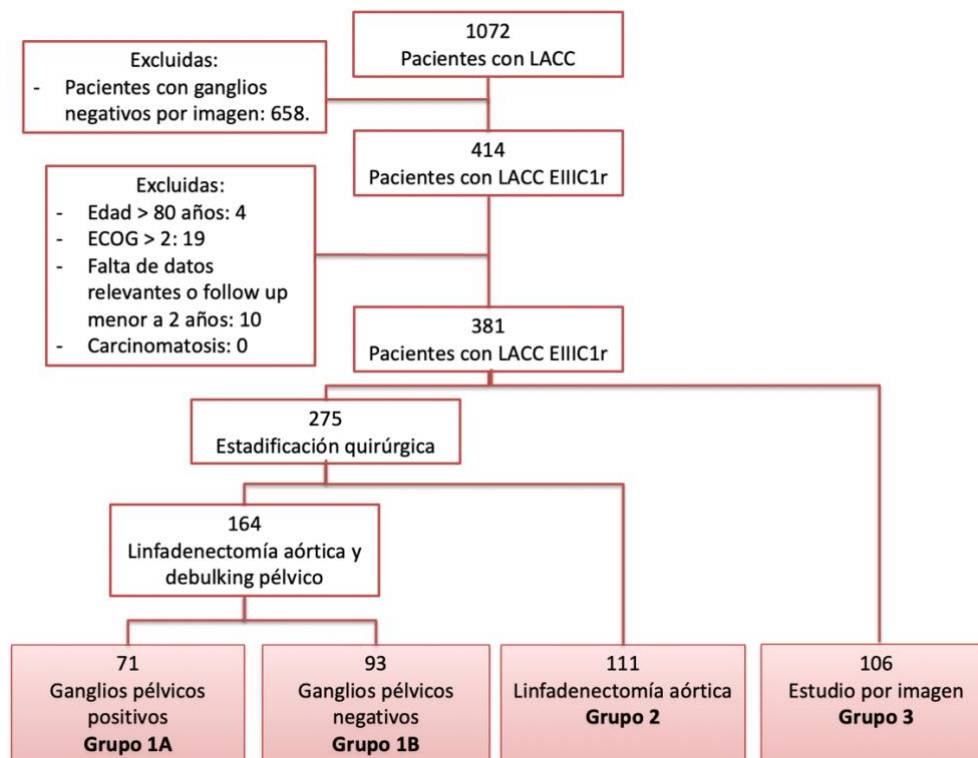
### 4.2.3 Complicaciones

En cuanto a las complicaciones son las descritas anteriormente para el grupo quirúrgico (páginas 126-128), por lo que se describen únicamente las complicaciones relacionadas con la cirugía del espacio supramesentérico-infrarrenal:

- Se produjeron 22 complicaciones intraoperatorias (3.6%), 15 en relación a la linfadenectomía, y tres directamente relacionadas con la disección del espacio infrarrenal: dos lesiones de la vena renal, una lesión de la arteria renal y otra en la arteria polar renal (0.6%).
- De las 43 complicaciones postoperatorias tempranas (7%), 27 se relacionaron con la linfadenectomía, y hubo cuatro casos que se relacionaron con el procedimiento infrarrenal: nefrectomía en una paciente (motivo no especificado), disfunción renal debida a linfocele en otra paciente, y dos casos de ascitis quilosa (0.6%).
- Por último, de las 28 complicaciones postoperatorias tardías (4.5%), 16 se relacionaron con el procedimiento de linfadenectomía, y de estas, hubo un caso de hipertensión renovascular secundaria a un hematoma en pelvis renal que puede ser atribuido al procedimiento de disección infrarrenal (0.1%).

### 4.3 Impacto del *debulking* ganglionar pélvico

Para el estudio del valor terapéutico y pronóstico del *debulking* ganglionar pélvico se seleccionaron las pacientes con LACC y sospecha de afectación ganglionar pélvica por imagen (estadio FIGO 2018 IIIC1r). Tras aplicar los criterios de exclusión quedaron 381 pacientes, que se dividieron según si se realizó estadificación quirúrgica (275) o por imagen (106, grupo 3). Las pacientes del grupo quirúrgico se dividieron a su vez según si la cirugía incluyó linfadenectomía aórtica y *debulking* ganglionar pélvico (164 pacientes) y si el estudio ganglionar pélvico fue positivo o negativo (grupos 1A y 1B), o si sólo se realizó linfadenectomía aórtica (111 pacientes, grupo 2). A continuación, se expone el diagrama de flujo del estudio (**figura 34**):



### 4.3.1 Descripción de la muestra

#### 4.3.1.1 Características basales

La edad mediana al diagnóstico fue de 49 años y el IMC de 25.9 kg/m<sup>2</sup>, sin diferencias entre grupos. En los grupos 1 y 2 (cirugía de estadificación) más pacientes presentaban ECOG 0 al diagnóstico respecto al grupo 3 (imagen), en el que más pacientes presentaron ECOG 1 ( $p < 0.001$ ). El tipo histológico tumoral más frecuente fue el escamoso, y en el grupo de imagen hubo más casos de ADC respecto a los grupos quirúrgicos ( $p 0.007$ ). No hubo diferencias entre grupos en cuanto al grado histológico. El estadio más frecuente según la clasificación FIGO 2009 fue el IIB (52.5%) seguido del IIIB (19.7%) y el IB2 (16.7%). **(Tabla XXIII)**

**Tabla XXIII.** Características basales de las pacientes según la realización de cirugía de *debulking* ganglionar pélvico, linfadenectomía aórtica aislada o estadificación por imagen.

Variable	Grupo 1 CE + <i>Debulking</i> N= 164	Grupo 2 CE N= 111	Grupo 3 Imagen N= 106	Total N= 381	Valor p
Edad al diagnóstico (años)	48.5 [40-58]	49 [41-55]	51 [44-61]	49 [41-58]	0.11
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 [22.2-29.5]	25.3 [21.7-29.4]	26.2 [23.1-29.6]	25.9 [22.4-29.5]	0.42
<b>ECOG</b>					
0	129 (78.6)	93 (83.7)	41 (38.7)	263 (69.1)	<0.001
1	35 (21.3)	18 (16.2)	65 (61.3)	118 (30.9)	
<b>Tipo histológico</b>					
Escamoso	132 (83)	99 (91.7)	77 (75.5)	308 (83.5)	0.007
Adenocarcinoma	27 (17)	9 (8.3)	25 (24.5)	61 (16.5)	
Adenoescamoso	3 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	5 (1.3)	
Indiferenciado	2 (1.2)	2 (1.8)	3 (2.8)	7 (1.8)	
<b>Grado histológico</b>					
G1	6 (3.6)	6 (5.4)	10 (9.4)	22 (5.7)	0.16
G2	41 (25)	26 (23.4)	16 (15.1)	83 (21.7)	
G3	50 (30.4)	33 (29.7)	27 (25.5)	110 (28.8)	
No disponible	67 (40.8)	46 (40.5)	53 (50.9)	166 (43.5)	
<b>FIGO 2009</b>					
IB2	43 (26.2)	12 (10.8)	9 (8.5)	64 (16.7)	
IIA2	9 (5.5)	11 (9.9)	2 (1.9)	22 (5.8)	
IIB	82 (50)	65 (58.6)	53 (50)	200 (52.5)	
IIIA	1 (0.6)	3 (2.7)	3 (2.8)	7 (1.8)	
IIIB	29 (17.7)	18 (16.2)	28 (26.4)	75 (19.7)	
IVA	0 (0)	2 (1.8)	11 (10.4)	13 (3.4)	

\*CE: cirugía de estadificación. IMC: índice de masa corporal. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (195). Las variables continuas se expresan en mediana [IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).



### 4.3.1.2 Pruebas de imagen

#### ➤ Resonancia magnética

La RM se realizó en 359 pacientes (94.7%), porcentaje algo superior en los grupos quirúrgicos respecto al grupo imagen (p 0.03). A nivel **aórtico** se sospechó enfermedad ganglionar con mayor frecuencia en el grupo imagen (15.8%), seguido del grupo 1 (9.6%) y grupo 2 (1.9%) (p 0.001). A nivel **pélvico** se sospechó metástasis ganglionar con mayor frecuencia en el grupo imagen (89.5%), seguido del grupo 2 (88.9%) y el grupo 1 (63.5%) (p < 0.001). La localización más frecuente fue a nivel iliaca externa, seguido de iliaca interna / territorio obturador, y vasos iliacos comunes a nivel caudal. No hubo diferencias en cuanto al tamaño de los ganglios pélvicos patológicos entre los grupos. **(Tabla XXIV)**

**Tabla XXIV.** Análisis descriptivo de los resultados de la RM según la realización de cirugía de *debulking* ganglionar pélvico, linfadenectomía aórtica aislada o estadificación por imagen.

Variables	Grupo 1 CE + <i>Debulking</i> N= 164	Grupo 2 CE N= 111	Grupo 3 Imagen N= 106	Total N= 381	Valor p
RM	156 (96.3)	108 (97.3)	95 (89.6)	359 (94.7)	0.03
Ganglios pélvicos y/o aórticos positivos	110 (70.5)	96 (88.9)	86 (90.5)	292 (81.3)	<0.001
Ganglios aórticos positivos	15 (9.6)	2 (1.9)	15 (15.8)	32 (8.9)	0.001
Ganglios pélvicos positivos	99 (63.5)	96 (88.9)	85 (89.5)	280 (78)	<0.001
Tamaño ganglios pélvicos (mm)	12 [10-15]	12 [10-18]	11 [10-15]	12 [10-15]	0.92
Localización ganglios pélvicos:					
Iliaca común caudal	24 (15.4)	11 (10.2)	11 (11.6)	46 (12.8)	0.42
Iliaca externa	75 (48.1)	65 (60.2)	51 (53.7)	191 (53.2)	0.15
Iliaca interna – obturador	15 (9.6)	23 (21.3)	16 (16.8)	54 (15.0)	0.03

\*CE: cirugía de estadificación. RM: Resonancia magnética. Las variables continuas se expresan en mediana [IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

## ➤ PET-TC

Se realizó PET-TC en 175 pacientes (46.2%), con mayor frecuencia en el grupo imagen (64.2%), seguido del grupo 2 (50.5%) y grupo 1 (35.1%) ( $p < 0.001$ ). A nivel **aórtico** se sospechó enfermedad ganglionar con mayor frecuencia en el grupo imagen (29.4%) que en el grupo 1 (19.6%) y el grupo 2 (10.7%). A nivel **pélvico** se sospechó metástasis ganglionar en 138 pacientes (78.9%), 35 en el grupo 1 (68.6%), 46 en el grupo 2 (82.1%) y 57 en el grupo 3 (83.8%) ( $p 0.21$ ). En cuanto a la localización, igual que en la RM fue más frecuente a nivel iliaco externo, seguido de iliaco interno / territorio obturador, e iliaco común a nivel caudal, sin diferencias entre grupos. No hubo diferencias entre la SUV del tumor entre grupos. **(Tabla XXV)**

**Tabla XXV.** Análisis descriptivo de los resultados del PET-TC según la realización de cirugía de *debulking* ganglionar pélvico, linfadenectomía aórtica aislada o estadificación por imagen.

VARIABLES	Grupo 1 CE + <i>Debulking</i> N= 164	Grupo 2 CE N= 111	Grupo 3 Imagen N= 106	Total N= 381	Valor p
PET-TC	51 (35.1)	56 (50.5)	68 (64.2)	175 (46.2)	<0.001
Ganglios pélvicos y/o aórticos positivos	37 (72.5)	46 (82.1)	58 (85.3)	141 (80.6)	0.21
Ganglios aórticos positivos	10 (19.6)	6 (10.7)	20 (29.4)	36 (20.6)	0.04
Ganglios pélvicos positivos	35 (68.6)	46 (82.1)	57 (83.8)	138 (78.9)	0.10
Iliaca común caudal	4 (7.8)	9 (16.1)	4 (5.9)	17 (9.7)	0.17
Iliaca externa	27 (52.9)	27 (48.2)	38 (55.9)	95 (52.6)	0.69
Iliaca interna - obturador	6 (11.8)	13 (23.2)	12 (17.6)	31 (17.7)	0.30
SUV del tumor	14.7 [11.9-20.9]	16.1 [11.8-21.5]	18.5 [13-23]	16.9 [12-22.4]	0.51

\*CE: cirugía de estadificación. PET-TC: tomografía por emisión de positrones. SUV: *Standardized Uptake Value*. Las variables continuas se expresan en mediana [IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

- En conjunto, la sospecha de enfermedad ganglionar pélvica y aórtica por imagen (RM y/o PET-TC) se observó en 93 pacientes (24.4%): 24 del grupo 1 (14.6%), 31 del grupo 2 (27.9%) y 38 del grupo 3 (35.8%) ( $p < 0.001$ ).

### 4.3.1.3 Cirugía de estadificación

Para la evaluación de la cirugía de *debulking* ganglionar pélvico, se comparó el grupo 1 con el grupo 2 de sólo linfadenectomía aórtica. La cirugía se realizó mediante laparoscopia convencional en el 95.7% de los casos y el resto asistida por robot. La exéresis de los ganglios linfáticos fue posible en todos los casos a excepción de uno en el grupo 1 con infiltración ósea y tres en el grupo 2 con conglomerados adenopáticos irreseccables. No hubo diferencias entre los grupos respecto a estancia media hospitalaria, el sangrado intraoperatorio, las transfusiones sanguíneas, la realización de ovariopexia o marsupialización y el uso de drenajes. En el grupo 1 la cirugía fue 82 minutos más larga de mediana que en el grupo 2 ( $p < 0.001$ ).

El número mediano de ganglios pélvicos extraídos durante el procedimiento de *debulking* fue 8.5 (IQR 3-13), con un tamaño mediano de los ganglios afectados de 13 mm (IQR 8-18). Se confirmó la metástasis ganglionar pélvica en 71 pacientes (43.3%) conformando el grupo 1B, quedando el grupo 1A con 93 pacientes con ganglios pélvicos negativos. De los ganglios pélvicos positivos, el 70.4% tenían un tamaño mayor a 5 mm. El número mediano de ganglios aórticos extraídos fue de 12 en el grupo 1 y 14.5 en el grupo 2, siendo positivos en 40 pacientes (24.4%) en el grupo 1 y 33 (39.7%) en el grupo 2 ( $p 0.39$ ). **(Tabla XXVI)**

**Tabla XXVI.** Análisis descriptivo de la cirugía de *debulking* ganglionar pélvico asociada o no a la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC.

Variable	Grupo 1 CE + <i>Debulking</i> N= 164	Grupo 2 CE N= 111	Total N= 275	Valor p
Laparoscopia convencional	155 (94.5)	107 (96.4)	261 (95.3)	0.57
Laparoscopia asistida por robot	9 (5.5)	4 (3.6)	13 (4.7)	
Límite linfadenectomía aórtica				
Vena renal	159 (99.4)	106 (97.2)	259 (96.6)	0.16
Arteria mesentérica inferior	3 (1.9)	6 (5.7)	9 (3.4)	
Conversión a laparotomía	6 (3.7)	3 (2.7)	9 (3.3)	0.74
Sangrado intraoperatorio (ml)	40 [20-50]	50 [32.5-147.5]	50 [20-78.8]	0.05
Transfusión de sangre	7 (4.4)	6 (5.6)	13 (4.9)	0.89
Marsupialización	120 (76.4)	74 (74.7)	194 (75.8)	0.87
Ovariopexia	13 (8)	10 (9.1)	23 (8.4)	0.92
Drenajes	40 (26.1)	15 (14.7)	55 (21.6)	0.04
Tiempo quirúrgico (min)	215 [170, 240]	132.5 [113.8, 150]	180 [130, 240]	<0.001
Estancia hospitalaria (días)	2 [2, 3]	2 [1, 3]	2 [2, 3]	0.55
Ganglios pélvicos extraídos	8.5 [3, 13]	--	--	
Ganglios pélvicos positivos	2 [1, 3]	--	--	
Ganglios pélvicos				--
Positivos	71 (43.3)	--	--	
Negativos	93 (56.7)	--	--	
Tamaño ganglios pélvicos afectados:				
≤ 5 mm	10 (14.1)	--	--	
>5mm	50 (70.4)	--	--	
Desconocido	11 (15.5)	--	--	
Tamaño ganglios pélvicos afectados	13 [8-18]	--	--	
Afectación extracapsular	21/64 (32.8)	--	--	--
Ganglios aórticos extraídos	12 [9, 18]	14.5 [10.2, 19]	13 [9, 18]	0.12
Ganglios aórticos:				
Negativos	124 (75.6)	78 (70.3)	202 (73.5)	0.39
Positivos	40 (24.4)	33 (29.7)	73 (26.5)	

\*CE: cirugía de estadificación. Las variables continuas se expresan en mediana [IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

En cuanto a la distribución de la metástasis ganglionar en el grupo 1, en 29 pacientes eran positivos ganglios pélvicos y aórticos (17.8%), en 42 pacientes sólo los pélvicos (25.7%) y en 11 pacientes sólo los aórticos (6.7%) (**tabla XXVII**).

**Tabla XXVII.** Distribución de enfermedad ganglionar pélvica y aórtica tras estudio histológico durante la cirugía de estadificación.

	<b>N= 164</b>
<b>Ganglios aórticos (-), pélvicos (-)</b>	82 (50.3%)
<b>Ganglios aórticos (+), pélvicos (-)</b>	11 (6.7%)
<b>Ganglios aórticos (-), pélvicos (+)</b>	42 (25.7%)
<b>Ganglios aórticos (+), pélvicos (+)</b>	29 (17.8%)

#### 4.3.1.4 Complicaciones

Para el estudio de las complicaciones específicas de la cirugía de *debulking* ganglionar pélvico, se comparó con el grupo control de sólo linfadenectomía aórtica (grupos 1 y 2, respectivamente).

- **Complicaciones intraoperatorias:** Se produjeron en seis pacientes en el grupo 1 (3.7%) y 3 en el grupo 2 (2.7%) (p 0.74), y ninguna se relacionó con el procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico. Las más frecuentes fueron las de tipo vascular (dos lesiones en vena íliaca, una lesión en vena renal y tres no especificadas), seguidas de las urológicas con dos lesiones ureterales, y una complicación en la entrada con apertura accidental de peritoneo, sin diferencias entre grupos (**tabla XXVIII**).

**Tabla XXVIII.** Complicaciones intraoperatorias de la cirugía de estadificación ganglionar y *debulking* de ganglios pélvicos en LACC.

Variable	Grupo 1 CE + <i>debulking</i> (164)	Grupo 2 CE (111)	Total (275)	Valor p
Complicaciones intraoperatorias	6 (3.7)	3 (2.7)	9 (3.3)	0.74
Relacionadas con <i>debulking</i> pélvico	0 (0)	--	0 (0)	--
Relacionadas con linfadenectomía aórtica	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.7)	0.73
Tipo de complicación:				0.77
Entrada	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.4)	
Urológica	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.7)	
Vascular	4 (2.4)	2 (1.8)	6 (2.1)	

\*CE: cirugía de estadificación. Las variables categóricas se expresan en número total (porcentaje).

- Complicaciones postoperatorias precoces (< 30 días):** Se produjeron en 13 pacientes en el grupo 1 (8%) y siete en el grupo 2 (6.3%) (p 0.82). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la severidad, los reingresos o la vía de resolución. (**Tabla XXIX**)
  - En el grupo 1, tres se relacionaron con el procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico (1.8%): dos infecciones locales y un linfocele. El resto de complicaciones comprendieron un hematoma retroperitoneal, tres linfocelos aórticos, una trombosis venosa profunda y cinco complicaciones de pared.
  - En el grupo 2, las complicaciones fueron: un hematoma retroperitoneal, una sepsis secundaria a infección de herida quirúrgica, tres linfocelos y una paciente con linfedema y ascitis quilosa.
  - En ambos grupos, las complicaciones precoces más frecuentes fueron las linfáticas con siete casos de linfocele (2.5%) y un caso de linfedema y ascitis quilosa (0.3%).

**Tabla XXIX.** Complicaciones postoperatorias precoces de la cirugía de estadificación ganglionar y *debulking* de ganglios pélvicos en LACC.

Variable	Grupo 1 CE + <i>debulking</i> (164)	Grupo 2 CE (111)	Total (275)	Valor p
Complicaciones postoperatorias precoces, n (%)	13 (8)	7 (6.3)	20 (7.3)	0.78
Grado I	3 (1.8)	1 (0.9)	4 (1.5)	0.68
Grado II	6 (3.6)	1 (0.9)	7 (2.5)	
Grado III	4 (2.4)	2 (1.8)	6 (2.2)	
Grado IIIA	2 (1.2)	2 (1.8)	4 (1.5)	
Grado IIIB	2 (1.2)	0 (0)	2 (0.7)	
Grado IV	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.4)	
Vía de resolución:				0.32
Laparoscopia	2 (1.2)	0 (0)	2 (0.7)	
Laparotomía	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Radiología intervencionista	1 (0.6)	2 (1.8)	3 (1.1)	
Otros	10 (6.0)	3 (2.7)	13 (4.7)	
Reingreso:	4 (2.4)	1 (0.9)	5 (1.8)	0.53
Planta de hospitalización	4 (2.4)	1 (0.9)	5 (1.8)	
UCI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Relacionadas con <i>debulking</i> pélvico	3 (1.8)	--	3 (1.1)	--
Relacionadas con linfadenectomía aórtica	4 (2.4)	4 (3.6)	8 (2.9)	0.90
Hematoma retroperitoneal	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.3)	
Linfocele (7), linfedema y ascitis quillosa (1)	4 (2.4)	4 (3.6)	8 (2.9)	
Otras complicaciones:				
Sepsis por infección de herida	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.3)	
Trombosis venosa profunda	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)	

\*CE: cirugía de estadificación. Las variables categóricas se expresan en número total (porcentaje).

- Complicaciones postoperatorias tardías (> 30 días):** Se registraron en 10 pacientes en el grupo 1 (6.1%) y tres en el grupo 2 (2.7%) (p 0.44). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a severidad o vía de resolución, pero se produjeron más reingresos en el grupo 1 (3.1% versus 0.9%, p 0.047), siendo una de ellas en UCI (motivo no especificado). (**Tabla XXX**)
  - En el grupo 1, dos de las complicaciones se relacionaron con el procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico (linfedemas).
  - Las complicaciones más frecuentes en ambos grupos fueron las linfáticas con cuatro casos de linfocele y cuatro de linfedema (2.9%). También se registró una trombosis venosa profunda y una hernia umbilical.
  - No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a retraso del inicio del tratamiento oncológico debido a complicaciones postoperatorias.

**Tabla XXX.** Complicaciones postoperatorias tardías de la cirugía de estadificación ganglionar y *debulking* de ganglios pélvicos en LACC.

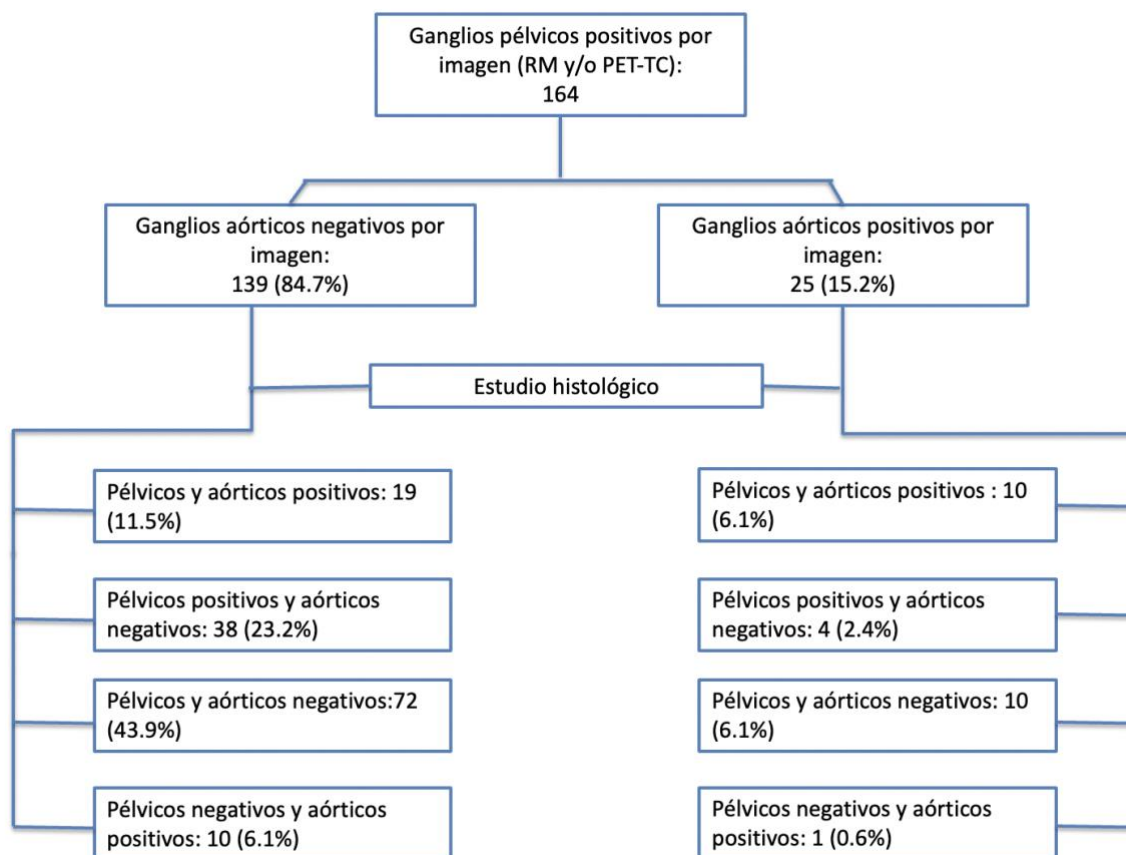
Variable	Grupo 1 CE + <i>debulking</i> (164)	Grupo 2 CE (111)	Total (275)	P value
<b>Complicaciones postoperatorias tardías</b>	10 (6.1)	3 (2.7)	13 (4.7)	0.25
Grado I	2 (1.2)	0 (0)	2 (0.7)	0.22
Grado II	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.7)	
Grado III	7 (4.3)	1 (0.9)	8 (2.9)	
Grado IIIA	3 (1.8)	1 (0.9)	4 (1.4)	
Grado IIIB	4 (2.4)	0 (0)	4 (1.4)	
Grado IV	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.4)	
Vía de resolución:				0.53
Laparoscopia	2 (1.2)	0 (0)	2 (0.7)	
Laparotomía	2 (1.2)	0 (0)	2 (0.7)	
Radiología intervencionista	3 (1.8)	1 (0.9)	4 (1.4)	
Otros	3 (1.8)	1 (0.9)	4 (1.4)	
Reingreso:	5 (3.1)	1 (0.9)	5 (1.8)	0.047
Planta de hospitalización	4 (2.4)	1 (0.9)	4 (1.4)	0.13
UCI	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.4)	
Relacionadas con <i>debulking</i> pélvico (linfedema x2)	2 (1.2)	--	2 (0.7)	--
Relacionadas con linfadenectomía aórtica	9 (5.5)	3 (2.7)	12 (4.4)	0.46
Linfocele (x4), linfedema (x2), hernia umbilical (x1)	5 (3.1)	3 (2.7)	8 (2.9)	
Trombosis venosa profunda	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.3)	
Retraso en el inicio de QT-RT-BT	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.7)	0.73

\*CE: cirugía de estadificación. Las variables categóricas se expresan en número total (porcentaje).



### 4.3.1.5 Concordancia entre pruebas de imagen e histología para afectación ganglionar

A continuación, se muestra la distribución de afectación ganglionar por imagen y por histología (figura 35):



- En 25 pacientes con **enfermedad pélvica y aórtica por imagen** se confirmó la afectación pélvica y aórtica en 10 pacientes (VP 10/25, 40%), afectación pélvica única en cuatro pacientes, y aórtica única en una paciente. Por tanto, se produjo un cambio de tratamiento en 14 pacientes (8.5%) en las cuales no se dio EFRT ya que los ganglios aórticos eran negativos por histología (FP aórticos), y en 11 pacientes (6.7%) que no recibieron *boost* ganglionar pélvico al ser estos ganglios negativos (FP pélvicos).
- En las 139 pacientes con **ganglios pélvicos positivos y aórticos negativos** por imagen, en 38 se confirmó tal afectación (VP 38/139, 27.3%), mientras que

## Resultados

los ganglios pélvicos y aórticos fueron positivos en 19 pacientes y sólo los aórticos en 10. Se produjo un cambio de tratamiento en 29 pacientes (17.7%) que recibieron EFRT (FN aórticos), mientras que 82 pacientes no recibieron *boost* ganglionar pélvico ya que tenían ganglios negativos por histología (50%) (FP pélvicos).

- La combinación de las pruebas de imagen presentó un VPP de 46.4% (IC 95% 36.9-56.1) para la detección de enfermedad ganglionar pélvica.

#### 4.3.1.6 Tratamiento primario con RT-QT-BT

Todas las pacientes recibieron tratamiento con RT, siendo de campo extendido en 152 pacientes (39.9%), más frecuentemente en el grupo imagen (71.6%) y 1B (50.7%), respecto al 2 (28.2%) y 1A (9.7%) ( $p < 0.001$ ). Además, recibieron QT el 95.5% de las pacientes, sin diferencias entre grupos en cuanto al número de ciclos. Por último, recibieron BT el 88.5% de las pacientes. (Tabla XXXI)

**Tabla XXXI.** Análisis descriptivo de tratamiento primario con RT-QT-BT según los grupos del estudio incluyendo *debulking* ganglionar pélvico.

Variable	Grupo 1A CE + <i>Debulking</i> negativo N= 93	Grupo 1B CE + <i>Debulking</i> positivo N= 71	Grupo 2 CE N= 111	Grupo 3 Imagen N= 106	Total N= 381	Valor p
Técnica de RT:						
3D-RT	71 (76.3)	20 (28.1)	40 (36.0)	80 (75.5)	211 (55.3)	
IMRT	5 (5.3)	5 (7.0)	27 (24.3)	14 (13.2)	51 (13.4)	
IMRT/VMAT-SIB	9 (9.6)	39 (55.0)	22 (19.8)	5 (4.7)	75 (19.7)	
No disponible	8 (8.6)	7 (9.8)	22 (19.8)	7 (6.6)	44 (11.5)	
Volumen inicial electivo:						
Pelvis	84 (90.3)	35 (49.2)	80 (71.8)	30 (28.3)	229 (60.1)	<0.001
Pelvis + aórtico	9 (9.7)	36 (50.7)	31 (28.2)	76 (71.6)	152 (39.9)	
Dosis volumen inicial (Gy)	45 [45-48]	45 [45-50.4]	45 [45-50.4]	45 [45-48.9]	45 [45-50.4]	0.96
Nº fracciones	25 [25-25]	25 [25-25]	25 [25-28]	25 [25-25]	25 [25-27]	0.07
Quimioterapia	91 (97.8)	70 (98.6)	102 (91.9)	101 (95.3)	364 (95.5)	0.04
Ciclos de QT						
≥ 5	77 (82.8)	58 (81.6)	92 (90.2)	87 (86.1)	314 (86.3)	0.67
< 5	12 (12.9)	11 (15.5)	10 (9.8)	14 (13.9)	47 (12.9)	
Motivo < 5 ciclos:						
Toxicidad	6 (50.0)	8 (72.7)	5 (50.0)	8 (57.1)	27 (57.4)	0.38
Logística servicios	3 (25.0)	1 (9.1)	2 (20.0)	1 (7.1)	7 (14.9)	0.72
Criterio clínico urgente	1 (8.3)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (14.3)	5 (10.6)	0.93
Braquiterapia	86 (92.5)	62 (87.3)	100 (90.1)	89 (84)	337 (88.5)	0.27
Tipo de braquiterapia:						
LDR	20 (23.3)	24 (28.7)	2 (2.1)	8 (9.2)	54 (16.0)	
PDR	33 (38.4)	13 (20.9)	20 (21.3)	17 (19.5)	83 (24.6)	
HDR	33 (38.4)	22 (35.4)	72 (76.6)	62 (71.3)	189 (56.1)	

\*CE: cirugía de estadificación. RT: radioterapia. IMRT: RT de intensidad modulada. VMAT-SIB: sobreimpresión integrada / arcoterapia volumétrica de intensidad modulada. Gy: Grays. QT: quimioterapia. LDR: *Low dose radiation*. PDR: *pulse dose radiation*. HDS: *high dose radiation*. Las variables continuas se expresan en mediana [IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

- **Tiempo de inicio de RT:**

Se observó un inicio más precoz de la RT desde el diagnóstico y desde la cirugía en el grupo 1 en comparación al grupo 2 (**tabla XXXII**).

**Tabla XXXII.** Tiempo entre diagnóstico o cirugía e inicio de RT según el tipo de cirugía de estadificación.

Variable	Grupo 1 CE + <i>debulking</i> (164)	Grupo 2 CE (111)	Total (275)	Valor p
Tiempo entre diagnóstico y RT (días)	61 [47, 80]	70.5 [54, 92]	63 [50, 88]	0.006
Tiempo entre cirugía y RT (días)	29 [20, 40]	39 [26, 53]	31 [31.2, 45]	< 0.001

\*CE: cirugía de estadificación. Resultados expresados en mediana [IQR].

Al hacer la comparación con el grupo de estadificación por imagen, se observó un menor tiempo entre diagnóstico y cirugía en el grupo imagen respecto al resto (**tabla XXXIII**).

**Tabla XXXIII.** Tiempo entre diagnóstico e inicio de RT según la estadificación quirúrgica o por imagen y el resultado del estudio histológico de ganglios pélvicos.

Variable	Total N= 381	Grupo 1A CE + <i>Debulking</i> negativo N= 93	Grupo 1B CE + <i>Debulking</i> positivo N= 71	Grupo 2 CE N= 111	Grupo 3 Imagen N= 106	Valor p
Días entre diagnóstico y RT	57.5 [41, 81]	59 [46, 79.5]	63 [50, 89.5]	73.5 [54, 93]	39 [21.8, 54.2]	<0.001

\*CE: cirugía de estadificación. Resultados expresados en mediana [IQR].

En el análisis univariante, no se observó relación entre el tiempo entre diagnóstico e inicio de RT o el tiempo entre cirugía e inicio de RT y la aparición de recurrencia tumoral o mortalidad ( $p > 0.05$  en todos los supuestos).

#### 4.3.1.7 Complicaciones por RT-QT-BT

No hubo diferencias en la toxicidad aguda por el tratamiento entre los grupos en general, si bien se produjeron más complicaciones urinarias en el grupo 2 (p 0.003). La toxicidad tardía fue menor en las pacientes en las que se realizó *debulking* ganglionar pélvico, sobre todo si los ganglios pélvicos fueron negativos (6.5% en el grupo 1A, 12.7% en el grupo 1B, 20.7% en el grupo 2 y 18.9% en el 3; p 0.02) y en relación a las complicaciones urinarias (0% en el grupo 1A). No se observaron diferencias en cuanto a toxicidad intestinal, rectal y hematológica entre los grupos. (Tabla XXXIV)

**Tabla XXXIV.** Análisis descriptivo de la toxicidad asociada al tratamiento primario con RT-QT-BT según los grupos del estudio incluyendo *debulking* ganglionar pélvico.

Variable	Grupo 1A CE + debulking negativo (93)	Grupo 1B CE + debulking positivo (71)	Grupo 2 CE (111)	Grupo 3 Imagen (106)	Total (381)	Valor p
<b>Toxicidad aguda</b>	<b>9 (9.7)</b>	<b>10 (14.1)</b>	<b>25 (22.5)</b>	<b>17 (16)</b>	<b>61 (16)</b>	<b>0.08</b>
Intestinal						0.09
Grado 3	4 (4.3)	3 (4.2)	13 (11.7)	5 (4.7)	25 (6.6)	
Grado 4	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	
Grado 5	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	
Rectal						0.6
Grado 3	1 (1.1)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)	3 (0.8)	
Grado 4	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.3)	
Urinaria						0.00
Grado 3	0 (0)	0 (0)	5 (4.5)	0 (0)	5 (1.3)	
Grado 4	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	
Hematológica						0.23
Grado 3	3 (3.2)	6 (8.5)	10 (9)	12 (11.3)	31 (8.1)	
Grado 4	2 (2.2)	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.9)	6 (1.6)	
Grado 5	0 (0)	2 (2.8)	1 (0.9)	0 (0)	3 (0.8)	
<b>Toxicidad tardía</b>	<b>6 (6.5)</b>	<b>9 (12.7)</b>	<b>23 (20.7)</b>	<b>20 (18.9)</b>	<b>58 (15.2)</b>	<b>0.02</b>
Intestinal						
Grado 3	3 (3.2)	3 (4.2)	5 (4.5)	2 (1.9)	13 (3.4)	0.91
Grado 4	2 (2.2)	3 (4.2)	4 (3.6)	4 (3.8)	13 (3.4)	
Rectal						
Grado 3	1 (1.1)	2 (2.8)	4 (3.6)	7 (6.6)	14 (3.7)	0.35
Grado 4	2 (2.2)	3 (4.2)	1 (0.9)	2 (1.9)	8 (2.1)	
Urinaria						
Grado 3	0 (0)	4 (5.6)	4 (3.6)	6 (5.7)	14 (3.7)	0.01
Grado 4	0 (0)	0 (0)	7 (6.3)	3 (2.8)	10 (2.6)	
Grado 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.3)	

\*CE: cirugía de estadificación. Las variables categóricas se expresan en número total (porcentaje).

### 4.3.1.8 Respuesta tumoral y recidivas

Se objetivó respuesta completa en 290 pacientes (76.1%), sin diferencias entre grupos, ni tampoco para la persistencia de la enfermedad. Un mayor porcentaje de pacientes presentaron progresión de la enfermedad en el grupo 2 (12.6%), respecto al 6.6% del grupo 3 y 2.2% y 2.8% de los grupos 1A y 1B ( $p < 0.01$ ) (**tabla XXXV**).

**Tabla XXXV.** Análisis descriptivo de respuesta tumoral según los grupos del estudio incluyendo *debulking* ganglionar pélvico.

Variable	Grupo 1A CE + debulking negativo (93)	Grupo 1B CE + debulking positivo (71)	Grupo 2 CE (111)	Grupo 3 Imagen (106)	Total (381)	Valor p
Respuesta completa						
Sí	72 (77.2)	57 (80)	82 (73.6)	79 (75)	290 (76.1)	0.78
No	21 (22.8)	14 (20)	29 (26.4)	27 (25)	91 (23.9)	
Persistencia local	15 (17.2)	11 (15.5)	14 (12.6)	18 (17)	59 (15.5)	0.77
Persistencia regional	4 (4.3)	3 (4.2)	8 (7.2)	6 (5.7)	21 (5.5)	0.82
Ganglionar pélvica	0 (0)	2 (2.8)	5 (4.5)	4 (3.8)	11 (2.9)	0.17
Ganglionar aórtica	3 (3.2)	1 (1.4)	3 (2.7)	3 (2.8)	10 (2.6)	0.94
Progresión	2 (2.2)	2 (2.8)	14 (12.6)	7 (6.6)	25 (6.6)	0.01

\*CE: cirugía de estadificación. Las variables categóricas se expresan en número total (porcentaje).

Se produjeron **recurrencias** en 123 pacientes (32.3%), sin diferencias entre grupos en cuanto a su aparición y su localización local y a distancia. Hubo más recurrencias regionales en las pacientes con linfadenectomía aórtica y *debulking* pélvico con ganglios pélvicos positivos ( $p < 0.02$ ) así como de recurrencias ganglionares pélvicas ( $p < 0.01$ ), no así para las ganglionares aórticas ( $p < 0.67$ ). Las recidivas fueron más precoces en el grupo imagen (5.5 meses de mediana) seguido del grupo de linfadenectomía aórtica (7.9 meses), y con respecto a los grupos 1A y 1B con *debulking* ganglionar pélvico (14.1 y 12.1 meses, respectivamente) ( $p < 0.03$ ) (**tabla XXXVI**).

**Tabla XXXVI.** Análisis descriptivo de recurrencias según los grupos del estudio incluyendo *debulking* ganglionar pélvico.

Variable	Grupo 1A CE + <i>debulking</i> negativo N= 93	Grupo 1B CE + <i>debulking</i> positivo N= 71	Grupo 2 CE N= 111	Grupo 3 Imagen N= 106	Total N= 381	Valor p
Recurrencia	29 (31.2)	28 (39.4)	33 (29.7)	33 (31.1)	123 (32.3)	0.50
Local	9 (9.7)	4 (5.6)	7 (6.3)	14 (13.2)	34 (8.9)	0.25
Regional	10 (10.8)	16 (22.5)	13 (11.7)	8 (7.5)	47 (12.3)	0.02
Ganglionar pélvica	5 (5.4)	10 (14.1)	8 (7.2)	2 (1.9)	25 (6.6)	0.01
Ganglionar aórtica	5 (5.4)	6 (8.5)	5 (4.5)	5 (4.7)	21 (5.5)	0.67
A distancia	14 (15.1)	17 (23.9)	23 (20.7)	20 (18.9)	74 (19.4)	0.53
Tiempo a primera recidiva desde valoración de respuesta (meses)	14.1 [4.3-37]	12.1 [7.8-21.3]	7.9 [0.6-17.9]	5.5 [2.9-16.6]	8.9 [3.6- 22.3]	0.03

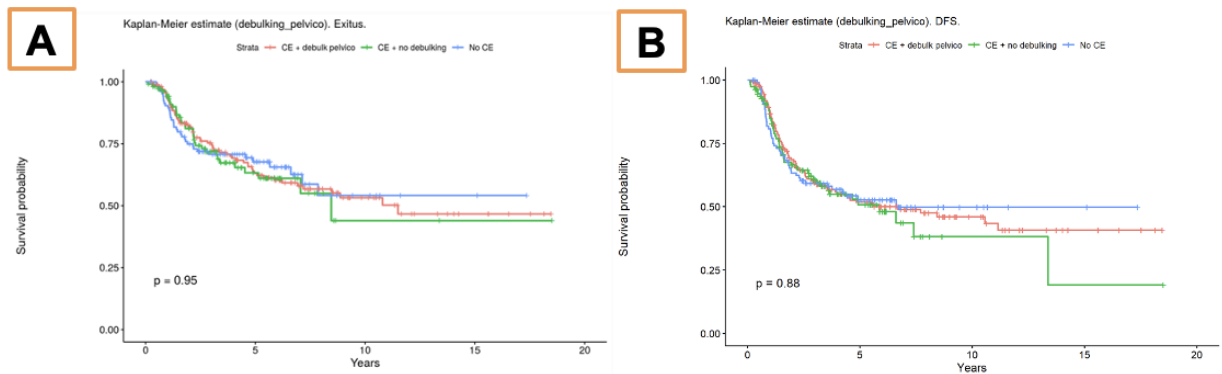
\*CE: cirugía de estadificación. Las variables continuas se expresan en mediana [IQR] y las categóricas en número total (porcentaje).

#### 4.3.2 Estudio de supervivencia

El tiempo de seguimiento fue de 3.7 años en el grupo total (IQR 1.7-6.2): mayor en el grupo 1A (4.9 años; IQR 1.9-8.5) y el grupo 3 (4.4 años; IQR 1.8-6.3), que en el grupo 1B (3.4 años; IQR 1.8-6.5) y el 2 (3 años; IQR 1.4-5.4) (p 0.005). Al final del estudio se encontraban vivas el 60.6% de las pacientes: 62.6% del grupo 1A, 49.3% del grupo 1B, 62.5% del grupo 2 y 64.8% del grupo 3 (p 0.18). El 90.7% estaban libres de enfermedad: 92.9% en el grupo 1A, 94.3% en el grupo 1B, 88.2% en el grupo 2 y 89.7% en el grupo 3 (p 0.77).

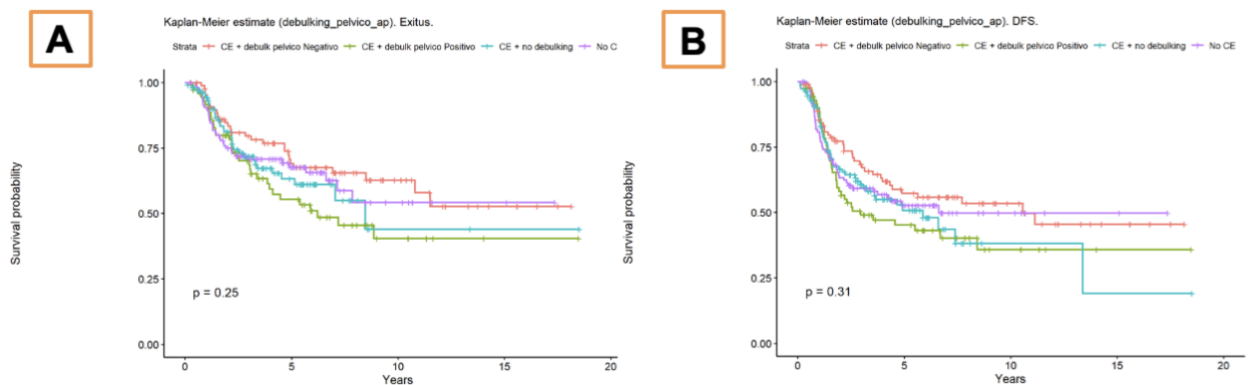
No se observaron diferencias en la SG al comparar la estadificación quirúrgica con o sin *debulking* pélvico y la estadificación por imagen. La SG a 5 años fue del 64.4% en el grupo total (IC 95% 59.2-70.0), del 63.1% (IC 95% 55.5-71.8) en el grupo 1, del 63.3% (IC 95% 53.3-75.1) en el grupo 2 y del 67.7% (IC 95% 58.9-77.8) en el grupo 3 (**A**). En cuanto a la SLP, fue de 51.8% para el grupo total (IC 95%: 46.6-57.6%), sin diferencias entre estadificación quirúrgica con o sin *debulking* y la estadificación por imagen (**B**) (figura 36).

**Figura 36.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según si se realizó cirugía de estadificación ganglionar con o sin *debulking* ganglionar pélvico o estadificación por imagen.



Tampoco se observaron diferencias en la SG (A) o SLP (B) al diferenciar entre ganglios pélvicos positivos o negativos tras la cirugía de *debulking*, con SG del 69.1% (IC 95% 59.0-80.0) en el grupo 1A (ganglios negativos), y 55.4% (IC 95% 44.0-69.0) en el grupo 1B (ganglios positivos) (figura 37).

**Figura 37.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según si se realizó cirugía de estadificación ganglionar con o sin *debulking* ganglionar pélvico, y si los ganglios pélvicos fueron positivos o negativos, o estadificación por imagen.



En el análisis univariante se objetivó un mayor riesgo de recurrencia con la afectación ganglionar (pélvica y/o aórtica) (HR 1.93, IC 95% 1.28-2.89; p 0.001).





## **DISCUSIÓN**



## 5. Discusión

### 5.1 Objetivo principal: Impacto oncológico de la linfadenectomía aórtica laparoscópica de estadificación ganglionar en LACC.

El impacto oncológico de la linfadenectomía aórtica en LACC se justificaría por varios motivos: la citorreducción tumoral en caso de ganglios metastásicos, la selección exacta de las pacientes que requieren EFRT y quedarían infratratadas por FN por imagen, o la reducción de la toxicidad innecesaria de la RT administrada en los casos con FP por imagen. En contra, se argumenta la morbilidad asociada, el retraso en el inicio del tratamiento oncológico y un posible efecto inmunosupresor de la linfadenectomía. Este impacto oncológico no ha sido demostrado, aunque ha sido estudiado durante las últimas décadas con resultados contradictorios.

En nuestro estudio en 922 pacientes con LACC, 288 estadificadas por imagen (RM y/o PET-TC) y 634 mediante linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica, y con 114 casos de metástasis ganglionar aórtica confirmada por histología, no se observaron diferencias en la SG o SLP según el tipo de estadificación, tras cuatro años de seguimiento de mediana, con una SG a 5 años del 70% y 72%, respectivamente. Sin diferencia para las recidivas en general, sí se produjeron más recidivas locales en el grupo imagen (16% *versus* 8.2%), y más regionales (11.1% *versus* 6.3%) y ganglionares pélvicas (6.5% *versus* 1%) en el grupo quirúrgico, sin diferencias para ganglionares aórticas y a distancia. La enfermedad ganglionar aórtica se confirmó como factor de mal pronóstico, tanto diagnosticada por imagen como por histología, e independientemente del tamaño mayor o menor a 5 mm. La afectación de tres o más ganglios supramesentéricos condicionaba peor SG y SLP, sin diferencias en el territorio inframesentérico. Por último, no se observaron diferencias en supervivencia según la presencia de afectación extracapsular.

En la literatura, los estudios prospectivos randomizados son escasos, dada la dificultad para reclutar pacientes por la baja incidencia de la enfermedad (**tabla XXXVII**). El primero de ellos finalizó de forma prematura con 65 pacientes por peor SG y SLP en el grupo de estadificación quirúrgica, y presenta limitaciones importantes: la cirugía se

realizó tanto por vía laparoscópica como laparotómica, con la AMI como límite superior de disección; las pacientes del grupo quirúrgico tenían enfermedad más avanzada, tumores de mayor tamaño y con histología más desfavorable; el estudio ganglionar en el grupo imagen se realizó con TC o RM y no con PET-TC; y además, es un estudio antiguo (2003) en el que el 45% de las pacientes recibió RT sin QT, tratamiento estándar entonces. (196) Más tarde, el ensayo clínico Uterus-11 randomizaba a 240 pacientes a estadificación clínica (TC y/o RM) o quirúrgica (linfadenectomía pélvica y aórtica laparoscópica transperitoneal hasta VRI). No se observaron diferencias en la SLP, pero la cirugía se asoció a mayor supervivencia específica por cáncer y mayor SLP en estadio FIGO IIB. La mayor crítica es que la evaluación por imagen no fue con PET-TC, y además no incluye tumores en estadio IB2 (FIGO 2009). (194) Para superar estas limitaciones se diseñaron los estudios LiLACS y PALDISC que comparaban linfadenectomía aórtica vía MIS y PET-TC, pero terminaron prematuramente por falta de reclutamiento. (210, 211) Actualmente hay dos ensayos clínicos randomizados en fase de reclutamiento: PAROLA, que comparará la SLP en una muestra estimada de 510 pacientes con LACC estadio IIIC1"r" (PET-TC) según estadificación ganglionar mediante linfadenectomía aórtica o RT-QT estándar (212); y CQGOG0103, que comparará la SLP en 452 pacientes con LACC estadio IIIC"r" con ganglios *bulky* (> 15 mm) según estadificación quirúrgica (linfadenectomía pélvica y aórtica) o clínica (TC, RMN o PET-TC). (213)

Discusión

**Tabla XXXVII.** Revisión de estudios publicados sobre el efecto oncológico de la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC.

Estudio (año)	Diseño	Grupo cirugía	Grupo imagen	Resultados de supervivencia	SG	
					Cirugía	Imagen
Lai (2003) (196)	Prospectivo randomizado	32	29	Peor SG y SLP cirugía. Imagen: TC o RM.		
Gold (2008) (197)	Retrospectivo	555	130	Mejor SG y SLP en cirugía en estadios III/IV. No diferencias en SG y SLP en estadio II.	54.3%	40%
LILACS (2014) (210)	Prospectivo randomizado			Terminado por falta de reclutamiento.		
Vandeperre (2015) (214)	Retrospectivo	204	132	Mejor SG en cirugía. Si N+Ao, no diferencias en SG ni SLP. Si N-Ao, mejor SG en cirugía, no diferencias SLP.	58%	49%
Pomel (2017) (195)	Retrospectivo	89	98	Peor SG y SLP en cirugía. Imagen: PET-TC.	63.8%	85.1%
Dabi (2018) (198)	Retrospectivo	377	270	Mejor SG y SLP en cirugía. Imagen: TC, PET-TC.		
PALDISC (2018) (211)	Prospectivo randomizado			Terminado por falta de reclutamiento.		
González-Benitez (2019) (215)	Retrospectivo	43	31	No diferencias en SG y SLP.		
Yang (2019) (216)	Retrospectivo	35	70	No diferencias en SG y SLP.	70.2%	70.5%
Marnitz (2020) (194)	Prospectivo randomizado	121	119	-No diferencias en SLP. -Mejor SLP en cirugía en estadio IIB. -Mejor SEC en cirugía.	68%	58%
Delara (2020) (217)	Metaanálisis	754	358	No diferencias en SG y SLP.		
Carré (2021) (218)	Retrospectivo	35	99	No diferencias en SG y SLP.	67.7%	63.3%
Nasioudis (2022) (219)	Retrospectivo	333	3207	No diferencias en SG y SLP.	62.9%	63%
PAROLA (212)	Prospectivo randomizado			Reclutando.		
CQGOG0103 (213)	Prospectivo randomizado			Reclutando.		
Actual (2020) (220)	Retrospectivo	64	288	No diferencias en SG y SLP.	72%	70%

\* SG: supervivencia global. SLP supervivencia libre de progresión. TC: tomografía computerizada. RM: resonancia magnética. N+Ao: ganglios positivos aórticos. N-Ao: ganglios negativos aórticos. SEC: supervivencia específica por cáncer.

En los estudios retrospectivos, los resultados son heterogéneos (**tabla XXXVII**). La mayoría no observan diferencias en supervivencia según el método de estadificación ganglionar (215-218), incluyendo un reciente metaanálisis en 1112 pacientes, en el que, no obstante, la mayor parte pertenecen a series retrospectivas, hay falta de datos relevantes y una importante heterogeneidad entre los estudios, sobre todo en cuanto a tratamientos realizados. (217) Nuestros resultados concuerdan con estos estudios, con SG comparable o en rango alto respecto a las reportadas (**tabla XXXVII**). Otros autores observan un beneficio de la linfadenectomía aórtica laparoscópica en la supervivencia en general (198), en estadios III/IV FIGO 2009 (197), sólo si los ganglios aórticos son negativos (214), o sólo si se realiza exéresis de 5 o más ganglios en pacientes con ganglios aórticos afectos (203). En contra, Pomel reportó peor SG y SLP para la estadificación quirúrgica respecto al PET-TC, atribuyéndolo al retraso del tratamiento oncológico y a un posible efecto inmunosupresor y proinflamatorio de la cirugía, sobre todo al realizar linfadenectomía sin exéresis del tumor primario. (195) En resumen, la evidencia disponible no permite sacar conclusiones y no hay un estudio con suficiente calidad metodológica que refleje la práctica actual.

Por otro lado, las **recidivas** en ambos grupos fueron del 28%, porcentaje similar o inferior a los publicados en la literatura en pacientes con LACC, entre el 26 y 45% o llegando al 69-80% en caso de ganglios aórticos metastásicos. (194, 214, 212, 222) No obstante y a diferencia de otros estudios comparativos tanto prospectivos como retrospectivos (194, 216, 218), el patrón de recidivas difirió según los grupos. Las pacientes estadificadas por imagen presentaron el doble de **recidivas locales** que las intervenidas (16% y 8.2%), porcentajes bajos en comparación a otros reportados en LACC, del 20-30%. (198, 214). Una posible explicación es que el grupo imagen presentaba factores de peor pronóstico como una mayor edad, peor ECOG, y mayor afectación ganglionar pélvica y aórtica por RM y aórtica por PET-TC, si bien los grupos no eran diferentes en cuanto a estadio tumoral, tipo o grado histológico o ILV. Además, más pacientes en el grupo imagen recibieron 3D-RT en detrimento de IMRT, y BT tipo LDR en lugar de PDR o HDR, en comparación al grupo quirúrgico. Como en otros estudios comparativos (194, 216), no hubo diferencias en las **recidivas a distancia**, siendo inferiores a las reportadas (12-15% en nuestro estudio y 11-26% en otros). (198, 214, 216)

Mención aparte requieren las **recurrencias ganglionares**, que han sido escasamente reportadas, siendo el más importante el subanálisis del estudio EMBRACE que incluye 1338 pacientes con LACC y tratamientos actuales. En este estudio, el término de fallo

ganglionar incluye tanto recurrencias como persistencias. (223) La evaluación de las recurrencias ganglionares es un marcador del efecto del tratamiento oncológico, pero se debe tener en cuenta el estado ganglionar al diagnóstico ya que las pacientes con ganglios positivos tienen mayor riesgo de fallo ganglionar (16% *versus* 7% si ganglios negativos), y este efecto es mayor para ganglios aórticos (11% *versus* 4%) (223). En nuestro estudio, la afectación ganglionar al diagnóstico era del 42% por RM y 55% por PET-TC, similar al 52% del estudio EMBRACE, siendo la mayoría a nivel pélvico. (223) Sin embargo, nuestros grupos no eran homogéneos con más ganglios aórticos y pélvicos afectados en el grupo imagen por RM y aórticos por PET-TC, lo que puede haber influenciado los resultados. Las recurrencias ganglionares fueron del 9.6%, comparable al 11% del estudio EMBRACE, y fueron similares a nivel ganglionar pélvico o aórtico, a diferencia de EMBRACE que presentaba más recurrencias aórticas (el 68%). Por otra parte, las pacientes con estadificación quirúrgica presentaron más recurrencias regionales a expensas de las ganglionares pélvicas (6.5% *versus* 1%), porcentajes similares o más bajos que otros reportados. (198, 214) Más adelante se desarrollará el estudio de recurrencias ganglionares pélvicas con la información de la cirugía de *debulking* a este nivel. Ya que no hubo diferencias en las recurrencias aórticas entre los grupos, podemos hipotetizar que la linfadenectomía aórtica podría haber contribuido a igualar las recurrencias ganglionares aórticas en nuestro estudio a la estadificación por imagen (4.6% *versus* 3.8%). Para concluir, las diferencias observadas en el patrón de recidivas según el tipo de estadificación ganglionar no tuvieron impacto en la supervivencia.

Nuestro estudio confirma la enfermedad ganglionar aórtica como factor de mal pronóstico, acorde a la literatura. (172, 194, 195, 216) En cuanto al tamaño, escogimos 5 mm como punto de corte porque se considera el límite de detección del PET-TC, pero, a diferencia de otros estudios, no se asoció tamaño de la metástasis ganglionar y pronóstico. (164, 172) En el estudio de Gouy las 16 pacientes con ganglios afectados mayores a 5 mm presentaban gran carga de enfermedad ganglionar, mientras que en nuestro estudio no disponemos de este dato. (164) Sí se ha identificado un grupo con peor pronóstico formado por pacientes con más de tres ganglios afectados a nivel supramesentérico, correspondiéndose probablemente a pacientes con mayor carga de enfermedad. En este sentido, la relación entre número de ganglios metastásicos y el mal pronóstico es acorde a la descrita en otros estudios. (131, 132, 164, 172) Respecto a la extensión extracapsular de la enfermedad ganglionar en CCU, se ha relacionado a nivel de ganglios pélvicos con mal pronóstico. (133) En nuestro estudio no se detectaron



diferencias en la supervivencia; no obstante, el número de pacientes con enfermedad extracapsular era limitado (27 casos).

Para la interpretación de los resultados expuestos se deben considerar una serie de limitaciones, como los sesgos inherentes al diseño retrospectivo, o al carácter multicéntrico sin un protocolo de actuación unificado o específico del estudio, ni centralización de las pruebas diagnósticas. De hecho, los grupos no son del todo comparables, con una mayor edad, peor estado basal (ECOG 1), y sospecha de enfermedad ganglionar aórtica en el grupo imagen respecto al quirúrgico, factores que podrían acarrear un peor pronóstico. No obstante, no hubo diferencias relevantes entre los grupos en cuanto al esquema de tratamiento. Además, el PET-TC, *gold standard* en la actualidad en cuanto a detección de enfermedad ganglionar en LACC, se realizó sólo en el 28.7% de las pacientes, al incorporarse a la práctica clínica en el año 2009. Por otra parte, el largo periodo de tiempo del estudio (16 años) puede reflejar por una parte la curva de aprendizaje de la técnica quirúrgica, la mejora en la calidad e interpretación de las pruebas de imagen (especialmente el PET-TC), o la mejora en las técnicas de RT (de hecho, el 69.8% de las pacientes recibieron 3D-RT, mientras que el estándar en la actualidad es la IMRT, con menor morbilidad asociada). En el estudio de los factores pronósticos, los resultados pueden estar influidos por la presencia de un número no desdeñable de valores desconocidos en las variables estudiadas, debido a la naturaleza multicéntrica y retrospectiva del estudio. Por último, el tiempo de seguimiento fue mayor en el grupo imagen respecto al quirúrgico (4.8 *versus* 3.7 años).

Entre las fortalezas del estudio destaca el gran tamaño muestral con 118 casos con enfermedad ganglionar aórtica histológica, así como el tiempo de seguimiento de las pacientes, y que se trata de una serie larga que refleja la curva de aprendizaje y la práctica clínica de todo un país. Los hospitales participantes son centros nacionales de tercer nivel con amplia trayectoria en el tratamiento de las pacientes con cáncer ginecológico.

En conclusión, en nuestro estudio, la estadificación ganglionar mediante linfadenectomía aórtica retroperitoneal laparoscópica no supuso un cambio en la SG o SLP respecto a la estadificación por imagen (RM y/o PET-TC) en pacientes con LACC. Las pacientes con enfermedad ganglionar aórtica de cualquier tamaño, detectada por imagen o histología, o con afectación de tres o más ganglios supramesentéricos, presentaron un peor pronóstico oncológico. Por último, las pacientes estadificadas por imagen tuvieron más riesgo de recidiva local, y las estadificadas mediante cirugía de

## *Discusión*

recidiva regional y ganglionar pélvica, sin impacto en la supervivencia. Por tanto, a día de hoy y a falta de los resultados de los ensayos clínicos en marcha (212, 213), el impacto oncológico de la cirugía de estadificación ganglionar en las pacientes con LACC sigue siendo desconocido, puesto que no hay ningún estudio prospectivo randomizado que refleje la práctica clínica actual, tanto a nivel diagnóstico con el estudio ganglionar mediante PET-TC como a nivel terapéutico con las técnicas de RT-BT y pautas de QT actuales.

## 5.2. Objetivos secundarios

### 5.2.1 Concordancia entre imagen y cirugía para detección de enfermedad ganglionar y modificación del plan terapéutico

Una de las principales ventajas de la estadificación ganglionar quirúrgica es que permite evitar los falsos positivos y negativos de las pruebas de imagen, que conducen al infra o sobret ratamiento de la enfermedad ganglionar. En nuestro estudio, se evaluó la concordancia entre cirugía e imagen en 114 pacientes con enfermedad ganglionar aórtica y 76 pélvica confirmada por histología. Presentaban afectación aórtica el 18% de las pacientes, el 18.3% si tenían ganglios pélvicos positivos y el 6.5% si eran negativos. El estudio histológico ganglionar produjo un cambio de tratamiento en el 34% de las pacientes con respecto a la RMN (FP 24.7% y FN 10.2%) y al PET-TC (FP 25.4% y FN 9.3%), bien por sobre o infratratamiento. En las pacientes con ganglios pélvicos y aórticos patológicos por imagen, la cirugía produjo un 15.2% de cambios de tratamiento (FP aórticos 8.5% y 6.7% pélvicos). Por último, en las pacientes con ganglios pélvicos afectados y aórticos negativos por imagen, la cirugía produjo un 67.7% de cambios de tratamiento (FN aórticos 17.7% y FP pélvicos 50%).

La incidencia de afectación ganglionar aórtica en las pacientes con LACC y estadificación quirúrgica es variable en la literatura (9-48%), aunque más frecuentemente se encuentra en torno al 15-20% (**tabla XXXVIII**). Estos porcentajes pueden variar según el número de ganglios obtenidos en la linfadenectomía (13 de mediana en nuestro caso), el límite superior de la disección (AMI o VRI), o el método de análisis histológico con o sin ultraestadificación. Así, nuestro 18% de ganglios aórticos positivos es similar al 15.3% descrito por Leblanc en su estudio prospectivo en 195 pacientes en las que se comparó la estadificación ganglionar mediante RM y PET-TC y la cirugía laparoscópica con exéresis de 22 ganglios aórticos de mediana (224), y al 24% del estudio prospectivo randomizado Uterus-11 en 234 pacientes, 121 intervenidas con 19 ganglios aórticos extraídos de mediana. (194) La afectación de ganglios aórticos también varía según si los ganglios pélvicos son positivos (18.3%) o negativos (6.5%), datos similares a los de Mezquita (225), si bien apenas hay literatura para hacer comparaciones ya que no se realiza linfadenectomía pélvica de rutina o no se reporta este dato como en los estudios Uterus-11 o el del grupo FRANCOGYN. (163, 222)

Discusión

**Tabla XXXVIII.** Revisión de estudios publicados sobre concordancia de afectación ganglionar entre cirugía y pruebas de imagen en LACC.

Estudio (año)	Diseño	N	Prueba de imagen	Ganglios aórticos +	FN aórticos	FP aórticos	Cambio tratamiento
Sonoda (2003) (226)	Retrospectivo	111	TC o RM	27.1%	9.9%		
Marnitz (2005) (203)	Retrospectivo	84	No especificada	39%	43%		
Leblanc (2007) (172)	Retrospectivo	184	TC o RM	24.3%	24%	75%	58%
Moore (2008) (175)	Retrospectivo	93	TC	36.5%	48.9%	8.1%	
Gil-Moreno (2011) (227)	Retrospectivo	87	RM	15%	11.5%	38%	
Uzan (2011) (228)	Retrospectivo	98	RM y PET-TC	8.1%	8.4%		
Benito (2012) (229)	Retrospectivo	30	TC	26.7%	26.7% (Pe/Ao)		
Fastrez (2013) (230)	Retrospectivo	37	PET-TC	13.5%	11.4%		
Gouy (2013) (231)	Prospectivo	237	PET-TC	12%	12%		
Pérez-Medina (2013) (232)	Retrospectivo	52	PET-TC	34.6%	12.5%	11.1%	
Chantalat (2015) (233)	Retrospectivo	115	1. RM 2. PET-TC		1. 67.4% 2. 22.7%		
Vandeperre (2015) (214)	Retrospectivo	204	TC, PET, PET-TC	11%	8%		
Leblanc (2016) (224)	Prospectivo	195	RM y PET-TC	15.3%	15.3%		
Shim (2017) (234)	Retrospectivo	245	PET-TC	14%	7.2%		
Tsunoda (2017) (163)	Prospectivo randomizado	234	RM	24% Pe 51%	24%		
Dabi (2018) (198)	Retrospectivo	647	TC o PET-TC	12.5%	12.5%		
Vázquez-Vicente (2018) (221)	Retrospectivo	59	TC o RM	13.5%	3.4%	8.5%	
González-Benítez (2019) (215)	Retrospectivo	74	TC, RM o PET-TC	48.8%	40%	12.5%	
Mezquita (2019) (225)	Retrospectivo	67	TC o RM	18% Pe/Ao	6%	40%	13.4%
De Cuyper (2020) (235)	Retrospectivo	168	PET-TC	20.2%	17.2%	52.9%	21%
Martínez (2020) (236)	Retrospectivo	125	PET-TC	13.6%	13.6%		
Carré (2021) (218)	Retrospectivo	134	PET-TC	26.3%	11.4%		
Gouy (2021) (237)	Retrospectivo	240	PET-TC	9%	9%		
Thelissen (2022) (238)	Metaanálisis	1530	1. PET-TC 2. RM y TC		1. 12%. 2. 11%		
Actual (2020) (220)	Retrospectivo	922	RM y/o PET-TC	18%	PET-TC: 9.3% RM: 10.2% (Pe/Ao)	PET-TC 25.4% RM 24.7% (Pe/Ao)	34%

\*N: número de pacientes. FN: falsos negativos. FP: falsos positivos. TC: tomografía computerizada. RM: resonancia magnética. PET-TC: tomografía por emisión de positrones. Pe/Ao: ganglios pélvicos y/o aórticos.

Entre los estudios que han evaluado la concordancia entre cirugía e imagen para estadificación ganglionar en LACC (**tabla XXXVIII**) podemos diferenciar aquellos que emplean RM o TC, pruebas basadas en el tamaño y morfología ganglionar, con más FN por metástasis infracentimétricas y FP por adenomegalias secundarias a inflamación o necrosis, de aquellos que emplean el PET-TC, con mejores resultados que las anteriores pero la limitación de no detectar enfermedad de bajo volumen (umbral de detección de 5 mm). La mayoría de los estudios son retrospectivos. El único prospectivo randomizado es el Uterus-11, con un 24% de FN en ganglios aórticos, si bien realiza la evaluación mediante RM, por lo que sus resultados tienen una utilidad limitada en el contexto clínico actual con la utilización generalizada del PET-TC. (163) Nuestros resultados con un 10% de FN para enfermedad ganglionar aórtica y/o pélvica son comparables a los de otros autores con porcentajes del 12-15%, todos evaluados mediante RM y/o PET-TC (159, 230, 237). También son comparables a los del reciente metaanálisis de Thelissen que incluye 1530 pacientes y describe FN del 12% para PET-TC y 11% para RM y TC. (238) Se debe tener en cuenta que el 10% de FN incluye afectación ganglionar pélvica y/o aórtica, por lo que no se puede saber qué porcentaje exacto corresponde a cada localización, si bien es cierto que los FN a nivel pélvico son más infrecuentes. Llama la atención los resultados similares para RM y PET-TC tanto en este metaanálisis como en nuestro estudio, lo que podría reflejar la inclusión de los casos correspondientes a la curva de aprendizaje del PET-TC desde su incorporación al arsenal diagnóstico del LACC. Por último, en las pacientes con ganglios aórticos confirmados por histología, el 68.4% eran mayores a 5 mm, así como el 70.4% de los ganglios pélvicos. Por tanto, los FN en las pruebas de imagen no se deben exclusivamente a enfermedad de bajo volumen, como refieren otros autores (224, 236), sino también a enfermedad macroscópica (235), si bien es cierto que en nuestro estudio se incluye la evaluación por RM cuyo límite de detección es 1 cm.

Mención aparte requiere la probabilidad de enfermedad ganglionar aórtica en función de la pélvica (**tabla XXXIX**). En 2011, dos estudios reportaron más casos de enfermedad aórtica no detectada por PET-TC (FN) si los ganglios pélvicos eran patológicos en comparación a si eran negativos (20-22% *versus* 10-12%), lo que se explica por la mayor probabilidad de enfermedad aórtica de pequeño volumen en estos casos. (159, 239) Estudios recientes han confirmado estos hallazgos con FN aórticos del 8-41% si ganglios pélvicos positivos y 3-18% si negativos en PET-TC. (**tabla XXXIX**) Nuestros resultados con FN del 17.7% si los ganglios pélvicos son patológicos concuerdan con los previos e implican que dos de cada 10 pacientes estarán infratratadas. Por ello, la guía europea indica administrar EFRT profiláctica ante la presencia de un ganglio iliaco

## *Discusión*

común o tres pélvicos patológicos por imagen, basándose en el mayor porcentaje de fallos ganglionares tras RT en pacientes con ganglios pélvicos positivos (16% *versus* 7% si negativos). (85, 223) Pero la selección exacta de pacientes que se benefician de la EFRT profiláctica está en estudio actualmente. Se han desarrollado modelos predictivos, aún no validados de forma prospectiva, que tienen en cuenta otros factores que aumentan el riesgo de enfermedad ganglionar aórtica de pequeño volumen como son la metástasis pélvica bilateral, el marcador SCC elevado o el estadio FIGO IIIB. (240)

**Tabla XXXIX.** Revisión de estudios publicados sobre concordancia de afectación ganglionar aórtica entre cirugía y pruebas de imagen en LACC en función de la afectación de ganglios pélvicos.

Estudio (año)	Diseño	N	Prueba de imagen	Ganglios aórticos +	FN aórticos si Pe-Ao-	FN aórticos si Pe+Ao-
Leblanc (2011) (239)	Retrospectivo	125	PET-TC	16.8%	10%	20%
Ramírez (2011) (159)	Prospectivo	65	PET-TC	23%	12%	22%
Uzan (2011) (228)	Retrospectivo	98	PET-TC	8.1%	2.6%	24%
Gouy (2013) (164)	Prospectivo	237	PET-TC		18%	41%
Vandepierre (2015) (214)	Retrospectivo	204	PET-TC	11%	3%	8%
Shim (2017) (234)	Retrospectivo	245	PET-TC	14%		10.5%
Vazquez-Vicente (2018) (221)	Retrospectivo	59	RM	13.5%	5%	32%
De Cuypere (2020) (235)	Retrospectivo	168	PET-TC	20.2%		22.4%
Martínez (2020) (236)	Retrospectivo	125	PET-TC	13.6%	5%	27.7%
Gouy (2021) (237)	Retrospectivo	240	PET-TC	9%	4%	18% Unilateral 16% Bilateral 21%
Thelissen (2022) (238)	Metaanálisis	1530	PET-TC			21%
Actual (2020) (220)	Retrospectivo	922	RM y/o PET-TC	18%		17.7%

\*N: número de pacientes. FN: falsos negativos. Pe-Ao-: ganglios pélvicos y aórticos negativos. +Ao-: ganglios pélvicos positivos y aórticos negativos. RM: resonancia magnética. PET-TC: tomografía por emisión de positrones. TC: tomografía computerizada. Pe+: ganglios pélvicos positivos.

La evaluación de los falsos positivos a nivel ganglionar aórtico es más escasa en la literatura, y heterogénea ya que los estudios incluyen diferentes pruebas de imagen, con porcentajes reportados muy variables entre el 8 y el 75% (**tabla XXXVIII**). En nuestro estudio en pacientes con LACC hay un 25% de FP tanto en PET-TC como en RMN, aunque este porcentaje incluye la evaluación de ganglios pélvicos y aórticos, por lo que no sabemos qué porcentaje se debe a cada localización. No obstante, en pacientes con ganglios pélvicos y aórticos patológicos por imagen el porcentaje de FP desciende al 8.5% aórtico y 6.7% pélvico, siendo las pruebas de imagen más fiables en estos casos y pudiendo evitar la cirugía de estadificación. Por último, en caso de ganglios pélvicos patológicos y aórticos negativos los FP pélvicos son del 50%, es decir, una de cada dos pacientes recibiría *boost* ganglionar pélvico de RT sin precisarlo, aunque probablemente este porcentaje sea menor al realizar el estudio sólo con PET-TC ya que en la RMN a nivel pélvico puede haber ganglios inflamatorios por el ambiente tumoral, fenómeno menos frecuente a nivel aórtico.

En cuanto a las pruebas de imagen empleadas, en nuestro estudio vemos que la combinación de RM y PET-TC para la evaluación ganglionar no aporta beneficio respecto al uso individual de cada una. Tanto RM como PET-TC tienen una sensibilidad y VPP bajo para ganglios aórticos, con especificidad mayor, superior al 90%, y VPN intermedio (74-84%). Para el estudio de ganglios pélvicos y/o aórticos aumenta la sensibilidad, aunque sigue siendo baja, y también bajo VPP (40-50%, posiblemente por los FP a nivel pélvico), disminuye la especificidad y presentan un VPN intermedio del 80-82.8%. Estos valores son comparables a los de otros estudios de RM y PET-TC. (147, 149, 157)

Nuestros resultados se deben interpretar teniendo en cuenta algunas consideraciones. Primero, no se realizó linfadenectomía pélvica sistemática si no citorreducción dirigida de ganglios patológicos por imagen o sospechosos durante la cirugía, con 8.5 ganglios extraídos de mediana, lo que puede afectar a los resultados de concordancia entre cirugía y pruebas de imagen. Segundo, debido al largo periodo de tiempo del estudio no se realizó PET-TC en todas las pacientes, prueba de elección en la actualidad para la evaluación ganglionar en LACC, si bien, dado el amplio tamaño muestral del estudio, se realizó en 265. Tercero, se trata de un estudio retrospectivo y multicéntrico con los sesgos inherentes al diseño y sin un protocolo específico y unificado para los hospitales participantes. Por otro lado, como fortalezas destacan el elevado número de pacientes y que se dispone de información histológica de ganglios pélvicos además de aórticos.



En conclusión, la cirugía de estadificación ganglionar permite evitar falsos positivos y negativos de RMN y PET-TC produciendo un cambio de tratamiento en el 34% de las pacientes con LACC. El beneficio es máximo en aquellas pacientes con ganglios pélvicos positivos y aórticos negativos por imagen con un 67.6% de cambios de tratamiento. Estos porcentajes podrían ser menores al realizar el estudio únicamente con PET-TC, *gold standard* en la actualidad. Por otro lado, el beneficio es mínimo en aquellas pacientes con ganglios pélvicos y aórticos positivos por imagen en las que tienen más acierto diagnóstico. Con la evidencia disponible y a falta de los estudios prospectivos randomizados que se encuentran actualmente en proceso de reclutamiento (212, 213), se debe considerar la cirugía de estadificación ganglionar en aquellas pacientes con ganglios pélvicos patológicos y aórticos negativos en PET-TC, por la mayor probabilidad en este subgrupo de pacientes de falsos negativos a nivel aórtico.

## 5.2.2 Prevalencia de enfermedad ganglionar supramesentérica – infrarrenal y límite alto de la linfadenectomía aórtica

A pesar de que un porcentaje de pacientes presentan enfermedad ganglionar por encima de la AMI y debajo de la VRI, las principales guías clínicas aceptan como límite alto de disección la primera. (4, 85, 86) Las razones a favor son la baja probabilidad de afectación supramesentérica, la mayor dificultad quirúrgica con aumento del tiempo operatorio y la morbilidad asociada. A pesar de ello, hay muy pocos estudios que evalúen de forma específica el límite alto de la linfadenectomía aórtica y la incidencia de afectación ganglionar supramesentérica. En nuestro estudio en 616 pacientes con linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica observamos afectación ganglionar aórtica en 114 (18.5%), el 9.6% con enfermedad exclusiva supramesentérica y el 54.4% supra e inframesentérica. En las 169 pacientes en las que se asoció *debulking* de ganglios pélvicos, de las 11 (6.5%) que presentaban ganglios aórticos positivos y pélvicos negativos, el 1.8% eran exclusivos supramesentéricos, y de las 31 (18.3%) con ganglios pélvicos y aórticos positivos, también el 1.8% eran exclusivos supramesentéricos. Las complicaciones asociadas a la disección del espacio infrarrenal fueron inferiores al 1% tanto a nivel intra como postoperatorio, la mediana de tiempo quirúrgico fue de 150 min y la estancia hospitalaria de dos días.

En la siguiente tabla (**tabla XL**) se resumen los artículos publicados hasta la fecha acerca del límite alto de disección de la linfadenectomía aórtica. El único estudio prospectivo fue el de Leblanc (224), que en 196 pacientes describe un 3.3% de metástasis ganglionares supramesentéricas aisladas, porcentaje llamativamente bajo y discordante con el resto de estudios que muestran porcentajes de entre el 7 y el 31%. (190, 241) Pocos estudios reportan la morbilidad asociada. Petitnicolas comparó la linfaadenectomía aórtica inframesentérica en 56 pacientes a la infrarrenal en 63, y no hallaba diferencias en sangrado intraoperatorio, estancia hospitalaria, morbilidad perioperatoria o supervivencia a un año de seguimiento, pero abogaba por la disección inframesentérica dada su menor dificultad técnica y un menor tiempo operatorio. Sin embargo, no describe el porcentaje de enfermedad ganglionar observada en el análisis histológico ni su localización. (191) El mismo año, Azais realiza la misma comparación en el mismo número de pacientes, pero únicamente reporta el porcentaje de afectación ganglionar aórtica, comparable entre los grupos (17.9% si AMI y 15.9% si VRI), sin datos sobre afectación supramesentérica, morbilidad o tiempo quirúrgico. (242) Por último, la

serie de Leblanc presenta un 1% de complicaciones intraoperatorias, todas vasculares, y un 8% de complicaciones postoperatorias, a expensas principalmente de linfocitos. (224)

**Tabla XL.** Revisión de estudios publicados acerca del límite alto de la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC.

Estudio (año)	Descripción del estudio	N	Tipo de estadificación	Enfermedad ganglionar aórtica	Ganglios supramesentéricos aislados +
Guy (1998) (189)	Retrospectivo	421	Laparotomía	32 (8%)	8/32 (25%)
Marnitz (2005) (203)	Retrospectivo	111	MIS	32/82 (39%)	2/32 (6.3%)
Ouldamer (2012) (243)	Revisión sistemática	733	Laparotomía, MIS	62 (8.4%)	10 (16.1%)
Gil-Moreno (2012) (190)	Retrospectivo	98	MIS	16 (16.3%)	5 (31.2%)
Frumovitz (2012) (241)	Retrospectivo	246	PET-TC	42 (17%)	3 (7.1%)
Leblanc (2016) (224)	Prospectivo	196	MIS	30 (15.3%)	1 (3.3%)
Azais (2017) (242)	Retrospectivo	AMI= 56 VRI= 63	MIS	AMI 17.9% VRI 15.9%	
Actual (2020) (244)	Retrospectivo	616	MIS	114 (18.5%)	11 (9.6%)

\*N: número de pacientes. MIS: cirugía mínimamente invasiva. PET-TC: tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computerizada. AMI: arteria mesentérica inferior. VRI: vena renal izquierda.

Aunque la morbilidad en nuestro estudio es limitada, se deben hacer esfuerzos para reducir al máximo las complicaciones asociadas a la disección del espacio infrarrenal, primero teniendo en cuenta la gran variabilidad anatómica vascular a dicho nivel, que en muchos casos se puede evaluar en pruebas de imagen preoperatorias, y segundo remitiendo a las pacientes a centros de referencia con cirujanos experimentados en la técnica y la cirugía mínimamente invasiva.

La nuestra es la mayor serie en evaluar el límite alto de la linfadenectomía aórtica en pacientes con LACC, aunque presenta limitaciones por su carácter retrospectivo y multicéntrico, y porque carece de grupo control de disección hasta la AMI.

## *Discusión*

En conclusión, la extensión de la linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica de estadificación ganglionar en LACC hasta la vena renal izquierda permite diagnosticar hasta un 10% de metástasis ganglionares supramesentéricas aisladas en pacientes con ganglios aórticos patológicos, y un 2% incluso en presencia de ganglios pélvicos negativos, con una aceptable morbilidad. Permite, por tanto, evitar falsos negativos en la cirugía de estadificación y el infratratamiento consecuente con EFRT.

### 5.2.3 Impacto oncológico del *debulking* ganglionar pélvico durante la cirugía de estadificación ganglionar en LACC

La afectación de ganglios pélvicos en LACC está en torno al 50% (183). Por ello, la RT pélvica forma parte del tratamiento primario. El efecto en la supervivencia de la citorreducción de ganglios pélvicos patológicos previo a la RT depende de varios factores. Primero, podría permitir mejorar la sensibilidad a la RT de los ganglios de mayor tamaño mejorando el control local de la enfermedad y secundariamente el control a distancia. Segundo, permite seleccionar a las pacientes que verdaderamente requieren un *boost* de RT pélvica evitando toxicidad innecesaria. Por último, permite evitar los FN en pruebas de imagen que conllevan el infratratamiento de uno de los factores pronósticos más importantes en el CCU. No obstante, el impacto oncológico de la citorreducción de ganglios pélvicos en LACC ha sido escasamente estudiado.

En nuestro estudio, la cirugía permitió confirmar la enfermedad ganglionar pélvica en el 43.3% de las pacientes con sospecha de afectación por imagen y descartarla en el 56.7% restante sin aumentar la morbilidad de la cirugía de estadificación aórtica ni la toxicidad del tratamiento oncológico. Las pacientes sometidas a estas cirugías presentaron con menor probabilidad progresión de la enfermedad que el resto de grupos. Se observaron más recurrencias a nivel ganglionar pélvico en las pacientes con enfermedad confirmada histológicamente a este nivel, si bien fueron significativamente más tardías en comparación a las pacientes con estadificación por imagen (12-14 meses *versus* 5.5). La SG y SLP de las pacientes a las que se realizó *debulking* ganglionar pélvico durante la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal no fue diferente de aquellas a las que se realizó únicamente linfadenectomía aórtica o estadificación por imagen, y la SG y SLP de las pacientes con enfermedad ganglionar pélvica confirmada histológicamente fue comparable a la de aquellas con ganglios negativos.

La radiorresistencia de los ganglios de mayor tamaño fue propuesta por autores como Wharton durante los años 50-70 (245), y desde entonces existe controversia respecto a la dosis necesaria para conseguir el control de la enfermedad ganglionar de diferente tamaño en CCU. Un reciente estudio retrospectivo evalúa el efecto de diferentes dosis de RT en el control de la enfermedad ganglionar en CCU según su tamaño. Todas las pacientes recibieron RT externa (3D o IMRT) con o sin EFRT, HDR-BT y QT. El *boost* ganglionar se realizó con IMRT, y la enfermedad ganglionar se evaluó mediante RM, TC o PET-TC. Para los ganglios < 1 cm (878 pacientes) el control de la enfermedad

## Discusión

ganglionar fue óptimo independientemente de la dosis de RT, para los ganglios entre 1 y 2 cm (374 pacientes) se consiguió un mejor control con dosis  $\geq 55$  Gy, y para los ganglios  $\geq 2$  cm (58 pacientes) el control fue subóptimo independientemente de la dosis utilizada: 63.2% con  $< 55$  Gy, 84.6% si 55-60 Gy y 76.9% si  $> 60$  Gy. Además, las pacientes con ganglios de  $\geq 2$  cm tenían peor SG y SLP que el resto. La toxicidad aguda hematológica fue mayor a mayor dosis de RT. Concluyen que las pacientes con CCU y ganglios de  $\geq 2$  cm presentan peor supervivencia y control subóptimo con RT. (246) La dosis se ve limitada por la toxicidad, y actualmente se emplean 60 Gy. (85) Por tanto, el *debulking* previo a la RT puede ser útil en estas pacientes para mejorar el control local de la enfermedad. De hecho, en nuestro estudio, el 5% de las pacientes con *debulking* ganglionar pélvico presentaron progresión de la enfermedad en comparación al 12.6% del grupo de sólo linfadenectomía aórtica y el 6.6% del grupo imagen. El porcentaje de progresión fue similar independientemente de si los ganglios eran positivos o negativos (2.8 y 2.2%), sugiriendo un efecto de la cirugía en el control local de la enfermedad.

En cuanto al impacto pronóstico de la cirugía, varios estudios antiguos mostraron beneficio en la supervivencia y reducción de las recurrencias locales al realizar el *debulking* de ganglios patológicos previamente a la RT en CCU. Este beneficio existía siempre y cuando los ganglios fueran resecables. (201, 202, 247) Cheung realiza *debulking* de ganglios pélvicos patológicos en CCU en estadios I-IVA previo al tratamiento con RT y también concluye que la cirugía reduce las recurrencias locales, similares en pacientes con ganglios positivos o negativos, pero sin efecto en las recurrencias extrapélvicas y la supervivencia, peores en las pacientes con ganglios positivos. (200) Posteriormente, Kupets publica unos cálculos en los que concluye que un estudio prospectivo randomizado no sería factible ya que se necesitaría un tamaño muestral muy elevado y el beneficio en la supervivencia sería pequeño. Sin embargo, apoya la cirugía previa a la RT en pacientes con ganglios pélvicos mayores a 2 cm. (199) Sus cálculos fueron criticados por Tammela, que apoyaba un ensayo clínico con menor número de pacientes y una mayor ventaja en la supervivencia. (248) En 2005, Marnitz describe un beneficio en la SG al hacer *debulking* laparoscópico transperitoneal de cinco o más ganglios pélvicos en pacientes con ganglios afectos, igualando la supervivencia a la de las pacientes con ganglios negativos, en una serie retrospectiva de 49 pacientes con LACC tratadas con RT-QT. Sin embargo, no describe el tamaño de los ganglios extraídos. (203) Un reciente estudio retrospectivo compara la linfadenectomía pélvica y aórtica sistemática a la aórtica aislada en la estadificación ganglionar en 314 pacientes con LACC y muestra un beneficio en la SLP para la cirugía combinada en pacientes con enfermedad ganglionar confirmada, sin diferencias en

supervivencia si los ganglios eran negativos. (222) En nuestro estudio, se redujeron las diferencias en la SG y SLP entre las pacientes con ganglios pélvicos positivos y negativos, sugiriendo un posible efecto terapéutico de la cirugía en aquellas pacientes con ganglios afectados. Por último, el único estudio prospectivo randomizado es el Uterus-11 que compara la estadificación ganglionar quirúrgica a la clínica, pero incluye la linfadenectomía pélvica y aórtica sistemática por lo que no evalúa el efecto específico de la citorreducción de ganglios pélvicos. No muestra diferencias en supervivencia, pero sí mejor supervivencia específica por cáncer en el grupo quirúrgico. (194)

En cuanto a las **recurrencias**, en nuestro estudio, a diferencia del resto (194, 200-202, 222), las pacientes intervenidas presentaron más recurrencias regionales. El mayor número de recidivas en ganglios pélvicos en pacientes con enfermedad a dicho nivel se puede explicar porque se trata de pacientes que ya tienen más riesgo tanto de recurrencia como de mortalidad. Por el contrario, el grupo imagen y el grupo linfadenectomía aórtica aislada incluirá alrededor del 40% de FP pélvicos, siendo en realidad pacientes con mejor pronóstico. Además, las recurrencias en este grupo fueron más tardías en comparación a las pacientes no operadas (14 meses *versus* 5), y no implicaron una peor SG o SLP, por lo que la cirugía pudo tener un papel en el retraso de la aparición de la enfermedad tras el tratamiento primario. La citorreducción de ganglios pélvicos no aumentó de forma significativa el riesgo de recurrencia ganglionar aórtica. Por último, el porcentaje de recurrencias fue 22.5% en el grupo con ganglios pélvicos positivos y 10.8% si ganglios negativos por histología, ligeramente superiores al 16% y 7% reportados en el estudio EMBRACE para pacientes con LACC, si bien en este estudio la estadificación ganglionar era mediante cirugía o imagen por lo que puede haber incluidos FP de las pruebas de imagen que influyen el resultado. (223)

De la revisión de la bibliografía podemos concluir que la selección de las pacientes es importante, obteniendo el mayor beneficio con la exéresis de ganglios mayores de 2 cm y que sean completamente resecables. En nuestro estudio, se extrajeron los ganglios con tamaño superior a 1 cm por imagen o con captación patológica en el PET-TC, y el tamaño mediano de los ganglios pélvicos afectados era de 13 mm, lo que puede haber influido en el estudio de supervivencia. También podemos concluir que hay datos a favor del efecto terapéutico de la citorreducción de ganglios pélvicos previa a la RT en LACC por el mejor control local de la enfermedad, pero no han sido demostrados en ningún ensayo clínico prospectivo y randomizado.

## Discusión

A falta de estudios prospectivos randomizados, esta constituye la mayor serie que evalúa el impacto pronóstico de la citorreducción de ganglios pélvicos durante la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC, con un tiempo de seguimiento de casi cuatro años. Para la interpretación de los resultados, no obstante, se deben tener en cuenta varias consideraciones. Primero, el diseño retrospectivo y multicéntrico (aunque aporta validez externa) sin un protocolo de actuación unificado ni revisión centralizada de imágenes o anatomía patológica, si bien la cirugía de *debulking* se realizó únicamente en dos centros participantes lo que reduce la heterogeneidad. Segundo, los grupos no son homogéneos ya que hay más pacientes con ECOG 1 y ADC en el grupo imagen respecto a ECOG 0 y carcinomas escamosos en los grupos quirúrgicos, y también había diferencias en cuanto a la afectación ganglionar por imagen (mayor sospecha de afectación en grupo imagen seguido del de linfadenectomía aórtica aislada y, por último, *debulking* ganglionar pélvico). Por último, el estudio ganglionar no se realizó con PET-TC en todas las pacientes ya que se incorporó en 2010 y, de hecho, se realizaron más PET-TC en el grupo imagen que en los grupos de estadificación quirúrgica. Estas diferencias pueden influir en el estudio de supervivencia.

En conclusión, la citorreducción de ganglios pélvicos sospechosos durante la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal de estadificación en LACC permite confirmar la enfermedad ganglionar pélvica en cerca del 50% de los casos de sospecha por imagen, permitiendo seleccionar a las pacientes que verdaderamente requieren boost de RT y reduciendo toxicidad asociada a tratamientos innecesarios. En nuestro estudio no queda demostrado el efecto terapéutico, aunque la cirugía podría contribuir a igualar la SG y SLP entre pacientes con ganglios pélvicos metastásicos y sanos, y a mejorar el control local de la enfermedad con menor número de progresiones tras el tratamiento. El impacto en la supervivencia se deberá confirmar en estudios prospectivos randomizados con una selección estricta de las pacientes.



## 5.2.4 Feasibility y morbilidad asociada a la cirugía de estadificación ganglionar

### 5.2.4.1. Complicaciones perioperatorias

Uno de los argumentos en contra de la estadificación ganglionar quirúrgica en pos de las pruebas de imagen en el LACC es la dificultad técnica de la cirugía y la morbilidad asociada, en especial las complicaciones graves, que requieran reintervención o que retrasen el inicio del tratamiento oncológico o aumenten la toxicidad del mismo. En nuestra muestra de 634 pacientes (465 con linfadenectomía aórtica extraperitoneal aislada y 169 con *debulking* ganglionar pélvico asociado) procedentes de diferentes hospitales, la exéresis ganglionar fue óptima en el 98.9% de las pacientes con 13 ganglios extraídos de mediana. En todos los casos la cirugía se realizó por MIS con un 2.5% de reconversiones a laparotomía y un 4.5% de transfusiones sanguíneas. El 3.5% de las pacientes presentaron complicaciones intraoperatorias, el 7.9% postoperatorias precoces - de las cuales requirieron reintervención el 1.2%, y el 4.9% tardías - de las cuales requirieron reintervención el 0.5%. Las complicaciones más frecuentes fueron las linfáticas (7.1%). Por último, no hubo muertes relacionadas con la cirugía y la estancia hospitalaria mediana fue de dos días.

Los excelentes resultados que reflejan la práctica clínica de un país muestran, en primer lugar, que se trata de una técnica factible, con un número de ganglios extraídos comparable a los reportados por otros autores, de entre 10 y 27 (**tabla XLI**). En cuanto a la morbilidad, el porcentaje de complicaciones intraoperatorias está en consonancia con los descritos en la literatura, de entre el 0 y el 6% (**tabla XLI**). En su mayoría, se tratan de lesiones vasculares seguidas por las ureterales, estructuras que se encuentran en el territorio de disección. Estas lesiones pueden ser minimizadas con una adecuada técnica quirúrgica y estandarizada, con la identificación de las estructuras a preservar al inicio de la cirugía y una disección cuidadosa, lo que puede verse facilitado por la visión en 3D de la cirugía telerrobótica y la vía de abordaje extraperitoneal que permite una mejor exposición sin el paquete intestinal, así como la centralización de estos casos en centros oncológicos de alto volumen. Debe prestarse especial atención a evitar las lesiones intestinales durante la técnica de marsupialización, con la apertura controlada del peritoneo.

Respecto a las complicaciones postoperatorias, la variabilidad en la forma de ser reportadas en la literatura dificulta las comparaciones. En muchos casos no se describe su severidad, o sólo se reportan aquellas que implican reingreso o reintervención, o se mezclan diferentes vías de abordaje (laparoscopia-laparotomía, retroperitoneal-transperitoneal...) o procedimientos (ganglios pélvicos-aórticos). No obstante, nuestros resultados del 12.8% (sumando precoces y tardías) están en consonancia con otros de entre el 3 y el 16% (**tabla XLI**), a excepción del alejado 60% descrito por Moore en cirugía laparotómica, principalmente a expensas de linfocelos y linfedemas. (175) En cualquier caso, las complicaciones más frecuentes asociadas a la linfadenectomía aórtica son, y también en nuestra serie, las linfáticas, principalmente linfocelos y en menor medida ascitis quillosa (2-15%, **tabla XLI**). Durante la cirugía, se debe realizar el máximo esfuerzo para minimizar su riesgo de aparición, respetando los canalículos linfáticos, utilizando dispositivos selladores de vasos o clips y realizando la apertura peritoneal conocida como marsupialización. Es de destacar que los linfedemas son muy raramente reportados en la literatura, probablemente infradiagnosticados o infrarreportados, a pesar de la afectación a la calidad de vida de las pacientes. Otras de las complicaciones más frecuentes y potencialmente evitables mediante la hemostasia exhaustiva y el cierre de orificios fasciales de 10 mm en adelante son los hematomas retroperitoneales y las hernias de trócar, respectivamente.

**Tabla XLI.** Revisión de estudios publicados acerca de la morbilidad asociada a la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC.

Pie de tabla: N: número de pacientes. IOP: intraoperatorias. POP: postoperatorias. LPS: laparoscopia. LPT: laparotomía. IQ: intervenidas. Extrap: extraperitoneal. Transp: transperitoneal. Ao: aorta. Pe: pelvis. Resultados expresados en mediana (rango) o mediana (IQR – rango intercuartílico).

Úrsula Acosta. Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado.

Estudio (año)	Diseño	N	Vía	Abordaje	Ganglios pélvicos	Nº ganglios extraídos	Complic. IOP	Complic. POP	Complic. Linfáticas
Querleu (2000) (170)	Retrospectivo	53	LPS	Extraperitoneal		20.7 (10-44)	2.4%	9.5%	3.8%
Sonoda (2003) (226)	Retrospectivo	111	LPS	Extraperitoneal		19	0%	13%	9.9%
Marnitz (2005) (203)	Retrospectivo	84	LPS	Transperitoneal	49 sampling o <i>debulking</i>	Aorta 14 (6-51) Pelvis 14 (6-35)	0%	15.5%	15.5%
Leblanc (2007) (172)	Retrospectivo	184	LPS	Extraperitoneal		20.8 (1-52)	2.2%	12.7%	10.8%
Tillmanns (2007) (249)	Retrospectivo	18	LPS	Extraperitoneal		10 (5-20)	0%	5.5%	5.5%
Moore (2008) (175)	Retrospectivo	93	LPT	Extraperitoneal				60%	50.8%
Querleu (2008) (204)	Prospectivo	8	LPS	Extraperitoneal	<i>Debulking</i>	1-6	0%	12.5%	
Tozzi (2009) (205)	Prospectivo	22	LPS	Transperitoneal	<i>Debulking</i>		0%	9%	4.5%
Gil-Moreno (2011) (227)	Retrospectivo	87	LPS	Extraperitoneal	19 linfaden.	15.5 (4-62)	0%	6.9%	3.4%
Leblanc (2011) (239)	Retrospectivo	125	LPS 117 LPT 18	Extraperitoneal 83 Transperitoneal 34		LPS extrap 20.2, LPS transp 10, LPT 11.3	1.6%	5.6%	4%
Ramírez (2011) (159)	Prospectivo	65	LPS	Extraperitoneal		11 (1-39)	1.5%	12%	12%
Uzan (2011) (2278)	Retrospectivo	98	LPS	Extraperitoneal		13 (4-39)	0%	15.3%	7.1%
Benito (2012) (229)	Retrospectivo	30	LPS	Extraperitoneal		14.5 (5-34)	0.7%	0%	
Fastrez (2013) (230)	Retrospectivo	37	LPS	Extraperitoneal		27.5 (1-54)	5.4%	16.2%	10.8%
Del Pino (2013) (140)	Retrospectivo	109	LPS	Extraperitoneal	45 <i>debulking</i>	10 (6-34)	0.9%	5.5%	1.8%
Gouy (2013) (164)	Prospectivo	237	LPS	Extraperitoneal			1.7%	10.5%	6.7%
Köhler (2015) (251)	Prospectivo randomizado	255 *121 IQ	LPS	Ambos	Linfadenect.	Pelvis 19 (1-70) Aorta 17 (3-74)	2.4%	7.3%	4.9%
Vandepierre (2015) (214)	Retrospectivo	204	LPS 189 LPT 15	Ambos		5 (0-24)	37.6%	0.5%	<1%
Leblanc (2016) (224)	Prospectivo	196	LPS	Extraperitoneal		22.3 (3-48)	1%	8.7%	5.1%
Dabi (2018) (198)	Retrospectivo	647 *377 IQ	LPS				4.8%	13.3%	
Vázquez-Vicente (2018) (221)	Retrospectivo	59	LPS	Ambos		16.5 (1-37)		6%	5.1%
González-Benitez (2019) (215)	Retrospectivo	74 *43 IQ	LPS	Ambos	9 <i>debulking</i> o linfadenect.	16.8	4.6%	4.6%	
Mezquita (2019) (225)	Retrospectivo	67	LPS	Transperitoneal	Linfadenect.		5.9%	10.4%	7.5%
De Cuyper (2020) (235)	Retrospectivo	168	LPS	Ambos		18.5 (1-46)	1.1%	13.1%	6%
Yang (2020) (216)	Retrospectivo	105 *35 IQ	LPS LPT	Ambos		18 (4-58)		8.6%	5.7%
Carré (2021) (218)	Retrospectivo	134 *35 IQ	LPS	Extraperitoneal			2.8%	2.9%	
Actual (2020) (220, 252, 253)	Retrospectivo	922 *634 IQ	LPS	Extraperitoneal	169 <i>debulking</i>	Ao 13 (IQR 9-17) Pe 8.5 (IQR 3-13)	3.5%	12.8%	7.1%

Estudio aparte requiere la **citorreducción de ganglios pélvicos**. Ya que la cirugía va dirigida a la exéresis de ganglios patológicos, su disección puede resultar más dificultosa al tratarse de ganglios grandes con infiltración tumoral, lo que podría acarrear mayor morbilidad perioperatoria, como más complicaciones linfáticas al romperse los canalículos linfáticos dilatados. En nuestra serie observamos un mayor tiempo quirúrgico respecto a la linfadenectomía aórtica aislada y un mayor uso de drenajes, sin diferencias en sangrado, estancia hospitalaria o complicaciones intra o postoperatorias de cualquier severidad. Sí hubo más reingresos por complicaciones postoperatorias tardías en el grupo de cirugía pélvica y aórtica (3.1% *versus* 0.9%). Las complicaciones más frecuentes en ambos grupos fueron las linfáticas, y la citorreducción fue completa en todas las pacientes menos una por infiltración ósea del ganglio.

En comparación con la literatura, nuestro estudio presenta un menor porcentaje de irresecabilidad ganglionar (0.6%). Zigelboim reporta un 15% de ganglios irresecables tras *debulking* pélvico y aórtico de ganglios patológicos mediante laparotomía retroperitoneal y describe como factores predictores de irresecabilidad la edad y el tamaño ganglionar mayor a 4 cm. (254) Querleu, de entrada, considera irresecables los ganglios de más de 3 cm o con afectación extracapsular, y mediante abordaje laparoscópico retroperitoneal logra la exéresis de todos los ganglios situados en hemipelvis izquierda, y el 75% en la hemipelvis derecha por la dificultad con la interposición del mesorrecto. (204) Por último, Tozzi, por vía laparoscópica transperitoneal, con un tamaño mediano de ganglios pélvicos de 4.8 cm y aórticos de 3.7 cm, presenta un porcentaje de irresecabilidad del 4.5%. (205) Nuestros resultados muestran que el procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico durante la linfadenectomía aórtica laparoscópica es factible con bajo riesgo de irresecabilidad, aunque se debe considerar el menor tamaño mediano de los ganglios extraídos (13 mm), y que la comparación se realiza con estudios antiguos y heterogéneos en cuanto a vía y abordaje quirúrgico, y con un tamaño muestral más limitado.

Los estudios que reportan de forma específica las complicaciones atribuibles al procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico son muy escasos. Tozzi describe una morbilidad del 9% tras la citorreducción laparoscópica transperitoneal de ganglios pélvicos y aórticos mayores a 2 cm por imagen, en una serie 22 pacientes en la que la mitad presentaban recurrencias y habían recibido tratamientos previos incluida la linfadenectomía pélvica o la RT. (205) Otros presentan porcentajes de complicaciones postoperatorias similares a las nuestras (8% precoces, 6% tardías) para la cirugía combinada de linfadenectomía aórtica y citorreducción ganglionar pélvica, como el

12.5% de Querleu 12.5% en su serie de 8 pacientes con laparoscopia extraperitoneal (204), o el 15.5% de complicaciones linfáticas de Marnitz en 49 pacientes con abordaje laparoscópico transperitoneal. (203) El resto de estudios incluyen un número variable de pacientes con *debulking* de ganglios pélvicos o linfadenectomía pélvica sistemática durante la linfadenectomía aórtica, sin especificar las complicaciones atribuibles al procedimiento, por lo que los resultados no son comparables. (217, 227, 250, 251) Por último, en nuestro estudio no se reportó ninguna complicación intraoperatoria directamente relacionada con el procedimiento, y entre las postoperatorias se registraron un 3% de complicaciones infecciosas y linfáticas, siendo las últimas las más frecuentes en general, como es de esperar por la manipulación de ganglios metastásicos.

Aunque retrospectiva, la nuestra es la serie quirúrgica más grande publicada hasta la fecha, que muestra un porcentaje de complicaciones postoperatorias asociadas a la linfadenectomía aórtica de estadificación inferior al 10%, de las cuales se consideran graves (grado IIIB o IVA de la clasificación de Clavien-Dindo [209]) menos del 1.5%, porcentajes que se podrían reducir al tratarse en muchos casos de complicaciones evitables. Además, también es la primera y mayor serie en evaluar de forma específica la morbilidad asociada a la citorreducción de ganglios pélvicos asociada a la linfadenectomía aórtica laparoscópica en LACC, al compararla con un grupo control de sólo linfadenectomía aórtica. Adicionalmente, se describen las complicaciones de forma exhaustiva según su severidad o su localización. Se deben considerar las limitaciones del estudio como el diseño retrospectivo y multicéntrico, y que en la citorreducción de ganglios pélvicos no se diferenció si el abordaje fue retro o transperitoneal. Aparte del aumento del tiempo quirúrgico, mayor uso de drenajes y un mayor número de reingresos con relevancia clínica limitada, el *debulking* de ganglios pélvicos no añade morbilidad al procedimiento. Por tanto, podemos concluir que la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal en LACC, con o sin citorreducción de ganglios pélvicos, es factible y segura, con morbilidad perioperatoria aceptable. No obstante, debería ser realizada en centros de referencia y por laparoscopistas experimentados para reducir al máximo la morbilidad y mantener los estándares de seguridad oncológica.

#### 5.2.4.2. Complicaciones por el tratamiento oncológico

Se ha propuesto que la toxicidad del tratamiento oncológico, y concretamente de la EFRT, podría ser mayor en pacientes sometidas a cirugía de estadificación ganglionar, por las adherencias generadas tras la cirugía. (196) En nuestro estudio, las pacientes con cirugía de estadificación no presentaron mayor toxicidad aguda ni tardía por la RT-QT-BT que aquellas estadificadas por imagen (entre el 12 y el 14% en ambos grupos), tampoco diferenciando según el tipo o grado de toxicidad. El procedimiento adicional de *debulking* ganglionar pélvico tampoco comportó un aumento de la toxicidad aguda por la RT-QT-BT, y, de hecho, las pacientes con ganglios pélvicos negativos presentaron una menor toxicidad tardía: 6.5% versus 12.7% si los ganglios fueron positivos, 20.7% si se realizó linfadenectomía aórtica aislada y 18.9% si la estadificación fue por imagen. Este beneficio fue especialmente a expensas de la toxicidad urinaria.

Las pacientes intervenidas no presentaron mayor toxicidad intestinal respecto al grupo imagen, lo que puede justificarse porque al seleccionar de forma exacta las pacientes que requieren de EFRT, sólo recibieron RT en campo aórtico el 17% del grupo quirúrgico en comparación al 58% del grupo imagen, reduciendo el hipotético aumento de toxicidad intestinal asociado a la irradiación de una zona intervenida. Además, el abordaje retroperitoneal de la linfadenectomía podría reducir la toxicidad de la EFRT al disminuir las adherencias en el sitio quirúrgico. (196) Por otra parte, una posible justificación para la reducción en la toxicidad del grupo con ganglios pélvicos negativos por histología es que estas pacientes que presentaban FP en las pruebas de imagen evitaron la morbilidad asociada al *boost* de RT pélvica. Además, solo recibieron EFRT el 9.7% de las pacientes en las que los ganglios pélvicos fueron negativos en comparación al 51% en las que fueron positivos, el 28.2% de aquellas con estadificación ganglionar aórtica única y el 71.6% de las estadificadas por imagen. Estas importantes diferencias nos muestran que el estudio histológico ganglionar permite la indicación correcta de la EFRT. Las pacientes con ganglios pélvicos negativos (y FP por imagen) raramente precisan EFRT en comparación a aquellas con ganglios verdaderamente positivos.

Son escasos los estudios que reportan datos de toxicidad del tratamiento tras linfadenectomía aórtica en LACC (**tabla XLII**), y se trata de estudios heterogéneos con resultados muy variables: algunos reportan las complicaciones globales del tratamiento oncológico, con porcentajes similares a los nuestros, y otros reportan toxicidad asociada

a la EFRT con porcentajes de entre el 3 y el 12%. Es de destacar el estudio retrospectivo multicéntrico retroEMBRACE realizado en 731 pacientes con LACC tratadas con RT-QT-BT, de las cuales 188 realizaron estadificación ganglionar quirúrgica. El 91.2% recibieron 3D-RT, el 8.8% IMRT y el 15% EFRT, y se describe una toxicidad tardía grado 3-5 gastrointestinal del 7% y genitourinaria del 10%, así como 0.2% de mortalidad, resultados comparables a los nuestros. (99) Por último, no hay estudios que evalúen de forma específica la toxicidad del tratamiento oncológico tras la citorreducción de ganglios pélvicos durante la cirugía de estadificación ganglionar en LACC.

Discusión

**Tabla XLII.** Revisión de estudios publicados acerca de la morbilidad asociada al tratamiento oncológico en pacientes con LACC y cirugía de estadificación ganglionar.

Estudio (año)	Diseño	N	Vía y abordaje	Tratamiento oncológico	Toxicidad
Querleu (2000) (170)	Retrospectivo	53	LPS Extrap.	Ao+: EFRT-BT. Ao-: RT pélvica ± HR.	EFRT: 12.5%
Lai (2003) (196)	Prospectivo randomizado	65 *32 IQ	LPS transp LPT extrap Sampling pélvico 13	Ao+: EFRT-QT. Pe+Ao-: RT pélvica-QT. Pe-Ao-: RT pélvica ± QT. *RT incluye <i>boost</i> parametrial. *BT no descrita a cuántas pacientes.	G3 o más: -Imagen 45% -Cirugía 38% (LPS 47%, LPT 29%)
Sonoda (2003) (226)	Retrospectivo	111	LPS Extrap	21 EFRT + QT. 9 EFRT.	EFRT: 3.3%
Leblanc (2007) (172)	Retrospectivo	184	LPS Extrap	Ao+: EFRT-QT-BT. Ao-: RT pélvica-QT-BT. <i>Boost</i> parametrial o pélvico si indicación.	-EFRT: 7.9% -RT pélvica: 11.1%
Small (2007) (255)	Prospectivo	26 *15 IQ	Extrap	Ao+: EFRT-QT-BT. Ao-: RT pélvica-QT-BT. <i>Boost</i> parametrial o pélvico si indicación.	Aguda: 65% g3, 19% g4 Tardía: 20% g3, 20% g4
Gouy (2013) (164)	Prospectivo	237	LPS Extrap	Ao+: EFRT-QT ± BT. Ao-: RT pélvica-QT ± BT. <i>Boost</i> parametrial o pélvico si indicación.	11.8%: 4.6% g2, 7.2% g3
Leblanc (2016) (224)	Prospectivo	196	LPS Extrap	Ao+: EFRT-QT-BT. Ao-: RT pélvica-QT-BT. <i>Boost</i> parametrial o pélvico si indicación.	4.6%
Sturdza (2016) (99)	Retrospectivo	731 *188 IQ	LPS	Ao+: EFRT-QT-BT. Ao-: RT pélvica-QT-BT.	Tardía g3-5: 7% GI, 10% GU, 0.2% mortalidad
Yang (2020) (216)	Retrospectivo	105 *35 IQ	LPS, LPT Extra o transp	Ao+: EFRT-QT-BT. Ao-: RT pélvica-QT-BT. <i>Boost</i> parametrial o pélvico si indicación.	-Cirugía 17.1% -Imagen 7.1%
Actual (2020) (220, 253)	Retrospectivo	922 *634 IQ	LPS Extrap Debulking pélvico 169	Ao+: EFRT-QT-BT. Ao-: RT pélvica-QT-BT. <i>Boost</i> parametrial o pélvico si indicación.	Aguda / tardía g3 o más: -Cirugía 12.7% / 13.1% -Imagen 14.3% / 14.3%

\*N: número de pacientes. LPS: laparoscopia. LPT: laparotomía. Extrap: extraperitoneal. Trans: transperitoneal. Ao+: ganglios aórticos positivos. Ao-: ganglios aórticos negativos. Pe+Ao-: ganglios pélvicos positivos, aórticos negativos. Pe-Ao-: ganglios pélvicos y aórticos negativos. EFRT: radioterapia de campo extendido. BT: braquiterapia. RT: radioterapia. HR: histerectomía radical. QT: quimioterapia. G3-g4: grados 3-4 de toxicidad por radioterapia. GI: gastrointestinal. GU: genitourinaria.



Una limitación de nuestro trabajo es que no se estudiaron de forma específica las complicaciones en las pacientes que recibieron EFRT, pero la comparación de los grupos con importante tamaño muestral nos permite obtener una información valiosa. También, es de destacar que más del 50% de las pacientes en nuestro estudio recibieron 3D-RT, cuya dosis se ve limitada por la toxicidad sobre todo intestinal, y sobre todo en el grupo imagen, mientras que los grupos quirúrgicos recibieron con más frecuencia IMRT. Ahora, con el uso de la IMRT, que permite dar dosis más altas con posibilidad de sobreimpresión integrada consiguiendo un buen control locorregional mientras minimiza la dosis en los órganos circundantes, la toxicidad será probablemente menor. (256, 257) Nuestra serie, a pesar del diseño retrospectivo y multicéntrico sin protocolo de actuación unificado, es la mayor hasta la fecha en estudiar la toxicidad asociada al tratamiento oncológico según el método de estadificación ganglionar en LACC.

En conclusión, según nuestros resultados, la cirugía de estadificación ganglionar aórtica retroperitoneal con o sin *debulking* ganglionar pélvico no aumenta la toxicidad del tratamiento oncológico en LACC y, de hecho, permite la selección adecuada de las pacientes que recibirán RT de campo extendido o sobreimpresión pélvica, permitiendo evitar la toxicidad asociada al sobretratamiento de los falsos positivos en las pruebas de imagen.

### 5.2.5 Retraso de inicio del tratamiento primario como factor pronóstico

Uno de los argumentos en contra de la cirugía de estadificación ganglionar en el LACC es que puede producir el retraso del inicio del tratamiento oncológico con un correspondiente perjuicio en la supervivencia de las pacientes, derivado de la progresión tumoral en el periodo de tiempo correspondiente, especialmente en pacientes con afectación ganglionar aórtica en las que se observan recurrencias tempranas a distancia, sugiriendo para algunos enfermedad metastásica oculta al diagnóstico. (195, 258) Sin embargo, el ritmo de progresión tumoral depende de muchos factores y es difícilmente predecible, lo que dificulta establecer un tiempo límite para el inicio del tratamiento, y se debe encontrar el equilibrio entre el correcto estudio y estadificación de las pacientes que permita el tratamiento óptimo, y el inicio precoz del mismo.

En nuestro estudio, transcurrieron 28 días de mediana entre cirugía e inicio de RT y se produjo retraso en el 1.3% de las pacientes, definido como un tiempo mayor a 45 días entre cirugía e inicio de tratamiento o si ya había hecho la simulación de la RT pero tuvo que retrasarse por complicaciones de la cirugía. El grupo quirúrgico inició la RT 18 días más tarde desde el diagnóstico que el grupo imagen (62 días *versus* 44, respectivamente), sin impacto en la SG o SLP. Por otra parte, el procedimiento adicional de *debulking* de ganglios pélvicos no supuso un retraso en el inicio de la RT respecto a la estadificación ganglionar aórtica (29 *versus* 39 días desde cirugía a RT, respectivamente), y no hubo diferencias en cuanto a porcentaje de pacientes con retraso de inicio de RT (0.6% y 0.9%, respectivamente). Sin embargo, los grupos quirúrgicos (con o sin *debulking* ganglionar pélvico) comenzaron la RT más tarde que el grupo estadificado por imagen (59 días entre diagnóstico y RT en el grupo 1A, 63 en el grupo 1B, 73.5 en el grupo 2 y 39 grupo 3), sin impacto en la SG o SLP.

Estos resultados son comparables con otros reportados en la literatura, con tiempos entre cirugía e inicio de RT de entre 10 y 28 días (**tabla XLIII**), mientras que presentamos tiempos superiores entre diagnóstico e inicio del tratamiento en el grupo quirúrgico (62 días de mediana en comparación a los descritos entre 10 a 47 días), aunque se debe tener en cuenta la escasez de estudios en los que se basa esta comparación (**tabla XLIII**). Además, los estudios a este respecto son meramente descriptivos, y no se estudia o no se reporta el tiempo de inicio de RT como factor pronóstico en LACC, a excepción del estudio prospectivo de Gouy que objetiva que un tiempo mayor a 30 días

entre cirugía de estadificación o PET-TC e inicio de RT no produce cambios en la supervivencia, pero sí hay una peor SG si se inicia la RT más de 45 días tras el PET-TC (HR 4.6 [IC 95% 1.6-11]) (164), y el estudio de Lai que, como el nuestro, no observa asociación entre tiempo de inicio de RT y supervivencia. (196) Por otra parte, la práctica totalidad de los estudios incluyen únicamente linfadenectomía aórtica, con abordaje trans o retroperitoneal, y tres de ellos incluyen exéresis de ganglios pélvicos en forma de *debulking* o linfadenectomía sistemática (194, 203, 225), pero no hay ningún estudio que evalúe de forma específica el tiempo de inicio de RT para la cirugía de linfadenectomía aórtica y citorreducción ganglionar pélvica comparándola con un grupo control de sólo linfadenectomía aórtica y de estadificación por imagen, como el presente trabajo. Por último, hasta la fecha, no hay un tiempo límite o establecido para iniciar la RT desde el diagnóstico. Las guías hacen únicamente referencia al tiempo total del tratamiento RT-QT-BT, que se debe completar antes de 6-7 semanas para obtener resultados óptimos. (85, 86)

**Tabla XLIII.** Revisión de estudios publicados acerca del tiempo entre diagnóstico o cirugía de estadificación ganglionar e inicio del tratamiento oncológico en LACC.

Estudio (año)	Diseño	N	Tipo de cirugía	Días cirugía-RT	Días diagnóstico-RT
Lai (2003) (196)	Prospectivo randomizado	65	LPS transp LPT extrap	LPS 16.8 LPT 15	Imagen 11 (2-52) Cirugía 20 (10-46)
Sonoda (2003) (226)	Retrospectivo	111	LPS extrap	23	
Marnitz (2005) (203)	Retrospectivo	84	LPS transp Sampling/debulking pélvico 49	10 (5-14)	
Tillmanns (2007) (249)	Retrospectivo	18	LPS extrap	10	
Tozzi (2009) (205)	Prospectivo	22	LPS transp	12 (3-42)	
Leblanc (2011) (239)	Retrospectivo	125	LPS 117, LPT 18 Extrap 83, transp 34	15 (7-56)	
Ramírez (2011) (159)	Prospectivo	65	LPS extrap	10 (2-167)	
Uzan (2011) (228)	Retrospectivo	98	LPS extrap	18 (3-49)	
Gouy (2013) (164)	Prospectivo	237	LPS extra o transp	27 (3-60)	35 (6-76)
Pérez-Medina (2013) (232)	Retrospectivo	52	LPS transp	13	
Leblanc (2016) (224)	Prospectivo	196	LPS extrap	14.2	
Pomel (2017) (195)	Retrospectivo	187 *98 IQ	LPS	22	
Mezquita (2019) (225)	Retrospectivo	67	LPS transp Linfadenectomía pélvica	23	
Marnitz (2020) (194)	Prospectivo randomizado	255 *121 IQ	LPS extra o transp Linfadenectomía pélvica	13 (7-21)	Imagen 13.5 (3-30)
Yang (2020) (216)	Retrospectivo	105 *35 IQ	LPS, LPT, extra o transp	14 (6-112)	Imagen 28 (3-90) Cirugía 47 (14-119)
Carré (2021) (218)	Retrospectivo	134 *35 IQ	LPS extrap		Imagen 26.2 Cirugía 28.6
Actual (2020, 2022) (220, 253)	Retrospectivo	922 *634 IQ	LPS extrap <i>Debulking</i> pélvico 169	28 (IQR 21-42) Ao 39 (IQR 23-53) Ao + Pe 29 (IQR 20-40)	Imagen 44 (IQR 28-62) Cirugía 62 (IQR 49-83) Ao 70.5 (IQR 54-92) Ao + Pe 61 (IQR 47-80)

\* N: tamaño muestral. RT: radioterapia. IQ: grupo quirúrgico. LPS: laparoscopia. LPT: laparotomía. Transp: transperitoneal. Extrap: extraperitoneal. Ao: linfadenectomía aórtica. Ao + Pe: linfadenectomía aórtica y *debulking* pélvico. Resultados expresados en mediana (rango), o mediana (IQR - rango intercuartílico).

Dicho sea esto, con la MIS y la baja morbilidad asociada al procedimiento, los resultados de nuestro estudio son mejorables. Aunque se trata de la mayor serie publicada hasta la fecha y la primera en estudiar específicamente el retraso en el inicio de la RT en pacientes con *debulking* ganglionar pélvico, se trata de un estudio multicéntrico en el que participan diferentes equipos y llevado a cabo durante un largo periodo de tiempo, lo que ha podido influenciar los periodos de tiempo reportados, que podrían ser menores en los años más recientes, tanto por las mejoras logísticas y tecnológicas como por las altas más precoces dentro de los programas de recuperación intensificada tras la cirugía (ERAS). Con el objetivo de reducir estos tiempos, se debe centralizar a las pacientes a centros oncológicos de referencia y se debe hacer el máximo esfuerzo para facilitar la colaboración entre los profesionales diagnosticantes y tratantes. Además, se trata de un estudio retrospectivo en el que los grupos no son completamente homogéneos en cuanto a edad, estado funcional ECOG o ganglios patológicos por imagen, lo que puede también puede influir en los tiempos de inicio de RT.

En conclusión, en nuestro estudio la cirugía de estadificación ganglionar aórtica con o sin *debulking* ganglionar pélvico en LACC supuso un mayor tiempo de inicio del tratamiento oncológico respecto a la estadificación por imagen sin impacto en la supervivencia global ni libre de enfermedad. Asimismo, el procedimiento de citorreducción de ganglios pélvicos asociado a la estadificación aórtica no supuso un retraso en el inicio del tratamiento respecto a la linfadenectomía aórtica aislada. Por tanto, con la evidencia existente actualmente y a falta de los resultados de los estudios prospectivos randomizados en marcha (212, 213), no se puede afirmar que el retraso en el inicio del tratamiento oncológico derivado de la cirugía de estadificación ganglionar suponga un perjuicio para la supervivencia de las pacientes y la decisión de llevar a cabo o no este tipo de cirugía no se debe sustentar en este argumento. No obstante, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para acortar al máximo estos intervalos de tiempo.

## **CONCLUSIONES**



## 6. Conclusiones

1. La estadificación ganglionar mediante linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica es oncológicamente segura, con supervivencias global y libre de enfermedad comparables a la estadificación por imagen (RM y/o PET-TC) en pacientes con LACC, sin quedar confirmado su potencial rol terapéutico.
2. La cirugía de estadificación ganglionar permite evitar los falsos positivos y negativos de las pruebas de imagen (RM y PET-TC), evitando el sobre o infratratamiento de un tercio de las pacientes con LACC. El beneficio es máximo en las pacientes con ganglios pélvicos positivos y aórticos negativos por imagen, y mínimo en aquellas con ganglios pélvicos y aórticos patológicos.
3. El límite alto de la linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica debería ser la vena renal izquierda ya que permite diagnosticar las metástasis ganglionares supramesentéricas aisladas en pacientes con LACC y enfermedad ganglionar aórtica con una morbilidad aceptable, evitando el infratratamiento con EFRT asociado a la estadificación hasta la arteria mesentérica inferior.
4. La citorreducción de ganglios pélvicos patológicos durante la linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica de estadificación en LACC es oncológicamente segura, con supervivencias global y libre de enfermedad comparables a la linfadenectomía aórtica aislada y la estadificación por imagen (RM y/o PET-TC). La exéresis de ganglios afectados puede contribuir a igualar la supervivencia entre pacientes con ganglios pélvicos metastásicos y sanos.
5. La linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica en LACC, con o sin citorreducción de ganglios pélvicos, es factible y segura con morbilidad perioperatoria aceptable. No aumenta la toxicidad del tratamiento oncológico, y permite la selección exacta de las pacientes que requieren EFRT o sobreimpresión pélvica de RT, evitando toxicidades innecesarias.
6. La cirugía de estadificación ganglionar en LACC condiciona un mayor tiempo desde diagnóstico a inicio del tratamiento oncológico respecto a la estadificación por imagen, sin impacto en la supervivencia. Este tiempo es comparable para la



Úrsula Acosta. *Linfadenectomía aórtica extraperitoneal laparoscópica versus pruebas de imagen en cáncer de cérvix localmente avanzado.*

linfadenectomía aórtica laparoscópica aislada o en combinación con el procedimiento de *debulking* de ganglios pélvicos.

## 7. Referencias bibliográficas

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. [iarc.fr](http://globocan.iarc.fr). [citado el 6 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
4. Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2018. Disponible online: [http://www.seor.es/wp-content/uploads/2019/10/Cancer\\_cervix\\_2018\\_5.pdf](http://www.seor.es/wp-content/uploads/2019/10/Cancer_cervix_2018_5.pdf).
5. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(3):175–201. Doi: 10.1093/jnci/djs491
6. Mehta S, Sachdeva P, eds. Colposcopy of female genital tract. Singapore: Springer, 2017. Doi: 10.1007/978-981-10-1705-6
7. Burd EM. Human Papillomavirus laboratory testing: The changing paradigm. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):291–319. doi: 10.1128/CMR.00013-15
8. Aepcc-Guía. Alemany L, Bayas JM, Borrueal N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, et al. Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Publicaciones AEPC. 2016;1–46. Disponible en: <https://www.aepcc.org/aepcc-guias/>
9. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927–35. doi: 10.1002/ijc.25396
10. AEPC-Guía. Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; et al. Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. Publicaciones AEPC. Disponible en: <https://www.aepcc.org/aepcc-guias/>

11. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907. Doi. [10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0).
12. Padilla-Iserte, Santaballa, Domingo. *Ginecología oncológica, manual práctico*. Editorial panamericana, 2021.
13. Frumovitz, M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations and diagnosis. 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Último acceso: noviembre 2023.
14. Bowden SJ, Bodinier B, Kalliala I, Zuber V, Vuckovic D, Doulgeraki T, et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):548–57. doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00028-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00028-0)
15. 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. *Int J Cancer.* 2007;120(4):885-91. doi: [10.1002/ijc.22357](https://doi.org/10.1002/ijc.22357).
16. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007;370(9599):1609–21. doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5)
17. Cortessis VK, Barrett M, Brown Wade N, Enebish T, Perrigo JL, Tobin J, et al. Intrauterine Device Use and Cervical Cancer Risk. *Obst Gynecol.* 2017;130(6):1226–1236. doi: [10.1097/aog.0000000000002307](https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002307)
18. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1105–12. doi: [10.1056/NEJMoa011688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011688)
19. Post MD. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the college of American pathologists and the American society for colposcopy and cervical pathology. *Yearb Pathol Lab Med.* 2013;2013:153–6. doi: [10.1016/j.ypat.2012.11.111](https://doi.org/10.1016/j.ypat.2012.11.111)

20. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO classification of female genital tumours: Who classification of tumours. 5th ed. Who Classification of Tumours Editorial Board. IARC; 2020. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>
21. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Ann.* 1973;8:301-28.
22. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114-9. Doi: 10.1001/jama.287.16.2114.
23. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romainidis C, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *JBUON* 2016;21(2):320-325.
24. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualizac. España; 2019. número 1, Sec 1, página 43018.
25. Arezzo F, Cormio G, Loizzi V, Cazzato G, Cataldo V, Lombardi C, et al. HPV-negative cervical cancer: A narrative review. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(6):952. doi: [10.3390/diagnostics11060952](https://doi.org/10.3390/diagnostics11060952)
26. Xing B, Guo J, Sheng Y, Wu G, Zhao Y. Human papillomavirus-negative cervical cancer: a comprehensive review. *Front Oncol.* 2021;10:606335. doi: [10.3389/fonc.2020.606335](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606335).
27. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RDM, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG.* 2015;122(1):119-27. doi: [10.1111/1471-0528.13071](https://doi.org/10.1111/1471-0528.13071).
28. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and classification (IECC): A new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(2):214–26. doi: [10.1097/PAS.0000000000000986](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000986)
29. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn L-C. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(10):1145–53. doi: [10.1055/a-1545-4279](https://doi.org/10.1055/a-1545-4279)
30. Parra-Herran C. WHO classification. *PathologyOutlines.com* website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixWHO.html>. Último acceso diciembre 2023.

31. Hardisson D. Carcinoma de cérvix. Tipos histológicos y factores pronósticos. 2003. Disponible en: [http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id\\_trabajo=2090&tipo=1&tema=31](http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id_trabajo=2090&tipo=1&tema=31)
32. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv262. doi: 10.1093/annonc/mdy160
33. Gadduci A, Guerrieri M.E., Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:103-114. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.006
34. Bhatla N, Aoki D, Sharma DY, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):28-44. Doi: 10.1002/ijgo.13865.
35. 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 Cancer J Clin.* 2021;71(4):287–98. doi: 10.3322/caac.21663
36. YH Hsiao, SF Yang, YH Chen, TH Chen, HD Tsai, MC Chou, et al. Updated applications of Ultrasound in Uterine Cervical Cancer. *Journal of Cancer.* 2021; 12(8): 2181-2189. doi: 10.7150/jca.49479.
37. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, Di Legge A, Ameye L, Atstupenaite V, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound – a European multicenter trial. *Gynecol Oncol.* 2013 Mar;128(3):449-53. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.025.
38. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5687–94. doi: 10.1200/JCO.2006.07.4799
39. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2011;21(5):1102–10. doi: 10.1007/s00330-010-1998-x
40. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):59–66. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00409-8

41. Devine C, Viswanathan C, Faria S, Marcal L, Sagebiel TL. Imaging and staging of cervical cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019;40(4):280–6. [doi: 10.1053/j.sult.2019.03.001](https://doi.org/10.1053/j.sult.2019.03.001)
42. Dasari S, Wudayagiri R, Valluru L. Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment. *Clin Chim Acta.* 2015;445:7–11. [doi: 10.1016/j.cca.2015.03.005](https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.005)
43. Reesink-Peters N, van der Velden J, Ten Hoor KA, Boezen HM, de Vries EGE, Schilthuis MS, et al. Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1455–62. [doi: 10.1200/JCO.2005.02.123](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.123)
44. Van de Lande J, Davelaar EM, von Mensdorff-Pouilly S, Water TJ, Berkhof J, van Baal WM, et al. SCC-Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):119–25. [doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.042](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.09.042)
45. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, Korse CM, Van de Vijver MJ, Fleuren GJ, et al. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):164–70. [doi: 10.1006/gyno.2000.5732](https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5732)
46. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and ovarian carcinoma antigen (CA 125) in patients with benign and malignant diseases of the uterine cervix. *Oncology.* 1994;51(5):430–4. [doi: 10.1159/000227378](https://doi.org/10.1159/000227378)
47. Disaia P, Morrow C, Haverback B, Dyce B. Carcino-embryonic antigen in cancer of the female reproductive system. *Cancer.* 1977;39:2365–70. [Doi: 10.1002/1097-0142\(197706\)39:6<2365::aid-cnrcr2820390609>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197706)39:6<2365::aid-cnrcr2820390609>3.0.co;2-i)
48. Borrás G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias J. Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1995;57(2):205–11. [doi: 10.1006/gyno.1995.1126](https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1126)
49. Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1949;58(5):924–42. [doi: 10.1016/0002-9378\(49\)90200-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(49)90200-8)
50. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1996;62(1):19–24. [doi: 10.1006/gyno.1996.0184](https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0184)

51. Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer-surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):33–7. Doi: [10.1016/j.ygyno.2009.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.003)
52. Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):678.e1-7. doi: [10.1016/j.ajog.2007.09.053](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.09.053)
53. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):688–93. doi: [10.1200/JCO.2002.20.3.688](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.688)
54. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 1999;85(7):1547-54. doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990401\)85:7<1547::aid-cnrc16>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990401)85:7<1547::aid-cnrc16>3.0.co;2-2).
55. Del Carmen MG, Pareja R, Melamed A, Rodriguez J, Greer A, Clark RM, et al. Isolated para-aortic lymph node metastasis in FIGO stage IA2-IB2 carcinoma of the cervix: Revisiting the role of surgical assessment. *Gynec Oncol.* 2018;150(3):406-411. doi: [10.1016/j.ygyno.2018.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.010).
56. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):256–61. doi: [10.1016/j.ygyno.2017.02.018](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.018)
57. Lührs O, Ekdahl L, Lönnerfors C, Geppert B, Persson J. Combining Indocyanine Green and Tc99-nanocolloid does not increase the detection rate of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer compared to Indocyanine Green alone. *Gynecol Oncol.* 2020 Feb;156(2):335-340. doi: [10.1016/j.ygyno.2019.11.026](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.026).
58. Lührs O, Ekdahl L, Geppert B, Lönnerfors C, Persson J. Resection of the upper paracervical lymphovascular tissue should be an integral part of a pelvic sentinel lymph node algorithm in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2021 Nov;163(2):289-293. doi: [10.1016/j.ygyno.2021.08.031](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.08.031).
59. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A, et al. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):35–44. doi: [10.1016/j.ygyno.2006.01.061](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.061)
60. Dursun P, Gultekin M, Ayhan A. The History of Radical Hysterectomy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):235–45. doi: [10.1097/lgt.0b013e31820eb](https://doi.org/10.1097/lgt.0b013e31820eb)

61. Wertheim E. Zur frage der radikalooperation beim uterus-krebs. Arch Gynakol 1900; 61: 627-668.
62. Classics in oncology: Joe Vincent Meigs (1892-1963). CA Cancer J Clin 1975; 25:31Y2.
63. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol. 1974; 44(2):265-72.
64. Querleu, D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. The Lancet Oncology. 2008;9(3), 297–303. doi:10.1016/s1470-2045(08)70074-3.
65. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu–Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3406–3412. doi:10.1245/s10434-017-6031-z.
66. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection: surgical treatment of infrailiac pelvic wall recurrences of gynecologic malignancies. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(2Pt1):306–12. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70204-8.
67. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR, Fanfani F, Fagotti A, Pedone Anchora L, et al. International expert consensus on the surgical anatomic classification of radical hysterectomies. Am J Obstet Gynecol. 2023:S0002-9378(23)00728-7. doi: 10.1016/j.ajog.2023.09.099.
68. Brucker SY, Ulrich UA. Surgical Treatment of Early-Stage Cervical Cancer. Oncol Res Treat. 2016;39(9), 508–514. doi:10.1159/000448794
69. Fan Y, Wang M-Y, Mu Y, Mo S-P, Zheng A, Li J-K. Ovarian metastasis in women with cervical carcinoma in stages IA to IIB: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(31):e21146. doi: 10.1097/md.00000000000021146
70. Buonomo B, Multinu F, Casarin J, Betella I, Zanagnolo V, Aletti G, et al. Ovarian transposition in patients with cervical cancer prior to pelvic radiotherapy: a systematic review. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(3):360–70. doi: 10.1136/ijgc-2020-001774
71. Dargent D, Mathevet P. Schauta’s vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1995;9(4):691–705. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80392-x.
72. Querleu D. Laparoscopically Assisted Radical Vaginal Hysterectomy. Gynecologic Oncology. 1993;51(2), 248–254. doi:10.1006/gyno.1993.1281.
73. Querleu D, Leblanc E, Ferron G, Narducci F, Rafii A, Martel P. Laparoscopic surgery and gynaecological cancers. Bull Cancer 2007;94(12):1063-71. doi: 10.1684/bdc.2007.0522.



74. Zhao Y, Hang B, Xiong GW, Zhang XW. Laparoscopic radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017;27:1132-44. doi: 10.1089/lap.2017.0022
75. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895–904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395
76. Bebia V, Monreal-Clua S, Pérez-Benavente A, Franco-Camps S, Díaz-Feijoo B, Gil-Moreno A. Potential strategies for prevention of tumor spillage in minimally invasive radical hysterectomy. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(5):e73. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e73
77. Sert BM, Abeler VM. Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection: case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27:531–3.
78. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, Dahm-Kähler P, Ottander U, Lundin ES, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(6):1072–6. doi: 10.1136/ijgc-2019-000558
79. Bixel KL, Leitao MM, Chase DM, Quick A, Lim PC, Eskander, RN, et al. ROCC/GOG-3043: A randomized non-inferiority trial of robotic versus open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(16):suppl. Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.TPS5605.
80. Wu X, Qiu L, Lou W, Wang X, Zhu T, Zhang Y, et al. A multicenter non-inferior randomized controlled study comparing the efficacy of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer (stages IB1, IB2, and IIA1): study protocol of the LAUNCH 2 trial. *Trials*. 2022;23(1):269. doi: 10.1186/s13063-022-06245-5.
81. Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I. La trachélectomie élargie (TE), une alternative á l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *JOBGYN* 1994;2:285–92.
82. Smith JR, Boyle DCM, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Priore GD, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *BJOG*. 1997;104(10):1196–200. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb10946.x
83. Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, Leitao MM Jr, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, et al. Radical trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer: A systematic review: A systematic review. *Obstet Gynecol*. 2020;136(3):533–42. doi: 10.1097/AOG.0000000000003952

84. Salvo G, Ramirez PT, Leitao M, Cibula D, Wu X, Falconer H, et al. Open vs minimally invasive radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: International Radical Trachelectomy Assessment Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;226(1):97.e1-97.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.029.
85. 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*. 2023;33(5):649–66. doi: [10.1136/ijgc-2023-004429](https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004429)
86. Abu Rustum ND, Yashar CM, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cervical Cancer. Version 1.2024 - September 20, 2023. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426>. Último acceso diciembre 2023.
87. Canadian Cancer Trials Group. Radical versus simple hysterectomy and pelvic node dissection in patients with low-risk early stage cervical cancer (SHAPE). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930>. Último acceso diciembre 2023.
88. Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, Fregnani JH, Lopes A, Perrotta M, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(10):1317-1325. doi: 10.1136/ijgc-2021-002921.
89. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *The Lancet*. 1997;350(9077), 535–540. doi:10.1016/s0140-6736(97)02250-2.
90. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654–63. doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31607-0)
91. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler Jr WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999;17:1339–1348. doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
92. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thighpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced

- cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144–1153. doi: 10.1056/NEJM199904153401502.
93. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1137–1143. doi: 10.1056/NEJM199904153401501.
94. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340:1154–1161. doi: 10.1056/NEJM199904153401503.
95. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18:1606–1613. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
96. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symondos P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001, 358: 781-786. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
97. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, et al. Cervical carcinoma metastatic to paraaortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42:1015. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00267-3.
98. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87(1):111-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.
99. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and Oncology.* 2016;120(3), 428–433. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.0.
100. Nugent EK, Case AS, Hoff JT, Zigelboim I, DeWitt LL, Trinkhaus K, et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: An analysis of cisplatin dosing and prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 2010 Mar;116(3):438-41. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.045.
101. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent

- gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1678-85. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9663.
102. Nam EJ, Lee M, Yim GW, Kim JH, Kim S, Kim SW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *Oncologist.* 2013; 18(7):843-9. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0455.
103. Mileskin LR, Moore KN, Barnes EH, Gebiski V, Narayan K, King MT, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):468–82. doi: 10.1016/s1470-2045(23)00147-x
104. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(16):1548–55. doi: 10.1200/jco.2017.75.9985
105. McCormack M, et al. A randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer. The GCIG INTERLACE trial. ESMO Congress 2023, LBA8.
106. Monk BJ, Toita T, Wu X, Vázquez Limón JC, Tarnawski R, Mandai M, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):1334-1348. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5.
107. Lorusso D, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: A randomized double-blind, phase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. ESMO Congress 2023, LBA38.
108. Garcia-Duran C, Grau F, Villacampa G, Oaknin A. ATOMICC trial: a randomized, open-label, phase II trial of anti-PD1, dostarlimab, as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(9):1196–200. doi: 10.1136/ijgc-2022-003370
109. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological)

- complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist*. 2012;17(1):64–71. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0276
110. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914.
111. Oaknin A, Gladiëff L, Martínez-García J, Villacampa G, Takekuma M, De Giorgi U, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023:S0140-6736(23)02405-4. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02405-4.
112. Rob L, Robova H, Halaska MJ, Hruda M, Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(7):861–70. doi: 10.1586/14737140.2013.811147
113. Bats A-S, Frati A, Froissart M, Orliaguet I, Querleu D, Zerdoud S, et al. Feasibility and performance of lymphoscintigraphy in sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: results of the prospective multicenter SENTICOL study. *Ann Nucl Med*. 2015;29(1):63–70. doi: 10.1007/s12149-014-0910-1
114. Bats A-S, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):413–22. doi: 10.1245/s10434-012-2597-7
115. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, Boutitie F, Magaud L, Guyon F, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer*. 2021;148:307–15. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.009
116. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard T-L, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(7):855–62. doi: 10.1503/cmaj.071124
117. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1686–91. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0432

118. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, Anota A, Leitao M, Mathevet P, et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):829–34. doi: [10.1136/ijgc-2019-000332](https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000332)
119. Balaya V, Guani B, Morice P, Querleu D, Fourchette V, Leblanc E, et al. Long-term oncological safety of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A post-hoc analysis of SENTICOL I and SENTICOL II cohorts. *Gynecol Oncol*. 2022 Jan;164(1):53-61. doi: [10.1016/j.ygyno.2021.10.074](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.074).
120. Ulain Q, Han L, Wu Q, Zhao L, Wang Q, Tuo X, et al. Indocyanine green can stand alone in detecting sentinel lymph nodes in cervical cancer. *J Int Med Res*. 2018;46(12):4885–97. doi: [10.1177/0300060518803041](https://doi.org/10.1177/0300060518803041)
121. Delomenie M, Bonsang-Kitzis H, Bats A-S, Ngo C, Balaya V, Xuan HTN, et al. The clinical implication of lymph nodes micrometastases and isolated tumor cells in patients with cervical cancer: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:71–6. doi: [10.1016/j.ejogrb.2019.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.08.010)
122. Juretzka MM, Jensen KC, Longacre T, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol*. 2004;93:107–11. doi: [10.1016/j.ygyno.2003.11.033](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.033).
123. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikán M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):496–501. doi: [10.1016/j.ygyno.2011.11.037](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.037)
124. Cibula D, Zikan M, Slama J, Fischerova D, Kocian R, Germanova A, et al. Risk of micrometastases in non-sentinel pelvic lymph nodes in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):83–6. doi: [10.1016/j.ygyno.2016.07.101](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.101)
125. Horn L-C, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2):276–81. doi: [10.1016/j.ygyno.2008.07.017](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.017)
126. Marchiolé P, Buénerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micro-metastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol*. 2005;97:727–32. doi: [10.1016/j.ygyno.2005.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.01.004).
127. Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RCM, Gebrim LH, Oliani AH. Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral

- recurrence. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;133(1):69–75. doi: [10.1016/j.ijgo.2015.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.08.019)
128. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2006; 95 Suppl 1:S43-103. Doi: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
  129. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY, Khoury-Collado F, et al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstet Gynecol.* 2019;134(1), 49–57. doi:10.1097/aog.000000000000033
  130. Zeng J, Qu P, Hu Y, Sun P, Qi J, Zhao G, et al. Clinicopathological risk factors in the light of the revised 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for early cervical cancer with staging IB. *Medicine.* 2020;99(16), e19714. doi:10.1097/md.0000000000001971
  131. Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P. Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:982–987. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01723-0.
  132. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:1144– 1151. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.811208.x.
  133. Horn LC, Hentschel B, Galle D, Bilek K. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1), 63–67. doi:10.1016/j.ygyno.2007.08.086
  134. Gien LT, Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer: Prognostic and therapeutic implications. *J Surg Oncol.* 2009;99(4), 242–247. doi:10.1002/jso.21199
  135. Widschwendter P, Janni W, Scholz C, De Gregorio A, De Gregorio N, Friedl TWP. Prognostic factors for and pattern of lymph-node involvement in patients with operable cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 ;300(6):1709-1718. doi:10.1007/s00404-019-05341-3
  136. Delgado G, Bundy BN, Fowler WCIII, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989;35:314–320. doi: 10.1016/0090-8258(89)90070-x.

137. Kubota S, Kobayashi E, Kakuda M, Matsuzaki S, Ueda Y, Yoshino K, et al. Retrospective analysis for predictors of parametrial involvement in IB cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(3):679-685. doi:10.1111/jog.13855
138. Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK: Parametrial involvement, regardless of nodal status: A poor prognostic factor for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5Pt1):741-6. doi: 10.1016/0029-7844(96)00026-9.
139. Boyraz G, Basaran D, Salman MC, Ozgul N, Yuce K. Clinical and pathological characteristics related to parametrial involvement in clinical early-stage cervical cancer. *Ginekol Pol.* 2016;87(6):417-21. doi: 10.5603/GP.2016.0018.
140. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial Involvement in Radical Hysterectomy Specimens for Women With Early-Stage Cervical Cancer. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1), 93–99. doi:10.1097/aog.0b013e3181ab474d.
141. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990;38:352-7. doi: 10.1016/0090-8258(90)90072-s.
142. Zhu J, Cao L, Wen H, Bi R, Wu X, Ke G. The clinical and prognostic implication of deep stromal invasion in cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *J Cancer.* 2020;11(24):7368-7377. doi: 10.7150/jca.50752.
143. Estape RE, Angioli R, Madrigal M, Janicek M, Gomez C, Penalver M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1998;68:229-232. doi: 10.1006/gyno.1998.4960.
144. Bendifallah S, de Foucher T, Bricou A, Ouldamer L, Lavoue V, Varinot J, et al. Cervical cancer recurrence: Proposal for a classification based on anatomical dissemination pathways and prognosis. *Surg Oncol.* 2019;30:40-46. doi: 10.1016/j.suronc.2019.05.004.
145. Smits RM, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:973–83. doi: 10.1097/IGC.000000000000177.
146. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999;73(1):106–10. doi: [10.1006/gyno.1998.5308](https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5308).
147. Yang WT, Lam WWM, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of Dynamic Helical CT and Dynamic MR Imaging in the Evaluation of Pelvic Lymph



- Nodes in Cervical Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(3), 759–766. doi: 10.2214/ajr.175.3.1750759.
148. Dezen T, Ribeiro R, Dimas M, Mattos Da Cunha C, Schmidt R, Viera MA, et al. Accuracy of MRI for diagnosing pelvic and para-aortic lymph node metastasis in cervical cancer. *Oncol Rep.* 2021;45(6):100. Doi: 10.3892/or.2021.8051
149. Caresia-Aríztegui 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. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2019;38(1):59–68. doi: 10.1016/j.remn.2018.08.004
150. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer.* 2007;110:1738–1744. doi: 10.1002/cncr.22974.
151. Yen TC, See LC, Lai CH, Tsai CS, Chao A, Hsueh S, et al. Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;35(3), 493–501. doi: 10.1007/s00259-007-0612-1.
152. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):41-5. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.41.
153. 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.
154. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci* 2010;101:1471–1479. Doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01532.x.
155. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97(1):183–191. Doi:10.1016/j.ygyno.2004.12.007

156. Patel CN, Nazir SA, Khan Z, Gleeson FV, Bradley KM. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 196: 1225–1233. doi: 10.2214/AJR.10.5084.
157. Yu W, Kou C, Bai W, Yu X, Duan R, Zhu B, et al. The diagnostic performance of PET/CT scans for the detection of para-aortic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2019;14(7): e0220080. doi: 10.1371/journal.pone.0220080.
158. Lazzari R, Cecconi A, Jereczek-Fossa BA, Travaini LL, dell'Acqua V, Cattani F, et al. The role of 18F FDG-PET/CT in staging and treatment planning for volumetric modulated RapidArc radiotherapy in cervical cancer: experience of the European Institute of Oncology, Milan, Italy. *Ecancermedicalsecience.* 2014;8:405. doi: 10.3332/ecancer.2014.409.
159. Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer.* 2011; 117(9):1928-34. doi: 10.1002/cncr.25739.
160. Fleming S, Cooper RA, Swift SE, Thygesen HH, Chowdhury FU, Scarsbrook AF, et al. Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Clin Radiol.* 2014;69:1235-43. doi: 10.1016/j.crad.2014.07.006.
161. Gong J, Wang N, Bian L, Wang M, Ye M, Wen N, et al. Cervical cancer evaluated with integrated 18F-FDG PET/MR. *Oncology Letters.* 2019;18(2):1815-1823. doi: 10.3892/ol.2019.10514.
162. Grueneisen J, Beiderwellen K, Heusch P, Buderath P, Aktas B, Gratz M, et al. Correlation of Standardized Uptake Value and Apparent Diffusion Coefficient in Integrated Whole-Body PET/MRI of Primary and Recurrent Cervical Cancer. *PLoS ONE.* 2014;9(5), e96751. doi: 10.1371/journal.pone.0096751.
163. Tsunoda AT, Marnitz S, Soares Nunes J, Mattos de Cunha Andrade CE, Scapulatempo Neto C, Blohmer JU, et al. Incidence of Histologically Proven Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Metastases and Rate of Upstaging in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial. *Oncology.* 2017;92(4), 213–220. doi:10.1159/000453666
164. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective Multicenter Study Evaluating the Survival of Patients With Locally Advanced Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy Before Chemoradiotherapy in the Era of Positron Emission

- Tomography Imaging. *J Clin Oncol.* 2013;31(24), 3026–3033. doi:10.1200/jco.2012.47.3520.
165. Van Nagell JR, Roddick JW, Lowin DM. The staging of cervical cancer: Inevitable discrepancies between clinical staging and pathologic findings. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110(7), 973–978. doi:10.1016/0002-9378(71)90551-5.
166. Childers JM, Hatch K, Surwit EA. The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1992;47(1), 38–43. doi:10.1016/0090-8258(92)90072-q
167. Lanvin D, Elhage A, Henry B, Leblanc E, Querleu D, Delobelle-Deroide A. Accuracy and Safety of Laparoscopic Lymphadenectomy: An Experimental Prospective Randomized Study. *Gynecol Oncol.* 1997;67(1), 83–87. doi:10.1006/gyno.1997.4823.
168. Vasilev SA, McGonigle KF. Extraperitoneal Laparoscopic Para-aortic Lymph Node Dissection. *Gynecol Oncol.* 1996;61(3), 315–320. doi:10.1006/gyno.1996.0149.
169. Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Technical Development and Results of Left Extraperitoneal Laparoscopic Paraaortic Lymphadenectomy for Cervical Cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1), 87–92. doi:10.1006/gyno.1999.5585
170. Querleu D, Dargent D, Ansquer Y, Leblanc E, Narducci F. Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas, *Cancer.* 2000;88(8):1883-91.
171. Gil-Moreno A, Maffuz A, Díaz-Feijoo B, Puig O, Martínez-Palones JM, Pérez A, et al. Modified approach for extraperitoneal laparoscopic staging for locally advanced cervical cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2007;26:451–8.
172. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;105:304–311. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.12.012.
173. Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, Heller PB, Whittington RR, DiSaia PJ, et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol.* 1989; 33:283. doi: 10.1016/0090-8258(89)90513-1.
174. LaPolla JP, Schlaerth JB, Gaddis O, Morrow CP. The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1986;24(2), 194–206. doi:10.1016/0090-8258(86)90028-4

175. Moore KN, Gold MA, McMeekin DS, Walker JL, Rutledge T, Zorn KK. Extraperitoneal para-aortic lymph node evaluation for cervical cancer via Pfannenstiel incision: Technique and peri-operative outcomes. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3), 466–471. doi:10.1016/j.ygyno.2007.11.043
176. Huang M, Slomovitz BM, Ramirez PT. Transperitoneal versus extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in patients with cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2:101–6.
177. Scribner DR, Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Laparoscopic Pelvic and Paraaortic Lymph Node Dissection: Analysis of the First 100 Cases. *Gynecol Oncol.* 2001;82(3), 498–503. doi:10.1006/gyno.2001.6314
178. Occelli B, Narducci F, Lanvin D, Querleu D, Coste E, Castelain B, et al. De novo adhesions with extraperitoneal endosurgical para-aortic lymphadenectomy versus transperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy: A randomized experimental study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3), 529–533. doi:10.1067/mob.2000.105736.
179. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2), 198–205. doi:10.1016/s1072-7515(03)00234-5.
180. Díaz-Feijoo B, Correa-Paris A, Pérez-Benavente A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Cabrera S, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Transperitoneal Versus Extraperitoneal Laparoscopic Aortic Lymphadenectomy for Surgical Staging of Endometrial and Ovarian Cancer: The STELLA Trial. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(9), 2966–2974. doi:10.1245/s10434-016-5229-9.
181. Capozzi VA, Sozzi G, Monfardini L, Di Donna MC, Giallombardo V, Lo Balbo G, et al. Transperitoneal versus extraperitoneal laparoscopic aortic lymph nodal staging for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(9), 2256–2264. doi:10.1016/j.ejso.2021.04.036.
182. Magrina JF, Kho R, Montero RP, Magtibay PM, Pawlina W. Robotic extraperitoneal aortic lymphadenectomy: Development of a technique. *Gynecol Oncol.* 2009;113(1), 32–35. doi:10.1016/j.ygyno.2008.11.038.
183. Magrina JF. Robotic surgery in gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28:77–82.
184. Loverix L, Salihi RR, Van Nieuwenhuysen E, Concin N, Han S, van Gorp T, et al. Para-aortic lymph node surgical staging in locally-advanced cervical

- cancer: comparison between robotic versus conventional laparoscopy. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(4):466-472. doi:10.1136/ijgc-2019-000961
185. Díaz-Feijoo B, Gil-Ibáñez B, Pérez-Benavente A, Martínez-Gómez X, Colás E, Sánchez-Iglesias JL, et al. Comparison of robotic-assisted vs conventional laparoscopy for extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):98–101. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.004.
186. Bebia V, Gil-Moreno A, Hernández A, Gilabert-Estellés J, Franco-Camps S, de la Torre J, et al. Robot-assisted extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy is associated with fewer surgical complications: a post hoc analysis of the STELLA-2 randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(12):2004-2012.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2021.05.009.
187. Escobar PF, Fader AN, Rasool N, Espalliat LR. Single-Port Laparoscopic Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Sampling or Lymphadenectomy. *Int J Gynecol Cancer*, 2010;20(7), 1268–1273. doi:10.1111/igc.0b013e3181ea7f5d.
188. Gouy S, Uzan C, Scherier S, Gauthier T, Bentivegna E, Kane A, et al. Single-port laparoscopy and extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy for locally advanced cervical cancer: assessment after 52 consecutive patients. *Surg Endosc*. 2013;28(1), 249–256. doi:10.1007/s00464-013-3180-4
189. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: Anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol*. 1998;91(3), 360–363. doi:10.1016/s0029-7844(97)00696-0.
190. Gil-Moreno A, Magrina JF, Pérez-Benavente A, Díaz-Feijoo B, Sánchez-Iglesias JL, García A, et al. Location of aortic node metastases in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 212;125(2):312-314. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.008.
191. Petitnicolas C, Azaïs H, Ghesquière L, Tresch-Bruneel E, Cordoba A, Narducci F, et al. Morbidity of Staging Inframesenteric Paraaortic Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Compared With Infrarenal Lymphadenectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3), 575–580. doi:10.1097/igc.0000000000000921.
192. Cartron G, Leblanc E, Ferron G, Martel P, Narducci F, Querleu D. Complications des lymphadénectomies coelioscopiques en oncologie gynécologique: 1102 interventions chez 915 patientes. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(5), 304–314. doi:10.1016/j.gyobfe.2005.04.0.
193. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in

- 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(5), 1287–1292. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.043
194. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB–IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(12):1855–1861. doi:10.1136/ijgc-2020-001973.
195. Pomel C, Martinez A, Bourgin C, Beguinot M, Benoit C, Naik R, et al. Survival effect of laparoscopic para-aortic staging in locally advanced cervical cancer: a retrospective cohort analysis. *BJOG.* 2017;124(7), 1089–1094. doi:10.1111/1471-0528.14492
196. Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;89(1), 160–167. doi:10.1016/s0090-8258(03)00064-7.
197. 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), 1954–1963. doi:10.1002/cncr.23400.
198. Dabi Y, Simon V, Carcopino X, Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, et al. Therapeutic value of surgical paraaortic staging in locally advanced cervical cancer: a multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN study group. *Journal of Translational Medicine.* 2018;16(1):326. doi:10.1186/s12967-018-1703-4.
199. Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2002;87:163-70. doi: 10.1006/gyno.2002.6815.
200. Cheung TH, Wing-Kit Lo K, Yim SF, Yau SH, Yu MMY, Yeung WK. Debulking metastatic pelvic nodes before radiotherapy in cervical cancer patients: a long-term follow-up result. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(5):546-52. doi: 10.1007/s10147-011-0225-3.
201. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twigg LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer.* 1998;82:2241-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2241::aid-cncr20>3.0.co;2-t.

202. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1995;5:250-6. doi: 10.1046/j.1525-1438.1995.05040250.x.
203. Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2005;99:536-44. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.07.005.
204. Querleu D, Ferron G, Rafii A, Bouissou E, Delannes M, Mery E, et al. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach: Description of a technique. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1), 81–85. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.031.
205. Tozzi R, Lavra F, Cassese T, Campanile RG, Pedicini V, Bignardi M, et al. Laparoscopic debulking of bulky lymph nodes in women with cervical cancer: indication and surgical outcomes. *BJOG*. 2009; 116:688-92. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02032.x.
206. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655.
207. Diaz-Feijoo B, Luna-Guibourg R, Cabrera S, Manrique S, Gil-Moreno A. Laparoscopic Extraperitoneal Pelvic Lymph Node Debulking in Locally Advanced Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26:366. doi: 10.1016/j.jmig.2018.05.008.
208. U.S Department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 – November 27, 2017. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). Último acceso noviembre 2020.
209. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new 487 proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
210. 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. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):3–8. doi:10.1016/j.jmig.2013.07.007

211. Tax C, Abbink K, Rovers MM, Bekkers RLM, Zusterzeel PLM. Para-aortic lymphadenectomy in advanced stage cervical cancer, a protocol for comparing safety, feasibility and diagnostic accuracy of surgical staging versus PET-CT; PALDISC trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2018;4(1). doi:10.1186/s40814-017-0218-8
212. Martinez A, Lecuru F, Bizzarri N, Chargari C, Ducassou A, Fagotti A, et al, the PAROLA Study Group. PARa-aOrtic LymphAdenectomy in locally advanced cervical cancer (PAROLA trial): A GINECO, ENGOT, and GCIG study. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(2):293–298. Doi:10.1136/ijgc-2022-004223
213. He M, Guo M, Zhou Q, Tang Y, Zhong L, Liu Q, et al. Efficacy of lymph node dissection on stage IIIc of cervical cancer before CCRT: Study protocol for a phase III, randomized controlled clinical trial (CQGOG0103). *J Gynecol Oncol.* 2023;34(3):e55. Doi:10.3802/jgo.2023.34.e55
214. Vandeperre A, Van Limbergen E, Leunen K, Moerman P, Amant F, Vergote I. Para-aortic lymph node metastases in locally advanced cervical cancer: Comparison between surgical staging and imaging. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):299–303. doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.021
215. Gonzalez-Benitez C, Salas P, Grabowski JP, Hernandez A, De Santiago J, Zapardiel I. Lack of Survival Benefit of Para-Aortic Lymphadenectomy in Advanced Cervical Cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(4): 407–411. doi:10.1159/000497350
216. Yang J, Delara R, Magrina J, Magtibay P, Yi J, Langstraat C, et al. Comparing survival outcomes between surgical and radiographic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer: A propensity score-matched analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;156(2):320-327. doi:10.1016/j.ygyno.2019.12.009
217. Delara R, Yang J, Buckner-Petty S, Magtibay P, Butler K. Surgical or imaging lymph node assessment in locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *J. Gynecol. Oncol.* 2020;31(6):e79. Doi:10.3802/jgo.2020.31.e79
218. Carré A, Sellier J, Kamga AM, Dabakuyo S, Rouffiac M, Coutant C. Stadification ganglionnaire lombo-aortique dans les cancers du col de stade supérieur ou égal à IB2: comparaison des performances du PETscan au 18FDG et du curage lombo-aortique à partir des données du registre des cancers gynécologiques de Côte d'Or de 2003 à 2016. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2021;49(9):677–683. doi:10.1016/j.gofs.2021.01.013
219. Nasioudis D, Rush M, Taunk NK, Ko EM, Haggerty AF, Cory L, et al. Oncologic outcomes of surgical para-aortic lymph node staging in patients with



- advanced cervical carcinoma undergoing chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(7):823-827. doi: 10.1136/ijgc-2022-003394.
220. Díaz-Feijoo B, Torné A, Tejerizo Á, Benito V, Hernández A, Ruiz R, et al. Prognostic Value and Therapeutic Implication of Laparoscopic Extraperitoneal Paraaortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Spanish Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(8):2829-2839. doi:10.1245/s10434-020-08329-5
221. Vázquez-Vicente D, Fernández del Bas B, García Villayzán J, Di Fiore HA, Luna Tirado J, Casado Echarren V, et al. Laparoscopic paraaortic surgical staging in locally advanced cervical cancer: a single-center experience. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(11):1455-1459. doi:10.1007/s12094-018-1878-4
222. Bendifallah S, de Foucher T, Ouldamer L, Bricou A, Lavoue V, Varinot J, et al. Comparison of pelvic and para-aortic lymphadenectomy versus para-aortic lymphadenectomy alone for locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer using a propensity score matching analysis: results from the FRANCOGYN study group. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:1921–1928. Doi:10.1016/j.ejso.2018.08.013
223. Nomden CN, Pötter R, de Leeuw AAC, Tanderup K, Lindegaard JC, Schmid MP, et al. Nodal failure after chemo-radiation and MRI guided brachytherapy in cervical cancer: Patterns of failure in the EMBRACE study cohort. *Radiother Oncol*. 2019;134:185–190. doi:10.1016/j.radonc.2019.02.007
224. 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;26(1):169–175. doi:10.1097/igc.0000000000000588
225. Mezquita G, Muruzabal JC, Perez B, Aguirre S, Villafranca E, et al. Para-aortic plus pelvic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: A single institutional experience. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:79–83. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.02.033
226. Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Papageorgiou T, Lambaudie E, et al. Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via a laparoscopic extraperitoneal approach. *Gynecol Oncol*. 2003;91(2):326–331. doi:10.1016/j.ygyno.2003.07.008
227. Gil-Moreno A, Franco-Camps S, Cabrera S, Pérez-Benavente A, Martínez-Gómez X, Garcia A, et al. Pretherapeutic Extraperitoneal Laparoscopic

- Staging of Bulky or Locally Advanced Cervical Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;18(2):482–489. doi:10.1245/s10434-010-1320-9
228. Uzan C, Souadka A, Gouy S, Debaere T, Duclos J, Lumbroso J, et al. Analysis of Morbidity and Clinical Implications of Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy in a Continuous Series of 98 Patients with Advanced-Stage Cervical Cancer and Negative PET-CT Imaging in the Para-Aortic Area. *Oncologist*. 2011;16(7):1021–1027. doi:10.1634/theoncologist.2011-0007.
229. Benito V, Lubrano A, Arencibia O, Andújar M, Pinar B, Medina N, et al. Laparoscopic Extraperitoneal Para-Aortic Lymphadenectomy in the Staging of Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(2):332–336. doi:10.1097/igc.0b013e31823c241b
230. Fastrez M, Goffin F, Vergote I, Vandromme J, Petit P, Leunen K, et al. Multi-center experience of robot-assisted laparoscopic para-aortic lymphadenectomy for staging of locally advanced cervical carcinoma. *Acta Obst Gynecol Scand*. 2013;92(8):895–901. doi:10.1111/aogs.12150
231. 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*. 2012;13(5):e212–220. doi:10.1016/S1470-2045(12)70011-6
232. Perez-Medina T, Pereira A, Mucientes J, García-Espantaleón M, Jiménez JS, Calles L, et al. Prospective Evaluation of 18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography for the Discrimination of Paraaortic Nodal Spread in Patients With Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(1):170–175. doi:10.1097/igc.0b013e3182784289
233. Chantalat E, Vidal F, Leguevaque P, Lepage B, Lambaudie E, Hebert T, et al. Para-aortic workup in locally advanced cervical cancer: heterogeneity is still the rule. Results from a retrospective multicenter study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;293(5):1081–1086. doi:10.1007/s00404-015-3885-9
234. Shim S-H, Kim D-Y, Lee SJ, Kim S-N, Kang S-B, Lee S-W, et al. Prediction model for para-aortic lymph node metastasis in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):40–45. doi:10.1016/j.ygyno.2016.11.011
235. De Cuyper M, Lovinfosse P, Goffin F, Gennigens C, Negre R., Remon JD, et al. Added value of para-aortic surgical staging compared to 18F-FDG PET/CT on the external beam radiation field for patients with locally advanced cervical cancer: An ONCO-GF study. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(5):883-887. doi:10.1016/j.ejso.2019.11.496

236. Martinez A, Voglimacci M, Lusque A, Ducassou A, Gladiëff L, Dupuis N, et al. Tumour and pelvic lymph node metabolic activity on FDG-PET/CT to stratify patients for para-aortic surgical staging in locally advanced cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1252-1260. doi:10.1007/s00259-019-04659-z
237. Gouy S, Seebacher V, Chargari C, Terroir M, Grimaldi S, Ilenko A, et al. False negative rate at 18F-FDG PET/CT in para-aortic lymphnode involvement in patients with locally advanced cervical cancer: impact of PET technology. *BMC Cancer*. 2021;21(1):135. doi:10.1186/s12885-021-07821-9
238. Thelissen AAB, Jürgenliemk-Schulz IM, van der Leij F, Peters M, Gerestein CG, Zweemer RP, et al. Upstaging by para-aortic lymph node dissection in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2022;164(3):667-674. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.026
239. 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;18(8):2302–2309. doi:10.1245/s10434-011-1583-9
240. Nasioudis D, George EM, Tanyi JL. Controversies in the Staging of Patients with Locally Advanced Cervical Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(10):1747. doi: 10.3390/diagnostics13101747.
241. Frumovitz M, Ramirez PT, Macapinlac HA, Klopp AH, Nick AM, Ramondetta LM, et al. Anatomic Location of PET-Positive Aortocaval Nodes in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(7):1203–1207. doi:10.1097/igc.0b013e31825e523a
242. 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;147(2):340–344. doi:10.1016/j.ygyno.2017.09.012
243. Ouldamer L, Fichet-Djavidian S, Marret H, Barillot I, Body G. Upper margin of para-aortic lymphadenectomy in cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(8):893–900. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01443.x
244. Díaz-Feijoo B, Franco S, Torné A, Benito V, Hernández A, Lago V, et al; SEGO Spain-GOG Group. Implications of extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy to the left renal vein in locally advanced cervical cancer. A

- Spanish multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):287-293. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.004.
245. Wharton JT, Jones HW III, Day TG Jr, Rutledge FN, Fletcher GH. Preirradiation celiotomy and extended field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977;49:333-8.
246. Lv X, Rao H, Feng T, Wu C, Lou H. Wether individualized dose escalation should be recommended for lymph nodes with different sizes in the definitive radiotherapy of cervical cancer?. *Radiat Oncol.* 2022;17(1):167. doi: 10.1186/s13014-022-02132-0.
247. Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:1055–61. Doi: 10.1016/0002-9378(89)90160-9.
248. Tammela J, Bundy B, Odunsi K. Reassessment of pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;92:1014–1015. Doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.030
249. Tillmanns T, Lowe MP. Safety, feasibility, and costs of outpatient laparoscopic extraperitoneal aortic nodal dissection for locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;106(2):370–374. doi:10.1016/j.ygyno.2007.04.009
250. Del Pino M, Fusté P, Pahisa J, Rovirosa À, Martínez-Serrano MJ, Martínez-Román S, et al. Laparoscopic Lymphadenectomy in Advanced Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(9):1675–1683. doi:10.1097/igc.0000000000000000
251. Köhler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):503.e1–503.e7. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.026
252. Díaz-Feijoo B, Acosta Ú, Torné A, Gil-Ibáñez B, Hernández A, Domingo S, et al; Spanish Gynecologic Oncology Working Group. Laparoscopic Debulking of Enlarged Pelvic Nodes during Surgical Para-aortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Retrospective Comparative Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29(1):103-113. doi: 10.1016/j.jmig.2021.06.027.
253. Díaz-Feijoo B, Acosta Ú, Torné A, Gil-Ibáñez B, Hernández A, Domingo S, et al. Surgical Outcomes of Laparoscopic Pelvic Lymph Node Debulking during Staging Aortic Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer: A

- Multicenter Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):1974. doi:10.3390/cancers14081974.
254. Zigelboim I, Ramirez PT, Gao F, Slomovitz BM, Sun C, Frumovitz M, et al. Retroperitoneal lymph node resection in patients with cervical cancer. *Surg Oncol*. 2006;15(2):79–83. doi:10.1016/j.suronc.2006.08.001
255. Small W, Winter K, Levenback C, Iyer R, Gaffney D, Asbell S, et al. Extended-Field Irradiation and Intracavitary Brachytherapy Combined With Cisplatin Chemotherapy for Cervical Cancer With Positive Para-Aortic or High Common Iliac Lymph Nodes: Results of ARM 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):1081–1087. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.026
256. Dang Y-Z, Li P, Li J-P, Zhang Y, Zhao L-N, Li W-W, et al. Efficacy and Toxicity of IMRT-Based Simultaneous Integrated Boost for the Definitive Management of Positive Lymph Nodes in Patients with Cervical Cancer. *J Cancer*. 2019;10(5):1103–1109. doi:10.7150/jca.29301
257. Sagae S, Toita T, Matsuura M, Saito M, Matsuda T, Sato N, et al. Improvement in radiation techniques for locally advanced cervical cancer during the last two decades. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(8):1295–1303. doi:10.1136/ijgc-2022-004230
258. Chantalat E, Vidal F, Leguevaque P, Lepage B, Mathevet P, Deslandres M, et al. Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers. *Eur J of Obst Gynecol Reprod Biol*. 2015;193:118–122. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.07.0.

## **ANEXO I. Artículos científicos publicados en relación al trabajo de tesis doctoral**

- Díaz-Feijoo B, Franco S, Torné A, Benito V, Hernández A, Lago V, Rovira R, **Acosta Ú**, Agustí N, Gil-Moreno A; SEGO Spain-GOG Group. Implications of extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy to the left renal vein in locally advanced cervical cancer. A Spanish multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):287-293. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.004.  
Impact factor: 5,482; D1.
- Díaz-Feijoo B, **Acosta Ú**, Torné A, Gil-Ibáñez B, Hernández A, Domingo S, Gil-Moreno A; Spanish Gynecologic Oncology Working Group. Laparoscopic Debulking of Enlarged Pelvic Nodes during Surgical Para-aortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Retrospective Comparative Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29(1):103-113. doi: 10.1016/j.jmig.2021.06.027.  
Impact factor: 4,137; Q1.
- Díaz-Feijoo B, **Acosta Ú**, Torné A, Gil-Ibáñez B, Hernández A, Domingo S, Bradbury M, Gil-Moreno A. Surgical Outcomes of Laparoscopic Pelvic Lymph Node Debulking during Staging Aortic Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer: A Multicenter Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(8):1974. doi: 10.3390/cancers14081974.  
Impact factor: 6,639; Q1.



## ANEXO II. Abreviaturas

**CCU:** cáncer de cuello uterino.

**VPH:** virus del papiloma humano.

**OCE:** orificio cervical externo.

**VPH-AR:** virus del papiloma humano de alto riesgo

**ADC:** adenocarcinoma.

**ETS:** enfermedad de transmisión sexual.

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

**DIU:** dispositivo intrauterino.

**LAST:** “*Lower Anogenital Squamous Terminology*”.

**CAP:** Colegio Americano de Patólogos.

**ASCCP:** Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**SIL:** “*Squamous Intraepithelial Lesion*”.

**LSIL:** “*low-SIL*”.

**HSIL:** “*high-SIL*”.

**CIN:** neoplasia intraepitelial cervical.

**ASC-US:** atipia de células escamosas de significado incierto

**ASC-H:** atipia de células escamosas de alto grado.

**ACG:** atipia de células glandulares.

**VLPs:** “*viral like particles*”.

**IECC:** “*International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification*”.

**ILV:** invasión del espacio linfovascular.

**QT:** quimioterapia.

**FIGO:** “*International Federation of Gynecologists and Obstetricians*”.

**AJCC:** “*American Joint Committee on Cancer*”.

**PET-TC:** tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computerizada.

**RM:** resonancia magnética.

**TC:** Tomografía computerizada

**LACC:** cáncer de cérvix localmente avanzado.

**SCC:** antígeno de células escamosas.

**VPS:** vía paracervical superior.

**VPI:** vía paracervical inferior.

**IPV:** vía de ligamento infundibulopélvico.

**UPLT:** tejido linfovascular paracervical superior.



**HR:** histerectomía radical.

**RT:** radioterapia.

**BSGC:** biopsia selectiva de ganglio centinela.

**LEER:** Laterally Extended Endopelvic Resection.

**MIS:** cirugía mínimamente invasiva.

**NCCN:** “*National Comprehensive Cancer Network*”.

**SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

**ESGO:** “*European Society of Gynecologic Oncology*”.

**BT:** braquiterapia.

**EFRT:** “*Extended-field Radiotherapy*”.

**SG:** supervivencia global.

**SLP:** supervivencia libre de progresión.

**IMRT:** RT de intensidad modulada.

**VMAT:** “*Volumetric Modulated Arc Therapy*”.

**3D-RT:** radioterapia en tres dimensiones.

**Gy:** Grays.

**IGABT:** braquiterapia guiada por imagen.

**LDR:** “*Low dose radiation*”.

**PDR:** “*Pulse dose radiation*”.

**HDR:** “*High dose radiation*”.

**GTV-Tres:** volumen tumoral residual.

**CTV-THR:** volumen objetivo metabólico adaptativo de alto riesgo.

**CTV-TIR:** volumen objetivo clínico de riesgo intermedio.

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento.

**MMs:** micrometástasis.

**ICG:** verde de indocianina.

**H&E:** hematoxilina-eosina.

**IHQ:** inmunohistoquímica.

**ITCs:** “*Isolated tumoral cells*”.

**FP:** falsos positivos.

**FN:** falsos negativos.

**VPP:** valor predictivo positivo.

**S:** sensibilidad.

**E:** especificidad.

**VPN:** valor predictivo negativo.

**FDG:** 18-F-Fluorodeoxiglucosa.

**SUV:** “*Standardized Uptake Value*”.

**GTV:** “*Gross Tumour Volume*”.

**MTV:** volumen tumoral metabólico.

**BTV:** volumen tumoral biológico.

**DWI:** “*Diffusion-Weighted Imaging*”.

**ADC:** “Apparent Diffusion Coefficient”.

**AMI:** arteria mesentérica inferior.

**VRI:** vena renal izquierda.

**IMC:** índice de masa corporal.

**ECOG:** “*Eastern Cooperative Oncology Group*”.

**TSE:** “*Turbo Spin Echo*”.

**CTCAE:** “*Common terminology Criteria for Adverse Events*”.

**IQR:** rango intercuartílico.

**HR:** Hazard Ratio.

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.

**ERAS:** recuperación intensificada tras la cirugía.



## **ANEXO III. Índice de tablas**

**Tabla I.** Clasificación de adenocarcinomas de cuello uterino según la asociación a VPH, según la IECC. (28)

**Tabla II.** Clasificación de los tumores de cuello uterino según la OMS. (20)

**Tabla III.** Estadificación del CCU según la clasificación FIGO 2018. (34)

**Tabla IV.** Estadificación de CCU según los criterios unificados de la AJCC y FIGO. (34, 35) **A:** Tumor primario (T). **B:** Extensión ganglionar (N). **C:** Metástasis a distancia (M).

**Tabla V.** Grupos de riesgo y tipo de histerectomía radical adaptada por la SEGO a partir de la actualización de la clasificación de Querleu-Morrow en 2017. (4, 65)

**Tabla VI.** Estudio comparativo de RM y TC para estudio ganglionar pélvico en CCU. Adaptado de Yang et al. (147)

**Tabla VII.** Listado de metaanálisis sobre la capacidad diagnóstica de PET-TC, TC y RM en la evaluación de la enfermedad ganglionar en CCU. Adaptada de Caresia-Aróztegui et al. (149)

**Tabla VIII.** Ventajas e inconvenientes de las vías de abordaje extraperitoneal y transperitoneal en la linfadenectomía aórtica laparoscópica.

**Tabla IX.** Clasificación Dindo-Clavien de las complicaciones postoperatorias. (209)

**Tabla X.** Número de casos aportados al estudio por cada hospital participante.

**Tabla XI.** Características basales de la muestra según el estudio ganglionar por imagen o cirugía de estadificación.

**Tabla XII.** Análisis descriptivo de los resultados de la RM.

**Tabla XIII.** Análisis descriptivo de los resultados del PET-TC.

**Tabla XIV.** Distribución de la afectación ganglionar pélvica y aórtica en el PET-TC según los grupos del estudio.

**Tabla XV.** Análisis descriptivo de tratamiento primario con RT-QT-BT según los grupos del estudio.

**Tabla XVI.** Análisis descriptivo de la toxicidad asociada al tratamiento primario con RT-QT-BT según los grupos del estudio.

**Tabla XVII.** Análisis descriptivo de recurrencias según los grupos del estudio.

**Tabla XVIII.** Análisis univariante de la afectación ganglionar aórtica como factor pronóstico.

**Tabla XIX.** Análisis univariante de otros factores pronósticos en LACC.

**Tabla XX.** Análisis multivariante de factores pronósticos en LACC.

**Tabla XXI.** Distribución de enfermedad ganglionar aórtica según localización supra o inframesentérica en pacientes con ganglios metastásicos confirmados por histología.

**Tabla XXII.** Distribución de enfermedad ganglionar aórtica según la presencia de afectación ganglionar pélvica en pacientes con estudio ganglionar histológico.

**Tabla XXIII.** Características basales de las pacientes según la realización de cirugía de *debulking* ganglionar pélvico, linfadenectomía aórtica aislada o estadificación por imagen.

**Tabla XXIV.** Análisis descriptivo de los resultados de la RM según la realización de cirugía de *debulking* ganglionar pélvico, linfadenectomía aórtica aislada o estadificación por imagen.

**Tabla XXV.** Análisis descriptivo de los resultados del PET-TC según la realización de cirugía de *debulking* ganglionar pélvico, linfadenectomía aórtica aislada o estadificación por imagen.

**Tabla XXVI.** Análisis descriptivo de la cirugía de *debulking* ganglionar pélvico asociada o no a la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC.

**Tabla XXVII.** Distribución de enfermedad ganglionar pélvica y aórtica tras estudio histológico durante la cirugía de estadificación.

**Tabla XXVIII.** Complicaciones intraoperatorias de la cirugía de estadificación ganglionar y *debulking* de ganglios pélvicos en LACC.

**Tabla XXIX.** Complicaciones postoperatorias precoces de la cirugía de estadificación ganglionar y *debulking* de ganglios pélvicos en LACC.

**Tabla XXX.** Complicaciones postoperatorias tardías de la cirugía de estadificación ganglionar y *debulking* de ganglios pélvicos en LACC.

**Tabla XXXI.** Análisis descriptivo de tratamiento primario con RT-QT-BT según los grupos del estudio incluyendo *debulking* ganglionar pélvico.

**Tabla XXXII.** Tiempo entre diagnóstico o cirugía e inicio de RT según el tipo de cirugía de estadificación.

**Tabla XXXIII.** Tiempo entre diagnóstico e inicio de RT según la estadificación quirúrgica o por imagen y el resultado del estudio histológico de ganglios pélvicos.

**Tabla XXXIV.** Análisis descriptivo de la toxicidad asociada al tratamiento primario con RT-QT-BT según los grupos del estudio incluyendo *debulking* ganglionar pélvico.

**Tabla XXXV.** Análisis descriptivo de respuesta tumoral según los grupos del estudio incluyendo *debulking* ganglionar pélvico.

**Tabla XXXVI.** Análisis descriptivo de recurrencias según los grupos del estudio incluyendo *debulking* ganglionar pélvico.

**Tabla XXXVII.** Revisión de estudios publicados sobre el efecto oncológico de la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC.

**Tabla XXXVIII.** Revisión de estudios publicados sobre concordancia de afectación ganglionar entre cirugía y pruebas de imagen en LACC.

**Tabla XXXIX.** Revisión de estudios publicados sobre concordancia de afectación ganglionar aórtica entre cirugía y pruebas de imagen en LACC en función de la afectación de ganglios pélvicos.

**Tabla XL.** Revisión de estudios publicados acerca del límite alto de la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC.

**Tabla XLI.** Revisión de estudios publicados acerca de la morbilidad asociada a la linfadenectomía aórtica de estadificación en LACC.

**Tabla XLII.** Revisión de estudios publicados acerca de la morbilidad asociada al tratamiento oncológico en pacientes con LACC y cirugía de estadificación ganglionar.

**Tabla XLIII.** Revisión de estudios publicados acerca del tiempo entre diagnóstico o cirugía de estadificación ganglionar e inicio del tratamiento oncológico en LACC.



## ANEXO IV. Índice de figuras

**Figura 1. A:** Incidencia estimada de cáncer de cérvix uterino por países en el año 2020.

**B:** Mortalidad estimada por cáncer de cérvix uterino por países en el año 2020. (1)

**Figura 2.** Ilustración del exocérnix con la unión escamo-columnar y la zona de transformación donde se produce el paso de epitelio columnar endocervical a escamoso exocervical. Adaptado de Mehta et al. (6)

**Figura 3.** Historia natural del cáncer invasivo de cuello uterino dependiente de VPH. Fuente: elaboración propia.

**Figura 4.** Imagen colposcópica de un tumor de cuello uterino. Fotografía cortesía de la Dra Cristina Centeno.

**Figura 5.** Imagen ecográfica de tumoración en cuello uterino con vascularización Doppler.

**Figura 6.** Cortes transversal y sagital de RM que muestran un tumor de cuello uterino de 3 cm con infiltración de estroma cervical más allá de OCI y tercio superior de vagina, sin infiltración del tejido paracervical.

**Figura 7.** Tumor de cuello uterino visualizado en PET-TC. Anterior al tumor se visualiza la captación fisiológica del trazador en vejiga.

**Figura 8.** Algoritmo diagnóstico en CCU. Fuente: elaboración propia.

**Figura 9.** Visión esquemática de las vías de diseminación linfática uterina. VPI: vía paracervical inferior. VPS: vía paracervical superior. IPV: vía del ligamento infundíbulo-pélvico. Adaptada de Geppert et al. (56) Reproducido con permiso de Elsevier.

**Figura 10.** Áreas de drenaje ganglionar en CCU propuestas por Marnitz. Adaptada de Marnitz et al. (59) Reproducido con permiso de Elsevier.

**Figura 11.** Gammasonda en cirugía laparoscópica para detección de tecnecio y ganglio ICG positivo en BSGC. Imágenes cedidas por la Dra. Díaz Feijoo.

**Figura 12.** Porcentaje de afectación ganglionar aórtica en CCU por estadios FIGO. (145) Fuente: elaboración propia.

**Figura 13. A:** Metástasis ganglionar paraaórtica en TC con contraste. B: Metástasis ganglionar iliaca externa en RM.

**Figura 14.** Ganglios iliacos externos patológicos en PET-TC en paciente con CCU.

**Figura 15.** Áreas ganglionares incluidas en la disección pélvica y aórtica según los niveles descritos por Querleu: nivel 1, arteria iliaca interna y externa; nivel 2, arteria iliaca común incluyendo presacos; nivel 3, aorta infra-mesentérica; y nivel 4,

**Figura 16.** Límite superior de la linfadenectomía aórtica. Imagen cedida por la Dra. Díaz Feijóo.



**Figura 17.** Posición de paciente y cirujano en la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal. Imagen cedida por el Dr. Gil Moreno.

**Figura 18.** Disposición de los trócares en la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal. Imagen cedida por el Dr. Gil Moreno.

**Figura 19.** Creación del espacio retroperitoneal en la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal. Imagen cedida por el Dr. Gil Moreno.

**Figura 20.** Visualización de uréter izquierdo, arteria iliaca común izquierda y su bifurcación en la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal. Imágenes cedidas por el Dr. Gil Moreno.

**Figura 21.** Visualización de bifurcación aórtica en la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal. Imagen cedida por el Dr. Gil Moreno.

**Figura 22.** Visualización de uréter derecho (A), arteria mesentérica inferior en su origen en la aorta (B), y vena renal izquierda (C), en la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal. Imágenes cedidas por el Dr. Gil Moreno.

**Figura 23.** Visualización final del campo quirúrgico tras la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal. Imagen cedida por la Dra. Díaz Feijoo.

**Figura 24.** Disposición de los trócares robóticos (A) y la posición de los brazos del robot con la columna desde el lado derecho de la paciente y la distribución de instrumentos de trabajo (B) en la linfadenectomía aórtica laparoscópica extraperitoneal. Im

**Figura 25.** Disposición de los trócares en el procedimiento de *debulking* ganglionar pélvico extraperitoneal laparoscópico. Adaptado de Díaz-Feijoo et al. (207) Reproducido con permiso de Elsevier.

**Figura 26.** Ganglio bulky adherido a vena ilíaca externa izquierda durante la cirugía de *debulking* ganglionar pélvico extraperitoneal laparoscópico. Adaptado de Díaz-Feijoo et al. (207) Reproducido con permiso de Elsevier.

**Figura 27.** Imagen histológica de macrometástasis ganglionar de cáncer escamoso de cérvix. Imagen cedida por la Dra. Salazar.

**Figura 28.** Diagrama de flujo del estudio.

**Figura 29.** Distribución de la afectación ganglionar pélvica y aórtica en el PET-TC según los grupos del estudio.

**Figura 30.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según si se realizó cirugía de estadificación ganglionar o no.

**Figura 31.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según la presencia de enfermedad ganglionar aórtica por imagen o histología.

**Figura 32.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según el tamaño de los ganglios aórticos afectados en el grupo quirúrgico mayor o menor a 5 mm.

**Figura 33.** Curvas de supervivencia global y libre de progresión según el número de ganglios aórticos afectados supra (A y B, respectivamente) o inframesentéricos (C y D, respectivamente).

**Figura 34.** Diagrama de flujo del estudio del impacto pronóstico de la cirugía de *debulking* ganglionar pélvico.

**Figura 35.** Análisis de concordancia entre cirugía (linfadenectomía aórtica y *debulking* de ganglios pélvicos) y pruebas de imagen para afectación ganglionar pélvica y aórtica en LACC.

**Figura 36.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según si se realizó cirugía de estadificación ganglionar con o sin *debulking* ganglionar pélvico o estadificación por imagen.

**Figura 37.** Curvas de supervivencia global (A) y libre de progresión (B) según si se realizó cirugía de estadificación ganglionar con o sin *debulking* ganglionar pélvico, y si los ganglios pélvicos fueron positivos o negativos, o estadificación por imagen.