

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Rendimiento diagnóstico del PET-TC [^{18}F]-FDG en la detección de la afectación ganglionar en el Carcinoma de Cérvix en estadios IB2-IVB

Resultados de una serie de 13 casos en el Hospital Universitario de Cruces

Egilea /Autora:

Itxaso Respaldiza Berroeta

Zuzendaria / Directora:

Emilia Rodeño Ortiz de Zárate

© 2020, Itxaso Respaldiza Berroeta

Agradecimientos

A mi tutora, Emilia Rodeño; a Iratxe Fernández y a Rafa Valverde por su inestimable ayuda y paciencia.

ÍNDICE

Resumen // Abstract // Laburpena	V-VI
1. INTRODUCCIÓN	1-14
1.1 CÁNCER DE CÉRVIX.....	1
1.1.1 Historia natural	1-2
1.1.1.1 Vías de diseminación del cáncer de cérvix.....	2-3
1.1.2 Subtipos histológicos.....	4
1.1.3 Factores de riesgo	4
1.1.4 Prevención primaria y cribado en la CAPV.....	5
1.2 DIAGNÓSTICO	5-9
1.2.1 Clínico	5-6
1.2.2 Resonancia magnética	6-7
1.2.3 Fundamentos del PET-TC [¹⁸F]-FDG.....	7-8
1.2.3.1 PET-TC [¹⁸ F]-FDG en el cáncer de cérvix.....	8-9
1.3 ESTADIFICACIÓN	9-11
1.3.1 Modificaciones de la clasificación FIGO2018.....	10-11
1.4 TRATAMIENTO	11-13
1.4.1 Manejo en función del estadio.....	11-12
1.4.2 Tipos de tratamientos	12-13
1.5 PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	13-14
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO	15
2.2 OBJETIVOS.....	15

3. MATERIAL Y MÉTODOS	16-19
3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	16-17
3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	17-18
3.3 RECOGIDA DE DATOS	18
3.4 SELECCIÓN DE PACIENTES	19
3.4.1 Criterios de inclusión de pacientes	19
3.4.2 Motivos de exclusión de pacientes	19
4. RESULTADOS	20-27
4.1 RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	20-22
4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	22-27
4.2.1 Estadificación de las pacientes	23-24
4.2.2 Prevalencia de la infección por VPH	24
4.2.3 Diagnóstico histológico	25
4.2.4 RM vs PET-TC en la detección de adenopatías locorreionales	25-26
4.2.5 PET-TC vs LPA en la detección de adenopatías paraaórticas	26-27
5. DISCUSIÓN	27-31
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	32
7. CONCLUSIONES	32-33
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34-40
9. ANEXOS	41-44
Anexo 1. Listado de abreviaturas	41
Anexo 2. Índice de figuras	42
Anexo 3. Índice de tablas	42

Anexo 4. Estadificación del cáncer de cérvix FIGO 2018. Obtenida de Bhatla et al (27).....	43
Anexo 5. Informe del Comité de Ética	44

RESUMEN

Antecedentes. El PET-TC [¹⁸F]-FDG es el método de elección para el diagnóstico de la afectación ganglionar y a distancia en el cáncer de cérvix, pero la confirmación histológica es necesaria para el diagnóstico y la linfadenectomía paraaórtica (LPA) sigue siendo el *gold standard* para la detección de la afectación paraaórtica. *Material y métodos.* Este trabajo consiste en un estudio observacional retrospectivo de una serie de 13 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadios IB2-IVB en las que se comparan los parámetros de efectividad diagnóstica del PET-TC [¹⁸F]-FDG con los hallazgos histológicos obtenidos tras la LPA. *Resultados.* En el Hospital Universitario de Cruces se obtuvieron unos parámetros de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 25%, 77.8%, 33.3% y 70% respectivamente. La tasa de FN fue del 23.1% y los FP del 15.2% y parecen ser debidos a enfermedad microscópica y a reacciones inflamatorias respectivamente. *Conclusiones.* La detección de la afectación paraaórtica en el cáncer de cérvix mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG es razonable en estadios localmente avanzados en los que existe probabilidad de afectación ganglionar, pero actualmente no existe evidencia para la evaluación exclusiva de la misma mediante esta técnica.

Palabras clave: PET-TC [¹⁸F]-FDG; rendimiento diagnóstico; linfadenectomía; ganglios paraaórticos; Sensibilidad; Especificidad; cáncer de cérvix.

ABSTRACT

Background. PET-TC [¹⁸F]-FDG is the most accurate imaging technique to detect para-aortic lymph node (PALN) metastasis in patients diagnosed with cervical cancer. Nevertheless, histopathologic evaluation of lymph nodes, via surgical lymphadenectomy, remains to be the gold standard when it comes to PALN detection. *Material and methods.* We performed a retrospective observational study of a series of 13 patients with cervical cancer at FIGO stages IB2-IVB. The diagnostic performance of the PET-TC [¹⁸F]-FDG was compared with the histological findings after PALN dissection. *Results.* In Hospital Universitario de Cruces we obtained a sensitivity, specificity, PPV and NPV of 25%, 77.8%, 33.3% and 70% respectively. The FN rate was 23.1% and FP 15.2%, and appeared to be due to microscopic disease

and inflammatory reactions respectively. *Conclusions.* The detection of PALN disease in cervical cancer by PET-TC [¹⁸F]-FDG is reasonable in locally advanced stages, in which the probability of lymph node involvement is high, but currently there is no evidence for an exclusive evaluation of PALN disease by this technique.

Keywords: PET-CT [¹⁸F]-FDG; diagnostic performance; lymphadenectomy; para-aortic lymph nodes; Sensitivity; Specificity; cervical cancer.

LABURPENA

Testuingurua. Zerbixeko minbizian, PET-TC [¹⁸F]-FDG teknikaren bidez, ganglio linfatikoen eta urrutiko gaixotasunaren egoera zehazten da, hala ere konfirmazio histologikoa beharrezkoa da eta horretarako linfadenektomia paraaortikoak urrezko estandarra izaten jarraitzen du. *Material eta metodoak.* Garatutako lana IB2-IVB estadioetan diagnostikatutako 13 pazienteren ikerketa retrospektibo obserbazionala egitean datza, eta PET-TC [¹⁸F]-FDG ren eraginkortasun diagnostikoaren parametroak linfadenektomiak eskeinitako emaitzekin konparatzea du helburu. *Emaitzak.* Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean lortutako emaitzak hurrengoak izan ziren: sentikortasuna, berezitasuna, BPP eta BPN %25, %77.8, %33.3 eta %70koak izan ziren hurrenez hurren. Bestalde, FN tasa %23.1ekoa izan zen eta PF tasa %15.2koa. Balio horiek gaixotasun mikroskopikoen baita erreazio inflamatorioen ondorioz ager litzateke. *Ondorioak.* Kartzinomaren hedapena eman den kasuetan, PET-TC [¹⁸F]-FDG teknika lehenengo aukera da zerbix minbiziaren afektazio paraaortikoa diagnostikatzeko. Dena den, gaur egun ez dago ebidentzia nahikorik PET-TC [¹⁸F]-FDGren bidez haren ebaluazio eskusiboa egiteko.

Gako-hitzak: PET-TC [¹⁸F]-FDG; errendimendu parametroak; linfadenektomia; linfa nodo paraaortikoak; Sentikortasuna; Berezitasuna; zerbix minbizia.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial, con alrededor de 570 000 casos nuevos diagnosticados durante 2018, lo que supone el 6.6% de los cánceres femeninos (1,2). La incidencia del cáncer de cérvix es muy elevada en países subdesarrollados, siendo máxima en las zonas de África Occidental y Sudáfrica, y en los países de América Latina. Es también en los países de ingresos medios-bajos donde la mortalidad por este cáncer resulta máxima, concentrando el 85% de todas las muertes por el mismo (1).

En España se sitúa muy por debajo en la lista de cánceres más frecuentes en mujeres, concretamente en el puesto 18º según los últimos datos del REDECAN (y el 24º respecto a la frecuencia en ambos sexos) (3). En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) resulta ser una neoplasia de baja incidencia, con unos 105 casos registrados en el último informe de 2015 según datos del EUSTAT (4). Esto es así, en parte, por el cribado que se realiza al 72% de las 627 416 mujeres que residen en la CAPV y también por la implementación de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) en niñas a los 12 años en el calendario vacunal desde el año 2007 (5).

1.1.1. Historia natural

La infección genital por VPH es muy frecuente, siendo la mayoría asintomáticas y transitorias ya que un sistema inmune competente es capaz de erradicarla, resolviéndose normalmente a los 8-24 meses tras la exposición (6). El VPH requiere zonas dañadas y/o vulnerables en el epitelio más superficial, por las que es capaz de penetrar hasta llegar al epitelio basal cervical donde resulta infectivo. La zona más vulnerable se corresponde con la zona de transición cervical, ya que existe una discontinuidad brusca en la que el epitelio plano estratificado del exocérvix pasa a epitelio cilíndrico simple en el endocérvix (7). El VPH infecta las células basales del epitelio cervical, y una vez en el interior de las células el DNA (ácido desoxirribonucleico) del virus, se replica coincidiendo con la diferenciación y progresión de las células basales hacia la superficie celular (6). En el caso de que la

infección persista en el tiempo, el DNA viral se integra en las células y en las lesiones, y condiciona la progresión de la infección a displasia y posteriormente a degeneración maligna (8). Las lesiones displásicas pueden resolverse (la mayoría), mantenerse estables durante un largo tiempo e incluso progresar: de bajo a alto grado, y de alto grado a carcinoma (6-9). Un 10% de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) progresan a carcinoma cervical invasivo, y tras ello pueden diseminarse mediante extensión directa a tejidos contiguos, vía linfática produciendo afectación ganglionar o incluso provocar metástasis a distancia (7). Por todo ello el cáncer de cérvix se considera la consecuencia más tardía de la infección persistente por VPH del epitelio cervical (8).

1.1.1.1 Vías de diseminación del cáncer de cérvix

Normalmente, el cáncer de cérvix afecta en un principio a estructuras cercanas a través de la extensión directa lateral (afectando a parametrios), distal (afectando a la vagina) e incluso posterior (invadiendo el recto y/o los ligamentos uterosacros). De forma más excepcional, puede haber invasión vesical por diseminación anterior del tumor (10). La diseminación linfática es la más frecuente y sigue el drenaje linfático habitual de la zona a través de las cadenas ganglionares pélvicas laterales y las hipogástricas (**Figura 1**).

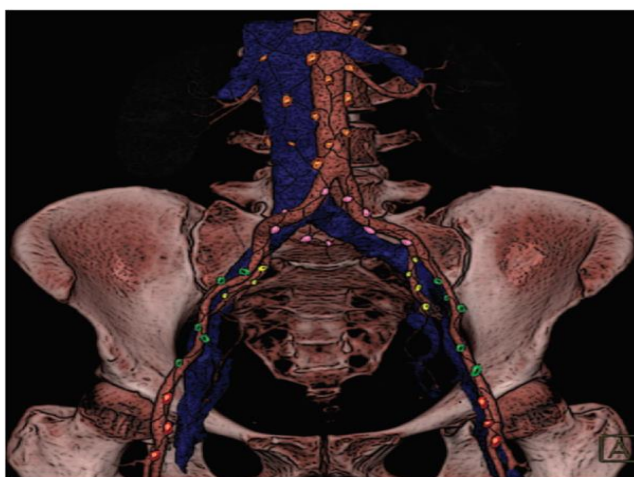


Figura 1. Localización de cadenas ganglionares de drenaje en el cáncer de cérvix. Se diferencian los ganglios paraaórticos (naranja), iliacos comunes (morado), iliacos internos (amarillo), iliacos externos (verde) e inguinales ((rojo). Imagen obtenida de: Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. Radiographics. 2015; 35 (3): 916-45

El ganglio obturador es el ganglio centinela de la diseminación de esta enfermedad vía cadena pélvica lateral. Además, puede haber cierto drenaje linfático presacro, lo que permite a las células tumorales la diseminación posterior por el ligamento uterosacro y después ascender a los ganglios sacros (laterales y del promontorio). Los ganglios regionales son aquellos localizados en la pelvis verdadera, por debajo de la bifurcación de la arteria iliaca común, incluyendo los ganglios iliacos internos y externos (11). La diseminación linfática suele ser gradual, con una afectación progresiva de los ganglios pélvicos e iliacos comunes, y que posteriormente asciende hasta afectar a las cadenas ganglionares paraaórticas que son paraaórtica izquierda, ganglios interaortocavas y cadena cava (10). El drenaje linfático prosigue de forma cefálica hasta la cisterna de Pequet y el conducto torácico. Finalmente, drena en el sistema venoso, en la confluencia yugulosubclavia (vena subclavia izquierda y la vena yugular interna izquierda), por lo que no es excepcional que la diseminación pueda llegar hasta la zona supraclavicular (10, 11).

Las adenopatías paraaórticas aisladas son raras en pacientes con cáncer de cérvix sin metástasis ganglionares en las cadenas ganglionares pélvicas previas pero, de forma ocasional, puede haber metástasis exclusivas en esta localización por embolización a través de vías de drenaje posteriores (10).

Respecto a la diseminación hematológica, esta es la responsable de las metástasis a distancia producidas por este tumor. Ocurre en alrededor del 5% de los pacientes y normalmente a través de los plexos venosos. Son más frecuentes en pacientes con tumores pobremente diferenciados y subtipos agresivos, coincidiendo con aquellos pacientes que normalmente tienen estadios más avanzados. Las metástasis más habituales se dan a nivel pulmonar, óseo y hepático (10), y menos frecuentemente a nivel cerebral y en intestino (12). De forma excepcional hay descritos casos de metástasis a nivel de mama, músculos paraespinales y duodeno (13).

1.1.2. Subtipos histológicos

Respecto a la histología, el cáncer de cérvix puede presentarse como muchos subtipos histológicos diferentes, pero de todos ellos en un 85% de los casos la histología corresponde a carcinoma escamoso, seguido del adenocarcinoma (11%) y el carcinoma adenoescamoso (2.4%) (14,15).

1.1.3. Factores de riesgo

Desde los años 50-60 ya se relaciona el cáncer de cérvix con varios posibles factores de riesgo como son los factores sociodemográficos (clase socioeconómica baja), sexuales (edad de inicio de relaciones sexuales precoz y múltiples parejas sexuales) e incluso probables factores exógenos infecciosos aún no determinados entonces (16). No es hasta 1972 cuando se comienza a experimentar en busca de la relación entre la infección por VPH y el desarrollo de carcinomas, y 10 años después, zur Hausen y varios otros autores publican los primeros estudios aislando secuencias de VPH en tumores como condilomas acuminados y cáncer de cérvix entre otros (17).

En 2004 se describe la capacidad oncogénica de la infección crónica por los subtipos de VPH de alto riesgo, apareciendo hasta en un 95% de los casos de cáncer de cérvix (17, 18). Actualmente son 15 los subtipos los identificados como VPH de alto riesgo (19). Los más prevalentes en las citologías, tanto normales como patológicas a nivel mundial, son el VPH 16 y el VPH 18 (1, 20).

Actualmente los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix son los relacionados con la adquisición de la infección por VPH ya que este es el factor de riesgo más importante (18):

- Edad de inicio temprano de relaciones sexuales
- Múltiples parejas sexuales
- Coinfección por otras infecciones de transmisión sexual
- Displasia vaginal o vulvar por VPH
- No seguimiento o acceso a programas de detección precoz de VPH
- Inmunosupresión (ya sea congénita, por infección, farmacológica...)

1.1.4. Prevención primaria y cribado en la CAPV

Actualmente, existe la vacunación frente al VPH para la prevención primaria de esta patología. El Comité Asesor de Vacunaciones de Euskadi incluye desde 2007 la vacunación para niñas de 12 años. (21). La prevención secundaria mediante programas de cribado es otro de los pilares para conseguir reducir la incidencia y la mortalidad debidas a esta enfermedad. En el caso del cáncer de cérvix, se realiza mediante citologías periódicas para la detección tanto de infecciones por VPH de alto riesgo como para la detección de las atipias y lesiones premalignas que preceden al desarrollo del cáncer de cérvix (1). Actualmente, en Osakidetza (siguiendo recomendaciones multidisciplinares a nivel estatal y europeo), el cribado cubre a las mujeres de entre 25 y 65 años, con una citología cada 3 años y detecciones de VPH de alto riesgo cada 5 años. (5).

1.2. DIAGNÓSTICO

1.2.1. Clínico

Normalmente el cáncer de cérvix se origina en la zona de transición, manifestándose como una ulceración superficial, un tumor exofítico en el exocérvix o infiltrando el endocérvix. Aun así, en el 15% de los casos no existe lesión visible (22).

El estadiaje clínico de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) es el procedimiento diagnóstico habitual para el cáncer de cérvix (23). La estadificación clínica incluye los siguientes aspectos:

- Realización de una exploración física exhaustiva. Para determinar la extensión local de la enfermedad se debe realizar la palpación del tumor primario, valorando la extensión tanto a vagina como a parametrios. La realización de un tacto rectal proporciona información sobre la afectación rectovaginal y amplía la valoración de los parametrios. Además, debe realizarse la exploración de las cadenas ganglionares de drenaje habitual del cáncer de cérvix, sobre todo cadenas inguinales y supraclaviculares (23).
- Biopsia cervical, guiada o no por colposcopia, en función de la visibilidad de la lesión, o mediante legrado cervical o conización (24). En caso de una lesión macroscópica, se realizará una biopsia cervical evitando la zona central de la

lesión por si pudiera ser una zona necrótica. En caso de lesiones no visibles, pero con sospecha citológica, se realizará una colposcopia que guiará la biopsia en caso de localizarse la lesión, o se procederá al legrado endocervical en caso de no visualizarse lesión colposcópica. La conización se reservará para los casos en los que exista lesión intraepitelial o la infiltración que no sea valorable tras la biopsia o la realización del legrado (23).

Según la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) tanto el examen pélvico como la realización de una biopsia cervical son necesarios para el diagnóstico de esta patología, siendo la confirmación histológica imprescindible para el mismo. Además, se recomienda también incluir el tamaño máximo del tumor junto con el detalle de la extensión extracervical, y el estado de las cadenas ganglionares detallando el número, tamaño y la localización de las mismas ya que son factores pronóstico de la enfermedad (23).

1.2.2. Resonancia magnética

Desde 2009 se recomienda el uso de la resonancia magnética (RM) como técnica complementaria a la estadificación clínica FIGO por ser más precisa en la estimación del tamaño tumoral y la invasión locorregional (25). Hasta 2018 la principal indicación de la RM en el diagnóstico del cáncer de cérvix era el estadiaje complementario de los tumores con estadiaje clínico mayor al IA, por ser los que tienen más probabilidad de invasión de parametrios y ganglionar (26).

La RM es más precisa que la evaluación clínica para la determinación del tamaño tumoral (con una precisión del 60% para la FIGO, y del 93% para la RM), lo que en muchas ocasiones modifica el estadio tumoral de las pacientes, y con ello el manejo terapéutico de las mismas (25). Además, en pacientes jóvenes permite una valoración exhaustiva de la afectación del cuerpo uterino y con ello la elección de tratamientos que puedan preservar la fertilidad en estas pacientes. Lo mismo ocurre con la valoración del tercio inferior de la vagina y con la valoración de los parametrios, en los que la exploración clínica aporta una precisión intermedia (hasta 53%), mientras que la de la RM asciende hasta >83% y 97% respectivamente (25).

Actualmente, desde la implementación de la última clasificación FIGO 2018 se permiten el uso de la RM, así como los hallazgos anatomopatológicos, para la estadificación de la enfermedad (27).

En definitiva, la RM determina la localización y el tamaño tumoral, así como la invasión en profundidad y la extensión de la enfermedad. Además, permite valorar la afectación de adenopatías locales (pélvicas) en la misma prueba de imagen (26).

1.2.3. Fundamentos del PET-TC [¹⁸F]-FDG

LA PET-TC [¹⁸F]-FDG (Tomografía por Emisión de Positrones) es un procedimiento diagnóstico de imagen de Medicina Nuclear que, a diferencia de otros procedimientos de imagen, permite valorar la distribución del radiofármaco en el organismo y el metabolismo glicolítico (28). La realización de un estudio PET-TC [¹⁸F]-FDG requiere la administración de un radiofármaco (una molécula determinada unida a un emisor de positrones determinado), siendo el [¹⁸F]-FDG (2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa o fluorodesoxiglucosa marcada con [¹⁸F]) el más utilizado por su corto periodo de semidesintegración, de 110 minutos (28,29). Este radiofármaco es un análogo de la 2-desoxiglucosa, y gracias al efecto Warburg (por el que las células tumorales captan glucosa en condiciones anaeróbicas), es capaz de introducirse en las células a través de los mismos transportadores plasmáticos que la glucosa, los transportadores GLUT. Una vez en el espacio intracelular, es fosforilado gracias a la hexoquinasa, siendo esta la responsable de la localización citoplasmática del [¹⁸F]-FDG, ya que tras esta reacción deja de ser sustrato del transportador GLUT y no puede seguir catabolizándose ni salir del espacio intracelular debido a que las células cancerígenas carecen del enzima glucosa-6-fosfatasa, necesaria para desfosforilar la molécula y que vuelva a ser sustrato para el transportador (30).

Esta técnica de imagen no solo permite detectar visualmente el aumento del metabolismo glucídico, sino que también permite determinar la cantidad de concentración del radiofármaco por gramo de tejido gracias al SUV (unidades estandarizadas de valor) (31). La PET-TC [¹⁸F]-FDG permite una detección más temprana de las alteraciones metabólicas en un tejido y órgano ya que suelen ser previas a las alteraciones morfológicas detectables mediante otras técnicas de imagen,

por lo que también permite la evaluación de los efectos de un tratamiento de forma precoz (28).

Pese a ello, la distribución de la [^{18}F]-FDG no se limita al tejido tumoral: existen tejidos que en condiciones fisiológicas presentan una alta demanda de glucosa como por ejemplo el cerebro o el miocardio, lo que implica una alta detección del radiofármaco (28,31), y captación variable en tejidos como el tiroideo o el gastrointestinal, y también en las vías excretoras renales y vejiga ya que la excreción del radiofármaco se produce a este nivel (29,31). Esta es una de las limitaciones de esta técnica, ya que no siempre es fácil la identificación de lesiones malignas en órganos o tejidos en los que de forma fisiológica se capta o elimina este radiofármaco, o incluso en zonas en las que exista incremento de la actividad celular por otra causa como puede ser por inflamación o infecciones. Otras limitaciones son la resolución espacial que posee esta técnica de imagen (de hasta 4-5mm) pero que en ocasiones no resulta suficiente para la detección de enfermedad microscópica, y la detección de enfermedad de bajo grado de malignidad por tener menor avidéz por la ^{18}F -FDG (28).

1.2.3.1 PET-TC [^{18}F]-FDG en el cáncer de cérvix

En el caso del cáncer de cérvix, los factores pronóstico más importantes son el tamaño tumoral y la presencia o no de afectación ganglionar (28). En este tipo de cáncer, tanto la variedad histológica carcinoma escamoso como el adenocarcinoma presentan una alta captación de FDG por parte del tumor primario, y también por parte de sus metástasis, por lo que esta técnica de imagen resulta de utilidad (28,29). Las indicaciones actuales del PET-TC [^{18}F]-FDG en el cáncer de cérvix son (32,33):

- Valoración de la actividad metabólica del tumor primario (no así la estadificación del tumor primario) (32). El grado de captación de FDG en el tumor primario, medido mediante el SUV, cuantificación numérica de la captación que depende de la actividad inyectada y del peso del paciente, y que es un marcador predictivo del estado de ganglios linfáticos y de la evolución de la enfermedad. Cabe destacar que la captación es diferente en función de la diferenciación tumoral (se ha visto que captan más los tumores peor

diferenciados) y también en función del subtipo histológico (captan más los carcinomas escamosos) (33).

- Estadificación ganglionar, en especial la afectación de adenopatías paraaórticas no detectadas mediante otras técnicas (32). La afectación ganglionar afecta de forma importante a la evolución de la enfermedad con diferencias de supervivencia de hasta el 90% si no existe afectación, y menos del 50% en los casos con afectación pélvica. En el caso de existir afectación paraaórtica la supervivencia a 5 años se estima en menos del 20-30% (33).
- Estadificación a distancia: detección de enfermedad metastásica a distancia, sobre todo a nivel supraclavicular por ser una localización habitual de diseminación de este tipo de cáncer (32).
- Planificación de radioterapia y/o braquiterapia: para definir el volumen tumoral metabólico tanto del tumor primario como de las cadenas ganglionares. Esta técnica de imagen permite un mapeo molecular que se puede utilizar para definir y guiar la radioterapia, extender los campos de tratamiento en caso de que la afectación sea mayor a la objetivada mediante la estadificación clínica, etc. (32).
- Valoración de respuesta y detección de recidiva: 1/3 de los cánceres localmente avanzados tendrán recidivas, normalmente en los primeros 2 años tras completar el tratamiento. Los predictores de recurrencia incluyen el estadiaje, el estado ganglionar al diagnóstico y la respuesta tumoral al diagnóstico (33). Los seguimientos deben de ser individualizados en función del tratamiento recibido, los factores pronóstico y el riesgo estimado de cada paciente. Lo recomendado según las guías son seguimientos cada 3-4 meses los dos primeros años, y posteriormente bianuales o anuales hasta los 5 años (23).

1.3. ESTADIFICACIÓN

La estadificación en el cáncer de cérvix debe realizarse tanto mediante la clasificación TNM como mediante la estadificación clínica FIGO (34). A continuación, se detalla la clasificación FIGO 2009 en la **Tabla 1**:

Tabla 1. Estadificación del cáncer de cérvix. Clasificación según los criterios de la FIGO 2009. Obtenida de: Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4.

Estadio I	Carcinoma cervical estrictamente confinado al cérvix (debe descartarse la extensión al cuerpo uterino).
IA	Carcinoma invasivo de diagnóstico microscópico exclusivo, con invasión del estroma con una profundidad máxima de ≤ 5 mm y una extensión horizontal máxima de ≤ 7 mm.
IA1	Invasión estromal medida de ≤ 3 mm de profundidad y ≤ 7 mm de extensión horizontal.
IA2	Invasión estromal medida de >3 mm y no mayor a 5mm en profundidad, con una extensión horizontal de ≤ 7 mm.
IB	Lesión clínicamente visible, confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que el estadio IA.
IB1	Lesión visible ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
IB2	Lesión visible >4 cm en su mayor dimensión.
Estadio II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no afecta a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.
IIA	Tumor sin invasión de parametrios.
IIA1	Lesión visible ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
IIA2	Lesión visible >4 cm en su mayor dimensión.
IIB	Tumor con invasión de parametrios.
Estadio III	Tumor que se extiende a la pared lateral pélvica (músculo, fascias, estructuras neurovasculares o esqueleto de la pelvis ósea) y/o al tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal.
IIIA	Tumor que compromete el tercio inferior de la vagina, pero sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Tumor con extensión a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal.
Estadio IV	Extensión a la pelvis verdadera o invasión de la mucosa de vejiga o recto (el diagnóstico microscópico es suficiente). El edema bulloso como tal no permite clasificar como estadiaje IV.
IVA	Diseminación a órganos adyacentes. Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
IVB	Diseminación a distancia. Tumor que invade órganos a distancia.

1.3.1. Modificaciones de la clasificación FIGO2018

La tabla de la clasificación FIGO 2018 completa se ha incluido en el **Anexo 4** para posibles consultas. A continuación, se describen los cambios que ha sufrido la clasificación en la última actualización de 2019 (27,35):

- Estadio I: cambia la extensión tumoral máxima (mm). En el estadio IA será de <3mm en profundidad, mientras que en el IA2 será una invasión máxima en profundidad de <5mm (y no de 7mm). En el estadio IB se modifican las medidas tumorales, y se añade un estadio más (IB3).
- Estadio II: se mantiene igual.
- Estadio III: se incluye la invasión de ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos como estadio IIIC (IIIC1 la afectación ganglionar pélvica y IIIC2 la paraaórtica).
- Estadio IV: se mantiene igual.

1.4. TRATAMIENTO

El manejo del cáncer de cérvix se basa en una combinación de cirugía, radioterapia y/o adyuvancia quimioterápica dependiendo del estadio diagnosticado (27), con el objetivo de evitar sobretratamientos que aumenten la morbilidad de las pacientes (23). Todo el manejo y tratamiento descritos a continuación se basan en las recomendaciones de la SEGO para el tratamiento del cáncer de cérvix actualizadas en 2018 (23).

La primera aproximación al manejo de las pacientes se obtiene a través de la exploración clínica y la RM. Para que una paciente diagnosticada de cáncer de cérvix cumpla criterios de tratamiento quirúrgico es necesario que el tamaño tumoral sea ≤ 4 cm, esté limitado al cérvix y no exista sospecha de afectación ganglionar. En caso de sospecha de afectación, y demostración de cualquiera de los criterios anteriores se considerará que no cumple criterios de tratamiento quirúrgico (23).

1.4.1 Manejo en función del estadio

En lo referente al manejo de los estadios más precoces (IA1 y IA2) la SEGO considera el tratamiento quirúrgico de elección en estos estadios, con la opción de tratamiento radioterápico como alternativa ofreciendo resultados similares. El tratamiento quirúrgico en estos casos permite conservar la función ovárica y una anatomía genital más funcional en estas pacientes por lo que resulta de elección. El tratamiento concomitante con radioterapia y/o quimioterapia estará indicado en grupos de riesgo intermedio y alto para disminuir tanto el riesgo de muerte por la enfermedad como el

riesgo de recidiva. En estadios IB1 y IIA1, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección. Cuando no exista afectación ganglionar, el tratamiento será quirúrgico pudiendo añadir radioterapia y/o quimioterapia concomitante en casos con riesgo medio-alto de recidiva. En los que, a pesar de no haber afectación ganglionar, sí exista afectación linfovascular, tras el tratamiento quirúrgico se procederá al tratamiento radioquimioterápico adyuvante. En los estadios localmente avanzados con ganglios positivos al diagnóstico, se realizará una linfadenectomía paraaórtica para poder ampliar los campos de radioterapia, y el tratamiento será radioquimioterápico de primera línea.

En el caso de estadios localmente avanzados (IB2 y IIA2 o superiores), la SEGO recomienda la realización de un PET-TC [^{18}F]-FDG para la valoración de la afectación ganglionar. El tratamiento de elección en este caso es la asociación de radioterapia y braquiterapia con quimioterapia concomitante, con intención radical. Además, en los casos en los que el PET-TC [^{18}F]-FDG resulte negativo para adenopatías retroperitoneales se procederá a la realización de una linfadenectomía paraaórtica para excluir posibles falsos negativos de la prueba de imagen y poder adecuar el manejo radioquimioterápico.

Finalmente, en el caso que se demuestre afectación metastásica a distancia mediante cualquier prueba de imagen, siendo el PET-TC [^{18}F]-FDG la prueba de elección, el tratamiento se basará en quimioterapia en monoterapia (aunque puede ser individualizado).

1.4.2 Tipos de tratamientos

El tratamiento quirúrgico varía desde la realización de una conización o traquelectomía simple hasta la realización de histerectomía en función del estadio y del tamaño tumoral. En los estadios precoces sin afectación linfovascular el tratamiento podrá variar entre el seguimiento exclusivo, la conización o la histerectomía simple en función de cada paciente. En cambio, en caso de existir afectación linfovascular (sin afectación ganglionar) el tratamiento será una histerectomía o traquelectomía simple para el IA1, o radical A para el IA2. En estadios más avanzados se realizará

histerectomía radical A, B o C en función del tamaño tumoral y la afectación linfovascular.

Respecto a los tratamientos adyuvantes, el tratamiento radioterápico consistirá en radioterapia externa (25 fracciones de 45-50 Gy durante 5 semanas), seguido de braquiterapia endocavitaria con la dosis máxima posible en el centro de la pelvis. En las pacientes con afectación ganglionar y/o parametrial puede realizarse una sobreimpresión. La duración óptima del tratamiento se estima en menos de 55 días y el inicio de esta no debería demorarse más de 1-2 meses tras la cirugía. Por otro lado, el tratamiento quimioterápico en el cáncer de cérvix se basa en agentes alquilantes basados en platinos. El fármaco utilizado es el cisplatino o cis-diaminodicloroplatino II (CDDP) a razón de 40 mg/kg semanales durante 6 semanas. En caso de ser adyuvante a la radioterapia se administrará junto con la radioterapia externa. En los casos en los que exista recidiva o enfermedad metastásica al diagnóstico, el tratamiento de elección será una quimioterapia combinada basada en CDDP (50 mg/m²), Paclitaxel (135-175 mg/m²) y Bevacizumab 15 mg/kg, con intención paliativa.

1.5 PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Según datos de la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer), la supervivencia global del cáncer de cérvix se estima en un 70% a 5 años (36). La realidad es que la afectación ganglionar en el momento diagnóstico es uno de los factores pronóstico más importantes para la supervivencia de las pacientes (junto con el estadio FIGO, el tamaño, la profundidad de la invasión estromal, la invasión linfovascular y el subtipo histológico) (37). La supervivencia a 5 años en pacientes sin afectación ganglionar al diagnóstico se estima del 90% tras el tratamiento quirúrgico. Cuando la afectación se extiende a los ganglios pélvicos positivos desciende al 59.5%, y la afectación paraaórtica desciende la supervivencia a largo plazo al 30-40% (38). En la **Tabla 2** se muestran las probabilidades de diseminación ganglionar en función de los diferentes estadios (39) así como la supervivencia esperada a 5 años (40).

Tabla 2. Probabilidad de afectación ganglionar y supervivencia a 5 años en función del estadio FIGO en el cáncer de cérvix. Porcentajes de afectación ganglionar (datos obtenidos del SEER (39)) y supervivencia (datos obtenidos de Wright et al. (40)) separados por estadios FIGO.

Estadios FIGO	Probabilidad de afectación ganglionar (%)	Supervivencia a 5 años (%)
IA1	0.6	95.8
IA2	7	95
IB	8	75.9
IIA	12	63.4
IIB	29	63.9
IIIA	17	40.7
IIIB	27	41.4
IIIC		46.3
IVA	47	24
IVB		14.7

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Dado el impacto de la afectación ganglionar retroperitoneal en la supervivencia y manejo terapéutico del cáncer de cérvix, se ha querido determinar el rendimiento de la PET-TC [¹⁸F]-FDG en la estadificación ganglionar paraaórtica, estudiando los parámetros de efectividad diagnóstica de nuestra prueba respecto a los resultados anatomopatológicos obtenidos en la linfadenectomía paraaórtica (LPA), que es la técnica *gold estándar* (prueba o patrón oro) actual en la estadificación de dicho territorio.

La evaluación del rendimiento del PET-TC [¹⁸F]-FDG se ha realizado analizando los parámetros de efectividad diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Negativo y Valor Predictivo Positivo de la PET-TC [¹⁸F]-FDG respecto al *gold estándar*.

1.1. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- Realizar una búsqueda bibliográfica para identificar los resultados de sensibilidad y especificidad obtenidos mediante el PET-TC [¹⁸F]-FDG por otros autores en el proceso diagnóstico del cáncer de cérvix.
- Obtener los parámetros de efectividad diagnóstica de la prueba problema (PET-TC [¹⁸F]-FDG) enfrentándola con la prueba oro, la LPA, en los casos de cáncer de cérvix localmente avanzados y metastásicos seleccionados.
- Discutir los resultados obtenidos en el Hospital Universitario de Cruces frente a los publicados en las revisiones de otros autores.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante la base de datos PubMed, tras establecer los siguientes términos Medical Subject Headings (MeSH): “uterine cervical neoplasms”, “gynecology”, “lymphadenopathy”, “uterine neoplasms”, “magnetic resonance imaging” y “positron-emission tomography”. La búsqueda se realizó con las restricciones de “sexo femenino” y “humanos” en los últimos 10 años, y artículos publicados en inglés. El algoritmo de búsqueda generado con esos datos fue el siguiente:

PET[All Fields] AND para-aortic[All Fields] AND ("lymph nodes"[MeSH Terms] OR ("lymph"[All Fields] AND "nodes"[All Fields]) OR "lymph nodes"[All Fields] OR ("lymph"[All Fields] AND "node"[All Fields]) OR "lymph node"[All Fields]) AND ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) AND ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND locally[All Fields] AND advanced[All Fields]

Se obtuvo un total de 15 artículos a los que se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión de artículos para la revisión se detallan a continuación:

- Criterios de inclusión: humanos, sexo femenino, cáncer de cérvix en estadios superiores a IB1, estadiaje mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG, LPA con confirmación histológica, resultados de rentabilidad en zona paraaórtica descritos de forma independiente.
- Criterios de exclusión: estadios precoces, no diferenciación de resultados por regiones ganglionares, no tener confirmación histológica realizada, idioma diferente al inglés o español.

Tras aplicar dichos criterios de selección se obtuvieron 8 artículos relacionados. Además, se revisó también su bibliografía para identificar material adicional para la

revisión, tras lo que finalmente se consiguió un total 13 artículos para realizar la revisión.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para realizar este trabajo se realizó un estudio observacional retrospectivo constituido por 17 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix (escamoso o adenocarcinoma) en el Servicio de Ginecología Oncológica desde julio de 2017 hasta julio de 2019, y que fueron remitidas al servicio de Medicina Nuclear para la estadificación de su enfermedad.

Previa realización del estudio, se solicitó la autorización por parte del Comité de Ética del Hospital Universitario de Cruces, que aprobó el presente trabajo a fecha de 28 de enero de 2020. El informe del Comité de Ética se incluye en el **Anexo 5**.

Las PET-TC [¹⁸F]-FDG se informaron de forma conjunta con facultativos del Servicio de Medicina Nuclear y un radiólogo con experiencia en este ámbito. La afectación ganglionar pélvica-paraaórtica se informó como positiva en casos de hipermetabolismo patológico, negativa en casos de ausencia de captación e inespecífica en casos en los que la captación no era clara. Los casos informados como inespecíficos se reinterpretaron como positivos cuando presentaron adenopatías pélvicas positivas. Finalmente, los resultados del PET-TC [¹⁸F]-FDG se subdividieron para un análisis independiente de la afectación ganglionar pélvica y paraaórtica.

Una vez realizada la prueba de imagen los procedimientos quirúrgicos pertinentes, se realizaron en un plazo máximo de 4-6 semanas. Las LPA se realizaron vía laparoscópica hasta la vena renal izquierda (VRI), hasta la arteria mesentérica inferior (AMI) o hasta un punto intermedio entre ambas, en función de las características individuales de cada paciente y de las posibilidades quirúrgicas intraoperatorias en cada caso. El Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital basó el manejo final de las pacientes en la Oncoguía de la SEGO, solicitando siempre una RM de pelvis y PET-TC [¹⁸F]-FDG para decidir el tratamiento final.

Para el análisis de los datos se realizó estadística descriptiva. Se determinaron los parámetros de Sensibilidad, Especificidad, valores predictivos positivo y negativo de acuerdo con las siguientes fórmulas (en las que VP se corresponde a verdadero positivo, VN a verdadero negativo, FN a falso negativo y FP a falso positivo):

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP}/(\text{VP}+\text{FN})$$

$$\text{Especificidad} = \text{VN}/(\text{VN}+\text{FP})$$

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = \text{VP}/(\text{VP}+\text{FP})$$

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = \text{VN}/(\text{VN}+\text{FN})$$

3.3. RECOGIDA DE DATOS

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

- Año del diagnóstico.
- Edad al diagnóstico.
- Histología tumoral obtenida (a través de conización o biopsia).
- Estudio de la coinfección por VPH (subtipos de alto riesgo).
- Estadíaje según la clasificación FIGO 2009 o FIGO 2018.
- Datos de las pruebas de imagen diagnósticas realizadas (RM y PET-TC [¹⁸F]-FDG, y/o TAC).
- Análisis histológico de las LPA realizadas: (extensión, nº de ganglios analizados, nº positivos, nº negativos, histología, tamaño...).
- Tiempo transcurrido entre la realización del PET-TC [¹⁸F]-FDG y la LPA.

3.4. SELECCIÓN DE PACIENTES

Dada la heterogeneidad de las pacientes se seleccionaron finalmente 13 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado o metastásico, comprendido entre los estadios IB2 a IV según la clasificación FIGO (FIGO 2009 para 11 pacientes, y FIGO 2018 para 2 pacientes debido a la actualización de esta en enero de 2019). A continuación, se detallan los criterios que se aplicaron para la selección final de las pacientes.

3.4.1 Criterios de inclusión de pacientes

Los criterios de inclusión necesarios fueron los siguientes:

- RM y/o FIGO de estadiaje inicial.
- PET-TC [¹⁸F]-FDG de estadificación inicial realizada en el centro.
- Linfadenectomía paraaórtica de estadificación realizada en el centro.
- Resultados de anatomía patológica de variedades histológicas tipo carcinoma escamoso y/o adenocarcinoma.
- Tiempo transcurrido entre la realización del PET-TC [¹⁸F]-FDG y la LPA no superior a 4-6 semanas.
- Estadiajes comprendidos entre IB2 – IVB.

3.4.2 Motivos de exclusión de pacientes

Se consideró motivo de exclusión el no cumplimiento de todos los criterios de inclusión con los siguientes resultados:

- 1 paciente se excluyó por presentar un adenocarcinoma in situ sin pruebas de estadificación realizadas (ni PET-TC [¹⁸F]-FDG, ni LPA).
- 2 pacientes fueron excluidas por presentar estadios IB1.
- 1 paciente fue excluida por no tener realizada la LPA por dificultades durante el procedimiento quirúrgico.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En 2007 Yildirim et al. estudió el rendimiento del PET-TC [¹⁸F]-FDG en 16 pacientes con estadios localmente avanzados (IIB-IVA) en las que una TC previa había sido negativa. Se demostró una precisión, sensibilidad y especificidad del PET-TC [¹⁸F]-FDG del 75%, 50% y 83.3% tras realizar el estudio histológico de las adenopatías paraaórticas extirpadas por LPA. Además, se demostró un VPP y VPN del 50% y 83.3% respectivamente (41). Ese mismo año Loft et al. publicó otro estudio con pacientes con estadios >IB1 en el que se utilizó el PET-TC [¹⁸F]-FDG como complemento a la estadificación clínica FIGO, en cuyos resultados se demostró una sensibilidad y especificidad del 100% y 99% respectivamente, con un VPP del 94% y VPN del 100% (con 15 VP y 103 VN, y 1 FP en total) (42).

Un grupo de autores habla de resultados de sensibilidad y especificidad del 33.3% y 94.2%, y VPP y VPN del 53.8% y 87.5% respectivamente en un primer estudio realizado en 2011 (43). Varios años más tarde, realizan otro estudio de similares características, en el que concluyen que la tasa de FN del PET-TC [¹⁸F]-FDG se sitúa en un 15.3% para la detección de adenopatías paraaórticas debido a afectación microscópica de <6mm en la gran mayoría de los casos (44). Dichos resultados coinciden con los de otros autores que mencionan resultados del 8% de FN y VPN del 92% para la afectación paraaórtica en sus estudios (45). Anteriormente ya se había relacionado el tamaño de la afectación metastásica con los resultados de las pruebas de imagen, Roh et al. obtuvo un resultado general (tanto para adenopatías pélvicas como paraaórticas) de sensibilidad del 43% para el PET-TC [¹⁸F]-FDG, con un aumento de hasta el 52% cuando las adenopatías metastásicas eran de más de 5mm y de hasta el 69% cuando eran mayores a 10mm (46).

Dos grupos de autores, en estudios más actuales, hablan de resultados que varían en rangos de sensibilidad del 23.5-36%, especificidad del 93.3-96%, VPN del 82-83% y un resultado más variable de VPP que oscila entre el 47% al 71%. (47, 48)

Cabe mencionar que otros autores hablan de diferencias en la detección de la afectación paraaórtica en función del subtipo histológico del tumor, existiendo más

probabilidad de afectación paraaórtica no detectada mediante PET-TC [^{18}F]-FDG cuando el tumor es del tipo adenocarcinoma, ascendiendo la tasa de FN hasta el 25% en función del tipo de LPA realizada, mientras que la tasa de FN en el carcinoma escamoso se sitúa entre el 16.7-18.6%. (49)

A continuación, en la **Tabla 3** se han resumido los parámetros de efectividad diagnóstica obtenidos por los diferentes autores en los últimos 15 años:

Tabla 3. Evaluación del rendimiento diagnóstico del PET-TC [^{18}F]-FDG según diferentes autores. Parámetros de efectividad diagnóstica del PET-TC (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo) obtenidos en estudios de diferentes autores durante los últimos 15 años (41-43,46-48).

Autor	Año	n	FIGO	Sens. (%)	Espec.(%)	VPP (%)	VPN (%)
Roh	2005	54	IB-IVA	43	95	57	91
Yildirim	2007	16	IIB-IVA	50	83.3	50	83.3
Loft	2007	27	IB1-IVA	100	99	94	100
Leblanc	2011	125	IB2-IVA	33.3	94.2	53.8	87.5
Ramirez	2015	60	IB2-IVA	36	96	71	83
De Cuyper	2019	151	IB2-IVA	23.5	93.3	47.1	82.2

En lo referente a los metaanálisis publicados, en 2010 Kang et al. publican un metaanálisis en el que corroboran una especificidad del PET-TC [^{18}F]-FDG del 97% en la detección de las adenopatías paraaórticas, mientras que afirmaban que la sensibilidad de la técnica era baja y heterogénea entre los estudios analizados (50). Posteriormente, el metaanálisis de Smits et al., concluyó que la afectación ganglionar en el momento diagnóstico se daba en el 18% de los casos (8-42%) en estadios entre IB-IVA. Los resultados obtenidos fueron variables entre las diferentes técnicas de imagen, siendo los mejores resultados los del PET-TC [^{18}F]-FDG con un VPP del 50-75%, VPN del 83-92% y FN del 6-15%. En este estudio se corrobora además la gran especificidad de la técnica siendo del 98% (IC95 93-99%), mientras que la sensibilidad vuelve a mostrar resultados variables entre los estudios analizados, siendo del 81% (en un rango de 52-95%). (51)

En un metaanálisis más reciente se comparan los resultados de las diferentes opciones diagnósticas de imagen (TC, RM-difusión, PET-TC [^{18}F]-FDG), concluyendo que la especificidad máxima la ofrece el PET siendo del 98%, (rango 93-99%) mientras que

la sensibilidad para la detección de afectación paraaórtica es del 83% (rango 62-94%) en el cáncer de cérvix localmente avanzado. (52)

En la **Tabla 4** se han resumido los datos de los tres metaanálisis revisados. Entre ellos la sensibilidad para la detección de la afectación ganglionar varía mucho y no es notablemente elevada (entre el 30-80%), mientras que la especificidad sí lo es, aproximándose al 90% en la mayoría de los ellos.

Tabla 4. Tabla-resumen de los resultados de los diferentes metaanálisis. Resumen de características del PET-TC [¹⁸F]-FDG (sensibilidad y especificidad) obtenidas en metaanálisis de diferentes autores durante los últimos 10 años (50-52).

Autores	Año	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Kang et al.	2010	34 IC ₉₅ 10-72	97 IC ₉₅ 93-99
Smits et al.	2014	IC ₉₅ 38-86	75
Liu et al.	2017	81 IC ₉₅ 52-95	98 IC ₉₅ 93-99

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

La media (\pm SD) de edad al diagnóstico de las 13 pacientes fue de 45.3 años (\pm 14.60), en un rango comprendido entre los 31 y 80 años. A continuación, se describen los resultados del análisis de los datos de las pacientes en las **Tabla 5** y **Tabla 6**:

Tabla 5. Resumen de las características clínicas de las pacientes. Recopilación de datos de 13 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en el Hospital Universitario de Cruces entre 2017 y 2019.

Nº caso	Año	Edad	Histología	Estadaje	Modificación estadificación
2	2017	31	Ca. escamoso	IA2 ^{1,2}	IIIB
3	2017	36	Ca. escamoso	IIB	
4	2018	32	Ca. escamoso	IIB ²	IIIC1
5	2018	31	Ca. escamoso	IIB ²	IIIB
7	2018	37	Adenocarcinoma	IB2	
8	2018	43	Adenocarcinoma	IB1 ²	IVB
9	2018	61	Ca. escamoso	IIB	
11	2018	44	Ca. adenoescamoso	IIB	
13	2019	49	Ca. escamoso	IIIC1	
14	2019	37	Ca. escamoso	IIIC1	
15	2017	80	Ca. escamoso	IIB ²	IIIB
16	2017	46	Ca. escamoso	IB2 ²	IVB
18	2017	62	Ca. escamoso	IIB ²	IVB

Nota: ¹Paciente a la que se estadifica mediante FIGO clínica y no RM. ²Paciente en la que el estadaje se modifica tras realización de PET-TC [¹⁸F]-FDG y/o LPA.

Tabla 6. Resultados de las pruebas diagnósticas. Resultados de las pruebas de imagen (RM y PET-TC [¹⁸F]-FDG) y quirúrgicas (LPA) realizadas en cada caso, así como la extensión de las mismas. Los resultados del PET-TC [¹⁸F]-FDG se muestran como independientes para la región pélvica (PET1) y paraaórtica (PET2).

Nº caso	RM1	PET1 pelvis	PET2 para-aórticas	LPA	Extensión LPA
2	NR	N	N	0/15	VRI
3	+	P*	N	0/8	AMI-VRI
4	+	P*	N	2+/7	VRI
5	+	P	IE	0/8	AMI-VRI
7	+	N	N	0/20	AMI
8	+	P*	P	3+/3	AMI
9	+	IE	N	0/10	AMI
11	+	P*	N	0/7	AMI
13	+	P*	N	0/15	VRI
14	+	P*	IE	0/10	VRI
15	+	P	N	0/8	VRI
16	-	P	N	3+/14	VRI
18	+	P*	N	1+/14	AMI

Nota: NR = no realizado; +/- = positivo/negativo para adenopatías locales en RM; IE = resultado inespecífico; P / N = positivo/negativo para adenopatías locorregionales o pélvicas en PET1 o retroperitoneales para-aórticas en PET2; P* = delimita adenopatías o detecta mayor número mediante PET1; VRI = vena renal izquierda; AMI = arteria mesentérica inferior.

4.2.1 Estadificación de las pacientes

Respecto a los resultados del estadiaje mediante pruebas de imagen, a todas las pacientes (salvo a la paciente nº2 en la que se realizó exclusivamente el estadiaje clínico de la FIGO) se les realizó, además, una RM de estadiaje. En un inicio, 4 de las pacientes se diagnosticaron de forma precoz con un estadiaje confinado al cérvix (<IB3), 7 se clasificaron como estadio II o invasión uterina local, y 2 de ellas tuvieron como estadio inicial >III con metástasis ganglionares paraaórticas desde el diagnóstico. Posteriormente, en función de hallazgos quirúrgicos y/o de pruebas de imagen, la estadificación se modificó como se detalla a continuación:

- Paciente nº2: de estadio IA2 pasó a ser IIIB por presentar una metástasis ganglionar pélvica (1+/7) tras realizar linfadenectomía pélvica bilateral.
- Paciente nº4: de estadio IIB pasó a ser IIIC por presentar 2+/7 metástasis ganglionares tras realizar LPA.
- Paciente nº5: de estadio IIB pasó a ser IIIB por presentar metástasis ganglionares en las cadenas iliacas en la PET-TC [¹⁸F]-FDG.

- Paciente nº8: de estadio IB1 pasó a ser IVB, por presentar adenopatías locorreionales y paraaórticas en PET-TC [¹⁸F]-FDG y en linfadenectomías pélvica (2+/2) y LPA (3+/3) realizadas.
- Paciente nº15: de estadio IIB pasó a ser IIIB por demostrarse afectación ganglionar en cadenas ilíacas externas mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG.
- Paciente nº16: de estadio IB2 pasó a ser IVB por presentar 3+/14 metástasis ganglionares en la LPA.
- Paciente nº18: de estadio IIB pasó a ser IVB por presentar 1+/14 metástasis ganglionares en la LPA.

Las pacientes nº8, nº16 y nº18 clasificadas como IVB se corresponden en realidad con un estadio IIIC2 mediante el nuevo FIGO por presentar adenopatías paraaórticas, pero sin afectación metastásica a distancia.

Tras obtener el estadiaje definitivo, mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG o tras los resultados de las linfadenectomías, los resultados fueron: una única paciente IB2, 3 pacientes IIB, 3 pacientes IIIB, 3 pacientes IIIC y otras 3 IVB. Se realizó una modificación del estadiaje inicial en el 54% de las pacientes.

4.2.2 Prevalencia de la infección por VPH

Teniendo en cuenta el estadiaje final, de las 9 pacientes con estadios >III el VPH se detectó en 6 pacientes y solo 2 estaban libres de la infección. En estadios más precoces (\leq IIB), solo una de las pacientes presentaba coinfección en el momento diagnóstico, y no así las otras 3. A la única paciente a la que no se le realizó el despistaje de VPH fue a una paciente de edad extrema (80 años).

En total 7 de las 12 pacientes presentaban coinfección por VPH en el momento diagnóstico, lo que supone el 58.3% de la muestra. El subtipo 16 fue el más prevalente (43%), seguido del 18 (29%). También se identificaron otros subtipos de VPH de alto riesgo (no 16 y no 18, pero no especificados) en 2 pacientes.

4.2.3 Diagnóstico histológico

Respecto al tipo histológico, el más prevalente fue el carcinoma escamoso, identificado en 10 de las pacientes (77%), seguido por el adenocarcinoma en 2 (15%). Una única de las pacientes se diagnosticó como subtipo adenoescamoso. Los resultados se han recopilado en la **Figura 2** que se muestra a continuación:

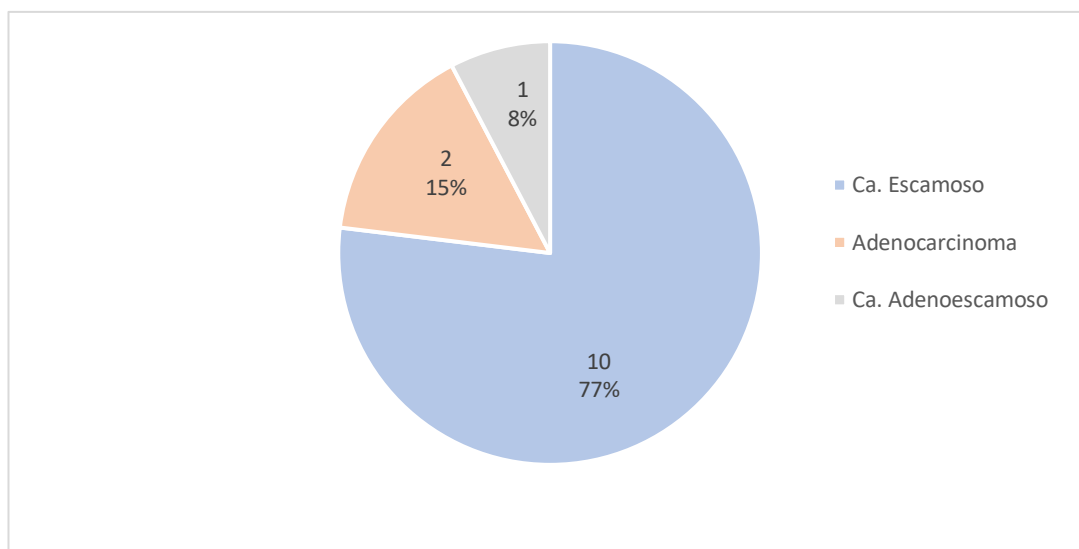


Figura 2. Variedades histológicas diagnosticadas. Recopilación de tipos histológicos diagnosticados en las 13 pacientes. Se muestran tanto el valor como el porcentaje correspondiente en cada caso.

4.2.3 RM vs PET-TC [¹⁸F]-FDG en la detección de adenopatías locorregionales

La RM se utilizó en la estadificación y en la valoración de la afectación de adenopatías locorregionales al diagnóstico (a excepción de un caso n°2). Se obtuvieron 11 resultados positivos para adenopatías locorregionales, mientras que solo 1 resultó negativo mediante esta técnica de imagen.

De las 11 pacientes con RM positiva para adenopatías locorregionales, 10 fueron confirmadas mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG, además en 7 de ellas (64%) esta técnica de imagen delimitó y especificó la localización, y detectó un mayor número de adenopatías sospechosas de malignidad. En 3 casos (27%), el resultado obtenido mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG fue el mismo que mediante la RM. Solo en una ocasión el PET-TC [¹⁸F]-FDG fue superior a la RM para el diagnóstico de enfermedad locorregional, detectando adenopatías pélvicas no visualizadas previamente mediante

RM. La RM resultó positiva en un caso, en la que se describió un único ganglio en cadena iliaca interna con discreto hiperrealce inespecífico, y en este caso el PET confirmó la negatividad para adenopatías en la región pélvica.

4.2.4 PET-TC [¹⁸F]-FDG vs LPA en la detección de adenopatías retroperitoneales

Se realizó la LPA, el patrón oro diagnóstico, a todas las pacientes independientemente de la presencia o no de afectación ganglionar retroperitoneal en el PET-TC [¹⁸F]-FDG. La LPA se realizó vía laparoscópica y la media de ganglios extirpados fue de 10.69 (rango 3-20).

El PET-TC [¹⁸F]-FDG fue negativo para la afectación de adenopatías retroperitoneales en 10 pacientes. En 7 de ellas el resultado de la LPA fue negativo, 7VN (54% VN), no así en las otras 3 pacientes en las que se detectaron ganglios afectados en el análisis anatomopatológico (23.1% FN). Esto ocurrió con las pacientes nº4, nº16 y nº18, cuyo PET-TC fue negativo; se demostraron 2, 3 y 1 adenopatías paraaórticas positivas respectivamente con la confirmación histológica.

En los 2 casos en las que el PET-TC [¹⁸F]-FDG resultó inespecífico (considerados positivos según los criterios establecidos anteriormente), no se encontraron adenopatías afectas tras la realización de la LPA (15.2% FP).

Finalmente, en la paciente nº8 en la que el PET-TC [¹⁸F]-FDG fue positivo para adenopatías retroperitoneales, se demostró la afectación ganglionar tras la LPA: 3+/3 ganglios con infiltración tumoral (7.7% VP).

De las 4 pacientes en las que se obtuvo un resultado histológico positivo, el tipo de LPA realizada fue en dos de ellas hasta la AMI, y en las otras dos hasta la VRI.

El resumen de los resultados obtenidos se muestra en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Comparativa de resultados entre PET-TC [¹⁸F]-FDG y LPA en la detección de la enfermedad ganglionar. Resultados para las adenopatías en región retroperitoneal paraaórtica.

	LPA +	LPA -
PET +	1 (VP)	2 (FP)
PET -	3 (FN)	7 (VN)

Los parámetros de efectividad diagnóstica obtenidos fueron: Sensibilidad 25%, Especificidad 77.8%, un VPP 33.3% y un VPN 70% para el PET-TC ¹⁸F-FDG en comparación con el patrón oro, la LPA.

5. DISCUSIÓN

El cáncer de cérvix es el 18º cáncer por frecuencia en mujeres en España, y a pesar de que la supervivencia global de la enfermedad se estima en un 70%, disminuye hasta el 46.3% cuando existe afectación paraaórtica en el momento del diagnóstico (3,36,39). Con el presente trabajo se ha querido estudiar la rentabilidad diagnóstica actual de la técnica de Medicina Nuclear PET-TC [¹⁸F]-FDG en el Hospital de Cruces en la detección de la enfermedad paraaórtica en el cáncer de cérvix.

La histología tumoral más prevalente en este estudio fue el carcinoma escamoso (77%), seguido del adenocarcinoma (15%), resultados que coinciden con los de otros autores y con los de la literatura, en los que se habla de una mayor prevalencia del subtipo escamoso de hasta el 85% (14,15). Además, la coinfección por VPH se dio en el 58.3% de las pacientes en contraposición al 95% de prevalencia que sugieren algunos autores (17,18). El subtipo 16 fue el más prevalente (43%) seguido del 18 (29%). También se identificaron de forma otros subtipos de VPH de alto riesgo (no 16 y no 18, pero no especificados) en 2 pacientes. Ya que actualmente se conoce que la coinfección por VPH se ve favorecida por factores de riesgo conocidos (18), y dada la disponibilidad de vacunas y la existencia de programas de cribado frente al mismo (5) resultaría de interés cribar dichos antecedentes durante la anamnesis de las pacientes en vista a futuros estudios.

Hasta el 2018, para el diagnóstico y estadiaje del cáncer de cérvix, el estadiaje clínico FIGO era necesario, pero no suficiente. Yildirim et al. demuestran discordancias de hasta el 30% tras la confirmación histológica en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado (41). El estadiaje clínico parece ser más impreciso a medida que la enfermedad avanza, con tasas de error de alrededor del 25% en los estadios más precoces, y que ascienden hasta el 65-90% en estadios III (51). En nuestro estudio, las pacientes en las que el estadiaje clínico resultó insuficiente fueron el 54% de la muestra (7 pacientes), y en todas ellas la estadificación pasó de estadios precoces IIB o menores

a estadios avanzados >III e incluso IV (según la FIGO 2009). En ninguno de los casos el estadiaje se modificó de un estadio precoz a otro similar o inferior. Actualmente, tras la última actualización de la FIGO 2018 para el estadiaje de cáncer de cérvix se admiten tanto los hallazgos anatomopatológicos (p) como los de imagen (r) para la asignación del estadiaje cuando estén disponibles (35).

Para la estadificación, la RM sigue siendo la técnica complementaria de elección con una precisión de hasta el 93% para determinar tanto el tamaño tumoral como la afectación ganglionar locorregional (25), y pese a que el PET-TC [¹⁸F]-FDG no está indicado para la estadificación del tumor primario, es la técnica de elección para la estadificación ganglionar, sobre todo paraaórtica, y a distancia de la enfermedad (32), ya que el hallazgo de metástasis ganglionares pélvicas y paraaórticas en el cáncer de cérvix, está asociado a una reducción de la esperanza de vida a los 5 años de <60% y <40% respectivamente (33, 52). Hay autores que hablan de un mayor rendimiento diagnóstico del PET-TC [¹⁸F]-FDG en comparación con la RM, para la detección de adenopatías con unos resultados de sensibilidad y especificidad paraaórtica del 81 y 98%, mientras que la RM solo tiene un 54% y 94% respectivamente. (52) En nuestro estudio hemos querido comparar el rendimiento de ambas pruebas de imagen exclusivamente en la detección de la enfermedad locorregional, no paraaórtica, ya que esta última no es una de las indicaciones de la RM. Los resultados obtenidos demuestran una mayor precisión por parte del PET-TC [¹⁸F]-FDG en el 64% de los casos. Esta técnica de imagen permitió detectar un mayor número de ganglios sospechosos de malignidad, y delimitó y/o especificó su localización y el número de ganglios afectos de forma más precisa que la RM.

Para la detección de la afectación paraaórtica el PET-TC [¹⁸F]-FDG es la técnica no invasiva de elección en la actualidad (33), mientras que la confirmación histológica tras la realización de la LPA es el patrón oro diagnóstico y su uso está ampliamente extendido para determinar la afectación de la enfermedad (23, 43). La afectación paraaórtica es un factor pronóstico y de supervivencia importante en la enfermedad localmente avanzada, disminuyendo la supervivencia a 5 años en un rango entre el 24 y el 46% en los estadios IV y IIIC (en este último se incluye la afectación paraaórtica) respectivamente (40).

En lo referente a los parámetros de rentabilidad diagnóstica encontramos, por un lado, que la especificidad que aporta la técnica de imagen parece ser elevada y constante entre los diferentes estudios revisados, situándose en un rango de entre el 83-96%. Por el contrario, respecto a la sensibilidad del PET-TC [^{18}F]-FDG, los resultados entre los diferentes estudios son muy diversos, con variaciones de entre el 23-100%, situándola la mayoría de autores en sensibilidades bajas, inferiores al 50% (41-43,46-48), mientras que los estudios más actuales hablan de sensibilidades aún más bajas del 23.5-36% (47,48) En el metaanálisis más actual, Liu et al. sitúa estos parámetros en una especificidad similar del 98%, y habla de una sensibilidad de hasta el 83% en la detección de la afectación en la región paraaórtica (52). Respecto a los VPP y VPN también parecen variar mucho entre estudios, en rangos entre el 50-94% el VPP, y 82-100% el VPN (41-43,46-48), y de igual manera los estudios realizados por Ramirez et al. y De Cuyper et al. acotan esos resultados al 47-71% y 82-83% respectivamente (47,48). Por otro lado, la baja sensibilidad que aporta la técnica es importante ya que el error de detección de la afectación paraaórtica conlleva un tratamiento subóptimo y una consecuente disminución de la supervivencia (51). En nuestro caso, el estadiaje se modificó en el 38% (5/7) de las pacientes debido al diagnóstico de enfermedad ganglionar tras la linfadenectomía (de ellas 4 LPA), y en el 15% (2/7) el PET-TC [^{18}F]-FDG modificó el estadio por detección de afectación pélvica (pese a no realizarse una linfadenectomía pélvica de confirmación).

En el Hospital de Cruces obtuvimos una Especificidad del 77.8%, y una Sensibilidad baja del 25% para el PET-TC [^{18}F]-FDG en comparación con el patrón oro, la LPA, para la detección de la afectación paraaórtica en mujeres con estadios $>\text{IB2}$, resultados similares a los publicados por otros autores (47, 48). Los valores predictivos fueron bajo para el positivo (VPP = 33.3%) y un mejor valor negativo (VPN = 70%).

Respecto a los falsos negativos, en nuestro centro obtuvimos un resultado del 23.1% de FN (3 pacientes), valor que está dentro del rango del que hablan otros autores que lo sitúan entre el 17% y el 25% en función del subtipo histológico (49) y que asciende hasta el 66.7% en algunos estudios (43). Esta variabilidad parece deberse sobre todo a la resolución espacial limitada de la prueba de imagen, no siendo capaz de detectar enfermedad menor de 9 mm, y favorecida porque la afectación paraaórtica en esta

enfermedad parece ser mayoritariamente microscópica (41). Otros autores postulan que la diseminación puede ocurrir en el periodo entre la realización del PET-TC [¹⁸F]-FDG y la cirugía al existir un desfase de 123 días de media (45). Este no es nuestro caso, ya que el periodo entre ambos fue menor o igual a 5 semanas. Los FP obtenidos fueron del 15.2% (2 pacientes). Se describieron como “actividad metabólicamente inespecífica sospechosa de malignidad” mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG y se consideraron como positivos a la espera de la confirmación histológica. Varios autores atribuyen esta captación inespecífica con fenómenos inflamatorios, que muestran similar actividad metabólica que las células cancerosas, debido a la activación de los macrófagos (41,43).

La detección de la afectación ganglionar mediante el PET-TC [¹⁸F]-FDG parece que estaría indicada solo en la población con una alta probabilidad de afectación paraaórtica, que incluiría estadios avanzados como el III-IV o pacientes con afectación *bulky* (50). Esto se debe a que la probabilidad de existir afectación paraaórtica varía entre el 9-24% de los estadios I, el 12-38% de estadios III y el 13-50% en estadios IV y, la prevalencia de la afectación parece ser de aproximadamente el 14.2-18% en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado (50, 51). No ocurre lo mismo con estadios precoces, en los que los autores afirman que no hay evidencia para sustituir la cirugía por el PET-TC [¹⁸F]-FDG, ya que en esos grupos la prevalencia de afectación ganglionar no se espera que sea superior al 15% y, porque, en caso de existir, tendería a ser de un tamaño tumoral menor, lo que disminuiría la sensibilidad (50).

El estadiaje quirúrgico está justificado cuando los resultados esperados tras la exploración sean superiores a la morbilidad secundaria a la linfadenectomía (43). La LPA parece ser un método diagnóstico y terapéutico asumible y seguro en el manejo del cáncer de cérvix localmente avanzado, y que supone una modificación del tratamiento en aproximadamente el 20% de las pacientes (48). El riesgo de enfermedad metastásica exclusiva en la región paraaórtica no es elevado, por lo que la realización de la LPA en pacientes sin captación pélvica en el PET-TC [¹⁸F]-FDG no parece estar justificada, mientras que aquellas pacientes con más de un ganglio pélvico positivo o con ganglios con una gran actividad metabólica parecen ser pacientes de riesgo para

la diseminación a la región paraaórtica y riesgo de recurrencia posterior (50). En nuestro estudio se detectó afectación pélvica en 11 pacientes mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG (aunque solo se confirmó histológicamente en 2 casos), de todas ellas se detectó afectación paraaórtica mediante la misma técnica en 3 pacientes; finalmente la LPA demostró afectación metastásica solo en uno de esos casos y en otras 3 pacientes en las que no se había detectado afectación a nivel paraaórtico mediante PET-TC [¹⁸F]-FDG.

Respecto a la extensión óptima de la LPA, varios estudios afirman que las cirugías más limitadas como la linfadenectomía inframesentérica (desde la bifurcación iliaca hasta la arteria mesentérica inferior) pueden ser suficientes en pacientes seleccionadas, resultando tan efectiva como la linfadenectomía infrarrenal en pacientes con esta patología (44,49). En nuestro estudio, la prevalencia de la afectación paraaórtica tras la confirmación histológica fue del 30.7%, suponiendo un cambio en el manejo terapéutico en esas 4 pacientes, y la extensión de la linfadenectomía se realizó de forma individualizada en función de los hallazgos de las pruebas de imagen y los hallazgos intraoperatorios de afectación macroscópica en cada caso.

Por el momento, no existe evidencia para justificar la evaluación exclusiva de la afectación paraaórtica mediante el PET-TC [¹⁸F]-FDG en el cáncer de cérvix (50). Pero, a pesar de que los resultados de detección de afectación microscópica por esta técnica de imagen no sean los esperados, sigue siendo la mejor técnica para la detección de afectación ganglionar macroscópica y a distancia, y debe realizarse en el estadiaje preterapéutico en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado (43). El estadiaje quirúrgico sigue siendo la técnica diagnóstica *gold standard* en el cáncer de cérvix ya que posibilita la individualización del tratamiento, sobre todo en las pacientes en las que se demuestra afectación pélvica en el PET-TC (47), y parece que la exéresis de la enfermedad ganglionar pueda ofrecer cierto beneficio terapéutico a las pacientes (48).

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de una revisión de una serie de casos, el tamaño muestral (n=13) no es lo suficientemente grande como para obtener resultados estadísticamente significativos. Asimismo, la realización de las LPA está reglada respecto al tiempo que puede transcurrir entre la realización del PET-TC [¹⁸F]-FDG y al procedimiento quirúrgico, pero no está protocolizado el número de ganglios que se ha de extirpar ni la extensión de la LPA (infrarenal o inframesentérica) que se ha de llevar a cabo mediante dicho procedimiento, variando el rango de ganglios extirpados entre 3 y 20 dependiendo de la paciente. Otra de las limitaciones del estudio a destacar es la falta de medición de las adenopatías en el estudio histológico, ya que en solo uno de los tres casos con PET-TC [¹⁸F]-FDG clasificado como FN existía medición histológica (5mm), y no así en los otros dos casos.

7. CONCLUSIONES

En la actualidad, la confirmación histológica de la afectación paraaórtica retroperitoneal tras la LPA en el cáncer de cérvix es el patrón oro. Según la FIGO 2018, la PET-TC [¹⁸F]-FDG es la técnica de imagen de elección para la estadificación de la afectación paraaórtica y a distancia de la enfermedad, por lo que el objeto final de esta investigación ha sido conocer el verdadero rendimiento diagnóstico de esta prueba de Medicina Nuclear en nuestro hospital.

Los parámetros de efectividad diagnóstica obtenidos en el Hospital Universitario de Cruces entre 2017 y 2019 fueron: Sensibilidad 25%, Especificidad 77.8%, VPP del 33.3% y VPN 70%, en comparación con el patrón oro. La tasa de FN asciende al 23.1%, y podría deberse a la imposibilidad de la detección microscópica de la enfermedad debido a la resolución limitada de la prueba, mientras que los FP se sitúan en el 15.2%.

Los resultados obtenidos en nuestro centro, y coincidiendo con los de otros estudios publicados demuestran que la indicación del PET-TC [¹⁸F]-FDG en la detección de la afectación ganglionar paraaórtica en el cáncer de cérvix solo está indicada cuando existe probabilidad de afectación en dicha localización, cuando existe afectación ganglionar pélvica en estadios localmente avanzados; que actualmente no existe

evidencia para la evaluación exclusiva de la misma mediante el PET-TC [¹⁸F]-FDG, y la LPA sigue siendo el patrón otro en esta enfermedad.

Como consideración para futuros estudios que se realicen en el centro deberían tenerse en cuenta las limitaciones que ha presentado este estudio. Se obtendrían una mejor sensibilidad y VPP ampliando el tamaño de la muestra. Además, deberían homogeneizarse los criterios de realización de PET-TC [¹⁸F]-FDG en estadios FIGO \geq IIA2, así como estandarizarse la técnica quirúrgica de la LPA en esta patología (ya sea infrarrenal o inframesentérica). Finalmente, no en todos los informes anatomopatológicos se detallaban las medidas de las adenopatías metastásicas. Esta ha sido otra de las limitaciones en nuestro estudio, y que podría subsanarse reflejando el tamaño y carga tumoral de las metástasis ganglionares en el informe final para poder obtener conclusiones en el futuro.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. [Internet]. Ed 2. Suiza: WHO; 2014. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>
- (2) Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- (3) SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2019. [Internet]. España: S.E de Oncología Médica (Ed); 2019. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2019.pdf
- (4) Euskal Estatistika Erakundea (EUSTAT). Panorama de la Salud 2014. [Internet]. España: EUSTAT; 2015. Disponible en: https://www.eustat.eus/elementos/ele0012300/ti_Panorama_de_la_salud_2014_35MB/inf0012374_c.pdf
- (5) Osakidetza. Programa de cribado de cáncer de cérvix en Osakidetza. Actualización 2018. España: Departamento de salud del Gobierno Vasco; 2018.
- (6) Cooper DB, McCathran CE. Cervical Dysplasia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL: Stat Pearls Publishing; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430859/>
- (7) Hedrick Ellensonm L. C. Pirog, E. Aparato genital femenino: Neoplasias premalignas y malignas del cuello uterino. En: Abbas, A. K., Fausto, N., Cotran, R. S., Kumar, V., Perkins, J. A., & Robbins, S. L. Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional. Ed 9. Chicago: Elsevier; 2015. p1002-4.
- (8) Lancaster, Wayne D. Historia natural de la infección del cérvix uterino por el virus papiloma humano. *Rev Per Ginecol Obstet* [Internet]. 2007;53(2):84-92. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428184004>

- (9) Sangster JF, Gerace TM. Management of cervical dysplasia. *Can Fam Physician*. 1986 Mar; 32: 565-7. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430859/
- (10) Gallup, D. The spread and staging of cervical cancer. [Internet]. *Glob libr women's med*. 2008. DOI: 10.3843/GLOWM.1023
- (11) Paño B, Sebastià C, Ripoll E, Paredes P, Salvador R, Buñesch L, et al. Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. *Radiographics*. 2015; 35 (3): 916-45. doi: 10.1148/rg.2015140086
- (12) Haoran Li, Xiaohua Wu, Xi Cheng. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jul;27(4):e43 DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e43
- (13) Bhandari V, Kausar, Naik A, Batra M. Unusual metastasis from carcinoma cervix. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66(5): 358–362. DOI 10.1007/s13224-015-0692-y
- (14) Ruiz R, Serrano M, Ruiz EF, Mantilla R, Valdivieso N, Olivera M, et al. Características clínico-patológicas y sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer cervical: análisis retrospectivo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Rev. perú. med. exp. salud publica*. 2017; 34 (2), p218-27. DOI: 10.17843/rpmesp.2017.342.2653
- (15) Nowakowski A, Cybulski M, Buda I, Janosz I, Olszak-Wasik K, Bodzek P, et al. Cervical Cancer Histology, Staging and Survival before and after Implementation of Organised Cervical Screening Programme in Poland. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(5):e0155849. doi:10.1371/journal.pone.0155849
- (16) Dallenbach-Hellweg G. Cervical cancer. Heidelberg: Springer-Verlag Berling Heidelberg; 1981. DOI: 10.1007/978-3-642-68185-1
- (17) Zur Hausen, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. 2009. *Virology*. 2009; 384(2), 260-265. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
- (18) Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical Cancer. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):169-182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.

- (19) Chelimo, C., Wouldes, T. A., Cameron, L. D., & Elwood, J. M. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.* 2013; 66(3), 207-217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.024>
- (20) CDC: Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. USA: CDC; [última actualización 7 febrero 2017; citado febrero 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm>
- (21) Comité Asesor de Vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP. [Internet]. España: AEP; [actualizado enero 2020; citado febrero 2020]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>
- (22) Frumovitz M, MD. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis> (Accessed on February 17, 2020; Last updated Jun 2019.)
- (23) Oncoguía SEGO. Cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2018.
- (24) Frumovitz M, MD. Invasive cervical cancer: staging and evaluation of lymph nodes. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-staging-and-evaluation-of-lymph-nodes?csi=be350b18-908d-4f13-ad56-c1b0f13fced5&source=contentShare> (Accessed on February 17, 2020; Last updated Sep 2019.)
- (25) López-Carballeira A, Baleato-González S, García-Figueiras R, Otero-Estévez I, Villalba-Martín C. Magnetic resonance imaging for staging and treatment planning in cervical cancer. *Radiología.* 2016; 58(4):268-76. doi: 10.1016/j.rx.2015.11.008.
- (26) Lorenzo Quesada V, Ortega Garcia JL, Barral Redecilla M. Utilidad de la RM en el estadiaje, planificación quirúrgica y seguimiento del Ca de cérvix. *SERAM [Internet]* 2014 [enero 2020]; DOI: 0.1594/seram2014/S-1012
- (27) Bahtla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:2-3. doi: 10.1002/ijgo.12608.

- (28) Suárez Fernández, J. P., Domínguez Grande, M. L., Maldonado Suárez, A., García Bernardo, L., García, P., & Alfonso Alfonso, J. M. (2005). Aportación de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) al manejo de los tumores malignos de ovario y útero. *Oncología*. 2005; 28(5), 12-25. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352005000500002&script=sci_arttext&tlng=pt
- (29) Suárez Fernández, J. P., Maldonado Suárez, A., Domínguez Grande, M. L., Serna Macías, J. A., Kostvinseva, O., Ordovás Oromendía, et al. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en la práctica clínica oncológica. *Oncología* 2004; 27(8), 15-25. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352004000800002&script=sci_arttext&tlng=pt
- (30) International Atomic Energy Agency (IAEA) Human Health Series. Standard operating procedures for PET/CT: a practical approach for use in adult oncology. [Internet]. Vol.26. Viena: IAEA; 2013. Disponible en: <https://www.iaea.org/publications/10423/standard-operating-procedures-for-pet/ct-a-practical-approach-for-use-in-adult-oncology>)
- (31) Roldám-Valadez E, Vega-González I, Valdivieso-Cárdenas G, Rumoroso-García A, Morales-Santillán O, Osorio-Cardiel L. Conceptos básicos del ¹⁸F-FDG PET/TC. Definición y variantes normales. *Gac Méd Méx*. 2008; 144(2): 137-146. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n2/58_vol_144_n2.pdf
- (32) Caresia-Aróztegui AP, Delgado-Bolton RC, Alvarez-Ruiz S, Del Puig Cózar-Santiago M, Orcajo-Rincon J, de Arcocha-Torres M et al. 18F-FDG PET/CT in locally advanced cervical cancer: A review. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019 Jan - Feb;38(1):59-68. doi: 10.1016/j.remnm.2018.08.004.
- (33) G. Herrera F, O. Prior J. The role of PET/CT in cervical cancer. *Front Oncol*. 2013; 3: 34. doi: 10.3389/fonc.2013.00034
- (34) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):103-4. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012
- (35) Bhatla N, Aoki D, Nand Sharma D, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 22–36. DOI: 10.1002/ijgo.12611

- (36) Evolución del cáncer de cérvix. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. España: AECC; [Actualizado 2018; consulta en enero 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cervix/evolucion-cancer-cervix>
- (37) Cáncer de cérvix. SEOM [Internet]. España: SEOM; [Actualizado febrero 2020; consulta en febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?showall=1>
- (38) Kesic V. Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Oct;32(8):832-7. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.037
- (39) Survival Rates for Cervical Cancer. American Cancer Society [Internet]. EEUU. American Cancer Society. [Revisado enero 2020, consultado febrero 2020]. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html>
- (40) Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY, Khoury-Collado F, St Clair CM, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL. 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.0000000000003311.
- (41) Yildirim Y, Sehirali S, Avci ME, Yilmaz C, Ertopcu K, Tinar S, et al. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol Oncol*. 2008 Jan;108(1):154-9. Epub 2007 Oct 22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.09.011
- (42) Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):29-34. Epub 2007 May 7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.03.027
- (43) Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a

locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug;18(8):2302-9. doi: 10.1245/s10434-011-1583-9.

(44) Leblanc E, Katdare N, Narducci F, Bresson L, Gouy S, Morice P, et al. Should Systematic Infrarenal Para-aortic Dissection Be the Rule in the Pretherapeutic Staging of Primary or Recurrent Locally Advanced Cervix Cancer Patients With a Negative Preoperative Para-aortic PET Imaging? *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jan;26(1):169-75. doi: 10.1097/IGC.0000000000000588.

(45) Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, Pham CT, Zafrani Y, Duvillard P, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2558-61. doi: 10.1200/JCO.2007.14.3933.

(46) Roh JW, Seo SS, Lee S, Kang KW, Kim SK, Sim JS, et al. Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic correlation study. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2086-92. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.05.013

(47) De Cuyper M, Lovinfosse P, Goffin F, Gennigens C, Rovira R, Duch J, 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*. 2019 [Article in press]. doi: 10.1016/j.ejso.2019.11.496

(48) T. Ramirez P, Jhingran A, A. Macapinlac H, D. Euscher E, F. Munsell M, L. Coleman R, et al. Laparoscopic Extraperitoneal Para-aortic Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer: A Prospective Correlation of Surgical Findings with PET/CT Findings. *Cancer*. 2011; 117(9):1928-1934. DOI: 10.1002/cncr.25739

(49) Azais H, Ghesquière L, Petitnicolas C, Borghesi Y, Tresch-Bruneel E, Cordoba A, et al. Pretherapeutic staging of locally advanced cervical cancer: Inframesenteric paraaortic lymphadenectomy accuracy to detect paraaortic metastases in comparison with infrarenal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2017 Nov;147(2):340-344. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.012.

- (50) Kang S, Kim SK, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Nam BH, Park SY. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med*. 2010 Mar;51(3):360-7. doi: 10.2967/jnumed.109.066217.
- (51) Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Jul;24(6):973-83. doi: 10.1097/IGC.000000000000177.
- (52) 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.

8. ANEXOS

Anexo 1. LISTADO DE ABREVIATURAS

AECC → Asociación Española Contra el Cáncer
AMI → Arteria Mesentérica Inferior
CAPV → Comunidad Autónoma del País Vasco
CDDP → Cisplatino
DNA → Ácido desoxirribonucleico
EUSTAT → Euskal Estatistika Erakundea – Instituto Vasco de Estadística
FIGO → Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
[¹⁸F]-FDG → Radiofármaco. Fluorodesoxiglucosa marcada con fluor-18
FN → Falso Negativo
FP → Falso Positivo
GLUT → Glucose Transporter
Gy → Gray. Medida de dosis de radiación
HSIL → Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
LPA → Linfadenectomía paraaórtica
PALN → Para-aortic lymph nodes
PET → Tomografía por Emisión de Positrones
REDECAN → Red Española de Registros de Cáncer
RM → Resonancia Magnética
SEER → Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SEGO → Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SUV → Standardized Uptake Value
TC → Tomografía computarizada
VPH → Virus del Papiloma Humano
VPN → Valor Predictivo Positivo
VPP → Valor Predictivo Negativo
VRI → Vena Renal Izquierda

Anexo 2. Índice de Figuras

- Figura 1. Localización de cadenas ganglionares de drenaje en el cáncer de cérvix.** Se diferencian los ganglios paraaórticos (naranja), iliacos comunes (morado), iliacos internos (amarillo), iliacos externos (verde) e inguinales ((rojo). Imagen obtenida de: Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. Radiographics. 2015; 35 (3): 916-45 2
- Figura 2. Variedades histológicas diagnosticadas.** Recopilación de tipos histológicos diagnosticados en las 13 pacientes. Se muestran tanto el valor como el porcentaje correspondiente en cada caso. 24

Anexo 3. Índice de Tablas

- Tabla 1. Estadificación del cáncer de cérvix.** Clasificación según los criterios de la FIGO 2009. Obtenida de: Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4. 9
- Tabla 2. Probabilidad de afectación ganglionar y supervivencia a 5 años en función del estadio FIGO en el cáncer de cérvix.** Porcentajes de afectación ganglionar (datos obtenidos del SEER (39)) y supervivencia (datos obtenidos de Wright et al. (40)) separados por estadios FIGO. 13
- Tabla 3. Evaluación del rendimiento diagnóstico del PET-TC [¹⁸F]-FDG según diferentes autores.** Parámetros de efectividad diagnóstica del PET-TC (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo) obtenidos en estudios de diferentes autores durante los últimos 15 años (41-43,46-48). 20
- Tabla 4. Tabla-resumen de los resultados de los diferentes metaanálisis.** Resumen de características del PET-TC [¹⁸F]-FDG (sensibilidad y especificidad) obtenidas en metaanálisis de diferentes autores durante los últimos 10 años (50-52)..... 21
- Tabla 5. Resumen de las características clínicas de las pacientes.** Recopilación de datos de 13 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en el Hospital Universitario de Cruces entre 2017 y 2019 21
- Tabla 6. Resultados de las pruebas diagnósticas.** Resultados de las pruebas de imagen (RM y PET-TC [¹⁸F]-FDG) y quirúrgicas (LPA) realizadas en cada caso. Los resultados del PET-TC se muestran como independientes para la región pélvica (PET1) y paraaórtica (PET2)..... 22
- Tabla 7. Comparativa de resultados entre PET-TC [¹⁸F]-FDG y LPA en la detección de enfermedad ganglionar.** Resultados para las adenopatías en región retroperitoneal paraaórtica. xx

Anexo 4. Estadificación del cáncer de cérvix FIGO 2018. Obtenida de Bhatla et al (27).

Estadio I	Carcinoma cervical estrictamente confinado al cérvix (debe descartarse la extensión al cuerpo uterino).
IA	Carcinoma invasivo de diagnóstico microscópico exclusivo, con invasión del estroma con una profundidad máxima de <5mm ^a .
IA1	Invasión estromal medida de <3mm de profundidad.
IA2	Invasión estromal medida de ≥3mm y <5mm en profundidad.
IB	Carcinoma invasivo con invasión estromal medida de ≥5mm (mayor que el estadio IA), lesión limitada al cérvix uterino ^b .
IB1	Carcinoma invasivo de ≥5mm invasión estromal en profundidad, y de <2cm en su dimensión mayor.
IB2	Carcinoma invasivo ≥2 cm y <4cm en su mayor dimensión.
IB3	Carcinoma invasivo de ≥4 cm en su dimensión mayor
Estadio II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no afecta a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.
IIA	Invasión limitada a los dos tercios superiores de la vagina, sin afectación de parametrios.
IIA1	Lesión visible <4cm en su mayor dimensión.
IIA2	Lesión visible ≥4cm en su mayor dimensión.
IIB	Tumor con invasión de parametrios, pero sin afectación de la pared pélvica.
Estadio III	El carcinoma se extiende al tercio inferior de la vagina y/o a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta a los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos
IIIA	Tumor que compromete el tercio inferior de la vagina, pero sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Tumor con extensión a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal.
IIIC	Invasión de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño tumoral y extensión (especificando r y p) ^c
IIIC1	Solo metástasis ganglionares pélvicas
IIIC2	Metástasis ganglionares para-aórticas
Estadio IV	Extensión más allá de la pelvis verdadera o invasión de la mucosa de vejiga o recto (el diagnóstico microscópico es suficiente). El edema bulloso como tal no permite clasificar como estadiaje IV.
IVA	Diseminación a órganos adyacentes.
IVB	Diseminación a órganos a distancia.

En caso de duda debe asignarse el estadiaje más bajo. ^aSe pueden utilizar técnicas de imagen y patología (cuando estén disponibles) para complementar los hallazgos clínicos en cualquier estadio. ^bLa afectación de los espacios vascular/linfático no afecta al estadiaje, y la extensión lateral de la enfermedad ya no se tiene en cuenta. ^cSe añadirán r (imagen) y p (patología) para indicar los hallazgos que han llevado a la asignación del estadio IIIC.