



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**ENFERMEDAD GANGLIONAR PÉLVICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN
PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO
TRATADAS CON QUIMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA:

SANDRA ILEANA PÉREZ ÁLVAREZ

TUTOR PRINCIPAL

**DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

**DRA. REBECA RAMÍREZ MORALES
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**DRA. CHRISTIAN HAYDEÉ FLORES BALCÁZAR
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**ENFERMEDAD GANGLIONAR PÉLVICA COMO FACTOR PRONÓSTICO
EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO
TRATADAS CON QUIMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA.**



**Dr. David Francisco Cantú de León
Tutor Principal
Instituto Nacional de Cancerología**



**Dr. David Francisco Cantú de León
Responsable de entidad académica
Instituto Nacional de Cancerología**



**Dra. Sandra Ileana Pérez Álvarez
Alumno de Maestría en Ciencias Médicas
Instituto Nacional de Cancerología**

TÍTULO

ENFERMEDAD GANGLIONAR PÉLVICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON QUIMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA.

ESTUDIANTE MAESTRÍA

Dra. Sandra Ileana Pérez Álvarez
Sede: Instituto Nacional de Cancerología

TUTOR

Dr. David Francisco Cantú de León
Subdirector de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ TUTOR 1

Dra. Rebeca Ramírez Morales
Coordinación de Estudios Clínicos en el Subdirección Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ TUTOR 2

Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABREVIACIONES	7
ANTECEDENTES	8
ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER DE CÉRVIX	8
ESTUDIOS DE IMAGEN EN EVALUACIÓN GANGLIONAR PÉLVICA	11
INVOLUCRO GANGLIONAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	18
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS SECUNDARIOS	18
MÉTODOS	19
DISEÑO	19
TAMAÑO DE MUESTRA	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	20

ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
DEFINICIONES OPERACIONALES	22
<u>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</u>	<u>23</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>24</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>35</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>38</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>39</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>43</u>
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (INTERPRETACIÓN DE TOMOGRAFÍA)	43

RESUMEN

Introducción

La identificación de enfermedad ganglionar pélvica en cáncer de cérvix (CaCU) mediante estudios de imagen o patología ha sido incluida en la estadificación del CaCU en la última actualización por parte de la FIGO catalogándose actualmente como estadio IIIC1. En países en desarrollo el acceso a estudios de imagen se limita a la tomografía computada (TC) con contraste y, en menor medida para el acceso a estudios con mayor sensibilidad y especificidad para detectar involucro ganglionar como PET-CT o RM. En el momento actual no se cuenta con datos concluyentes sobre el impacto que tiene la identificación de ganglios pélvicos positivos en la tomografía inicial de pacientes con CaCU localmente avanzado (CCLA) tratadas con quimio-radioterapia (QT/RT) definitiva en la supervivencia global (SG) ni libre de enfermedad (SLE).

Objetivo general

Determinar el impacto de la enfermedad ganglionar pélvica inicial identificada por TC en la SLE y la SG de pacientes con cáncer de cérvix IB2-IVA tratadas con QT/RT definitiva.

Métodos

Estudio analítico de cohorte retrospectiva de pacientes con CCLA tratadas con QT/RT definitiva durante 2006-2017 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Resultados

Durante 2006-2017 se identificaron 844 pacientes que recibieron QT/RT completa con ≥ 3 ciclos de QT y ≥ 80 Gy de EQD2 (solo RTE o RTE ≥ 45 Gy y braquiterapia). Las etapas clínicas más frecuentes de acuerdo con la FIGO 2009 fueron IIB (N=512, 61.7%) y IIIB (N=166, 19.7%). En la TC se identificaron adenopatías pélvicas en 292 pacientes (34.6%). La supervivencia global (SG) de la cohorte a 2, 5 y 10 años fue de 82%, 81% y 78% respectivamente. En el análisis por subgrupos, la SG en pacientes con ganglios negativos vs positivo fue de 90% vs 87%, 85% vs 80% y 79% vs 78%, a 2, 5 y 10 años respectivamente ($p=0.12$). La SLE a 2, 5 y 10 años fue de 70%, 65% y 59%. En el grupo de ganglios negativos versus positivos fue de 75% vs 64%, 70% vs 58% y 63% vs 51% respectivamente ($p<0.001$). El primer sitio de recurrencia o progresión fue en el sitio primario en 153 pacientes (18%), a distancia en 134 (16%), a ganglios para-aórticos en 104 (12%) y a ganglios pélvicos en 82 (10%). En el análisis

multivariado se observó que los ganglios pélvicos positivos impactan en la SLE y el control pélvico sin impactar en la SG.

Discusión

Se han establecido varios factores de pronóstico relacionados con el paciente, el tumor y el tratamiento que influyen en la supervivencia de pacientes con CaCU. La presencia de enfermedad ganglionar se asocia con impacto en SLE y control pélvico.

Conclusión

La detección de ganglios pélvicos en la TC inicial de pacientes con CCLA tratadas con QT/RT definitiva se ocurre una modificación a un estadio más avanzado en 35%. Catalogar adecuadamente al diagnóstico permite dar un pronóstico más certero y un seguimiento más estrecho. El estudio confirma que la identificación de ganglios pélvicos en la TC inicial tiene un impacto directo negativo en el control pélvico y en la SLE, pero no en la SG.

ABREVIACIONES

BT	Braquiterapia
CaCU	Cáncer cervicouterino
CCLA	Cáncer de cérvix localmente avanzado
CL	Control local
CP	Control pélvico
CLR	Control locoregional
EQD2	Dosis equivalente en fracciones de 2Gy
FIGO	Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras
FL	Falla local
fx	Fracciones
gg	Ganglios
Hb	Hemoglobina
N	Número de pacientes
NE	No especificado
NS	No significativo
PET-CT	Tomografía por emisión de positrones
QT	Quimioterapia
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
SCE	Supervivencia cáncer específica
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLMD	Supervivencia libre de metástasis a distancia
SLPL	Supervivencia libre de progresión local
SLRP	Supervivencia libre de recurrencia pélvica
TC	Tomografía computarizada
US	Ultrasonido

ANTECEDENTES

El cáncer cervicouterino (CaCU) es un problema de salud global,¹ representa la cuarta causa más común de cáncer y es el cáncer ginecológico más frecuente a nivel mundial. En 2018 se registraron 569,847 nuevos casos y 311,365 muertes.² El 85% de los casos ocurren en países subdesarrollados o en vías de desarrollo.³ En México, en el 2018, el cáncer de cérvix fue la tercera causa de cáncer en mujeres (7,869 casos nuevos al año) y la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico (4,121 muertes al año), de acuerdo con las estimaciones de GLOBOCAN en ese año.⁴

Estadificación de cáncer de cérvix

Por su mayor incidencia en países con recursos limitados, asociado a un acceso restringido a estudios de imagen y procedimientos quirúrgicos, hasta el 2018 se mantuvo como el único tumor ginecológico en el que la estadificación era solamente clínica según la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO).⁵ Aunque al diagnóstico 20-60% de las pacientes con cáncer de cérvix presentan enfermedad ganglionar loco-regional,⁶⁻¹⁰ y pese a la mayor disponibilidad y, mejoría de las técnicas de imagen y quirúrgicas para la evaluación ganglionar, en la FIGO 2009 (tabla 1) ésta evaluación no se incluyó como parte de la estadificación. Solo se recomendaba de forma no obligatoria el uso de estudios de imagen para evaluar la extensión y tamaño del primario.⁵

Tabla 1. Estadificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (2009)

Estadio	
I	Carcinoma cervical limitado al útero (descartar extensión al cuerpo)
IA	Carcinoma invasivo solo diagnosticado por microscopia. Invasión estromal con una profundidad de ≤ 5 mm medido desde la base del epitelio y diseminación horizontal ≤ 7 mm. No afectado por involucro de espacio vascular, venoso o linfático.
IA1	Invasión estromal ≤ 3 mm de profundidad y ≤ 7 mm en diseminación horizontal
IA2	Invasión estromal de >3 mm y ≤ 5 mm de profundidad y ≤ 7 mm en diseminación horizontal.

IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica \geqIA2. Incluye lesión visible macroscópicamente incluso con invasión superficial.
IB1	Lesión clínicamente visible \leq 4cm confinada al cérvix
IB2	Lesión clínicamente visible >4cm confinada al cérvix
II	Carcinoma cervical invade más allá del útero pero no pared pélvica o tercio inferior de la vagina
IIA	Tumor involucra 2/3 superiores de la vagina sin invasión de parametrio
IIA1	Tumor clínicamente visible \leq 4cm sin invasión de parametrio
IIA2	Tumor clínicamente visible >4cm sin invasión de parametrio
IIB	Tumor con invasión de parametrio
III	Tumor con extensión a pared pélvica y/o tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionante.
IIIA	Tumor que involucra tercio inferior de la vagina sin extensión a pared pélvica.
IIIB	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionante
IVA	Tumor que invade mucosa de vejiga o recto (requiere biopsia, edema bulloso no es suficiente), y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (músculo, fascia, estructura neurovascular).
IVB	Tumor con metástasis a órganos distantes (diseminación peritoneal, involucro a ganglios supraclaviculares, mediastinales y para-aórticas, pulmón, hígado, hueso).

En el año 2018, la FIGO realizó una modificación a la estadificación de esta neoplasia (tabla 2) considerando los hallazgos de patología e imagen [ultrasonido, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET-CT)] para establecer la etapa clínica con mayor precisión.¹¹ Dentro de los cambios realizados, las metástasis a ganglios pélvicos se catalogan como estadio IIIC1 y a ganglios para-aórticos como estadio IIIC2, debe indicarse si el involucro se identifica por imagen o patología. Una diferencia importante con la estadificación anterior era que la enfermedad para-aórtica se catalogaba como enfermedad metastásica a distancia, mientras que en la actualidad se considera enfermedad locorregional.⁶ Complementariamente, la estadificación del TNM de la octava edición de la AJCC (2018)¹² eliminó la presencia de ganglios (N1) del estadio IIIB y el involucro de ganglios para-aórticos se eliminó de la definición de M1. De esta forma, los ganglios para-aórticos se incluyen dentro de los ganglios

considerados como regionales (paracervicales, parametriales, obturadores, iliacos comunes, iliacos internos e iliacos externos).¹²

Tabla 2. Estadificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (2018)

Estadio	
I	Carcinoma cervical limitado al útero (descartar extensión al cuerpo)
IA	Carcinoma invasivo solo diagnosticado por microscopia. Invasión estromal con una profundidad de ≤ 5 mm medido desde la base del epitelio.
IA1	Invasión estromal < 3 mm de profundidad.
IA2	Invasión estromal de ≥ 3 mm y < 5 mm de profundidad.
IB	Carcinoma invasivo con invasión estromal con una profundidad de ≥ 5mm (mayor que estadio IA), lesión limitada al cérvix.
IB1	Carcinoma invasivo con invasión estromal con una profundidad ≥ 5 mm, pero < 2 cm
IB2	Carcinoma invasivo ≥ 2 cm y < 4 cm en su máxima dimensión.
IB3	Carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su máxima dimensión.
II	Carcinoma invade más allá del útero, pero sin invasión hacia tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.
IIA	Tumor involucra 2/3 superiores de la vagina sin invasión de parametrio
IIA1	Carcinoma invasivo < 4 cm en su máxima dimensión
IIA2	Carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su máxima dimensión
IIB	Tumor con invasión de parametrio sin llegar a pared pélvica
III	Tumor con extensión a pared pélvica y/o tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional y/o involucra ganglios pélvicos y/o para-aórticos
IIIA	Carcinoma que involucra tercio inferior de la vagina sin extensión a pared pélvica.
IIIB	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional (salvo que sea por otra causa)
IIIC	Involucro de ganglios pélvicos y/o para-aórticos, independientemente del tamaño y extensión (con notación r y p si se confirma por imagen o patología, respectivamente)
IIIC1	Metástasis solo a ganglios pélvicos
IIIC2	Metástasis a ganglios para-aórticos

IVA	Tumor que invade mucosa de vejiga o recto (requiere biopsia, edema bulloso no es suficiente), y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
IVB	Tumor con metástasis a órganos distantes.

Estudios de imagen en evaluación ganglionar pélvica

Los estudios de imagen que permiten identificar la presencia de ganglios incluyen linfangiografía, tomografía, resonancia y tomografía por emisión de positrones.⁶ La detección de ganglios pélvicos mayores de 10 mm mediante PET-CT es más exacta que cuando son evaluados por TC o RM. La TC tiene una sensibilidad de 0.57 (IC 95% 0.44-0.69), especificidad de 0.91 (0.88-0.94), razón de probabilidad positiva de 6.4 (4.4-9.4) y razón de probabilidad negativa de 0.47 (IC 95% 0.35-0.63).¹³ Ésta menor sensibilidad de la TC para identificar enfermedad ganglionar puede estar relacionada con el criterio de tamaño (>10mm) utilizado para diagnosticar enfermedad ganglionar metastásica por TC. La PET-CT se asocia con una sensibilidad de 0.66 (IC 95% 0.56-0.75) a 0.72 (IC 95% 0.69-0.75), una especificidad de 0.96 (IC 95% 0.96-0.97), razón de probabilidad positiva de 9.12 (IC 95% 6.19-13.45) a 19.3 (IC 95% 12.3-30.2), razón de probabilidad negativa de 0.34 (IC 95% 0.27-0.44)¹⁴ y una tasa de falsos negativos de 4-15%.¹⁵⁻¹⁷ A pesar de que la PET-CT permite diferenciar ganglios hiperplásicos aumentados de tamaño de metastásicos y supera a estudios como TC, RM y ultrasonido (US) como el mejor método no invasivo para evaluar enfermedad ganglionar, tiene una sensibilidad baja para diagnosticar metástasis pequeñas y microscópicas. Por lo anterior, la ausencia de metástasis ganglionares en cualquier modalidad de imagen no descarta metástasis ocultas.¹⁸ Es importante mencionar que, aunque el PET/CT es el estudio mas sensible y específico para la identificación de enfermedad metastásica ganglionar, su acceso en poblaciones como la nuestra o en poblaciones similares a la mexicana es muy limitada, lo cual hace que de manera rutinaria sea prácticamente imposible de realizar, lo que hace a la TC el método preferido para la evaluación de la enfermedad ganglionar, aun y con sus limitantes.

Involucro ganglionar como factor pronóstico en cáncer de cérvix localmente avanzado

En las diferentes neoplasias, el involucro ganglionar regional o locorregional se ha considerado como un factor de pronóstico, siendo en algunas de ellas el más importante y con impacto en el tratamiento y en la expectativa de vida los enfermos. Hasta el 2019, en el CaCU esto no se tenía contemplado, sin embargo, existe literatura que muestra que en presencia de metástasis ganglionares el pronóstico del cáncer de cérvix es peor, incluyendo aquellos catalogados inicialmente como estadios tempranos y tratados con cirugía primaria.¹⁹ Varios estudios han identificado el estado ganglionar como factor de pronóstico independiente para supervivencia global (SG) en pacientes tratadas con cirugía sola,²⁰ seguida de radioterapia (RT)²¹ o quimioradioterapia (QT/RT) posoperatoria.²² De forma que la confirmación patológica de metástasis a ganglios pélvicos en etapas inicialmente tempranas afecta negativamente la SG y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

La presencia de ganglios pélvicos en cáncer de cérvix localmente avanzado (CCLA) se considera también como un factor de mal pronóstico (tabla 3). Los estudios iniciales evaluaron la presencia de involucro ganglionar mediante linfangiografía. En 1981 en el MD Anderson Cancer Center (MDACC), Hammond et al²³ mostró que el estadio inicial (IB-IIIB) y la presencia de linfangiografía inicial positiva se correlacionaban con la persistencia de enfermedad y la tasa de falla local a 2 años. Actualmente la linfangiografía está en desuso.

Tres estudios posteriores mostraron un impacto negativo de la enfermedad ganglionar pélvica. En 1995, Toita et al²⁴ demostraron el valor pronóstico del estado ganglionar evaluado por TC en pacientes con CCLA tratadas con RT sola y su impacto en la SLE y libre de metástasis a distancia (SLMD), pero sin encontrar efecto en el control pélvico. En otro estudio, el análisis multivariado de 257 pacientes con CCLA (estadio clínico IIA-IVA) tratadas con RT definitiva sola identificó la presencia de ganglios pélvicos y para-aórticos como un factor de pronóstico para SG, pero no para SLE.²⁵ En el estudio de Grigienè,²⁶ la confirmación de ganglios pélvicos con tamaño mayor de 10 mm por TC impactó negativo en el control local (CL) con un HR de 1.67 (p=0.038) y en la SG (HR 1.54, p=0.030) en 162 pacientes con CCLA (estadio clínico II-III) tratadas con RT sola. Song también señaló que en mujeres tratadas con RT sola, las pacientes con ganglios ≥ 15 mm detectados por RM comparados con ganglios < 15 mm y sin ganglios pélvicos tienen una menor SG (58% vs 82% vs 89%, p<0.001) y

SLE a 5 años (50% vs 67% vs 80%, $p < 0.001$).²⁷ Sin embargo, el tratamiento fue con RT definitiva sola sin QT por lo que no es posible aplicar los resultados ni compararlos con los de la población con CCLA que reciben el tratamiento estándar con QT/RT seguida de BT. Sin embargo, en estas series, los pacientes recibieron RT definitiva sola sin quimioterapia (QT), lo cual en la actualidad se considera como un tratamiento no estándar.

Posteriormente en 2016, Li²⁸ publicó una revisión retrospectiva de 609 pacientes con CCLA (estadio II a IVa) tratadas con QT/RT definitiva. A 3 años, el grupo de pacientes con ganglios pélvicos positivos identificados por TC o RM tuvo menor SG (81.7% vs 92.8%, $p = 0.002$) y menor SLMD (79.3% vs 92.7%, $p = 0.006$), sin diferencia en la supervivencia libre de recurrencia pélvica (92.6% vs 94.6%, $p = 0.067$). Los factores de riesgo independiente para SG fueron FIGO estadio III-IVa, volumen ganglionar $\geq 3\text{cm}^3$, diámetro ganglionar $\geq 1.5\text{cm}$, y ganglio necrótico o conglomerado ganglionar. La SG a 3 años en ausencia de los factores de riesgo previamente mencionados (grupo de riesgo bajo) fue de 96.6%, con 1-2 factores (riesgo intermedio) de 84.9% y con 3-4 (riesgo alto) de 64.7% ($p = 0.005$). Para la SLMD los factores de riesgo independientes fueron diámetro ganglionar $\geq 1.5\text{cm}$, ≥ 3 ganglios, ganglio necrótico o conglomerado ganglionar. La SLMD a 3 años en el grupo de riesgo bajo (sin factores) fue de 92.4%, en riesgo intermedio (1 factor) de 76.2% y en riesgo alto (2-3 factores) de 64.6% ($p = 0.001$). Estratificando los pacientes según los factores se identifican a los pacientes con peor pronóstico, en quienes posiblemente sea necesario individualizar el tratamiento para mejorar los resultados.²⁸

Tabla 3. Estudios con evaluación de involucro ganglionar por imagen y desenlaces

Autor (año)	Estudio N	Tratamiento	Estudio imagen	Desenlace global	Desenlaces Impacto enfermedad gg
Toita ²⁴ (1995)	Retrospectivo		TC: 30 (42.8%) gg pélvicos $\geq 10\text{ mm}$	A 5 años CP: 83.6% SLMD: 81.5% SLE: 73.7%	gg- vs gg+ 87.5% vs 77.7% ($p = \text{NS}$) 97.4% vs 61.3% ($p = 0.00027$) 84.9% vs 58.9% ($p = 0.023$)
	N = 70 IIB (24) IIIB (46)	RT 50-60Gy + BT 6-36 Gy			
Yalman ²⁵ (2003)	Retrospectivo		NE	A 5 años Falla: 51.8% FL: 26.5% SLPL: 58.1% SLE: 44% SG: 63.7%	Análisis multivariado: SLPL: estadio FIGO, Hb inicial y, uso de BT. SLE: FIGO, Hb inicial, dosis tumoral total, uso BT y QT.
	N = 257 IIA-IVA	38.1% RT 52.1% RT+BT 8.2% QT/RT 1.6%QT/RT+BT			

					SG: FIGO, protracción, gg pélvicos o para-aórticos
Grigienè ²⁶ (2007)	Retrospectivo		TC: 73 (45%) gg-	A 3 años SG: 71.7% SLE: 74.2%	Impacto de gg >10mm - SG: HR 1.54 (p=0.030) 76.9% vs 79.5% vs 51.2% - SLE: HR 0.91 (p=0.067) 78.8% vs 76.2% vs 62% - CL: HR 1.67 (p=0.038) - SLMD: HR: 1.79 (p=0.656)
	N = 162 IIA-IIIB	RT 50 Gy + BT HDR 21 Gy	51 (31.5%) gg 5-10mm 38 (23.5%) gg ≥10mm		
Song ²⁷ (2013)	Retrospectivo		100% RM, 74% PET	A 5 años	gg- vs gg <15 vs gg ≥15mm SG: 89% vs 82% vs 58% (p<0.001) SLE: 80% vs 67% vs 50% (p<0.001) SLMD: 90% vs 80% vs 56% (p<0.001)
	N = 268 IB1-IVB	RT 44-50.4 Gy + BT 3-5Gy por 4-7 fx 237 (88%) QT	112 (42%) gg- 99 (37%) gg <15mm 57 (21%) gg ≥15mm		
Lj ²⁸ (2016)	Retrospectivo		TC o RM	A 3 años	gg- vs gg+ SG: 81.7% vs 92.8% p=0.002 SLMD: 79.3% vs 92.7% p=0.006 SLRP: 92.6% vs 94.6% p=0.067
	N = 609 II-IVa	QT + RT 45-50Gy boost a gg 54-64Gy + BT 21-35 Gy en 3-5 fx	309 gg- (50.7%) 300 gg+ (49.3%)		
BT: braquiterapia; CL: control local; CP: control pélvico; FL: falla local; fx: fracciones; gg-: ganglios negativos; gg+: ganglios positivos; Hb: hemoglobina; N: número de pacientes; NE: no especificado; NS: no significativa; PET: tomografía por emisión de positrones; QT: quimioterapia; RM: resonancia magnética; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLMD: supervivencia libre de metástasis a distancia; SLPL: supervivencia libre de progresión local; SLRP: supervivencia libre de recurrencia pélvica; TC: tomografía.					

Aproximadamente 30-60% de las pacientes con CCLA tratadas con QT/RT presentan recurrencia. El principal sitio de falla es a distancia con o sin falla a nivel pélvico (60-80%). El 40-50% de las recurrencias ocurren en el primer año y 20-30% en el segundo año.²⁹ La recurrencia aislada a pelvis en pacientes con cáncer de cérvix tratadas de forma inicial con cirugía o RT con o sin QT concomitante se reporta en 30-36% de los pacientes; en el mismo grupo la recurrencia en ganglios

para-aórticos con o sin recurrencia pélvica se observa en 20-22% y, la recurrencia a distancia con o sin recurrencia locorregional en 40-42%.³⁰ Nomden et al reportó el patrón de recurrencias en una cohorte de 1338 pacientes con CCLA tratadas con QT/RT y braquiterapia guiada por resonancia magnética de la cohorte de EMBRACE. Se identificaron 697 pacientes con ganglios pélvicos positivos al diagnóstico (52%) y se analizó el patrón ganglionar de fallas por región. De las 641 pacientes sin ganglios pélvicos iniciales, 23 pacientes (3.6%) tuvieron falla ganglionar pélvica y de las 697 pacientes con ganglios pélvicos al diagnóstico, 61 pacientes (8.8%) tuvieron recurrencia ganglionar pélvica.³¹

En los estudios de Timmer,³² Rouzier³³ y Houvenaeghel,³⁴ se demostró una correlación entre la enfermedad residual cervical y la enfermedad ganglionar residual, posiblemente relacionado con la selección de tumores de peor pronóstico y menos sensibles a la QT/RT. Sin embargo, al carecer de imagen inicial, no fue posible evaluar los ganglios antes de la QT/RT y su respuesta.³²⁻³⁴ El estudio retroEMBRACE de Sturdza,³⁵ evaluó 731 pacientes con CCLA tratadas con QT/RT concomitante seguida de braquiterapia guiada por imagen. Se identificó involucro ganglionar inicial en 40.5% de las pacientes mediante PET-CT, RM y/o linfadenectomía. El control pélvico a 5 años fue de 96% en estadio IB, 92% en IIA, 87% en IIB, 66% en IIIA, 67% en IIIB y 76% en IVA. La SG a 5 años fue de 71% en pacientes con ganglios inicialmente negativos y de 57% con ganglios inicialmente positivos ($p=0.006$).³⁵ Al no realizar un análisis del subgrupo de pacientes con o sin involucro ganglionar pélvico inicial, se limitan la interpretación de resultados. En 2018, Park³⁶ reportó una revisión retrospectiva de 117 pacientes con cáncer de cérvix y ganglios positivos identificados por RM y/o TC (≥ 8 mm) y tratadas con QT/RT definitiva. Al diagnóstico, se documentó metástasis ganglionar pélvica en 79.5% y con pélvica y para-aórtica en 16.2%. A los 3 meses del término de la QT/RT, 25.6% presentaron residual en el tumor primario y 26.5% residual ganglionar. En el análisis multivariado la presencia de ganglio residual se asoció con peor SG (HR 3.04, $p=0.0004$), Control Local (CL) y SLE, sin verse modificado por la edad, estirpe histológica o grado tumoral, estadio FIGO, extensión del involucro ganglionar, tamaño del primario y ganglio inicial, tiempo total de tratamiento, dosis de RT externa a pelvis o ganglios, ni residual primario. El tamaño ganglionar inicial (≥ 14 mm) y la necrosis central se asoció con enfermedad ganglionar residual posterior a QT/RT. En presencia de ganglios residuales hubo mayor recaída ganglionar aislada (32.3% vs 8.1%) y metástasis a distancia tardía (58.8%). Además, la enfermedad ganglionar residual se consideró el factor pronóstico más significativo en la SG en pacientes con CCLA con involucro ganglionar inicial. Esto sugiere que un

mejor control ganglionar puede tener un impacto en el pronóstico y por tanto se debe tratar de incrementar este control local de la enfermedad ganglionar.³⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CCLA es un problema de Salud tanto en México como en latinoamerica, recientemente la FIGO 2018 incorporó la presencia de ganglios pélvicos por imagen (TC, RM, PET-CT, PET-RM) o patología a su estadificación, y en la actualidad estas pacientes se catalogan como estadio IIIC1.¹¹ Esto basado en el peor pronóstico observado en pacientes con involucro ganglionar confirmado por patología y tratadas con radioterapia sola (adyuvante o definitiva).^{8,24-26,37} En varios de los estudios previamente mostrados los resultados en SG, SLE y control pélvico posterior a QT/RT son contradictorios. En la última revisión de FIGO se indica que la elección del estudio de imagen para la estadificación se basa en la disponibilidad del centro y su ausencia no debe retrasar el inicio del tratamiento, sin embargo, el impacto real de la identificación de la enfermedad ganglionar pélvica continúa siendo controversial. De aquí la importancia de su estudio con la finalidad de hacer el uso más racional de los recursos con lo que se cuentan en cada una de las instituciones.

JUSTIFICACIÓN

En varios estudios se ha demostrado que la enfermedad ganglionar confirmada por patología impacta negativamente en la supervivencia.^{8,37,39} Sin embargo, los resultados en SG, SLE y control ganglionar pélvico en pacientes con involucro ganglionar inicial documentado por imagen y tratados con QT/RT no son concluyentes.⁴⁰ El estudio de imagen con potencial aplicación en la evaluación de la extensión ganglionar en CCLA es la TC, esto debido a su mayor disponibilidad en países subdesarrollados y en vías de desarrollo. Además de la rapidez para adquirir imágenes de alta resolución y por ser más costo-efectiva que la RM o PET-CT.⁴¹⁻⁴⁷ El uso extendido de la TC al diagnóstico tendría mayor justificación si se confirma una menor SLE y/o SG en pacientes con ganglios positivos detectados en la TC inicial. En el Instituto Nacional de Cancerología se realiza TC abdomino-pélvica a todas las pacientes con CCLA antes del inicio del tratamiento con QT/RT definitiva. El manejo estándar con QT/RT no se modifica en presencia de ganglios pélvicos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la SLE y SG en las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratadas con QT/RT definitiva y con ganglios pélvicos positivos en la tomografía inicial?

HIPÓTESIS

- H_0

Las pacientes con CCLA y ganglios pélvicos positivos en la TC inicial tendrán misma SLE y SG que aquellas sin evidencia al diagnóstico de ganglios pélvicos positivos por TC.

- H_A

Las pacientes con CCLA y ganglios pélvicos positivos en la TC inicial tendrán una SLE 6% menor que aquellas sin evidencia por TC de ganglios pélvicos positivos al diagnóstico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el impacto de la enfermedad ganglionar pélvica inicial identificada por TC en la SLE de pacientes con cáncer de cérvix IB2-IVA tratadas con QT/RT definitiva.

Objetivos secundarios

Determinar el impacto en la SG, CL, CLR y SCE de la enfermedad ganglionar pélvica inicial identificada TC de pacientes con cáncer de cérvix IB2-IVA tratadas con QT/RT definitiva.

Determinar la localización de la enfermedad ganglionar pélvica residual en pacientes con cáncer de cérvix IB2-IVA y enfermedad ganglionar pélvica inicial por TC tratadas con QT/RT definitiva.

MÉTODOS

Diseño

Estudio de una cohorte retrospectiva.

Tamaño de muestra

Se utilizó la fórmula para cálculo de dos proporciones:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B) \right) \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{p_A - p_B} \right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi \left(\frac{|p_A - p_B|}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A} + \frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}} - z_{1-\alpha} \right)$$

Para evaluar la supervivencia libre de enfermedad posterior a la QT/RT definitiva en CCLA en dos grupos de estudio independiente (presencia o ausencia de ganglios pélvicos iniciales por TC), se consideró una SLE a 3 años de 95% en ausencia de ganglios pélvicos iniciales por TC y una reducción del 3% (a 92%) de la SLE en presencia de ganglios iniciales. Con un poder del estudio del 80%, un error tipo I (alfa) de 0.05, se calcularon 831 pacientes. Considerando una pérdida del 20% de los pacientes ($n[1/1-R]$), el número total de pacientes de 1039.

Considerando una SG a 3 años de 93% en ausencia de ganglios pélvicos iniciales por TC, y una reducción del 11% (a 82%) de la SG en presencia de ganglios iniciales, con un poder del estudio del 80%, un error tipo I de 0.05, el número de pacientes requeridos es de 109. Calculando una pérdida del 20% de los pacientes, el número total de pacientes es de 137.

Criterios de inclusión

- Pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado (estadio clínico IB2-IVA FIGO 2009) tratadas con el esquema de QT/RT definitiva de forma completa.
- Confirmación histopatológica, por el departamento de patología del Instituto Nacional de Cancerología, de cáncer de cérvix.
- Contar con TC de abdomen y pelvis contrastada en el sistema PACS realizada máximo 12 semanas antes del inicio del tratamiento definitivo.
- Contar con TC de abdomen y pelvis contrastada en el sistema PACS realizada después del término del tratamiento definitivo.

Criterios de exclusión

- Presencia de enfermedad ganglionar para-aórtica en TC inicial.
- Pacientes operadas de histerectomía con o sin linfadenectomía.
- Pacientes que reciben QT neoadyuvante.
- Pacientes tratadas con RT a retroperitoneo.
- Pacientes tratadas con RT hipofraccionada con finalidad hemostática.

Criterios de eliminación

- Segundo primario (excepto cáncer de piel no melanoma).
- No contar con toda la información necesaria de la TC en el expediente electrónico.

- Incapacidad para evaluar los estudios de TC.

Análisis estadístico

- Variables

- Revisión de las características clínicas, patológicas y seguimiento hasta evento de recaída, muerte o última valoración.
- Revisión retrospectiva por médicos radiólogos de la TC pre-tratamiento definitivo para describir presencia o ausencia de ganglios involucrados, localización (paracervicales, parametriales, obturadores, iliacos comunes, iliacos internos e iliacos externos), número, lateralidad y diámetro máximo del eje corto de los ganglios, presencia de necrosis central o evidencia de infiltración periganglionar.

- Análisis descriptivo

- Variables categóricas (características clínicas, patológicas de pacientes, respuesta tumoral y eventos de recurrencia o muerte) reportadas mediante estadística descriptiva (frecuencias y porcentajes).
- Variables continuas (edad, hemoglobina, tamaño y número de ganglios involucrados, tiempo al evento) reportadas con medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (rango desviación estándar e intervalos de confianza).

- Análisis inferencial

- Análisis univariado mediante prueba de chi-cuadrada (X^2) para variables cualitativas y prueba T de Student para variables cuantitativas.
- Análisis multivariado se realizará con modelo de regresión de Cox para incluir variables clínicas, histopatológicas e imagenológicas.
- El desenlace de SG, SCE, SLE, SLMD y control pélvico se estimarán con el método de Kaplan-Meier (contrastando las diferencias con pruebas de Log-rank en análisis univariado) y modelo de riesgos proporcionales de Cox para obtener razón de riesgo (HR) e intervalos de confianza.

- Se utilizará análisis de regresión de Cox para evaluar los desenlaces y las variables independientes.
- El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico computacional SPSS Statistics Version 26 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Definiciones operacionales

- Esquema de QT/RT completa:
 - RT externa a pelvis 45-50.4Gy en 25-28 fracciones de 1.8-2Gy seguido de dosis adicional de radioterapia externa, braquiterapia de alta o baja tasa de dosis, con una dosis total en equivalente de 2Gy de ≥ 80 Gy.
 - Administración semanal de agente de QT concomitante (≥ 3 ciclos en total).
 - Duración total del tratamiento < 20 semanas desde el inicio de la QT/RT concomitante hasta el término de la braquiterapia.
- Ganglio linfático inicial positivo: ganglio con un eje corto máximo de ≥ 10 mm en la tomografía pélvica con contraste (se registrará el diámetro de ganglios a partir de 7mm). En caso de múltiples adenopatías se reportará número, localización, diámetro del eje corto del ganglio de mayor tamaño y presencia de necrosis central, de infiltración periganglionar o de conglomerado ganglionar.
 - Necrosis central por tomografía: presencia de un área de 10-32 UH (unidades Hounsfield), menores al área no necrótica de 70-119 UH.
- Respuesta tumoral evaluada por combinación de exploración ginecológica y TC o RM a los 3-6 meses del término de QT/RT definitiva.
- Ganglios linfático residual: cualquier ganglio con un diámetro en el eje corto ≥ 8 mm.
- Para registrar el control ganglionar pélvico y para-aórtico, supervivencia global (SG), supervivencia cáncer específica (SCE), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) se registrará como evento el momento de la primera observación del desenlace, midiendo desde el fin de la QT/RT definitiva.
 - Falla local, regional o a distancia: según el sitio de la lesión en el momento de la primera recurrencia posterior a la QT/RT. En presencia de fallas sincrónicas o con 1 mes o menos de diferencia se reportaba la combinación.

- Control primario: evento de recurrencia o incremento del primario después de la QT/RT, confirmado por clínica, imagen o patología.
- Control ganglionar pélvico: evento de recurrencia o evento de incremento de ganglios pélvicos iniciales después del tratamiento definitivo, confirmado por imagen o patología.
- Control ganglionar para-aórtico: evento de recurrencia de ganglios para-aórticos después del tratamiento, confirmado por imagen o patología.
- Supervivencia global: evento de muerte por cualquier causa.
- Supervivencia cáncer específica: evento de muerte por cáncer de cérvix.
- Supervivencia libre de metástasis a distancia: evento de metástasis a distancia por cáncer de cérvix, confirmado por imagen, citología o patología.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Fechas programadas	Estatus
Identificación de pacientes con CaCU tratadas con QT/RT definitiva	Marzo a mayo 2019	Realizado
Recolección de datos de hojas de tratamiento de radioterapia y quimioterapia	Junio a septiembre 2019	Realizado
Identificación de pacientes con tomografías	Octubre 2019 a enero 2020	Realizado
Recolección de datos de INCaNet y tomografía	Febrero a julio 2020	Realizado
Revisión de tomografías pre-tratamiento	Agosto a diciembre 2020	Realizado
Análisis estadístico pre-eliminar	Enero 2021	Realizado
Revisión de datos faltantes / erróneos de expediente	Febrero a abril 2021	Realizado
Análisis estadístico final	Mayo 2021	Realizado
Discusión de resultados finales y realización de informe	Junio 2021	Realizado

RESULTADOS

Durante el período de 2006-2017 en el Instituto Nacional de Cancerología, se identificó un total de 2,929 pacientes con CaCU tratadas con radioterapia como parte de su tratamiento curativo. Se localizaron 2,179 pacientes con CCLA tratadas con QT/RT concomitante definitiva (ver figura 1). Se seleccionaron 1,884 pacientes con esquema completo de radioterapia externa (dosis ≥ 45 Gy) y quimioterapia concomitante (≥ 3 ciclos), excluyendo aquellas con RT adyuvante o neoadyuvante (n=535), RT definitiva sin QT (n=215), aquellas tratadas con QT neoadyuvante (n=71). Se revisó el expediente físico y electrónico de todas las pacientes seleccionando a 1,390 con QT/RT definitiva completa solo a pelvis (se excluyeron 224 con QT/RT incompleta, 307 con RT a retroperitoneo, 3 con RT a ingle y 2 con segundos primarios sincrónicos). De las 1,390 pacientes, solo en 1,076 pacientes se contaba con TC al diagnóstico. Durante la revisión se eliminaron 232 pacientes por la identificación de ganglios retroperitoneales, inguinales o metástasis a distancia durante el tratamiento con radioterapia, lo cual permitió incluir en el análisis final a un total de 844 pacientes que cumplieron todos los criterios considerados para el presente estudio.

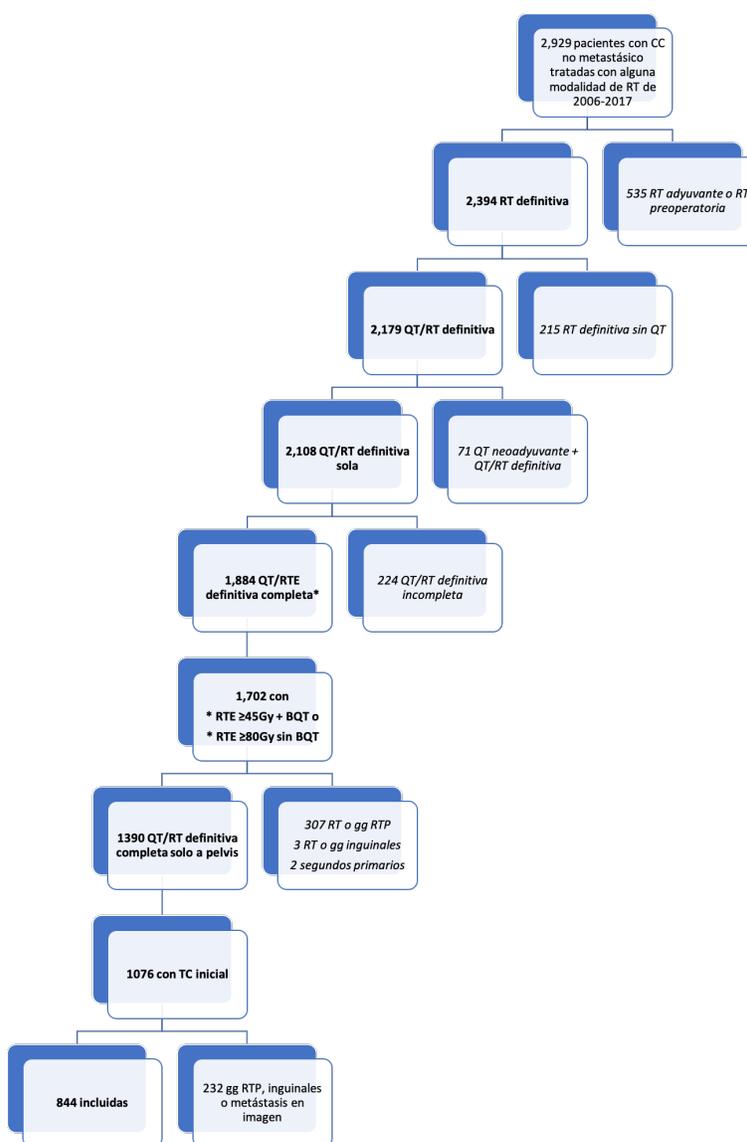


Figura 1. Diagrama de pacientes seleccionados.

En la tabla 4 se muestran las características generales de las 844 pacientes incluidas con CCLA tratadas con QT/RT definitiva completa. La mediana de edad al diagnóstico fue de 50 años (rango 19 a 87 años), y la mayoría se encontraba con adecuado estado funcional (ECOG <2). Las histologías más frecuentes fueron carcinoma epidermoide (80%) y adenocarcinoma (12%). A su ingreso 18% de las pacientes presentó anemia (hemoglobina <10 g/dL).

Tabla 4. Características clínico-patológicas de pacientes con CCLA

Mediana edad al ingreso	50 años (19-87)
Síntomas al diagnóstico	
- Sangrado	814 (97.8%)
- Dolor pélvico	129 (17.2%)
- Pérdida de peso	19 (12.5%)
Estado funcional al diagnóstico	
- KPS ≥90	840 (99.5%)
- ECOG 0-1	837 (99.2%)
Tiempo	
- Meses inicio síntomas a diagnóstico	4 (0-123)
- Semanas ingreso a inicio RT	9 (0-29)
Histopatología	
- Carcinoma epidermoide	696 (82.5%)
- Adenocarcinoma	102 (12.1%)
- Carcinoma adenoescamoso	26 (3.1%)
- Carcinoma indiferenciado	15 (1.8%)
- Tumor neuroendocrino	2 (0.2%)
- Otros	3 (0.4%)
Grado de diferenciación	
- Bien diferenciado	25 (3%)
- Moderadamente diferenciado	582 (69%)
- Poco diferenciado	188 (22.3%)
- No especificado	49 (5.7%)
Infiltración linfovascular	178 (21.1%)

Anemia (Hb \leq10g/dL)	
- Al ingreso	254 (30.1 %)
- Durante la RT	345 (40.9%)
Mediana Hb en g/dL (rango intercuartil)	
- Al ingreso	13.3 (11.5-14.4)
- Más baja antes de la RT	12.7 (10.4-14.0)
- Más baja durante la RT	11.3 (9.70-12.6)
Mediana creatinina al ingreso (mg/dL)	0.67 (0.60-0.78)

El estadio más frecuente de acuerdo con la FIGO 2009 fue IIB (59.8%), seguido de IIIB (18.9%). Mediante la evaluación con tomografía se identificaron adenopatías pélvicas en 292 pacientes (34.6%), estadificándose como estadio IIIC1 según la FIGO 2018 (tabla 5).

Tabla 5. Estadificación según FIGO 2009 y FIGO 2018

FIGO 2009	
- IB2	87 (10.3%)
- IIA	41 (4.9%)
- IIB	521 (61.7%)
- IIIA	23 (2.7%)
- IIIB	166 (19.7%)
- IVA	6 (0.7%)
FIGO 2018 re-estadificadas	
- IIIC1 (por TC, PET y/o patología)	321 (38.0%)
o IIIC1 (por TC)	292 (34.6%)
o IIIC1 (por PET)	8 (0.95%)
o IIIC1 (por patología)	1 (0.12%)

La distribución de los ganglios pélvicos identificados en la tomografía inicial (figura 2) y previo al inicio del tratamiento fue la siguiente:

- 53 pacientes (6.3%) con ganglios en iliaca común: 40 unilateral (4.7%) y 13 bilateral (1.5%).
- 79 pacientes (9.4%) con ganglios en iliaca externa: 47 unilateral (5.6%) y 32 bilateral (3.8%)
- 80 pacientes (9.5%) con ganglios en iliaca interna: 46 unilateral (5.5%) y 34 bilateral (4%)

- 179 pacientes (21.2%) con ganglios obturadores: 95 unilateral (11.3%) y 84 bilateral (10%)
- 5 pacientes (0.6%) con ganglios presacros
- 7 pacientes (0.8%) con ganglios parametriales: 5 unilateral (0.6%) y 2 bilateral (0.2%)
- 10 pacientes (1.2%) con ganglios paracervicales: 3 unilateral (0.4%) y 7 bilateral (0.8%)

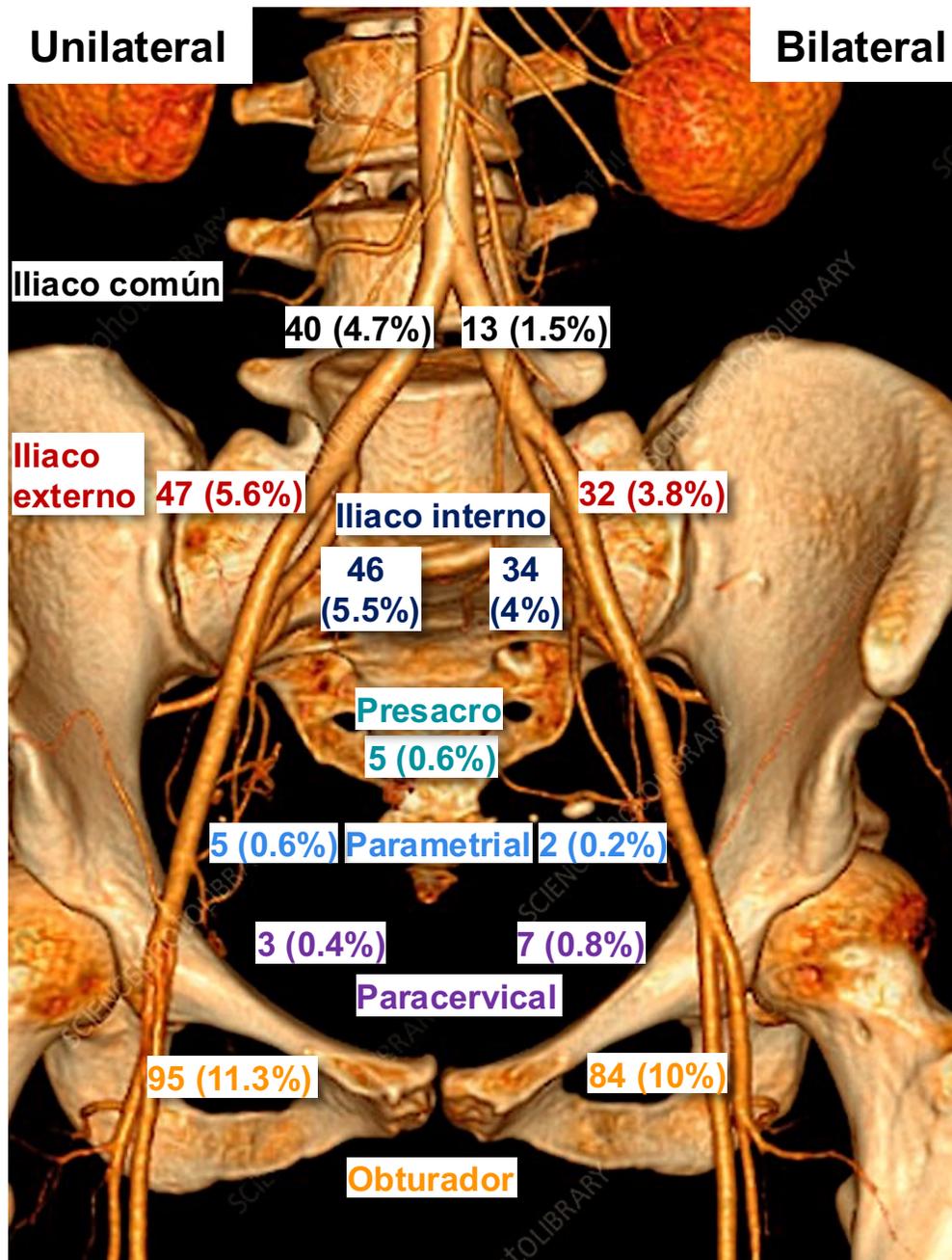


Figura 2. Distribución de involucro ganglionar pélvico al diagnóstico

Todas las pacientes recibieron tratamiento con QT/RT concomitante definitiva (tabla 6). Se incluyeron aquellas tratadas con radioterapia externa sola y con un EQD2 de 80Gy o más y aquellas que recibieron radioterapia externa a pelvis con un EQD2 >45 Gy y braquiterapia de baja y/o alta tasa de dosis. La mediana de prostracción fue de 69 días y la mediana de dosis de radioterapia externa fue de 50Gy. Solo 4 pacientes recibieron radioterapia hemostática (0.5%) y 88 (10.4%) recibieron sobreimpresión de dosis con radioterapia definitiva. El cisplatino fue el tratamiento radiosensibilizador más frecuentemente utilizado (685 pacientes, 81.2%), seguido de gemcitabina en 114 pacientes (13.5%). La mayoría recibió braquiterapia de alta tasa de dosis (595 pacientes, 70.5%).

Tabla 6. Tratamiento de pacientes con CCLA

Esquema de QT concomitante	
- Cisplatino	685 (81.2%)
- Gemcitabina	114 (13.5%)
- Vinorelbina	23 (2.7%)
- Gemcitabina / CDDP	15 (1.8%)
Número de ciclos	5 (3-7)
RT definitiva	
- Mediana prostracción (días)	69 (52-135)
- Mediana dosis total (Gy)	50 (45-56)
Otro tipo RT	
- RT hemostática	4 (0.5%)
- Boost RT definitiva	88 (10.4%)
BQT definitiva	839 (99.4%)
- BQT alta tasa de dosis	595 (70.5%)
- BQT baja tasa de dosis	213 (25.2%)
- BQT alta y baja tasa de dosis	31 (3.7%)

La respuesta clínica y por imagen posterior a la quimio-radioterapia definitiva fue completa en 641 pacientes (75.9%), parcial en 85 (10.9%) y estable en 21 (2.5%). El 11.5% de los pacientes tuvo persistencia del tumor primario a los 6 meses.

La mediana de seguimiento desde el ingreso hasta la fecha de última valoración fue de 48 meses (rango 6-148) y la mediana de seguimiento desde el término de la última radioterapia fue de 43 meses (rango 3-142). En el último seguimiento, 67.9% de las pacientes se encuentran vivas (97% libres de enfermedad y 3% con enfermedad) y 15.6% muertas (7.5% libres de enfermedad y 92.4% con enfermedad).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad (recurrencia o progresión) desde el ingreso fue de 13 meses (rango 2-133) y desde el término de la RT de 9 meses (rango 0-128). El primer sitio de recurrencia o progresión fue en el sitio primario en 153 pacientes (18.1%), a distancia en 134 pacientes (15.9%), a ganglios para-aórticos en 104 (12.3%) y a ganglios pélvicos en 82 (9.7%). La SLE a 2, 5 y 10 años fue de 70.3%, 65.2% y 58.7% (gráfica 3a). En el grupo de pacientes con ganglios negativos versus positivos fue de 74.5% vs 64%, 69.9% vs 57.9% y 63.2% vs 51.3% a 2, 5 y 10 años respectivamente ($p=0,000002$; gráfica 3b).

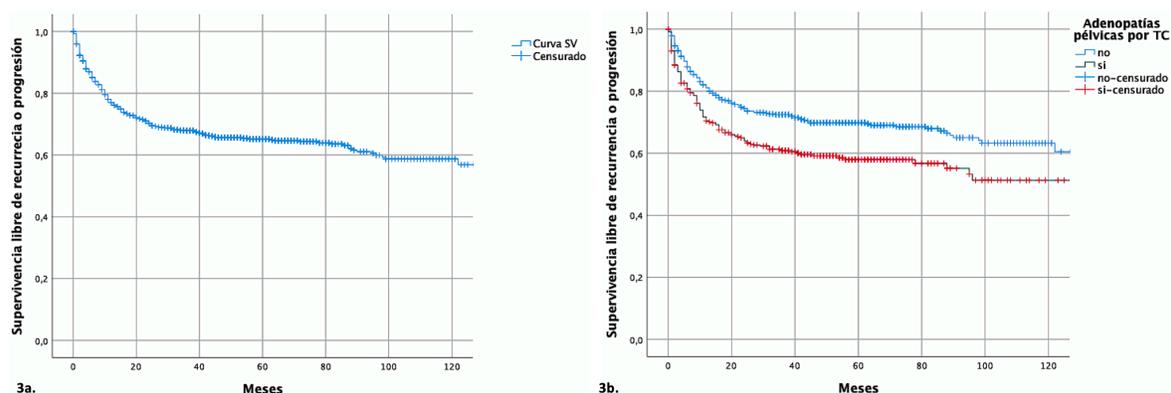


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad (recurrencia / progresión) para todo el grupo (3a) y según enfermedad ganglionar (3b)

Catalogado de acuerdo con el estadio FIGO 2009 (gráfica 4a, $p<0.0001$) y FIGO 2018 (gráfica 4b, $p<0.0001$), la SLE a 5 y 10 años es menor conforme aumenta el estadio.

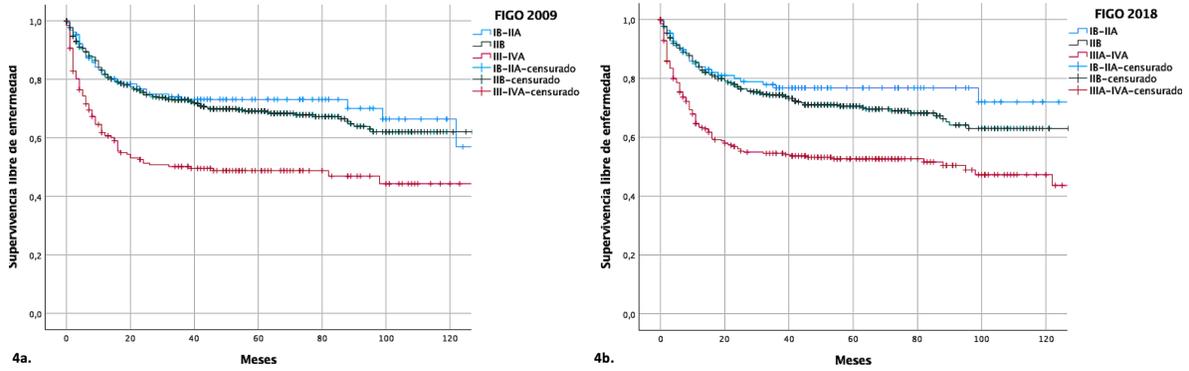


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad según FIGO 2009 (4a) y FIGO 2018 (4b)

La SLE a 5 y 10 años de 67.8% y 60.3% en pacientes con histología de carcinoma epidermoide fue mayor que en adenocarcinoma y adenoescamoso (59.2% y 56.4%) y otras histologías (48.5% y 24.2%, $p=0.021$) se muestra en la gráfica 5.

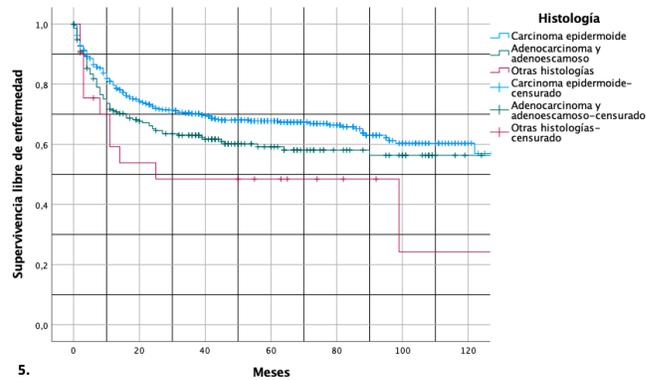
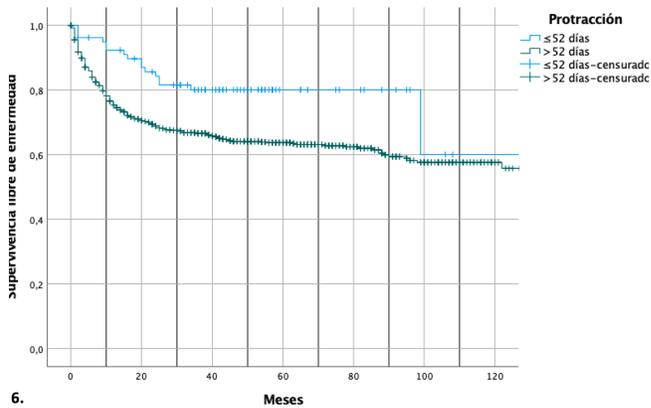


Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad según histología

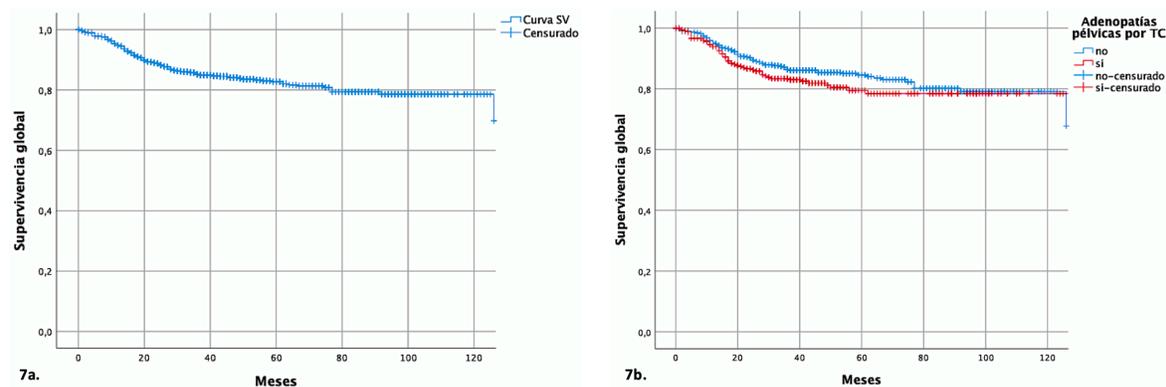
La SLE a 5 y 10 años en el grupo con prostración ≤ 52 días fue de 80.1% y 60%, y en el de prostración >52 días fue de 63.7% y 57.6% (figura 6, $p=0.006$).



6.

Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo con la prostracción (≤ 52 vs > 52 días)

La supervivencia global (SG) a 2, 5 y 10 años fue de 82.4%, 81.3% y 78.8% (gráfica 7a). En el grupo de pacientes con ganglios negativos versus positivo fue de 90.2% vs 86.6%, 84.5% vs 79.5% y 79.1% vs 78.4%, a 2, 5 y 10 años respectivamente ($p=0.12$; gráfica 7b).



7a.

7b.

Figura 7. Supervivencia global de todo el grupo (3a) y según adenopatías pélvicos por TC (3b)

La SG a 5 y 10 años según el estadio FIGO 2009 (gráfica 8a, $p<0.0001$) y FIGO 2018 (gráfica 8b, $p<0.0001$) muestra una correlación con peor SG a mayor estadio FIGO.

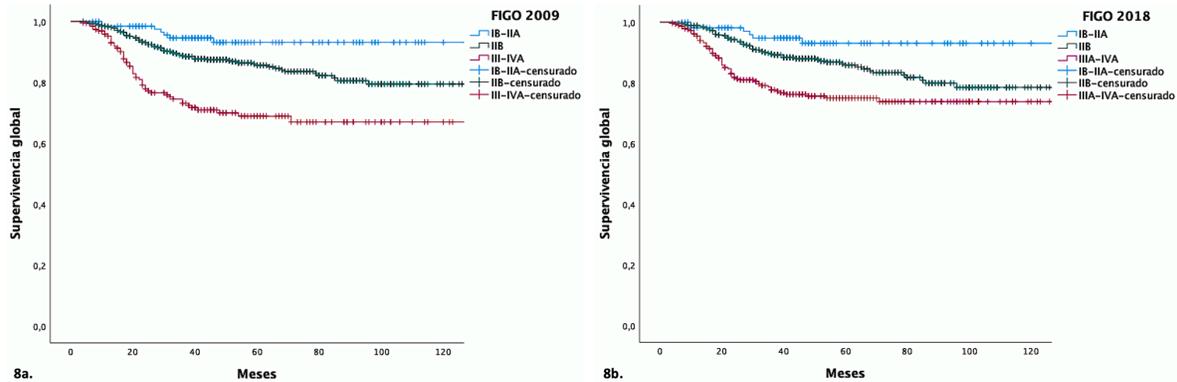


Figura 8. Supervivencia global según FIGO 2009 (8a) y FIGO 2018 (8b)

La SG a 5 y 10 años (gráfica 9) para el carcinoma epidermoide fue de 85.1% y 82.2%, para el adenocarcinoma y adenoescamoso fue de 79.2% y 70.2% y, para otras histologías menos frecuentes fue de 61.4%, respectivamente ($p=0.004$).

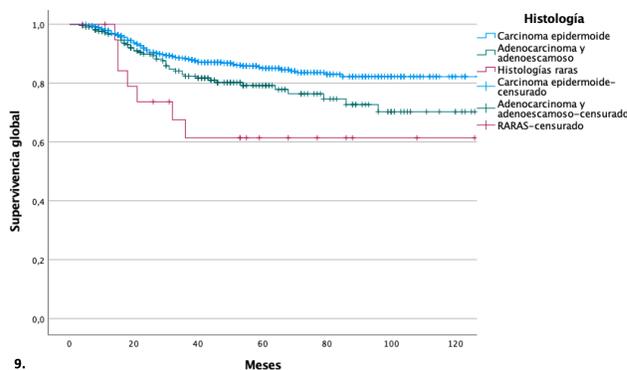


Figura 9. Supervivencia global según histología

En el análisis multivariado por regresión de Cox los factores asociados con peor supervivencia libre de enfermedad (recurrencia o progresión, tabla 7) fueron el estadio de acuerdo a FIGO 2009 (HR 1.661, IC 95% 1.246-2.214, $p=0.001$), la presencia de invasión linfovascular (HR 1.593, IC 95% 1.209-2.100, $p=0.001$), las histologías infrecuentes como carcinoma indiferenciado, neuroendocrino y células claras (HR 2.183, IC 95% 1.135-4.199, $p=0.019$), la presencia de ganglios pélvicos en la tomografía inicial (HR=1.587, IC 95% 1.230-2.048, $p=0.030$), la ausencia de braquiterapia (HR 16.775, IC 95% 2.068-136.036, $p=0.008$), el uso combinado de baja y alta tasa de dosis (HR 7.089, IC 95% 1.756-29.617, $p=0.006$), y una prostración mayor de 52 días (HR 1.769, IC 95% 1.000-3.130, $p=0.05$). Como factor protector asociado con mejor supervivencia libre de enfermedad se encuentra un diámetro de tamaño del tumor primario menor de 4.75cm (HR 0.912, IC 95% 0.840-0.991,

p=0.030) y un valor de hemoglobina mayor a 9.55 g/dL durante la radioterapia (HR 0.871, IC 95% 0.805-0.943, p=0.001).

Tabla 7. Regresión de Cox para factores asociados con peor supervivencia libre de enfermedad

Análisis multivariado	HR (IC 95%)	p
Diámetro tamaño tumor (≤ 4.75 vs > 4.75 cm)	0.912 (0.840-0.991)	0.030
Histología		
- Carcinoma epidermoide	1	
- Adenocarcinoma, adenoescamoso	1.263 (0.889-1.795)	0.193
- Otras infrecuentes	2.183 (1.135-4.199)	0.019
Invasión linfovascular (presente vs ausente)	1.593 (1.209-2.100)	0.001
FIGO 2009 (IA-IIB vs IIIA-IVA)	1.661 (1.246-2.214)	0.001
Ganglios pélvicos por TC (presente vs ausente)	1.587 (1.230-2.048)	0.000380
Hb durante RTE (< 9.55 vs ≥ 9.55 g/dL)	0.871 (0.805-0.943)	0.001
Braquiterapia		
- Baja tasa de dosis	1	0.021
- Alta tasa de dosis	6.524 (1.591-26.755)	0.009
- Ambas	7.089 (1.756-28.617)	0.006
Protracción (≤ 52 vs > 52 días)	1.769 (1.000-3.130)	0.050

Los factores asociados con menor control pélvico en el análisis multivariado de Cox fueron la presencia de ganglios pélvicos identificados en la TC al diagnóstico (HR 2.421, IC 95% 1.539-3.808, p=0.000130), la presencia de invasión linfovascular (HR 1.577, IC 95% 1.096-2.269, p=0.014), la persistencia de enfermedad posterior al tratamiento definitivo (HR 23.393, IC 95% 15.490-35.328, p<0.0001) y una protracción >52 días (HR 2.64, IC 95% 1.141-6.11, p=0.023).

En el análisis por regresión de Cox los factores asociados con peor supervivencia global (tabla 8) fueron la invasión linfovascular (HR 2.079, IC 95% 1.382-3.127, p=0.000445), el estadio FIGO 2009 (HR 2.116, IC 95% 1.401-3.197, p=0.000368), histología de adenocarcinoma (HR 1.864, IC 95% 1.236-2.811, p=0.003) y otras histologías infrecuentes (HR 4.632, IC 95% 2.105-10.194, p=0.000140). Una hemoglobina ≥ 10.45 g/dL durante la RT (HR 0.878, IC 95% 0.789-0.976, p=0.016)

se asoció con una mejor SG. La presencia de ganglios pélvicos en la TC al diagnóstico, diámetro del tumor primario, hemoglobina antes de la radioterapia, esquema de quimioterapia, uso de BT ni tipo de BT influyeron en la SG.

Tabla 8. Regresión de Cox para factores asociados con peor supervivencia global

Análisis multivariado	HR (IC 95%)	p
Histología		
- Carcinoma epidermoide	1	
- Adenocarcinoma, adenoescamoso	1.864 (1.236-2.811)	0.003
- Otras infrecuentes	4.632 (2.105-10.194)	0.000140
Invasión linfovascular (presente vs ausente)	2.079 (1.382-3.127)	0.000445
FIGO 2009 (IA-IIB vs IIIA-IVA)	2.116 (1.401-3.197)	0.000368
Hb durante RTE (<10.45 vs ≥10.45g/dL)	0.878 (0.789-0.976)	0.016

Al incluir persistencia de la enfermedad o recurrencia de la enfermedad (tabla 9, análisis por regresión de Cox) los factores asociados con peor supervivencia global fueron la invasión linfovascular (HR 1.747, IC 95% 1.150-2.655, p=0.009), la ausencia de braquiterapia definitiva (HR 43.821, IC 95% 12.408-154.771, p<0.0001), la persistencia de enfermedad (HR 4.026, IC 95% 2.555-6.343, p<0.0001), la recurrencia o progresión de la enfermedad (HR 27.074, IC 95% 13.5-54.296, p<0.0001). Una prostración menor o igual a 56 días (HR 0.60, IC 95% 0.343-1.058, p=0.78) mostró una tendencia a mejor SG y un mayor estadio según la FIGO 2009 (HR 1.456, IC 95% 0.966-2.193, p=0.073) mostró una tendencia a peor SG.

Tabla 9. Regresión de Cox para factores asociados con peor supervivencia global

	HR (IC 95%)	p
Invasión linfovascular (presente vs ausente)	1.747 (1.150-2.655)	0.009
Braquiterapia (presente vs ausente)	43.821 (12.408-154.771)	<0.0001
Persistencia de enfermedad (presente vs ausente)	4.026 (2.555-6.343)	<0.0001
Recurrencia o progresión (presente vs ausente)	27.074 (13.5-54.296)	<0.0001

Los únicos factores relacionados con peor supervivencia cáncer específica en el análisis por regresión de Cox fueron la persistencia de enfermedad (HR 4.257, ICR 95% 2.478-7.313, $p < 0.0001$) y el desarrollo de recurrencia o progresión (HR 4.257, IC 95% 2.478-7.313, $p < 0.0001$) pero no presencia de enfermedad ganglionar pélvica.

DISCUSIÓN

Se han establecido varios factores de pronóstico relacionados con el paciente, el tumor y el tratamiento que influyen en la supervivencia de pacientes con CaCU. Este estudio muestra los resultados en un grupo de pacientes con CCLA con tratamiento estándar basado en QT/RT seguido o no de BT, pero cuya dosis equivalente en 2 Gy (EQD2) total fue ≥ 80 Gy. De las 2,108 pacientes inicialmente identificadas con QT/RT definitiva se analizaron 844 (40%) después de excluir aquellas con presencia de enfermedad ganglionar retroperitoneal para-aórtica inicial, por una EQD2 < 80 Gy o por la ausencia de TC inicial.

Uno de los resultados más relevantes es el cambio en la estadificación en 34.6% de las pacientes por identificación de enfermedad ganglionar pélvica mediante la TC realizada antes del inicio del tratamiento definitivo. El aumento de la estadificación incrementa a 38% cuando se consideraba el reporte de PET y/o patología. Anteriormente la presencia de enfermedad ganglionar no modificaba el estadio, sin embargo, debido a que la disponibilidad y accesibilidad a estudios de imagen es cada vez mayor, su uso se recomienda con mayor frecuencia para la detección de enfermedad ganglionar, y actualmente en la FIGO 2018 y TNM 2017 su identificación les confiere un estadio específico.⁴⁰ De esta forma, la realización de TC de forma rutinaria a todas las pacientes con CCLA modificaría e incrementaría el estadio en aproximadamente 35%, tal como se observa en el presente estudio. En otras publicaciones que se incluyeron pacientes con CaCU etapa temprana, localmente avanzada y metastásica, se ha observado modificación en el estadio FIGO 2009 hasta en 53% al catalogarlas de acuerdo con la FIGO 2018.⁴⁸

La estadificación FIGO 2018, al permitir identificar y re-estadificar las pacientes basado en la evaluación ganglionar por imagen, permite una evaluación pronóstica más apropiada e incluso en algunos casos evita tratamientos quirúrgicos innecesarios y la morbilidad asociada a largo plazo. De

acuerdo con el fenómeno de Will Rogers⁴⁹ la re-estadificación basada en los hallazgos por imagen mejora el pronóstico en cada categoría por estadio ya que se clasifica de forma más apropiada a las pacientes. Sin embargo, el uso racional de recursos es particularmente importante considerando la gran disparidad de tomógrafos por millón de habitantes (1 en Colombia, 6 en México, 8 en Costa Rica, 16 en Canadá, 24 en Chile, 44 en Estados Unidos de América y 111 en Japón) reportada por la OCDE a nivel mundial.³⁸ En la mayoría de los países con disponibilidad y acceso limitado a estudios de imagen el diagnóstico y manejo inicial del CaCU continúa basado principalmente en la clínica. A corto plazo será importante identificar los factores predictores de enfermedad ganglionar pélvica y/o para-aórtica en quienes se justifique la realización de estudios de imagen con mejor sensibilidad y/o especificidad para evaluar enfermedad ganglionar. La validez de estas modificaciones del estadio en la FIGO 2018 se basaron en la detección de enfermedad ganglionar pélvica por patología y su asociación con peor pronóstico en SG. Sin embargo, extrapolar este principio a la detección de enfermedad ganglionar pélvica mediante la tomografía inicial aún no es claro. El objetivo principal del estudio actual surgió de esta interrogante.

Por otro lado, tres de los estudios previamente presentados (Toita²⁴, Yalman²⁵ y Grigienè²⁶) y publicados entre 1995 y 2003 mostraron un impacto negativo de la enfermedad ganglionar pélvica. Sin embargo, el tratamiento fue con radioterapia sin quimioterapia concomitante, un tratamiento que actualmente no es estándar. Además, la presencia de enfermedad ganglionar se asoció con impacto en la SG en algunos estudios y con peor SLE sin efecto en SG en otros. Más recientemente en 2016, Li²⁸ publicó una revisión retrospectiva de pacientes con CCLA tratadas con QT/RT definitiva y mostró un impacto negativo en la SG y SLMD en el grupo de pacientes con ganglios pélvicos positivos. A diferencia de los resultados reportados por Li en 2016,²⁸ los resultados de este estudio mostraron que la detección de enfermedad ganglionar pélvica únicamente por tomografía tiene un impacto negativo en la SLE y en el control pélvico, sin observar efecto en la SG ni en la SCE.

Adicionalmente se deben considerar el impacto del resto de factores en control local, SG, SCE y SLE. En el análisis se confirman el efecto de factores previamente descritos en otros estudios como mayor estadio, hemoglobina baja, mayor diámetro de tumor, presencia de invasión linfovascular y factores que incrementan la protracción (uso de boost con radioterapia externa y uso combinado de braquiterapia de alta y baja tasa de dosis), así como ausencia de braquiterapia. Esto es relevante dado que algunos factores son modificables y controlables durante el tratamiento del CCLA con

quimio-radioterapia definitiva seguida de braquiterapia. Una adecuada estadificación inicial y control de factores que impactan en los desenlaces ofrecerá una evaluación pronóstica más apropiada.

La principal fortaleza de este estudio comparado con los previamente reportados es el análisis de un grupo con tratamiento homogéneo y evaluadas mediante solo una modalidad de imagen (tomografía computada). La información presentada es única y brinda información útil sobre la frecuencia y el impacto de la enfermedad ganglionar pélvica en este grupo específico de pacientes, en una población específica en un centro de alto volumen en México, que en estudios internacionales se encuentra por lo general poco representado. Sin embargo, es un estudio retrospectivo, de un solo centro, en las que se seleccionaron solo a las pacientes que completaron el tratamiento estándar con QT/RT. Además, un porcentaje importante de pacientes recibieron tratamiento en unidades de cobalto y con técnicas 2D, lo que podría catalogarse como una debilidad importante de nuestro análisis.

La evidencia de menor SLE en presencia de enfermedad ganglionar pélvica inicial permite identificar a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de recurrencia. Al confirmar que la presencia de enfermedad ganglionar pélvica identificada en la TC al diagnóstico impacta negativamente en la SLE y control pélvico se puede:

- (1) Justificar su uso extendido para la estadificación.
- (2) Plantear estrategias de tratamiento adicionales para pacientes con ganglios pélvicos positivos mediante técnicas de imagen

A pesar de una menor SLE en pacientes con CCLA y enfermedad ganglionar pélvica identificada por TC, es importante mencionar que la TC tiene una sensibilidad y especificidad limitada para la detección de ganglios pélvicos. En las pacientes incluidas en el estudio solo un porcentaje pequeño contaba con otras modalidades de imagen con mayor sensibilidad y/o especificidad (PET-CT o RM). Realizar una investigación basada en alguno de los dos puntos previos permitirá confirmar de forma prospectiva el impacto del uso rutinario de la TC para la evaluación ganglionar y considerar el uso o comparación con un estudio de imagen con mayor sensibilidad y especificidad. Además, se podrá plantear el uso de alguna estrategia adicional de tratamiento en este grupo de pacientes con

ganglios pélvicos iniciales o residuales, así como determinar si se asocia con mejoría en algún desenlace oncológico.

CONCLUSIONES

Mediante la detección de ganglios pélvicos en la TC inicial la modificación hacia un estadio más avanzado ocurre en 35% de las pacientes con CCLA tratadas con QT/RT definitiva. Catalogar adecuadamente a las pacientes al diagnóstico permite dar un pronóstico más certero y un seguimiento más estrecho en aquellas con factores de riesgo de recurrencia. Este estudio confirma que la identificación de ganglios pélvicos en la TC inicial tiene un impacto directo negativo en el control pélvico y en la SLE, pero no en la SG. Por lo anterior, es útil realizar estudios de imagen en este grupo de pacientes en particular y no concretarse solo al examen físico como medio para decidir un tratamiento con intento curativo en nuestras pacientes, sino realizar al menos una TC al diagnóstico y previo al inicio de tratamiento, siempre que no se retrase su inicio. Se requieren realizar estudios prospectivos comparativos para determinar el potencial beneficio que ofrecen otros estudios de imagen, como RM o PET, en la identificación de ganglios pélvicos y si existe alguna modificación ya sea en el manejo o en el desenlace de las pacientes.

REFERENCIAS

1. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer in women: burden and trends. AACR. 2017
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
3. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean, and Asia: Regional inequalities and changing trends. *International Journal of Cancer*. 2017;141(10):1997-2001
4. The Global Cancer Observatory. (2019). Mexico. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
5. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:107-108. Bourgioti C, Chatoupis K, Mouloupoulos LA. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J Radiol* 2016;8(4):342-354
6. Berman ML, Keys H, Creasman W, DiSaia P, Bundy B, Blessing J. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol. Oncol* 1984;19:8-16.
7. Hackett TE, Olt G, Sorosky JI, Podczaski E, Harrison TA, Mortel R. Surgical predictors of para-aortic metastases in early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:15-19.
8. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776–2785.
9. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, et al. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:436-442.
10. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:9-16.
11. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2):22–36.
12. Erickson BA. Capítulo 52: Cervix Uteri. En: *AJCC Cancer Staging Manual*. American Joint Committee on Cancer. Springer. Octava edición
13. 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;82:209-222.
14. Ruan J, Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of PET/CT Detect Lymph Nodes Metastases of Cervical Cancer. *Open Med (Wars)* 2018;13:436-442.
15. Yang WT, Lam WW, 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. *Am J Roentgenol*. 2000;175:759–766.

16. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183–191.
17. 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;17:41–45.
18. Haldorsen IS, Lura N, Blaakaer J, et al. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? *Curr Oncol Rep* 2019;21(9):77.
19. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer – a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(5):741.
20. Noguchi H, Shiozawa I, Sakai Y, Yamazaki T, Fukuta T. Pelvic lymph nodes metastasis of uterine cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 1987;27:150-158
21. Kasuya G, Ogawa K, Iraha S, Nagai Y, Hirakawa M, Toita T, Kakinohana Y, Kudaka W, Inamine M, Ariga T, Aoki Y, Murayama S. Postoperative Radiotherapy for Uterine Cervical Cancer: Impact of Lymph Node and Histological Type on Survival. *Anticancer Research* 2013;33:2199-2204
22. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts DS. 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(8):1606-1613
23. Hammond JA, Herson J, Freedman RS, Hamberger AD, Wharton JT, Wallace S, et al. The impact of lymph node status on survival in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1713-1718.
24. Toita T, Nakano M, Higashi M, Sakumoto K, Kanazawa K. Prognostic value of cervical size and pelvic lymph node status assessed by computed tomography for patients with uterine cervical cancer treated by radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(4):843-849.
25. Yalman D, Aras AB, Ozkök S, Duransoy A, Celik OK, Ozsaran Z, Haydaroglu A. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3-4):309-314.
26. Grigienė R, Valuckas KP, Aleknavičius E, Kurtinaitis J, Letautienė SR. The value of prognostic factors for uterine cervical cancer patients treated with irradiation alone. *BMC Cancer* 2007;7:234
27. Song S, Kim JY, Kim YJ, Yoo HJ, Kim SH, Kim SK, et al. The size of the metastatic lymph node is an independent prognostic factor for the patients with cervical cancer treated by definitive radiotherapy. *Radiother Oncol* 2013;108:168–173.
28. Li X, Wei LC, Zhang Y, Zhao LN, Li WW, et al. The prognosis and risk stratification based on pelvic lymph node characteristics in patients with locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1472-1479.
29. Tan LT, Pötter R, Sturdza A, et al. Change in Patterns of Failure After Image-Guided Brachytherapy for Cervical Cancer: Analysis From the RetroEMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):895-902.
30. Yoshida K, Kajiyama H, Utsumi F, Niimi K, Sakata J, et al. A post-recurrence survival-predicting indicator for cervical cancer from the analysis of 165 patients who developed recurrence. *Molecular and clinical Oncology* 2018;8:281-285.

31. Nomden CN, Pötter R, de Leeuw AAC, Tanderup K, Lindegaard JC, 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.
32. Timmer PR, Aalders JG, Bouma J. Radical surgery after preoperative intracavitary radiotherapy for stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1984;18:206-212.
33. Rouzier R, Morice P, De Crevoisier R, Pomel C, Rey A, Bonnet K, et al. Survival in cervix cancer patients treated with radiotherapy followed by radical surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(4):424-433.
34. Houvenaeghel G, Lelievre L, Rigouard A-L, Buttarelli M, Jacquemier J, Viens P, Gonzague-Casabianca L. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2006;102:74-79
35. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016.
36. Park SH, Cheon H, Chong GO, Jeong SY, Lee JE, et al. Prognostic significance of residual lymph node status after definitive chemoradiotherapy in patients with node-positive cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2018;148:449–455.
37. Martimbeau PW, Kjørstad KE, Iversen T. Stage IB carcinoma of the cervix, the Norwegian Radium hospital. II. Results when pelvic nodes are involved. *Obstet Gynecol* 1982;60(2):215-218.
38. OECD (2019), Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. Dispoible en: <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>
39. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28:2108-2113
40. Olpin J, Chuang L, Berek J, Gaffney D. Imaging and cancer of the cervix in low- and middle-income countries. *Gynecol Oncol Reports* 2018;25:115-121
41. Bellomi M, Bonomo G, Landoni F, Villa G, Leon ME, Bocciolone L, Maggioni A, Viale G. Accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of lymph node involvement in cervix carcinoma. *Eur Radiol* 2005;15(12):2469-74
42. Testa AC, Di Legge A, De Blasis I, et al. Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:741-768.
43. Narayan K, Lin MY. Staging for cervix cancer: Role of radiology, surgery and clinical assessment. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2015:1-12
44. Bourgioti C, Chatoupis K, Mouloupoulos LA. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J Radiol* 2016;8(4):342-354
45. Wu C, Lu L, Liu Y, Mi Y, Diao W. Evaluating MRI, CT, PET/CT in detection of lymph node status in cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(6):9917-9931.
46. Becker JH, Verheijen RHM. Locally advanced cervix cancer: staging by scan or by surgery? *BJOG* 2017;124(7):1096.
47. Luo Q, Luo L, Liang T. A network meta-analysis on the diagnostic value of different imaging methods for lymph node metastases in patients with cervical cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2018;17:1-10.

48. Grigsby P W, Massad L S, Mutch D G, Powell M A, Thaker P H, et al. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival. *Gynecol Oncol.* 2020 Jun;157(3):639-643. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.027
49. Feinstein A R, Sosin D M, Wells C K, The Will Rogers phenomonon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:1604–1608.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos (interpretación de tomografía)

Paciente	<i>Registrar ganglios pélvicos con eje corto $\geq 7mm$</i>					
Registro	Iliacos comunes <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Obturador izquierdo <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
Fecha TC pre-QT/RT	Número total gg		Número total gg			
	Diámetro gg mayor		Diámetro gg mayor			
	# gg con necrosis central		# gg con necrosis central			
Ganglios pélvicos positivos <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	# gg infiltración perigg		# gg infiltración perigg			
	Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
Número de ganglios pélvicos	Iliaco interno derecho <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Parametrial derecho <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
Diámetro eje corto gg mayor	Número total gg		Número total gg			
	Diámetro gg mayor		Diámetro gg mayor			
	# gg con necrosis central		# gg con necrosis central			
Localización gg mayor diámetro	# gg infiltración perigg		# gg infiltración perigg			
<input type="checkbox"/> Iliaco común	Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
<input type="checkbox"/> Iliaco interno derecho	Iliaco interno izquierdo <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Parametrial izquierdo <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
<input type="checkbox"/> Iliaco interno izquierdo	Número total gg		Número total gg			
<input type="checkbox"/> Iliaco externo derecho	Diámetro gg mayor		Diámetro gg mayor			
<input type="checkbox"/> Iliaco externo izquierdo	# gg con necrosis central		# gg con necrosis central			
<input type="checkbox"/> Obturador derecho	# gg infiltración perigg		# gg infiltración perigg			
<input type="checkbox"/> Obturador izquierdo	Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
<input type="checkbox"/> Parametrial derecho	Iliaco externo derecho <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Presacro <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
<input type="checkbox"/> Parametrial izquierdo	Número total gg		Número total gg			
<input type="checkbox"/> Presacro	Diámetro gg mayor		Diámetro gg mayor			
<input type="checkbox"/> Otro: _____	# gg con necrosis central		# gg con necrosis central			
	# gg infiltración perigg		# gg infiltración perigg			
	Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
	Iliaco externo izquierdo <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Para-aórtico infrarrenal <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
	Número total gg		Número total gg			
	Diámetro gg mayor		Diámetro gg mayor			
	# gg con necrosis central		# gg con necrosis central			
	# gg infiltración perigg		# gg infiltración perigg			
	Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
	Obturador derecho <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Para-aórtico suprarrenal <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
	Número total gg		Número total gg			
	Diámetro gg mayor		Diámetro gg mayor			
	# gg con necrosis central		# gg con necrosis central			
	# gg infiltración perigg		# gg infiltración perigg			
	Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Conglomerado gg <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			