

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Obstetricia y Ginecología



“VALOR PRONÓSTICO DE LOS VOLÚMENES
METABÓLICOS PET/TAC EN EL CÁNCER DE
CÉRVIX AVANZADO”

AUTORA:

Laura Beatriz Calles Sastre

DIRECTORES:

Dr. Tirso Pérez Medina

Dr. Luis Manuel San Frutos Llorente

Madrid, 2017

El Dr Tirso Pérez Medina, Profesor Titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro y el Dr Luis M San Frutos Llorente, Profesor asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

INFORMAN

De que la tesis Doctoral realizada bajo su dirección por Dña Laura Beatriz Calles Sastre, con el título “Valor pronóstico de los volúmenes metabólicos PET/TAC en el cáncer de cérvix avanzado”, reúne los requisitos de calidad, originalidad y presentación exigibles a una investigación científica, y está en condiciones de ser sometida a la valoración del Tribunal encargado de juzgarla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en Madrid, a 30 de Enero de 2017.

Fdo. Prof. Pérez Medina

Fdo. Dr San Frutos Llorente

“A mis padres, pues les debo
todo lo que soy”

“A Mario, porque juntos somos mucho
más que dos”

Me enseñaron desde pequeña que de bien nacida es ser agradecida, desde estas líneas quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han apoyado y ayudado en mi trayectoria profesional y más concretamente, en la culminación de la presente Tesis Doctoral.

A Tirso, que apostó desde el inicio por la realización de esta tesis, gracias por llevarme de la mano hasta Medicina Nuclear, gracias por la confianza que has demostrado siempre en mi y por tu apoyo constante.

A Luis, gracias por tu ayuda desinteresada, por la convicción y determinación que demostraste cuando la incertidumbre no me permitía vislumbrar el horizonte.

A Jorge, por enseñarme que mirar no es lo mismo que ver, por despertar en mi un interés y fascinación por tu trabajo, por las tardes dibujando Vois y calculando MTVs. Porque he descubierto un magnifico médico nuclear pero también un estupendo amigo.

A Ana, estadista y ahora amiga, gracias por la pasión con la que realizas tu trabajo, por meticulosa e impecable, por hacer que todos los datos de repente cobraran sentido, por tenderme la mano en tantas ocasiones como la he necesitado.

A mis padres, Horacio y Aurora, por sentar los cimientos para la construcción de mi vida profesional, las bases de responsabilidad y el deseo de superación constante. Por ser el espejo en el que deseo reflejarme cada día.

A Mario, por haber sido durante toda la preparación de esta tesis doctoral mi apoyo y mi muleta, por ser un estupendo compañero de viaje y un ejemplo en lo personal y en lo profesional, gracias por este proyecto de vida que tenemos en común.

A Aurora y a Ramón, por creer en mí desde el principio, por no poner pegas ni condiciones, porque soy consciente de que a veces el esfuerzo y la dedicación a esta tesis os han quitado mucho tiempo de estar con nosotros.

A Segis y María, por incondicionales a lo largo de toda mi vida personal y profesional, ya no me imagino haciendo nada sin vuestro apoyo y vuestro cariño.

A todos mis amigos, pero en especial a Javi, Elena, Yoana, Rocío, Marina A., Marina R., Esther y Sofía por ser el motor que puso en marcha todo este proyecto, por ser buenos compañeros pero sobre todo por ser buenos amigos.

Gracias a todas las personas que de alguna manera hicieron posible la terminación de este trabajo.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Introducción cáncer de cérvix.....	1
1.1.1. Incidencia.....	1
1.1.2. Factores de riesgo.....	3
1.1.3. Anatomía e histología del cérvix.....	6
1.1.4. Diagnóstico.....	10
1.1.5. Sistemas de estadificación.....	12
1.1.6. Supervivencia y pronóstico.....	14
1.1.7. Tratamiento.....	15
1.2. Introducción PET-TAC.....	17
1.2.1. Definición PET-TAC.....	17
1.2.2. Fundamentos del PET y aplicaciones clínicas.....	18
1.2.3. Protección radiológica y dosimetría.....	19
1.2.4. 18F-Fluoro-2-deoxi-D-glucosa.....	19
1.2.5. Evaluación/cuantificación del metabolismo.....	21
1.3. PET-TAC en cáncer de cérvix.....	25
1.3.1. Estadificación pretratamiento.....	25
1.3.2. SUVmax como factor pronóstico	27
1.3.3. MTV y TLG como factores pronóstico	30
1.3.4. 1.3.4. Seguimiento y detección de recurrencia.....	32
1.3.5. Respuesta al tratamiento.....	32
2. Hipótesis y objetivos	34
2.1. Hipótesis.....	35
2.1.1. Hipótesis conceptual.....	35
2.1.2. Hipótesis operativa.....	35
2.2. Objetivos.....	35
2.2.1. Objetivos principales.....	35
2.2.2. Objetivo secundario.....	36
3. Material y métodos.....	37
3.1. Diseño del estudio.....	38

3.2. Elegibilidad de las pacientes. Población a estudio.....	38
3.3. Procedimiento 18FDG PET-TAC.....	39
3.4. Análisis e interpretación de la imagen 18FDG PET-TAC.....	40
3.4.1. Interpretación del estudio PET-TC.....	40
3.4.2. Análisis semicuantitativo y medición de volúmenes metabólicos.....	40
3.4.2.1. Tamaño del tumor primario.....	41
3.4.2.2. SUVmax.....	41
3.4.2.3. Segmentación y cálculo de volúmenes tumorales.....	42
3.5. Recogida de datos.....	57
3.6. Análisis de supervivencia.....	57
3.6.1. Supervivencia libre de progresión.....	57
3.6.2. Supervivencia global.....	57
3.7. Análisis estadístico.....	58
4. Resultados.....	60
4.1. Descriptiva general.....	61
4.1.1. Variables sociodemográficas y clínico-patológicas.....	61
4.1.2. Variables cuantitativas. Histogramas.....	62
4.1.3. Variables cualitativas. Gráficos.....	64
4.1.4. Variables cuantitativas tumor primario.....	66
4.1.5. Variables cuantitativas ganglios pélvicos.....	66
4.1.6. Variables cuantitativas ganglios paraaórticos.....	67
4.1.7. Variables cuantitativas metástasis.....	67
4.1.8. Variables cuantitativas suma.....	67
4.2. Análisis univariante. Supervivencia libre de progresión.....	68
4.2.1. Variables sociodemográficas y clinicopatológicas.....	68
4.2.2. SUVmax.....	68
4.2.3. MTV 2.5.....	69
4.2.4. TLG 2.5.....	69
4.2.5. MTV 40.....	70
4.2.6. TLG 40.....	70
4.2.7. MTV hepático.....	71
4.2.8. TLG hepático.....	71

4.3. Análisis univariante. Supervivencia global.....	72
4.3.1. Variables sociodemográficas y clinicopatológicas.....	72
4.3.2. SUVmax.....	72
4.3.3. MTV 2.5.....	73
4.3.4. TLG 2.5.....	73
4.3.5. MTV 40.....	74
4.3.6. TLG 40.....	74
4.3.7. MTV hepático.....	75
4.3.8. TLG hepático.....	75
4.4. Criterio de información de Akaike.....	76
4.4.1. AIC para MTV 2.5.....	76
4.4.2. AIC para MTV 40.....	76
4.4.3. AIC para MTV hepático.....	76
4.4.4. AIC según criterio de cálculo.....	77
4.5. Curvas ROC.....	78
4.5.1. Área bajo la curva.....	78
4.6. Tablas de vida. Curvas de supervivencia.....	79
4.6.1. Tabla de vida supervivencia libre de progresión.....	79
4.6.2. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión.....	80
4.6.3. Tabla de vida supervivencia global.....	81
4.6.4. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global.....	82
4.6.5. Curva Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión según la presencia de adenopatías.....	83
4.6.6. Curva Kaplan Meier para supervivencia global según la presencia de adenopatías.....	84
4.6.7. Curva Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión según MTV.....	85
5. Discusión.....	86
6. Conclusiones.....	94
7. Bibliografía.....	97

Índice de imágenes, tablas y gráficos

Imagen 1: Incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix a nivel mundial. 2012	2
Imagen 2: Cambios en el cuello uterino	7
Imagen 3: Carcinoma escamoso de cérvix	8
Imagen 4: Adenocarcinoma de cérvix	9
Imagen 5: Estadificación FIGO/AJCC (TNM) del cáncer de cuello uterino	13
Imagen 6: Estudios SUVmax, MTV y TLG como factores pronóstico	29
Imagen 7: VOI sobre el que se calcula el tamaño tumoral y el SUVmax.....	41
Imagen 8: Delimitación manual de VOI.....	42
Imagen 9: Cálculo del umbral PERCIST	44
Imagen 10: Volumen tumoral en tumor primario. Criterio 2.5	45
Imagen 11: Volumen tumoral en tumor primario. Criterio 40%	46
Imagen 12: Volumen tumoral en tumor primario. Criterio hepático.....	47
Imagen 13: Volumen tumoral en adenopatía pélvica. Criterio 2.5	48
Imagen 14: Volumen tumoral en adenopatía pélvica. Criterio 40%	49
Imagen 15: Volumen tumoral en adenopatía pélvica. Criterio hepático	50
Imagen 16: Volumen tumoral en adenopatía paraaórtica. Criterio 2.5.....	51
Imagen 17: Volumen tumoral en adenopatía paraaórtica. Criterio 40%.....	52
Imagen 18: Volumen tumoral en adenopatía paraaórtica. Criterio hepático	53
Imagen 19: Volumen tumoral metastásico. Criterio 2.5	54
Imagen 20: Volumen tumoral metastásico. Criterio 40%	55
Imagen 21: Volumen tumoral metastásico. Criterio hepático	56

Tabla 1: Variables sociodemográficas y clínicas	61
Tabla 2: Variables cuantitativas en el tumor primario	66
Tabla 3: Variables cuantitativas en los ganglios pélvicos	66
Tabla 4: Variables cuantitativas en los ganglios paraaórticos	67
Tabla 5: Variables cuantitativas en las metástasis a distancia	67
Tabla 6: Variables cuantitativas Suma	67
Tabla 7: Regresión de cox. Variables sociodemográficas.SLP	68
Tabla 8: Regresión de cox. SUVmax .SLP	68
Tabla 9: Regresión de cox. MTV 2.5 .SLP	69
Tabla 10: Regresión de cox. TLG 2.5 .SLP	69
Tabla 11: Regresión de cox. MTV 40 .SLP	70
Tabla 12: Regresión de cox. TLG 40 .SLP	70
Tabla 13: Regresión de cox. MTV hepático .SLP	71
Tabla 14: Regresión de cox. TLG hepático .SLP	71
Tabla 15: Regresión de cox. Variables sociodemográficas.SG	72
Tabla 16: Regresión de cox. SUVmax .SG	72
Tabla 17: Regresión de cox. MTV 2.5 .SG	73
Tabla 18: Regresión de cox. TLG 2.5 .SG	73
Tabla 19: Regresión de cox. MTV 40 .SG	74
Tabla 20: Regresión de cox. TLG 40 .SG	74
Tabla 21: Regresión de cox. MTV hepático .SG	75
Tabla 22: Regresión de cox. TLG hepático .SG	75
Tabla 23: AIC para MTV 2.5	76
Tabla 24: AIC para MTV 40	76
Tabla 25: AIC para MTV hepático.....	76
Tabla 26: AIC según criterio de cálculo. SG	77
Tabla 27: AIC según criterio de cálculo. SLP	77
Tabla 28: Tabla de vida supervivencia libre de progresión	79
Tabla 29: Tabla de vida supervivencia global	81

Gráfico 1: Edad	62
Gráfico 2: IMC.....	62
Gráfico 3: Tamaño tumoral	63
Gráfico 4: Estadio FIGO	64
Gráfico 5: Histología.....	64
Gráfico 6: Metástasis ganglionares	65
Gráfico 7: Área bajo la curva ROC	78
Gráfico 8: Curva Kaplan Meier. SLP	80
Gráfico 9: Curva Kaplan Meier. SG.....	82
Gráfico 10: Kaplan Meier según la presencia de adenopatías. SLP	83
Gráfico 11: Kaplan Meier según la presencia de adenopatías. SG	84
Gráfico 12: Kaplan Meier según MTV SLP	85

“Valor pronóstico de volúmenes metabólicos PET/TAC en el cáncer de cérvix avanzado”

El cáncer de cérvix avanzado es una entidad con mal pronóstico definido por factores clásicos. Nuevas tecnologías, como el PET-TAC podrían ayudar a definir mejor el pronóstico de estas pacientes, concretamente podrían ayudar a predecir la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix avanzado.

El Objetivo principal de la presente tesis doctoral consiste en determinar el valor pronóstico del MTV (Metabolic Tumor Volume) tanto en el tumor primario, como en las adenopatías o metástasis si las hubiera. Relacionando cada uno de los volúmenes con supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Se procede a la selección de pacientes mediante unos criterios de inclusión y de exclusión, de un total de 51 pacientes, 38 finalmente resultan seleccionadas.

Posteriormente se elabora una base de datos y se procede al cálculo de los volúmenes tumorales sobre el PET/TAC y se analizan los resultados.

El resultado final es que se encuentran diferentes parámetros volumétricos que resultan clínicamente relevantes y estadísticamente significativos como predictores de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix avanzado.

Abreviaturas

AGC: Atipia de células glandulares

AGL: Actividad Glicolítica Lesional

AHC: *Anticonceptivos* hormonales combinados

AIC: Akaike's Information Criterion

AIS: Adenocarcinoma in situ

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASC-H: Atipia de células escamosas.

ASC-US: Atipia de células escamosas de significado indeterminado

AUC: Area Under Curve (Área bajo curva)

CIN 1: Neoplasia intraepitelial cervical

CIS: *Carcinoma* in situ

FDG: Fluorodesoxiglucosa.

FIGO: Federación internacional de ginecología y obstetricia

HR: Hazard Ratio (medidas de comparación de curvas)

H-SIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

IG: Índice Glicolítico

IMC: Índice de masa corporal

LNH: *Linfoma no Hodgkin*

L-SIL: lesión escamosa intraepitelial de grado bajo

MTV: Volumen metabólico tumoral (Metabolic Tumor Volume)

MTVGP: Volumen metabólico tumoral en ganglios pélvicos

MTVGpao: Volumen metabólico tumoral en ganglios paraaórticos

MTVMTX: Volumen metabólico tumoral metastásico

MTVT: Volumen metabólico tumoral en el tumor primario

nCi/g: Nano curios por gramo

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PET: Tomografía por emisión de positrones

PET-RM: Tomografía por emisión de positrones - resonancia magnética

PET-TAC: Tomografía por emisión de positrones – tomografía axial computada

RMN: Resonancia magnética nuclear

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SUV: Standardized uptake value

SUVmax: Valor máximo estandarizado de captación

SUVmaxGP: Valor máximo estandarizado de captación en ganglios pélvicos

SUVmaxGPao: Valor máximo estandarizado de captación en ganglios paraaórticos

SUVmean: Valor medio estandarizado de captación

TGA: Total Glycolytic Activity

TLG: Total Lesion Glycolysis

TLGGP: Total Lesion Glycolysis en ganglios pélvicos

TLGGPao: Total Lesion Glycolysis en ganglios paraaórticos

TLGMTX: Total Lesion Glycolysis en la metástasis

TLGT: Total Lesion Glycolysis en el tumor primario

VOI: Volumen de interés (Volume Of Interest)

VPH: Virus del papiloma humano

WHO: organización mundial de la salud. (World Health Organization)

Introducción

1.1.-Introducción cáncer de cérvix

1.1.1- Incidencia:

El cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo y tiene la cuarta tasa de mortalidad más alta de los cánceres en las mujeres. ¹

La edad media al diagnóstico es de 48 años, aunque aproximadamente el 47% de las mujeres con carcinoma invasivo de cérvix se diagnostica antes de los 35 años. Solo el 10% de los diagnósticos se hacen en mujeres mayores de 65 años. ²

Existen grandes diferencias entre los países más y menos desarrollados. Un 83% de los casos se da en países en vías de desarrollo. En los primeros, la frecuencia del cáncer de cérvix ha disminuido drásticamente en las últimas décadas gracias a las campañas de detección precoz. Antes de estas campañas de cribado, la incidencia era similar en todos los países. ²

En muchos países del tercer mundo, el cáncer de cérvix es la primera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres, por delante incluso del cáncer de mama.

En España se diagnostican unos 2.000 casos anuales, lo que representa el 3,3% de los tumores femeninos, por detrás de los tumores de mama, colorrectales, estómago, cuerpo de útero, ovario y hematológicos. ²

En España, la incidencia del cáncer de cérvix se halla en el segmento bajo europeo, con una tasa poblacional ajustada a la edad (TAE) de incidencia media de 6.3 x 100.000 mujeres año; 2000 nuevos casos diagnosticados al año aproximadamente. Se registran fuertes diferencias territoriales, con límites del 4.1 x 100.000 mujeres año en el registro poblacional de Zaragoza al 8.8 x 100.000 mujeres año de las Islas Canarias. Esta TAE sitúa al cáncer de cérvix en el undécimo lugar en las mujeres de todas las edades, pero en segundo en el grupo etario 15 – 44 años, con una tasa del 7.7, solo superada por el cáncer de mama (32.4).

La tendencia de esta incidencia refleja, en conjunto, un ligero impacto descendente, exclusivamente referido a la variedad escamosa, pero con incremento en la variedad

glandular (adenocarcinoma de cérvix), ligero en mujeres menores de 45 años pero acusado en las mayores de 65 años.

La mortalidad que el cáncer de cérvix provoca en nuestro país presenta una TAE de 1.9 x 100.000 mujeres año, 712 casos al año, la decimoquinta causa de muerte por tumores en la mujer de cualquier edad, pero la tercera en mujeres entre 15 y 44 años, con una TAE del 1.2, detrás de los cánceres de mama y pulmón. ³

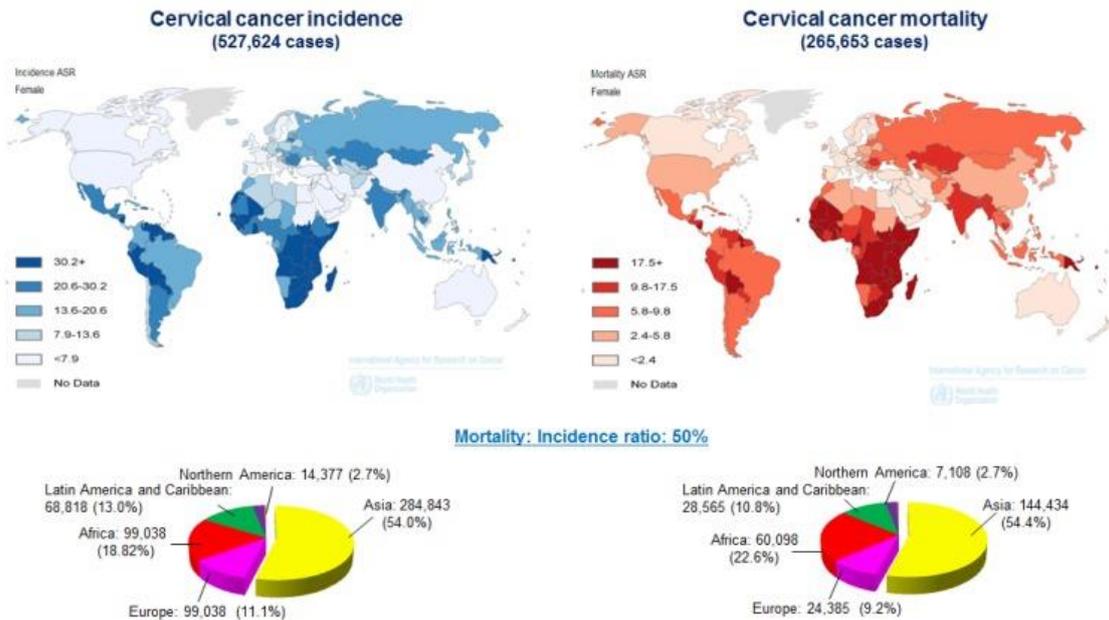


Imagen 1: Incidencia (izquierda) y mortalidad (derecha) del cáncer de cérvix a nivel mundial durante el año 2012. Aproximadamente un 85% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo. Datos obtenidos de GLOBOCAN. ¹

1.1.2.- Factores de riesgo:

Mientras que en la mayoría de los cánceres la edad es el factor de riesgo más importante, en el cáncer de cérvix lo es la infección por el virus del papiloma humano. Puede detectarse hasta en el 99.7% de los tumores cervicales. ⁴

El Virus del papiloma humano. Causa necesaria

El grupo de los virus papiloma está constituido por más de 100 tipos. Estos pueden causar verrugas o papilomas. Existen algunos tipos de virus papiloma denominados de alto riesgo que pueden causar cáncer en el cuello del útero. Estos virus se transmiten de persona a persona durante las relaciones sexuales. Sin embargo, la mayoría de las mujeres infectadas por HPV no desarrollarán cáncer de cérvix gracias a la acción de su sistema inmunitario.

Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la infección por estos virus. Sin embargo, las verrugas, papilomas o cualquier crecimiento anormal causado por estos virus sí pueden ser tratados eficazmente.

Existe actualmente un consenso creciente para calificar al HPV como causa necesaria, pero no suficiente, para producir cáncer de cérvix, ya que no todas las infecciones por HPV progresan a carcinoma cervical. Existen, por tanto, otra serie de factores determinantes que actúan como cofactores en esta progresión.

Factores dependientes del virus:

- ❖ **Tipo viral:** Como hemos comentado previamente, existen determinados serotipos denominados de alto riesgo. Estos son los serotipos 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Los virus 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de los cánceres de cérvix.
- ❖ **Persistencia** de la infección en exámenes repetidos.
- ❖ **Carga viral por unidad celular.** La determinación de la carga viral se ha convertido en una necesidad debido a que los diferentes estudios realizados indican que un alto número de copias de ADN viral, o al menos de VPH del tipo 16, está relacionado con el incremento en el riesgo del desarrollo de una lesión cervical asociada a VPH. Actualmente no existe un consenso sobre cuál de los métodos disponibles es el más

exacto para la cuantificación de ADN viral en una muestra, pero la metodología que se desarrolla con mayor rapidez y tiene importantes ventajas frente al resto es el método de PCR en tiempo real. ⁴⁻⁷

Otros factores coadyuvantes:

- ❖ **Anticoncepción hormonal oral:** Un reciente metaanálisis del International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer ha proporcionado los datos más importantes sobre la duración de uso de los AHC y el riesgo de cáncer de cérvix, tras ajustar los datos por edad, número de parejas sexuales, edad del primer coito, paridad, tabaquismo y cribado citológico. No se encontró incremento de riesgo de cáncer de cérvix en usuarias de AHC durante un periodo de tiempo inferior a 5 años. El riesgo de cáncer de cérvix en usuarias de AHC aumenta con el aumento de tiempo de uso; con 5 o más años de uso RR: 1.99 (IC 95% 1.69-2.13) El riesgo disminuye tras abandonar el método y al cabo de 10 años de haberlo abandonado es similar al riesgo de las no usuarias. ^{8,9}
- ❖ **Paridad:** El riesgo de padecer cáncer epidermoide de cérvix aumenta en mujeres con infección por HPV cuando se tienen más de 5 embarazos a término. Este factor junto con el anterior, sugieren una asociación positiva entre VPH y esteroides. No se ha demostrado relación entre la paridad y el adenocarcinoma de cérvix. ¹⁰
- ❖ **Tabaquismo:** Fumar incrementa el riesgo de padecer cáncer de cérvix en pacientes con infección por el virus del papiloma humano. Se han aislado sustancias carcinogénicas presentes en el tabaco en el moco cervical, aunque no se conoce bien la dinámica de la interacción. ¹¹
- ❖ **Conducta sexual de la población:** El contagio por el virus se produce piel a piel. Los lugares más susceptibles de invasión son aquellos donde se producen procesos de rápida replicación y diferenciación celular, como la zona de transición escamo-columnar del cérvix y la línea pectinea anal.
- ❖ **Edad de la primera relación sexual y número de parejas sexuales:** La edad de la primera relación sexual es un conocido factor de riesgo. La prevalencia de VPH más alta comprende las edades inmediatas al inicio de las relaciones, y responde a los patrones de comportamiento sexual de la comunidad. En grupos de edad de 15 a 25 años, si tienen compañeros sexuales distintos, llega a tener prevalencias del 30-40%.

Después de este pico, le sigue una disminución muy marcada, estabilizándose en edades de 25 a 40 años en un 3-10%, interpretándose esta cifra como una medida indirecta del número de mujeres portadoras crónicas de la infección viral, y por tanto, del grupo de alto riesgo para progresión neoplásica. En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres postmenopáusicas, postulándose que fuera el reflejo de una reactivación de una infección latente y que se asociaría a la reducción fisiológica de la inmunidad natural con la edad. ¹²

- ❖ **Coinfecciones:** La infección por *Chlamydia trachomatis* parece ser un cofactor que actúa por inducción de inflamación crónica y metabolitos mutagénicos.

El Herpes simple tipo 2 también parece actuar como cofactor, con una evidencia algo más dudosa.

El preservativo, se ha comprobado que es un factor protector, pero no de forma total, para el contagio y adquisición de lesiones precursoras. Parece que la circuncisión masculina también es un factor protector ¹².

- ❖ **Estado inmunológico alterado:** Especial consideración merece el papel del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como muestran los estudios en los que se detectó que en mujeres VIH positivas el riesgo de infección por VPH de alto y bajo riesgo sería de entre 1,8 y 2,7 veces superior con una persistencia 1,9 veces mayor.

13,14

1.1.3.- Anatomía e histología del cuello uterino

Características anatómicas: El cuello uterino es un órgano cilíndrico y fibroso, su longitud promedio es de 4cm. En la parte inferior del conducto cervical se encuentra el orificio cervical externo, que se abre a la vagina. En la parte superior el orificio interno, que es un estrechamiento de este conducto.

Características histológicas: El cuello uterino está revestido por dos tipos de células epiteliales: Células escamosas en la parte más externa y células cilíndricas y glandulares en el conducto interno. La zona de transición entre células escamosas y cilíndricas se denomina unión escamo-columnar o zona de transformación y es muy importante porque la mayoría de los cambios precancerosos y cancerosos se presentan en esta zona.

La citología intenta predecir, mediante el estudio de células aisladas, una lesión histológica subyacente. Pero será el estudio histológico de un fragmento, obtenido mediante biopsia, el que ofrezca un diagnóstico definitivo de lesión.

❖ Clasificación citológica: Sistema Bethesda ¹⁵

Agrupación de los cambios observados en la muestra citológica en función del pronóstico y orientación terapéutica. Incluye, además, información sobre la calidad de dicha muestra y factores limitantes.

- **L-SIL** (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado): incluye cambios sugestivos de CIN 1, cambios coilocíticos y condilomatosos como expresión citológica de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH).
- **H-SIL** (Lesión escamosa intraepitelial de alto grado): incluye cambios sugestivos de CIN 2, CIN 3 y CIS.

Introduce nuevos términos para la expresión de cambios de significado incierto que por sí mismos no son diagnósticos de lesión preinvasiva, por lo cual no justifican instaurar tratamiento, pero obligan a estudiar la posibilidad de lesión histológica subyacente:

- **ASC-US** (Atipia de células escamosas de significado indeterminado).
- **ASC-H** (Atipia de células escamosas. No se descarta lesión de alto grado).

- **AGC** (Atipia de células glandulares) – sugiere lesión de células glandulares, endocervicales o endometriales

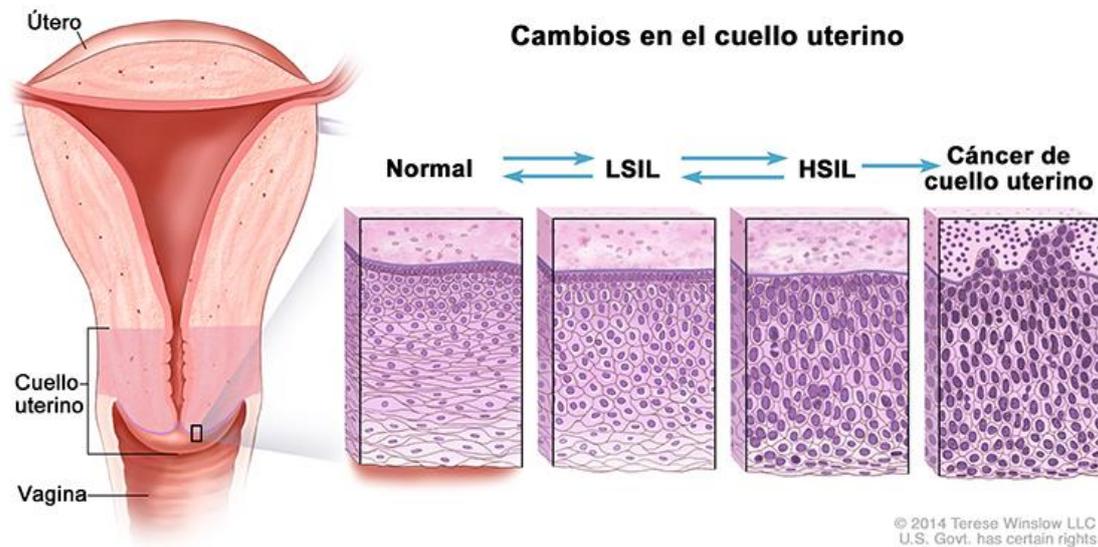


Imagen 2: Cambios en el cuello uterino. Terese Winslow LLC. Con permiso.

❖ Clasificación Histológica

- **CIN 1** (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1): lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa limitada al tercio basal del epitelio.
- **CIN 2** (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2): lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta los tercios basal y medio del epitelio.
- **CIN 3** (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 3): lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta más allá de los 2/3 basales del epitelio (Debe considerarse sinónimo de carcinoma escamoso in situ -CIS-).
- **AIS** (Adenocarcinoma in situ): alteración celular en el epitelio glandular con atipia citológica clara.
- **Carcinoma invasor**: lesión micro o macroscópica con infiltración del estroma.

Al igual que las lesiones premalignas, prácticamente todos los carcinomas del cérvix uterino, independientemente de su tipo histológico, se originan en la zona de transformación, desde donde se extienden al exocérvix, al endocérvix o bien a ambos.

El carcinoma escamoso constituye el tipo histológico más frecuente. El sistema de graduación más usado incluye tres grados, bien, moderada y pobremente diferenciado (o 1, 2 y 3), representando los tumores moderadamente diferenciados el 60% de todas las neoplasias escamosas.

Aunque se reconocen diferentes variedades de carcinoma escamoso, se recomienda usar, fundamentalmente, dos categorías: carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante, siendo éste último más frecuente.

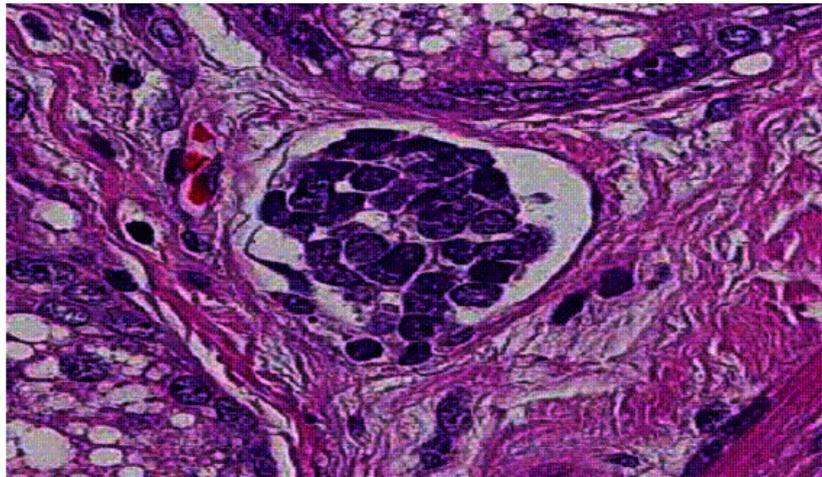


Imagen 3. *Carcinoma escamoso de cérvix*

El adenocarcinoma constituye el segundo tipo histológico en frecuencia en el cérvix y se define por la formación de estructuras glandulares.

Se distinguen diferentes tipos histológicos de adenocarcinoma endocervical aunque en su mayoría son adenocarcinomas mucinosos en sus diferentes subvariedades. Se recomienda no utilizar el término de adenocarcinoma endometriode para evitar posibles confusiones con la extensión endocervical de un adenocarcinoma de endometrio.

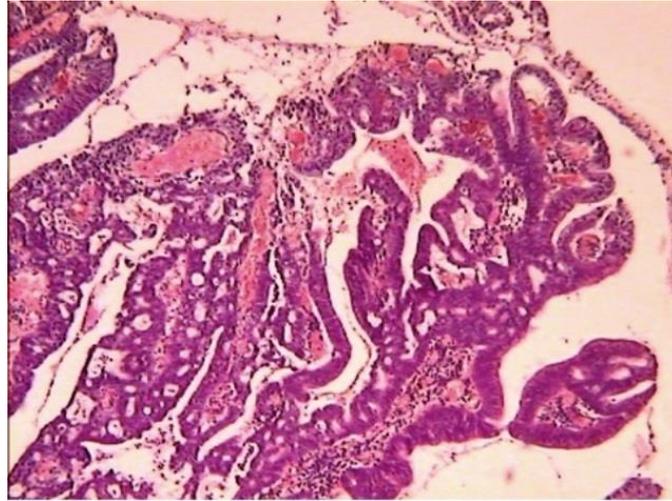


Imagen 4: *Adenocarcinoma de cérvix*

Los carcinomas adenoescamosos ocupan el tercer lugar en frecuencia y se caracterizan por la presencia simultánea de diferenciación escamosa y glandular.

Los tumores neuroendocrinos son poco frecuentes pero sus formas más habituales, el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma neuroendocrino de células grandes, presentan un pronóstico más agresivo. Es aconsejable la demostración inmunohistoquímica de la expresión de marcadores neuroendocrinos.

1.1.4.- Diagnóstico

El cáncer de cérvix en estadios iniciales es generalmente asintomático y se suele diagnosticar después de una citología de cribado patológica

Aquellas pacientes con estadios localmente avanzados suelen debutar con sangrado genital anómalo, sangrado postcoital o flujo maloliente.

Síntomas como disuria, tenesmo rectal, dolor de espalda o linfedema de extremidades inferiores hacen sospechar enfermedad avanzada.

El diagnóstico requiere, como se ha comentado en el apartado anterior, de confirmación histológica.

❖ Exploración física:

En la exploración física el hallazgo más frecuente es una lesión cervical, que debe ser biopsiada. La estadificación del cáncer de cérvix es clínica y la exploración física es fundamental para planificar el tratamiento. Por esta razón, la exploración física debe incluir una descripción detallada del tamaño del tumor (profundidad y anchura) así como una detallada exploración rectovaginal para evaluar el estado de los parametrios y la pelvis. La exploración de áreas ganglionares debe incluir tanto la zona inguinal como el área supraclavicular.

❖ Pruebas diagnósticas

Pruebas complementarias en caso de sospecha clínica de afectación:

En caso de sospecha clínica de afectación y una vez confirmado el diagnóstico mediante biopsia se podrían realizar otras pruebas diagnósticas como la radiografía de tórax, la pielografía intravenosa y el enema de bario.

La radiografía de tórax permite identificar metástasis pulmonares mientras que la pielografía intravenosa detectará hidronefrosis que sugiere afectación de la pared pélvica. El enema de bario puede resultar útil cuando las pacientes refieren sangrado rectal y puede identificar metástasis en recto-sigma.

A pesar de que otros medios diagnósticos no están aceptados formalmente en el sistema de estadificación de la FIGO, pueden resultar útiles para descartar afectación parametrial o pélvica e influir en la planificación de tratamiento. Estos son entre otros:

- ❖ **Resonancia magnética:** El método más sensible para detectar enfermedad localmente avanzada, concretamente en estudios recientes, demuestra una sensibilidad del 53% frente al 29% de la estadificación clínica y el 42% del TAC. Además, el valor predictivo negativo de la RMN para la invasión parametrial es del 95%. Permite una medición muy aproximada del volumen tumoral y es la técnica que mejor evalúa la afectación endocervical. Aporta además información adecuada sobre la afectación vesical y rectal. ¹⁶
- ❖ **TAC:** La tomografía axial computarizada puede resultar útil en la valoración de la vía urinaria y de las áreas ganglionares, especialmente de la paraaórtica.
- ❖ **PET:** La evaluación metabólica del PET permitirá identificar nódulos linfáticos sugestivos de enfermedad metastásica. Demuestra mayor sensibilidad que las dos anteriores en la detección de enfermedad ganglionar. Estaría indicado en tumores localmente avanzados ¹⁷.

El PET utiliza un radiotrazador emisor de positrones, siendo el más utilizado la 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG), que evalúa el consumo de glucosa de los diferentes tejidos. En comparación con las técnicas de imagen estructurales, el PET con FDG presenta una mayor exactitud diagnóstica y permite una mejor estadificación, monitorización de la respuesta al tratamiento y detección de enfermedad recurrente.

El PET/FDG permite la detección de afectación ganglionar con una elevada sensibilidad y especificidad (del 100 y del 99,6%, respectivamente) cuando el tamaño ganglionar supera los 5 mm ¹⁸.

- ❖ **Sistemas combinados. PET/TAC y PET/RM:** Combinan las ventajas anatómicas de las técnicas de imagen de alta resolución con la información funcional del PET. El PET/TAC será desarrollado en un apartado propio.

En cuanto al PET/RM fue introducida al mercado en el año 2013 tras muchos años de investigación y desarrollo. La simple idea de combinar la capacidad molecular de la PET y sus diversos radiotrazadores con la excelente resolución

tisular de la RM y la amplia gama de técnicas multiparamétricas que ésta posee, generan mucha expectación sobre los posibles usos de esta tecnología. ¹⁹

1.1.5.- Sistemas de estadificación:

❖ Sistema FIGO

Es el sistema de estadificación más aceptado y utilizado. Establecido por la “International Federation of Gynecologists and Obstetricians” (FIGO) en colaboración con la World Health Organization (WHO) y la International Union Against Cancer (IUCC) y publicada su última revisión en el año 2009. ²⁰

1. Estadios iniciales: enfermedad limitada al cuello o con afectación del 1/3 superior de vagina. Por las connotaciones pronósticas y terapéuticas se excluyen los tumores de volumen superior a 4 cm.

2. Estadios localmente avanzados: la enfermedad sobrepasa el límite del cérvix (excepto 1/3 superior de vagina) y se extiende a parametrios, anejos u órganos pélvicos. Se incluyen también los tumores limitados a cérvix de volumen superior a 4 cm.

3. Enfermedad diseminada y metastásica: afectación de órganos a distancia del foco tumoral primario.

❖ Estadificación AJCC

Propuesta por la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) y con última revisión en el año 2012. Consiste en el sistema TNM y se establecen equivalencias con el estadio FIGO. La AJCC añade los hallazgos quirúrgicos y patológicos (pTNM) para una completa caracterización del tumor, sin que ello suponga variación del estadio clínico ²¹.

Estadio FIGO	Hallazgos	T	N	M
FIGO 0	Carcinoma in situ			
FIGO I	Carcinoma de cérvix confinado al útero			
IA	La invasión se limita al estroma medida con un máximo de 5 mm de profundidad y 7 mm de extensión horizontal.	T1a	N0	M0
IA1	La invasión medida en el estroma no supera 3 mm de profundidad y 7 mm de diámetro	T1a1	N0	M0
IA2	La invasión medida en el estroma está entre 3 y 5 mm de profundidad y no supera 7 mm de diámetro.	T1a2	N0	M0
IB	Las lesiones clínicas se limitan al cérvix, o las lesiones preclínicas son mayores que en el estadio IA. Toda lesión macroscópicamente visible incluso con una invasión superficial es un cáncer de estadio IB.	T1b	N0	M0
IB1	Lesiones clínicas de tamaño máximo de 4 cm	T1b1	N0	M0
IB2	Lesiones clínicas de tamaño superior a 4 cm	T1b2	N0	M0
FIGO II	El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina			
IIA	Invade vagina superior. Sin invasión de parametrios	T2a	N0	M0
IIA1	Lesiones clínicas de tamaño máximo de 4 cm	T2a1	N0	M0
IIA2	Lesiones clínicas de tamaño superior a 4 cm	T2a2	N0	M0
IIB	Con invasión de parametrios	T2b	N0	M0
FIGO III	El tumor se extiende a pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes			
IIIA	Invade el tercio inferior de vagina pero no la pared pélvica	T3a	N0	M0
IIIB	Se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes	T1 T2 T3a T3b	N1 N1 N1 Nx	M0
FIGO IVA	Invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (Edema bulloso no es suficiente para T4)	T4	Nx	M0
FIGO IVB	Metástasis a distancia	Tx	Nx	M1

Imagen 5: Estadificación FIGO/AJCC (TNM) del cáncer de cuello uterino

1.1.6.- Supervivencia y pronóstico

Una correcta valoración preterapéutica permite seleccionar el grupo de pacientes candidatas a tratamiento quirúrgico o a tratamiento radioquimioterápico y, en este último caso, adecuar los campos de irradiación en función del nivel de afectación ganglionar detectado.

De acuerdo con la FIGO, el cáncer de cérvix se estadifica a partir de parámetros clínicos sin tener en cuenta la existencia de enfermedad ganglionar. Sin embargo, existe fuerte evidencia de que la presencia de metástasis ganglionares supone el factor pronóstico independiente más importante en el cáncer de cérvix y puede suponer importantes modificaciones en el tratamiento. ²²

La introducción de la quimio-radioterapia en el tratamiento del cáncer de cérvix ha mejorado las tasas de supervivencia de forma notoria.

Supervivencia según estadios:

1. Estadios IA1 y IA2 : Supervivencia global cercana al 100%.
2. Estadios IB y IIA: Supervivencia global de un 80 a un 88%.
3. Estadios IIIB y IVA presentan una supervivencia del 45 al 65%. ²³

Además de la relación entre el estadio clínico y el pronóstico, se han encontrado otros factores que afectan a la supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix.

- ❖ Diámetro tumoral. ^{24,25,26}
- ❖ Volumen tumoral. ²⁷
- ❖ Metástasis ganglionares. ²²
- ❖ Invasión del espacio linfovascular.
- ❖ Afectación parametrial.
- ❖ Tipo histológico de tumor. ²⁸

Recientes estudios señalan parámetros del PET como el SUVmax como factor pronóstico independiente en pacientes con metástasis ganglionares, presentando una supervivencia global y una supervivencia libre de enfermedad significativamente menor aquellas pacientes con un SUVmax por encima de 7.5. ^{30,31}

1.1.7.- Tratamiento del cáncer de cérvix

Las diferentes opciones de tratamiento en el cáncer de cérvix son fundamentalmente la cirugía o la quimio-radioterapia. La elección de una u otra, dependerá del estadio clínico y de los factores pronósticos

En estadios precoces la cirugía se considera el tratamiento de elección. Aunque la radio-quimioterapia ofrece resultados similares, la cirugía tiene algunas ventajas como la preservación de la función ovárica y una vagina más funcional y el conocimiento de los factores pronósticos con el análisis anatomopatológico.

Las diferentes vías de abordaje presentan resultados similares si son practicados por personal con suficiente experiencia. Las vías de abordaje mínimamente invasivas demuestran la misma eficacia que la cirugía laparotómica pero con menor morbilidad perioperatoria.

En estadios incipientes con factores de mal pronóstico, no está indicado el tratamiento quirúrgico con el objetivo de evitar la suma de morbilidades por la asociación de tratamientos.

El conocimiento del estado ganglionar (factor pronóstico independiente más importante) permite seleccionar aquellas pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con quimio-radioterapia y adecuar los campos de irradiación en caso de afectación paraaórtica.

Tras la cirugía y conociendo los factores pronósticos anatomopatológicos (diámetro o volumen tumoral, metástasis ganglionares, invasión del espacio linfovascular , afectación parametrial o tipo histológico de tumor) podemos clasificar a las pacientes en:

- ❖ Alto riesgo de recidiva: Tratamiento con quimio-radioterapia
- ❖ Riesgo medio de recidiva: Un estudio aleatorizado del GOG con radioterapia externa observa que disminuye el riesgo de recidiva local y a distancia. ³¹

En estadios localmente avanzados (IB2, IIA2-IV) el tratamiento de elección es la asociación de quimio-radioterapia con finalidad radical. Como hemos comentado

previamente, el conocimiento de la afectación ganglionar paraaórtica permite adecuar los campos de radiación y así disminuir la morbilidad en pacientes sin afectación ganglionar paraaórtica y mejorar la eficacia del tratamiento en aquellas pacientes que presentan ganglios positivos. A día de hoy no se ha demostrado que ninguna técnica de imagen sea superior a la linfadenectomía paraaórtica por vía laparoscópica ³².

1.2.- Introducción PET-TAC

1.2.1.- Definición PET-TAC

La tecnología PET-TAC (Tomografía por emisión de positrones - Tomografía axial computarizada) consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo.

El primer prototipo PET-TAC se desarrolló en la Universidad de Pittsburgh, en mayo de 1981, y durante los primeros tres años se utilizó con fines de investigación en pacientes con diferentes tipos de tumores. El primer PET-TAC se comercializó a principios del 2001.

El PET proporciona imágenes funcionales y permite estudiar de forma cualitativa e incluso medir y cuantificar diversos procesos bioquímicos (metabolismo celular, flujo sanguíneo, síntesis proteica, receptores, etc.) en función del radiofármaco utilizado.

Aunque el PET tiene una gran resolución de contraste, su resolución espacial es baja. Por el contrario, el TAC constituye una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial, que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que, cuando se administra contraste intravascular, ofrece información sobre el flujo vascular y sobre la permeabilidad tisular. Sin embargo, las imágenes TAC presentan serias limitaciones en determinadas circunstancias, como en la diferenciación entre tejido tumoral o fibrótico consecuencia de tratamientos quirúrgicos y/o radioterápicos recibidos previamente, o en la caracterización de adenopatías tumorales que no hayan sufrido cambios de tamaño, o en la valoración de metástasis hepáticas isodensas.

El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que corregistra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra.

1.2.2.- Fundamentos del PET 18F-FDG

El PET con 18F-FDG es una exploración no invasiva que permite conocer la distribución espacial de un análogo de la glucosa (Fluor-2-deoxi-D-glucosa o FDG) marcado con Fluoruro-18 o 18F (que es un emisor de positrones) mediante un tomógrafo PET, que detecta los fotones que se originan como consecuencia de la aniquilación de los positrones del 18F. De esta forma, es posible obtener imágenes de cuerpo completo que muestran con elevado contraste los tejidos que presentan un metabolismo acelerado de la glucosa, independientemente del tipo de tejido, órgano o estructura que se encuentre afectada.

Por tanto, la información suministrada por el PET 18F-FDG es metabólica o funcional, evidenciando alteraciones moleculares incluso antes de que éstas hayan producido ninguna alteración estructural detectable mediante otros procedimientos de imagen. Estas características convierten al PET 18F-FDG en una técnica especialmente atractiva cuando se aplica en oncología.

Los fundamentos físicos y técnicos del PET comenzaron a desarrollarse en la década de los 50 aunque la aplicación clínica se ha desarrollado sobre todo en los últimos 20 años.

El PET con 18F-FDG consta de tres pasos fundamentales antes de su aplicación clínica.

- Producción de un radionúclido. Se trata de un radionúclido emisor de positrones que en este caso es el Fluoruro-18 o 18F que tiene lugar en un ciclotrón
- Marcaje de deoxi-D-glucosa con 18F en su carbono 2, obteniendo la 18F-2-deoxi-D-glucosa (18F-FDG) que se llevará a cabo en un laboratorio de radioquímica y radiofarmacia próximo al ciclotrón.
- Mostrar la distribución espacial de la 18F-FDG lo que se consigue mediante el tomógrafo de emisión de positrones, PET.

1.2.3.- Protección Radiológica y Dosimetría

Un centro de PET, además de cumplir la legalidad vigente en materia de protección radiológica como instalación radiactiva que es, debe estar dotado de una serie de medidas y materiales encaminados a este fin. El ciclotrón, si lo hubiera, debe estar ubicado en el interior de un bunker, con muros de suficiente espesor para evitar la salida al exterior de radiación fotónica y neutrónica. El autoblandaje puede reducir el espesor de estos muros, lo que puede simplificar la construcción de la instalación. Las conducciones desde el ciclotrón hasta el laboratorio serán blindadas. El ciclotrón y los módulos de síntesis deben tener el máximo nivel de automatización para reducir la exposición del personal. Las síntesis y la mayor parte de las maniobras en las que se utilice materiales radiactivos deben realizarse con la máxima rapidez, y con métodos de trabajo adecuados. El centro estará dotado de monitores de radiación. Todas las personas que trabajen en el centro deben llevar en todo momento dosímetros personales ³³. Las dosis absorbidas por los pacientes en estas exploraciones son razonables e inferiores a las de otras exploraciones convencionales de la medicina nuclear. En lo que respecta al personal profesionalmente expuesto en los centros de PET, si se toman las medidas adecuadas de protección radiológica, más rigurosas que en los servicios de medicina nuclear convencionales, la exposición a radiaciones es limitada y se ha observado que se encuentra dentro de los límites aceptables ³³.

1.2.4.- 18F-Fluoro-2-deoxi-D-glucosa

El metabolismo de la glucosa juega un papel fundamental en el funcionamiento de las células, y en ello se basa el valor de la 18F-FDG, aportando más del 95% del ATP para el funcionamiento cerebral, siendo protector del tejido isquémico en el que se encuentra en mayor concentración y está incrementado 19–25 veces en tejido tumoral maligno, con respecto a tejidos normales .³⁴

De estas funciones del metabolismo de la glucosa se deriva la utilidad de la 18F-FDG:

- (a) Mide el metabolismo de la glucosa.
- (b) Diferencia lesiones benignas de malignas.

(c) Diferencia tejido maligno de tejido edematoso, necrótico, o cicatricial; diferencia tejido isquémico reversible de irreversible.

(d) Detecta enfermedad temprana, incluso asintomática, que no presenta todavía alteraciones anatómicas en la TAC o en la RM³⁴.

La primera vez que se utilizó la deoxiglucosa marcada con ¹⁴C como un análogo de la glucosa para el estudio del metabolismo cerebral mediante autorradiografía en animales fue en 1977, y fue realizada por Sokoloff et al.³⁵ Este trabajo abrió el camino para la utilización de la deoxiglucosa en estudios humanos in vivo, campo explorado por primera vez por Reivich et al. en 1979³⁶, que midieron la utilización de la glucosa en el tejido cerebral normal, e inmediatamente después por Phelps et al.³⁷ y Huang et al.³⁸

El radiotrazador de PET más utilizado en oncología es la ¹⁸F-FDG. Se trata de un análogo de la glucosa, aunque tras ser transportada al interior de la célula no se metaboliza.³³

La ¹⁸F-FDG se introduce en el paciente por vía intravenosa, y se transporta al interior de las células por difusión facilitada por proteínas transportadoras, de forma similar a la glucosa.^{37,39,40}

En el interior de las células la ¹⁸F-FDG es fosforilada por acción de la enzima hexoquinasa y la glucoquinasa (que se encuentra fundamentalmente en hepatocitos y células B de los islotes pancreáticos), pasando a ¹⁸F-FDG-6-fosfato. La hipoxia, frecuente en los tejidos tumorales, estimula pues el transporte de FDG a través de la membrana y su fosforilación, en un intento de potenciar el metabolismo glicolítico, en especial el anaeróbico, en detrimento de otros sustratos más consumidores de oxígeno. La ¹⁸F-FDG-6-fosfato queda atrapada en el interior de las células, durante un tiempo cuya duración varía en relación inversa con la concentración de la enzima glucosa-6-fosfatasa.^{33,34}

En el momento de realizar la exploración, normalmente 45–60 minutos después de la inyección, la mayor parte de la radiación detectada proviene de los tejidos con bajas concentraciones de glucosa-6-fosfatasa, como son el tejido cerebral, el miocárdico y los tumores³³. Otros tejidos, como el músculo, hígado, riñón, piel, intestino, etc., con más altas concentraciones de esta enzima⁴¹, en el momento de la obtención de las imágenes PET, acumulan pequeñas cantidades de FDG y solo producen en la imagen un bajo nivel

de actividad de fondo ⁴⁰. Por ello, se visualizan con menos contraste los tumores de cerebro, miocardio y músculo que los de otros órganos.

1.2.5.- Evaluación/Cuantificación del metabolismo

La evaluación del metabolismo de la 18F-FDG en las imágenes PET se realiza, habitualmente, de forma visual y cuantitativa³³.

El análisis visual de las imágenes estáticas es el más usado en la práctica clínica, identificándose los tumores normalmente como áreas de acumulación aumentada de 18F-FDG.

El análisis cuantitativo de las anteriores imágenes es la otra forma más usada y está basado en índices que relacionan la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso corporal, o con la actividad en otra zona de referencia. Entre los índices que relacionan la actividad lesional con la dosis inyectada y el peso corporal, el más usado es el SUV (Standardized Uptake Value) y en la actualidad se incluye en aproximadamente un 90% de los informes PET⁴².

Las medidas que se pueden derivar directamente del volumen reconstruido sin procesar se denominan “medidas de primer orden”. SUVmax se incluye dentro de esta categoría.

Las “medidas de segundo orden” son aquellas mediciones que además requieren de una segmentación y procesamiento para ser calculadas, aquí se incluyen SUVmean, TLG y MTV ⁴³.

❖ Medidas de primer orden. SUVmax

El SUV fue descrito por Haberkorn et al.⁴⁴ y se define por el cociente entre la concentración de 18F-FDG en el tumor en nCi/g y la dosis inyectada en nCi dividida por el peso corporal en gramos. Es simple, pero es dependiente del peso corporal por lo que puede estar sobreestimado en obesos. A pesar de ello, la variabilidad del método es pequeña ya que se han observado variaciones menores del 15% en estudios repetidos ⁴⁵. Kim et al. ⁴⁶ proponen calcular el SUV a partir de la superficie corporal en vez de a partir del peso.

❖ **Medidas de segundo orden. SUVmean, MTV, TLG.**

Cuando se utilizan medidas de primer orden como SUVmax, toda la información del tumor se reduce a la medición dentro de una región muy limitada del mismo (un solo voxel para SUVmax). Tomar medidas de todo el tumor puede reflejar mejor la carga tumoral global.

SUVmean, como su propio nombre indica, es el SUV medio dentro de los límites calculados para un tumor. Una vez determinada el área de interés para un tumor, es fácil calcular el volumen metabólico tumoral (MTV) que se define como el volumen tumoral dentro de un área de interés que capta más que un umbral previamente seleccionado.

TLG es un parámetro que aúna dos informaciones. Es un valor que se obtiene del producto de MTV por el SUV medio del volumen, es decir, se multiplica el volumen tumoral por su valor de captación medio. Así, en un único valor, integramos información de tamaño y actividad metabólica. Introducido por primera vez por Larson et al. para evaluar la respuesta al tratamiento de tumores localmente avanzados del tracto digestivo ⁴⁷. En algunos trabajos, también se ha denominado IG (Índice Glicolítico), TGA (Total Glycolytic Activity) o AGL (Actividad Glicolítica Lesional).

❖ **Umbrales de captación**

Numerosos estudios utilizan un umbral fijo (SUV2.5) para calcular MTV o TLG. Van de Wiele et al. ⁴⁸ mencionan una visión general de los diferentes algoritmos de segmentación utilizados en la literatura para evaluar el valor pronóstico de MTV o TLG para tumores sólidos en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de pulmón, carcinoma esofágico y carcinoma ginecológico.

Un meta-análisis publicado recientemente por Pak et al. ⁴⁹ para evaluar el valor pronóstico de MTV y TLG en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, señala la conveniencia de establecer algoritmos no sesgados para el cálculo de MTV o TLG.

Sin embargo, aunque se describieron los umbrales de las diferentes técnicas de delineación tumoral utilizadas en cada trabajo, la mayoría de los estudios demostraron que, sea cual sea el algoritmo de segmentación utilizado, un mayor MTV o TLG en cáncer de cabeza y cuello está asociado con un mayor riesgo de eventos adversos o muerte ⁴⁹. Las conclusiones fueron casi idénticas al considerar la revisión publicada por Van de Wiele ⁴⁸. El cálculo de MTV y TLG basado en algoritmos básicos tuvo éxito en predecir correctamente el resultado y se encontró que era un biomarcador pronóstico relevante e independiente para la supervivencia. Es interesante observar que en los últimos 2 años, ha habido un creciente interés en la evaluación del valor pronóstico de MTV y / o TLG para los tumores sólidos. Por ejemplo, se encontró que MTV, definido por algoritmos basados en umbral, estaba asociado con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en el carcinoma de las glándulas salivales ⁵⁰. Otro estudio mostró que MTV y TLG calculados con la técnica SUV2.5 proporcionó información pronóstica útil para pacientes con cáncer pancreático ⁵¹. TLG calculado con un algoritmo basado en umbral (40% del SUVmax) también fue un factor pronóstico independiente para la progresión de enfermedad en el cáncer de ovario epitelial ⁵². Aunque MTV y TLG han demostrado proporcionar mediciones pronósticas útiles en tumores esencialmente sólidos cuando se calcula sobre la lesión primaria, muchos autores sugieren que una "carga metabólica de todo el cuerpo" puede reflejar mejor la evolución de la enfermedad. Esta idea se ha presentado recientemente con dos cartas editoriales interesantes relacionadas con la evaluación de la respuesta al tratamiento en enfermedades hematológicas^{53,54}. Este enfoque fue evaluado con éxito en 19 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) por Berkowitz et al ⁵⁵. Los autores señalaron la superioridad potencial de las medidas basadas en todo el cuerpo sobre los índices convencionales en el manejo de los pacientes con LNH. Después de esto, Fonti et al. ⁵⁶ al encontraron que el MTV total calculado con el algoritmo basado en umbral (40% del SUVmax) fue predictor de supervivencia (SLP y SG) en

pacientes con mieloma múltiple en un estudio retrospectivo que incluyó a 47 pacientes. Resultados similares fueron reportados recientemente por Sasanelli et al.⁵⁷ para 114 pacientes con linfoma difuso de células B grandes. También se utilizó un algoritmo basado en umbral (41% de la SUVmax) y se encontró en el análisis multivariante que MTV total fue el único predictor independiente de SG. En un estudio centrado en 59 pacientes con linfoma de Hodgkin (LH), Kanoun et al.⁵⁸ también mostraron que el MTV total basal (calculado con 41% del SUVmax) era predictivo del resultado del paciente para la SLP. TLG suma también se investigó en un estudio de Kim et al para 140 pacientes diagnosticados con linfoma difuso de células B grandes⁵⁹. Utilizaron un algoritmo basado en umbral (50% del SUVmax) y encontraron que la suma de TLG era altamente predictiva tanto de SLP como de SG.

1.3 Introducción.

PET-TAC en Cáncer de cérvix

El papel del PET-TAC en el cáncer de cérvix se ha ido incrementando en los últimos años. Especialmente para detectar afectación ganglionar y metástasis a distancia.

El PET-TAC no está incluido en los métodos de imagen para el diagnóstico del carcinoma de cérvix. La afectación parametrial es habitualmente detectada mediante RMN.

Tanto el carcinoma epidermoide como el adenocarcinoma de cérvix captan con avidez el FDG, lo que permite su estudio mediante PET.

1.3.1. Estadificación pretratamiento

Las técnicas de imagen son de gran utilidad en la valoración inicial del cáncer de cuello uterino.

La Resonancia Magnética resulta de gran utilidad debido a su precisión en tejidos blandos, tanto para valoración de volumen tumoral como para la detección de invasión parametrial ^{60,61}.

El PET/FDG permite la detección de afectación ganglionar con una elevada sensibilidad y especificidad (del 100 y del 99,6%, respectivamente), cuando el tamaño ganglionar supera los 5 mm ¹⁸. Sin embargo, las técnicas de imagen también presentan importantes limitaciones.

La PET-TC raramente detecta infiltración micrometastásica, cuya óptima evaluación se realiza mediante la técnica del ganglio centinela ⁶². Algunos autores proponen el uso de PET-TC utilizando como imagen anatómica de fusión una TC diagnóstica realizada con contraste intravenoso. De esta manera, se consigue una mayor especificidad y exactitud diagnóstica (86,7 y 77,5%, respectivamente), pero no mejora la sensibilidad para la detección de infiltración microscópica ganglionar (50%) ^{63,64}.

Pese al limitado número existente de estudios, la capacidad diagnóstica de la PET-TC parece ser superior a la de otras técnicas de imagen. En un metaanálisis que incluye 41 estudios, Choi et al. ⁶⁵ muestran que la sensibilidad de la PET para la detección de

infiltración ganglionar es superior a la de la TC y la RM y que, además, presenta mejor especificidad que la TC. Sin embargo, es necesaria una mayor evidencia científica para avalar el uso rutinario de la PET-TC en el cáncer de cérvix.

Las ventajas de la utilización del PET en estadificación son fundamentalmente 3:

- 1) La detección de metástasis a distancia.
- 2) La valoración global de la enfermedad, permitiendo optimizar el tratamiento y reducir la morbilidad asociada a la suma de tratamientos inadecuados . A pesar de no estar incluido en la estadificación FIGO, el conocimiento del estado ganglionar es fundamental en el cáncer de cérvix. La realización de un estudio PET-TAC en la estadificación prequirúrgica permite reducir el número de pacientes que van a resultar sobretratadas de un 30 al 12,5%, lo que significa que más del 87% de las pacientes pueden evitar los efectos colaterales de la suma de tratamientos ⁶⁶.
- 3) La aportación de información pronóstica:
 - ❖ El PET-TAC ofrece información pronóstica importante en tanto en cuanto es capaz de detectar captación en los ganglios pélvicos y paraaórticos. Factor pronóstico más importante en el cáncer de cérvix ²².
Kidd EA et al. ⁶⁷ al en el año 2010 observaron, en un gran estudio de cohortes con 560 pacientes, que aquellas con el mismo estadio FIGO tienen peor pronóstico si las adenopatías muestran captación FDG en el estudio preoperatorio.
 - ❖ Numerosos estudios señalan, en los últimos años, el SUVmax tanto del tumor primario como de los ganglios pélvicos y paraaórticos como un factor pronóstico importante.

1.3.2.- SUVmax como factor pronóstico

Existe todavía, en la literatura, cierta controversia sobre el papel del SUVmax como factor pronóstico en el cáncer de cervix, aunque la mayoría de estudios señalan que se trata de un buen factor tanto de respuesta al tratamiento como pronóstico de la evolución de la enfermedad. Los resultados son aún dispares en diferentes estudios.

En 2007 Kidd et al. ⁶⁸ demuestran sobre 287 pacientes estadios IA2-IVB que el SUVmax del tumor primario en el momento del diagnóstico es un marcador sensible de respuesta al tratamiento y pronóstico.

En 2009 Lee Y-Y et al. ⁶⁹ publican su trabajo prospectivo sobre 44 pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales, sometidas a un PET-TAC antes de la cirugía. Relaciona el grado de captación del tumor primario con factores como la invasión estromal, la invasión vasculolinfática o el tamaño tumoral superior a 4cm. En este estudio se identifica el SUVmax como factor independiente predictor de recurrencia, señalando a aquellas pacientes con un SUVmax igual o superior a 13.4 como pacientes de alto riesgo de recurrencia tras la cirugía y, por lo tanto, candidatas a tratamientos más agresivos.

El SUVmax del tumor primario ha sido identificado como factor pronóstico en otros estudios como el de Chung et al. ⁷⁰ en el año 2010 o el de Pan et al. ⁷¹ en el año 2012.

En el año 2012 se publica un trabajo que incluye estadios avanzados. Yoo et al. ⁷² concluyen, sobre una muestra de 73 pacientes, que los parámetros volumétricos como el TLG o el estado de los ganglios en el PET son factores pronósticos independientes para supervivencia libre de progresión, no siendo buen predictor de recurrencia el SUVmax.

En esta misma línea, Akkas et al. ⁷³, en un artículo publicado en el año 2012, concluyen que la presencia de adenopatías paraaórticas en el PET pre-tratamiento o el estadio FIGO más avanzado son marcadores pronósticos en pacientes con cáncer de cérvix inoperable, independientemente del MTV, TLG o el SUVmax en los ganglios o en el tumor primario.

Crivellaro et al. ⁷⁴, publican ese mismo año, 2012, este estudio prospectivo sobre 89 pacientes. Estadios IB1 y IIA < 4 cm que relaciona parámetros volumétricos del PET-TAC en el tumor primario (SUVmax, SUVmed, MTV y TLG) con metástasis ganglionares y con recurrencia.

Concluye que los parámetros volumétricos MTV y TLG se relacionan con la presencia de metástasis ganglionares pero que no son buenos predictores de recurrencia.

En posteriores estudios se ha demostrado la asociación entre la tasa de recurrencia y el grado de captación de adenopatías pélvicas, publicado en el año 2013 por Chung et al.

⁷⁵. Se trata de un estudio sobre 130 pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales y sugiere una fuerte asociación entre el SUVmax en los ganglios pélvicos en el PET preoperatorio y la supervivencia libre de recurrencia, corroborado por Nakamura et al.

⁷⁶ en el año 2014, en su estudio con un total de 80 pacientes con ganglios pélvicos positivos en los que se relaciona peor pronóstico a mayor captación de dichos ganglios.

Autores	Año	Estudio	n	Estadio	Mediana seguimiento	SUVmax T prim	SUVmax GI	MTV/TLG
Kidd et al	2007	Retrospectivo	287	Avanzados	32	SI	N.A	N.A
Lee Y-Y et al	2009	Prospectivo	44	Iniciales	23	SI	N.A	N.A
Chung et al	2010	Retrospectivo	75	Iniciales	13	SI	N.A	N.A
Chung et al	2011	Retrospectivo	63	Iniciales	20	SI	N.A	SI
Yoo et al	2012	Retrospectivo	73	Todos	44 (media)	NO	N.A	SI
Akkas et al	2012	Retrospectivo	47	Avanzados	15	NO	NO	NO
Pan et al	2012	Retrospectivo	82	Todos	19	SI	SI	N.A
Crivellaro et al	2012	Prospectivo	89	Iniciales	34.1	NO	N.A	NO
Chung et al	2013	Retrospectivo	130	Iniciales	34 (media)	N.A	SI	N.A
Nakamura et al	2014	Retrospectivo	80	Avanzados	18.97	N.A	SI	N.A
Miccó et al	2014	Retrospectivo	49	Todos	17	No	N.A	SI
Chong et al	2015	Retrospectivo	56	Avanzados	42	NO	SI	NO
Sun et al	2016	Retrospectivo	91	Avanzados	25	SI	N.A	SI
Herrera et al	2016	Retrospectivo	38	Avanzados	37	NO	N.A	SI
Krhili et al	2016	Retrospectivo	34	Avanzados	16	NO	N.A	SI
Hong et al	2016	Retrospectivo	56	Avanzados	20	NO	N.A	SI
Liu et al	2016	P aleatorizado	55	Avanzados	54	NO	SI	SI
Lesseur et al	2016	Prospectivo	56	Avanzados	50	N.A	N.A	SI
Estudio actual	2016	Retrospectivo	38	Avanzados	49	NO	SI	SI

Imagen 6: Estudios SUVmax, MTV y TLG como factores pronóstico en cáncer de cérvix

N.A No Analizado

1.3.3.- MTV y TLG como factores pronóstico

La mayoría de la bibliografía publicada hasta la fecha, concluye que los parámetros volumétricos como MTV y TLG medidos mediante 18FDG PET-TAC son buenos predictores de supervivencia LIBRE DE PROGRESIÓN y supervivencia global.

Uno de los primeros estudios publicados al respecto es de 2011. Chung et al.⁷⁷ demuestran sobre 63 pacientes con estadios iniciales de cáncer de cérvix (IB-IIA) que el MTV preoperatorio es un factor independiente para supervivencia libre de enfermedad.

Como mencionábamos anteriormente Yoo et al.⁷² concluyen, sobre una muestra de 73 pacientes (en todos los estadios) que los parámetros volumétricos como el TLG o el estado de los ganglios en el PET son factores pronósticos independientes para supervivencia libre de progresión, no siendo buen predictor de recurrencia el SUVmax.

Por el contrario, como ya hemos comentado, Akkas et al.⁷³, en un artículo publicado en el año 2012, concluyen que la presencia de adenopatías paraaórticas en el PET pre-tratamiento o el estadio FIGO más avanzado, son marcadores pronósticos en pacientes con cáncer de cérvix inoperable, independientemente del MTV, TLG o el SUVmax en los ganglios o en el tumor primario, con la limitación del escaso número de pacientes y la baja mediana de seguimiento. Crivellaro et al.⁷⁴ publican ese mismo año, 2012, un estudio prospectivo sobre 89 pacientes con estadios iniciales de cáncer de cérvix que relaciona parámetros volumétricos del PET-TAC en el tumor primario (SUVmax, SUVmed, MTV y TLG) con metástasis ganglionares y con recurrencia. Concluye que los parámetros volumétricos MTV y TLG se relacionan con la presencia de metástasis ganglionares pero que no son buenos predictores de recurrencia.

En el año 2014, Miccò et al.⁷⁸, publican un trabajo retrospectivo sobre 49 pacientes en todos los estadios. Concluyen que los parámetros volumétricos como MTV y TLG son buenos predictores de supervivencia libre de progresión y supervivencia global mientras que el SUVmax no lo es.

Un año más tarde, Chong et al.⁷⁹, sobre un total de 56 pacientes en estadios avanzados, concluye que el único factor predictor es el SUVmax de los ganglios.

Las publicaciones del último año, coinciden en que los parámetros volumétricos en el PET-TAC son buenos predictores tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de progresión.

Sun et al.⁸⁰ en su trabajo sobre 91 pacientes con estadios avanzados concluyen que los parámetros volumétricos del parecen mejores marcadores que el SUVmax y que deberían ser incorporados a los informes PET-TAC.

Tanto Herrera et al.⁸¹ como Krhili et al.⁸² y Hong et al.⁸³ coinciden en señalar en sus estudios que los parámetros volumétricos son superiores al SUVmax. Estos últimos además son los primeros que utilizan un volumen tumoral suma, teniendo en cuenta el volumen del tumor primario y el de las adenopatías.

En marzo de 2016, Liu et al.⁸⁴, publican el primer trabajo prospectivo aleatorizado sobre parámetros volumétricos en el carcinoma localmente avanzado de cérvix, sobre un total de 55 pacientes y con una mediana de seguimiento muy superior a estudios previos (54 meses) Concluyen que tanto MTV como TLG y el SUVmax de los ganglios paraaórticos son buenos predictores de supervivencia.

Como novedad, en Septiembre de 2016, Leseur et al.⁸⁵ publican el primer estudio en el que se tienen en cuenta diferentes segmentaciones de umbral SUV para el cálculo de MTV en 53 pacientes con carcinoma de cérvix localmente avanzado. El MTV calculado con un umbral del 55% del SUVmax y el TLG calculado a partir del 32% de SUVmax pueden ser utilizados como factores pronósticos del cáncer de cérvix localmente avanzado.

Todos estos estudios señalan el FDG PET-TAC como una herramienta muy prometedora en la estadificación pretratamiento en el cáncer de cérvix.

1.3.4. Seguimiento y detección de recurrencia

En el carcinoma de cérvix localmente avanzado la realización de un estudio PET-TAC a los 3 meses de tratamiento detecta la recurrencia con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 87% ⁸⁶, superiores a las de las técnicas convencionales.

Sin embargo, la realización de un estudio PET-TAC en todas las pacientes no resulta eficiente ⁸⁷, por lo que si no sustituye a otros estudios debería quedar relegado para aquellas pacientes con sospecha clínica de recurrencia. En estas pacientes seleccionadas permite la detección de recurrencias en un 76-100%, lo que supone un cambio de tratamiento en hasta un 50% de las pacientes ^{88,89}.

- Cambio de tratamiento curativo a paliativo.
- Identificación de segundos tumores primarios y tratamiento independiente de estos tumores.
- Cambio en la intensidad de tratamiento, con una reducción de dosis si la intención es paliativa y no radical.

1.3.5.- Respuesta al tratamiento

Clásicamente, la valoración de respuesta al tratamiento se ha basado en el descenso de los valores séricos de los marcadores tumorales y en la disminución de tamaño de las lesiones, valorados mediante TC o RM. Sin embargo, dado que los cambios metabólicos preceden a los morfológicos, la PET-TAC ofrece la posibilidad de obtener una valoración precoz de respuesta al tratamiento.

Si el PET-TAC se realiza inmediatamente después del tratamiento, la captación de 18F-FDG puede estar aumentada, por lo que aumentan los falsos positivos. Por ello, se recomienda un mínimo de 3 semanas tras el último ciclo de quimioterapia y unos 3-6 meses tras finalizar la radioterapia.

Schwarz JK et al ⁹⁰ observaron en 2007, en un estudio prospectivo sobre 92 pacientes a las que se realizó un PET-FDG a los 3 meses de haber terminado el tratamiento con quimio-radio-braquiterapia que la ausencia de captación en este estudio se asocia a mayor supervivencia libre de enfermedad.

Por ello, el PET-TAC se utiliza como herramienta para la valoración de respuesta al tratamiento primario, con quimio-radioterapia, por su capacidad para distinguir entre

persistencia de tumor y masa residual con una sensibilidad del 93-96% y una especificidad del 93-95%.

Kidd et al ⁶⁸ demuestran en el año 2007 en su estudio sobre 287 pacientes que el SUVmáx del tumor primario en el momento del diagnóstico es un marcador sensible de respuesta al tratamiento y pronóstico.

Además, en un estudio reciente sobre 60 pacientes, en las que se realizó un PET basal, a las 4 semanas del inicio del tratamiento y un mes tras finalizarlo, se observó que la respuesta metabólica completa y una disminución del SUVmax superior o igual al 60% eran factores independientes predictores de supervivencia libre de enfermedad ⁹¹.

Estos resultados se han confirmado en un metaanálisis ⁹² que incluye 16 estudios y más de 1.800 pacientes, en el que el PET-TAC con FDG tras tratamiento primario es predictor de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Sin embargo, la evidencia del valor pronóstico del PET-TAC tras el tratamiento de la recurrencia es aún limitada ⁹³.

Hipótesis y Objetivos

2.1- Hipótesis

2.1.1- Hipótesis conceptual

El cáncer de cérvix avanzado es una entidad con mal pronóstico definido por factores clásicos. Nuevas tecnologías podrían ayudar a definir mejor el pronóstico de estas pacientes.

2.1.2.- Hipótesis operativa

El PET-TAC y sus parámetros volumétricos pueden ayudar a predecir la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix avanzado.

2.2.- Objetivos

2.2.1.- Objetivos principales

1. Determinar el valor pronóstico del MTV (Metabolic Tumor Volume) del tumor primario en pacientes con cáncer de cérvix avanzado. Relacionando cada uno de los volúmenes con supervivencia libre de progresión y supervivencia global.
2. Determinar el valor pronóstico de MTV suma, relacionando el MTV total de cada paciente con su supervivencia libre de progresión y su supervivencia global.
3. Determinar el valor pronóstico de TLG (Total lesion glycolisis) del tumor primario, relacionando TLG con supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
4. Determinar el valor pronóstico de TLG suma, relacionando el TLG total de cada paciente con su supervivencia libre de enfermedad y su supervivencia global.
5. Delimitar el umbral óptimo para el cálculo de MTV y TLG en la muestra seleccionada.
6. Definir un punto de corte que discrimine con buena sensibilidad y especificidad la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

2.3.- Objetivo secundario

Relacionar otros factores como edad, tipo histológico, tamaño tumoral, estadio FIGO o presencia de adenopatías con supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Material y métodos

3.1.- Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo analítico.

El proyecto fue aprobado por el comité ético del Hospital Puerta de Hierro.

3.2.- Elegibilidad de las pacientes. Población a estudio.

Se incluyeron 38 pacientes con carcinoma avanzado de cérvix sometidas a un 18FDG PET-TAC previo al tratamiento entre Julio 2009 y Diciembre 2015.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix con confirmación anatómopatológica.
- Estadio localmente avanzado utilizando el sistema de estadificación FIGO.
- Tratamiento no quirúrgico de entrada (quimioterapia, radioterapia o quimioradioterapia)
- 18FDG PET-TAC realizado en el momento del diagnóstico.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con antecedente de otra neoplasia. Se excluyeron por este motivo tres pacientes, una con antecedente de cáncer de pulmón, otra con cáncer de mama y una tercera con cáncer de recto.
- Pacientes con diagnóstico incidental tras una histerectomía por otra causa. Una paciente resultó excluida por este motivo.
- Pacientes con antecedente de radiación pelviana. Una resultó excluida por este motivo.
- Pacientes con carcinoma localmente avanzado de cérvix en las que no se realizó 18FDG PET-TAC. Siete pacientes resultaron excluidas por este motivo.
- Pacientes que rehusaron el tratamiento. Una paciente fue excluida por este motivo.

En total, de una muestra inicial de 51 pacientes, 38 reunieron los criterios de inclusión.

3.3.- Procedimiento 18FDG PET-TAC

Todas las pacientes fueron preparadas con ayuno durante las 6 horas previas a la inyección del radiotrazador.

Una vez admitidas en el Servicio de Medicina Nuclear se les cogió una vía periférica y se administraron entre 320 y 400 MBq de 18F-FDG por vía intravenosa. Posteriormente se lavó la vía con 10 ml de suero salino.

Se midió la actividad en la jeringa antes y después de administrar la 18F-FDG para calcular la dosis total administrada a cada una de las pacientes.

Se registró el nivel de glucemia de todas ellas. A las pacientes con glucemia mayor de 180 mg/dl se les administró suero salino (entre 250 y 1000 ml) para disminuir el nivel, si persistía elevado se recitaron otro día. Se registró talla y peso de cada paciente en la fecha del estudio.

Tras la inyección del radiotrazador las pacientes permanecieron entre 45-60 minutos en reposo. No se realizó sondaje vesical de las pacientes ni lavado vesical.

Tras el reposo se indicó que vaciasen la vejiga antes de iniciar el estudio.

Se inició la adquisición del estudio PET-TC en un equipo Siemens Biograph 6.

Se adquirió primero el estudio TC, con cortes de 4mm, 110Kv, 85 mAs, con modulación de dosis (CareDose (r)), pitch 1,5. El estudio se adquirió desde el vertex craneal hasta incluir el tercio proximal de los muslos en dirección cráneo caudal.

Posteriormente se adquirió el estudio PET en sentido caudo-craneal durante 4 minutos por cada posición de camilla (4min/bed) con la misma extensión que el estudio PET. Las imágenes se reconstruyeron con método iterativo (4 iteraciones 8 subconjuntos). La matriz fue de 168x168, zoom 1,0. Se aplicó corrección de dispersión y corrección de atenuación con TC. FWHM 5,0mm.

3.4.- Análisis e interpretación de la imagen PET-TC 18FDG

3.4.1.- Interpretación del estudio PET-TC

Las imágenes fueron revisadas en una estación Leonardo (Siemens Healthcare) y analizadas con el programa TrueD (Siemens Healthcare).

Las imágenes PET-TC fueron reanalizadas por dos médicos nucleares expertos en la técnica. Se valoró la localización del tumor primario, la existencia de ganglios linfáticos sospechosos de afectación tumoral y la presencia de lesiones sospechosas de corresponder a metástasis a distancia.

Se consideró como adenopatías sospechosas de afectación tumoral a todos los ganglios linfáticos, independientemente del tamaño, que mostraran mayor actividad metabólica que los tejidos circundantes, utilizando como umbral visual la captación de los vasos iliacos para valorar adenopatías pélvicas y la aorta abdominal para valorar adenopatías retroperitoneales.

Se definió como lesión metastásica la presencia de adenopatías a distancia o la presencia de lesiones ocupantes de espacio o lesiones hipermetabólicas que, por sus características semiológicas, resultaran concordantes con la sospecha clínica de metástasis de origen primario cervical.

En caso de existir discordancia en la estadificación de alguna de las pacientes se sometió la decisión a la opinión de un tercer especialista.

Tras la interpretación de las imágenes se procedió a la cuantificación metabólica de las lesiones.

3.4.2 Análisis semicuantitativo y medición de volúmenes metabólicos

Se calcularon varios parámetros en el estudio metabólico:

- El tamaño del tumor primario.
- El SUV máximo tanto de la lesión primaria como de los ganglios con mayor actividad metabólica.
- El MTV del tumor (calculado con tres umbrales diferentes).
- El TLG del tumor (para cada umbral).
- MTV y TLG de cada ganglio pélvico.

- MTV y TLG de cada ganglio paraaórtico.
- MTV y TLG de cada metástasis.

3.4.2.1 Tamaño del tumor primario

Se realizó un análisis multiplanar (axial, coronal y sagital) para seleccionar el corte metabólico en el que se incluyera el diámetro mayor del tumor primario. Se midió el diámetro mayor en el estudio metabólico.

3.4.2.2 SUVmax

Para el tumor primario, se creó un volumen de interés (VOI) que incluyera, de forma completa, la lesión primaria. El software utilizado (TrueD, Leonardo, Siemens) calcula de forma automática el valor de máxima captación.

Para las adenopatías pélvicas, se calculó de la misma manera el SUVmax de cada adenopatía patológica y se registró la de mayor magnitud. El mismo procedimiento se aplicó a las adenopatías paraaórtica y a las metástasis a distancia.

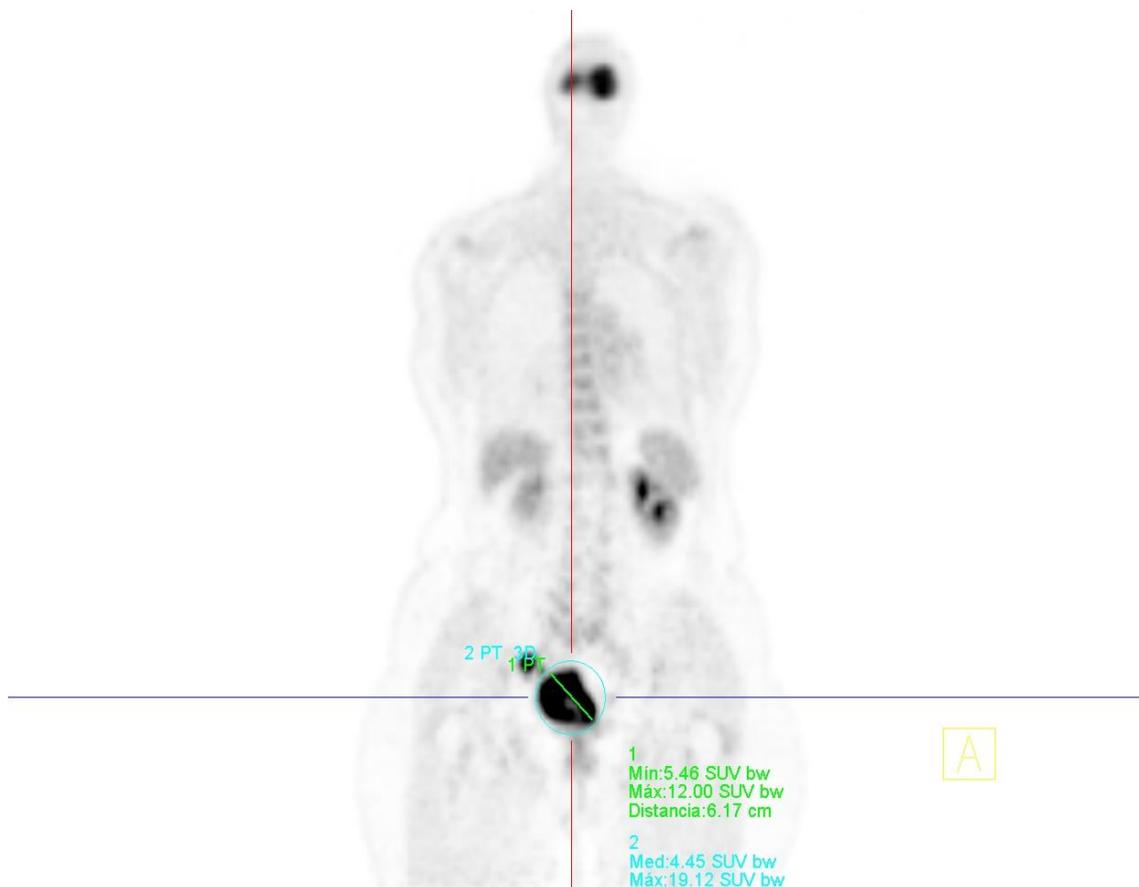


Imagen 7: VOI sobre el que se calcula el tamaño tumoral y el SUVmax.

3.4.2.3 Segmentación y cálculo de volúmenes tumorales.

El software utilizado permite el cálculo automático de volúmenes tumorales utilizando umbrales de corte.

Se creó un VOI que incluyera de forma completa la lesión a estudio. Se utilizó una herramienta de cálculo que es capaz de determinar que voxels cumplen el criterio de umbral seleccionado. El software suma los volúmenes de los voxels cuya actividad radiactiva medida en SUV se encuentra por encima del umbral que haya seleccionado el operador. De esta forma, el software calcula un volumen en cm³ que corresponde al volumen de tumor que cumple los criterios metabólicos seleccionados.

En cada paciente se creó un elipsoide centrado en la lesión a estudio y se valoró, corte por corte, en todos los planos, que el elipsoide no contuviera ninguna actividad metabólica que no correspondiera a lesión tumoral. Si se cumplía este criterio se procedió al cálculo de los volúmenes, modificando los umbrales que se expondrán a continuación. En el caso de que el elipsoide incluyera alguna estructura no tumoral (con frecuencia los uréteres o la vejiga urinaria) se procedió a la delimitación manual del VOI externo. Se delimitó visualmente el límite metabólico o anatómico entre el tumor y la actividad metabólica urinaria o intestinal y se excluyó esta última. La delimitación se realizó, corte por corte, en el plano axial hasta incluir la lesión completa.

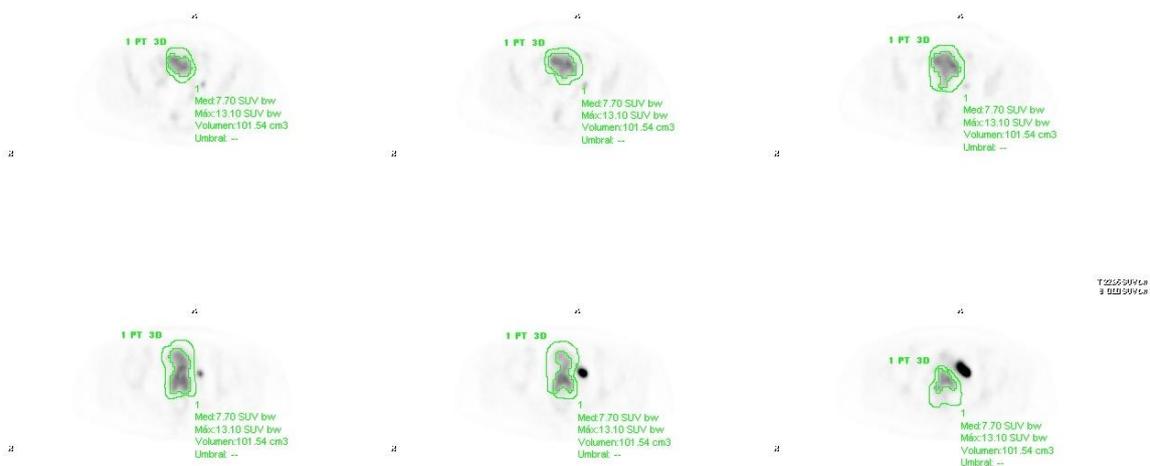




Imagen 8: Delimitación manual de VOI

Umbrales utilizados

Se decidió, para este trabajo, seleccionar dos umbrales clásicos y dependientes del propio tumor, como son el umbral fijo por encima del 2.5 de SUV y otro relacionado con el SUVmax de cada tumor, el que supera el 40% del SUVmax.

Además, se buscó un parámetro que no dependiera de la lesión, sino que dependiera del propio paciente y se utilizó el umbral medio de captación hepática, ya que este punto de corte está relacionado con la actividad metabólica del paciente y no del tumor.

Este umbral, clásicamente utilizado para medir respuesta al tratamiento en el PET ⁹⁴, se calcula de forma fácil y automática. Hasta donde sabemos, se trata del primer trabajo que utiliza este criterio para medir volúmenes metabólicos.

Por tanto, los umbrales utilizados fueron:

- ❖ **Umbral 2,5:** Utilizando el umbral 2,5 se calcula el volumen del tumor cuya actividad metabólica es mayor de SUV 2,5.
- ❖ **Umbral 40%:** Con este umbral calculamos el volumen de tumor cuya actividad metabólica es mayor del 40% del SUVmax de la lesión. Se aplica a cada lesión de forma individual.
- ❖ **Umbral PERCIST:** Se utilizó como umbral el SUV medio más dos desviaciones estándar de una esfera de 3 cm de diámetro centrada en el segmento VIII del lóbulo hepático derecho ⁹⁴.

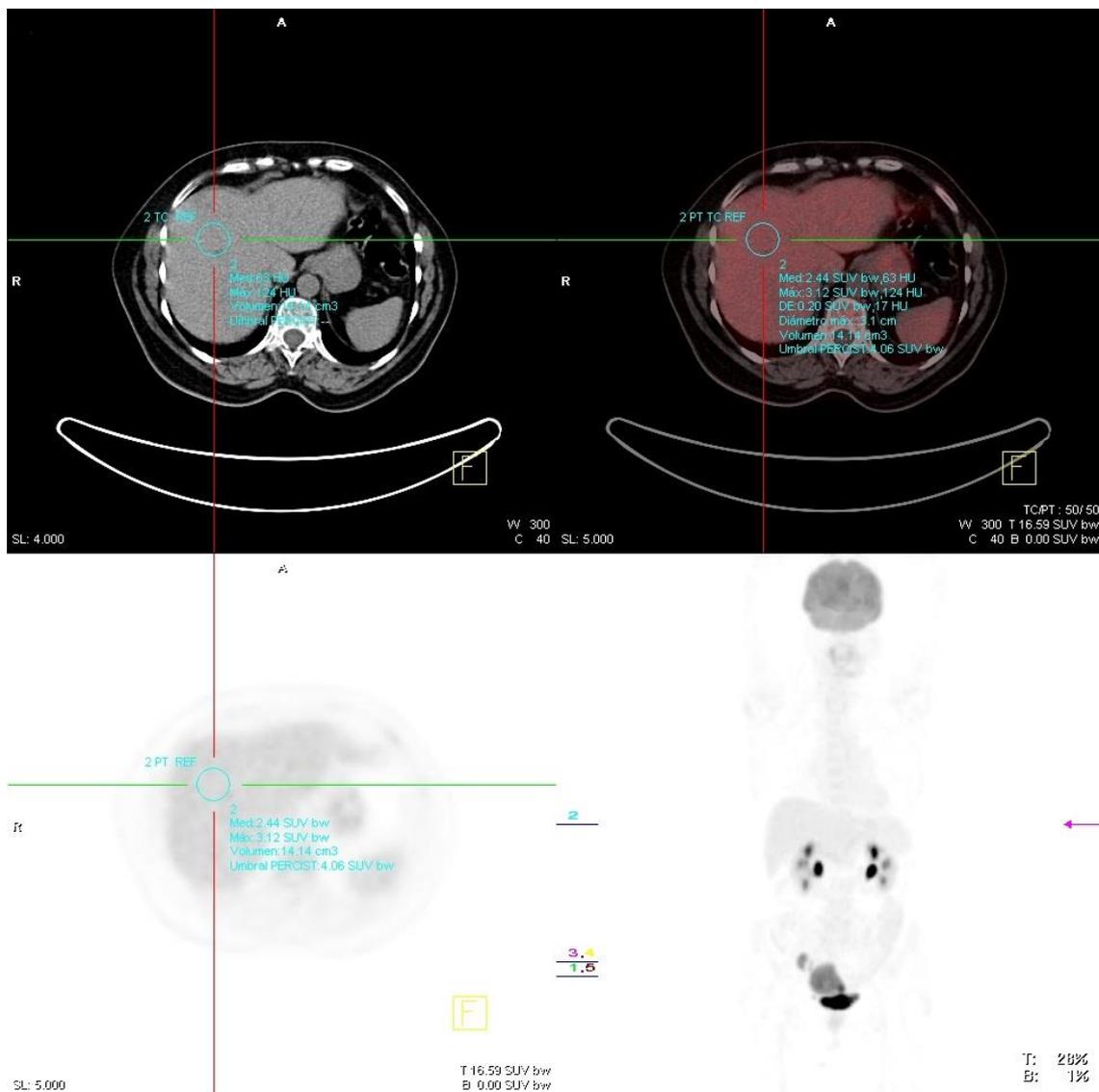


Imagen 9: Cálculo del umbral PERCIST

MTV y TLG en el tumor primario

Una vez creado el VOI que incluyera la lesión a estudio (tumor primario) se calcularon los siguientes parámetros para cada lesión:

- ❖ MTV 2,5: Volumen de tumor en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor de 2,5.
- ❖ TLG 2,5: MTV 2,5 multiplicado por el SUV medio medido en la propia lesión.

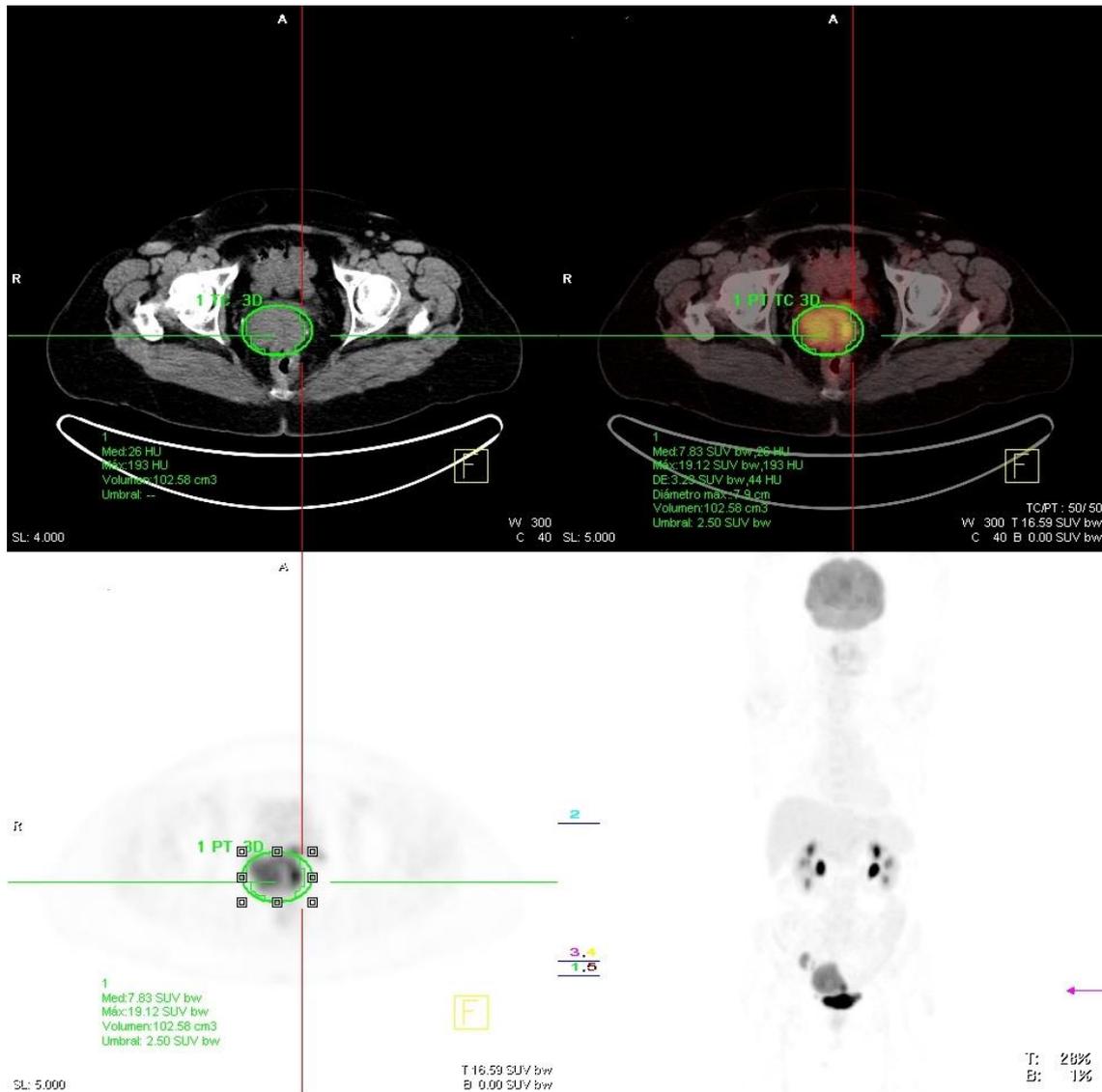


Imagen 10: Volumen tumoral en tumor primario que capta más de 2.5 de SUV, en este caso 102,58cm³

- ❖ MTV 40: Volumen de tumor en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor del 40% del SUV_{máx} de la lesión.
- ❖ TLG 40: MTV 40 multiplicado por el SUV medio medido en la propia lesión.

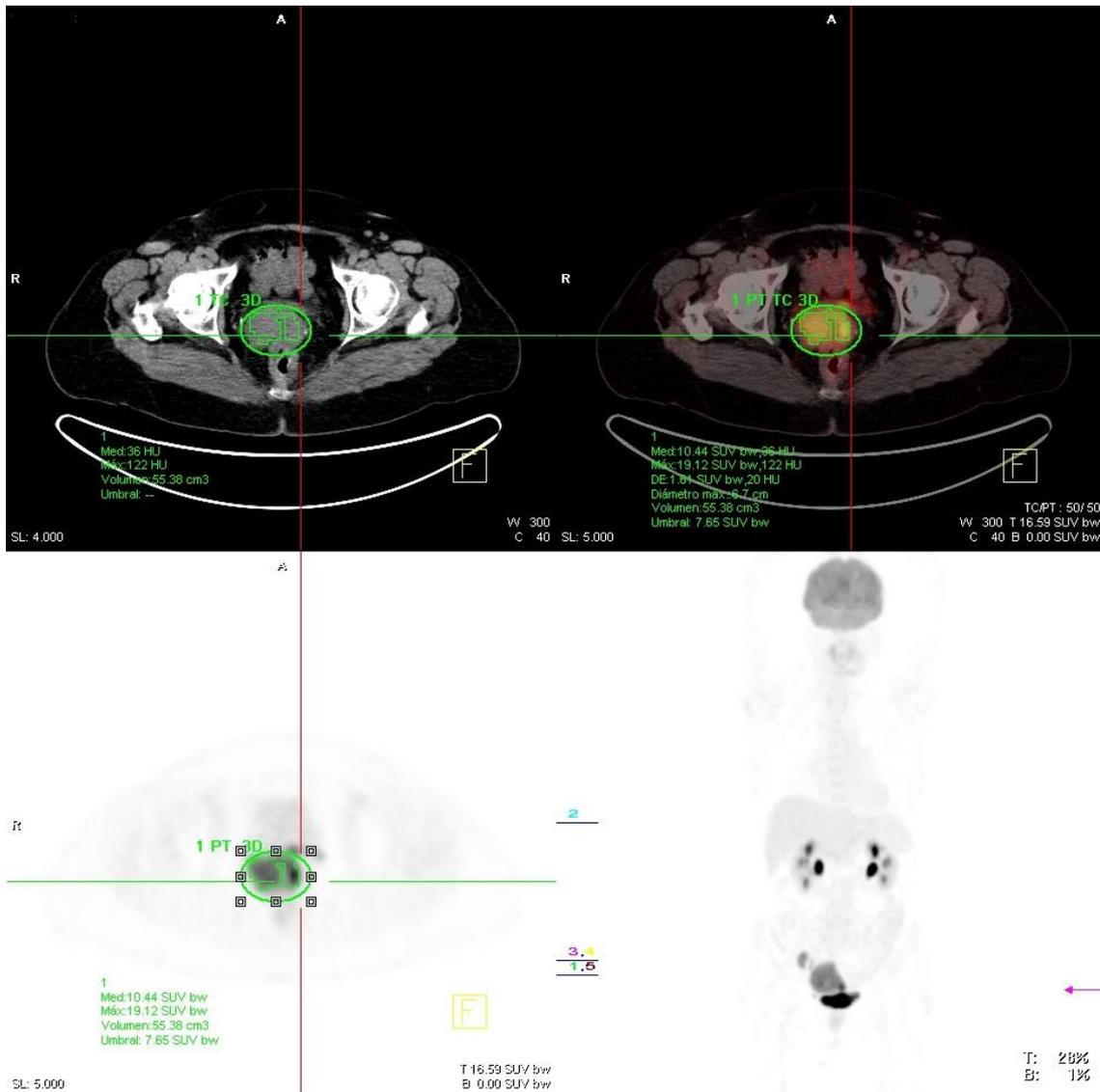


Imagen 11: Volumen tumoral en tumor primario que capta más del 40% del SUV_{max}, en este caso 55.38 cm³

- ❖ MTV H: Volumen de tumor en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor que el umbral PERCIST.
- ❖ TLG H: MTV H multiplicado por el SUV medio medido en la propia lesión.

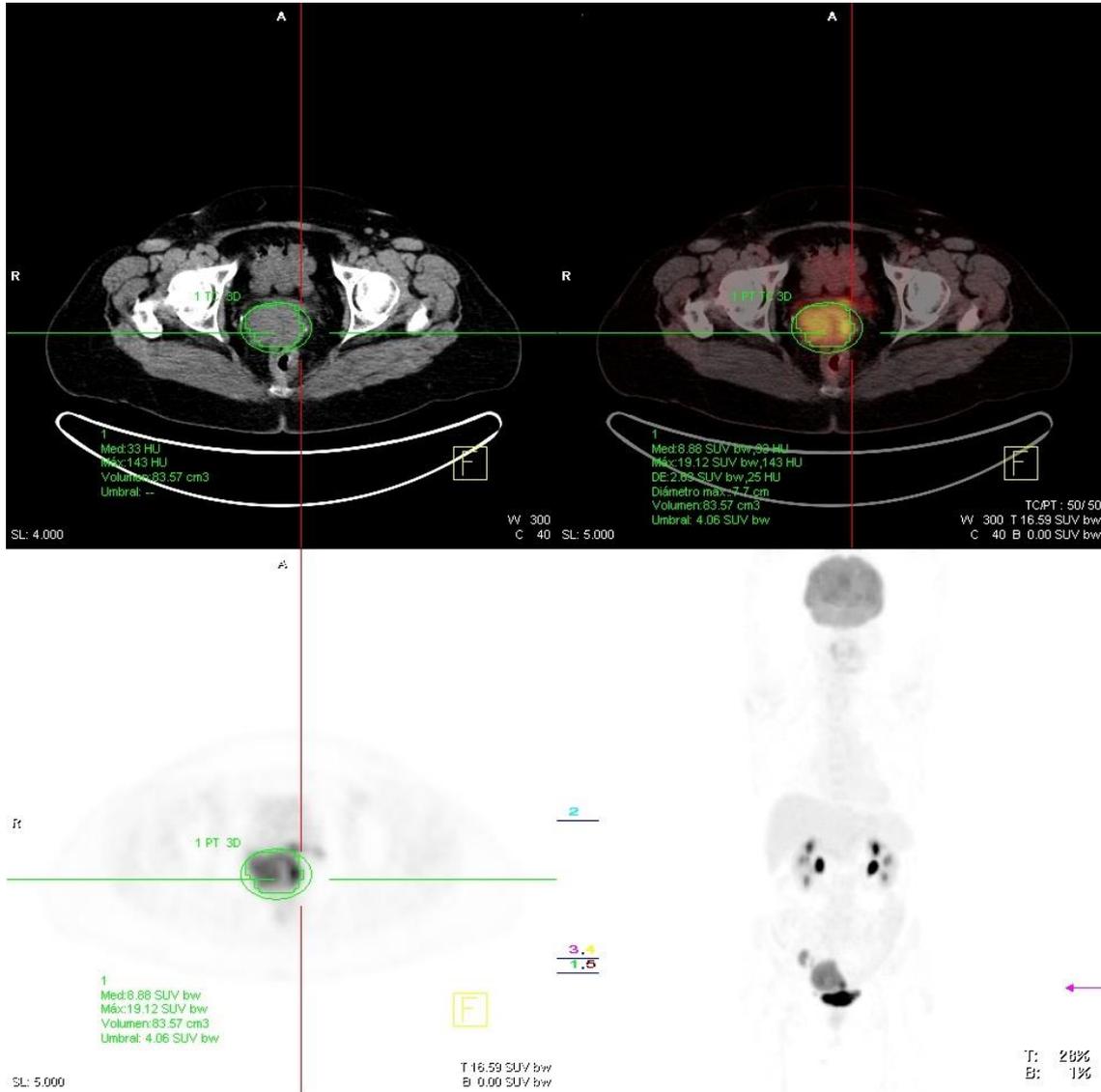


Imagen 12: Volumen tumoral en tumor primario que capta más que el UMBRAL PERCIST de la paciente, en este caso 83,57cm³

MTV y TLG en los ganglios pélvicos

Una vez creados los VOIs que incluyeran las lesiones a estudio (ganglios pélvicos) se calcularon los siguientes parámetros para cada lesión:

- ❖ SUVmaxGP: En el ganglio de mayor captación.
- ❖ MTVGP 2,5: Suma de volúmenes de todos los ganglios pélvicos en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor de 2,5.
- ❖ TLGGP 2,5: MTV 2,5 multiplicado por el SUV medio.

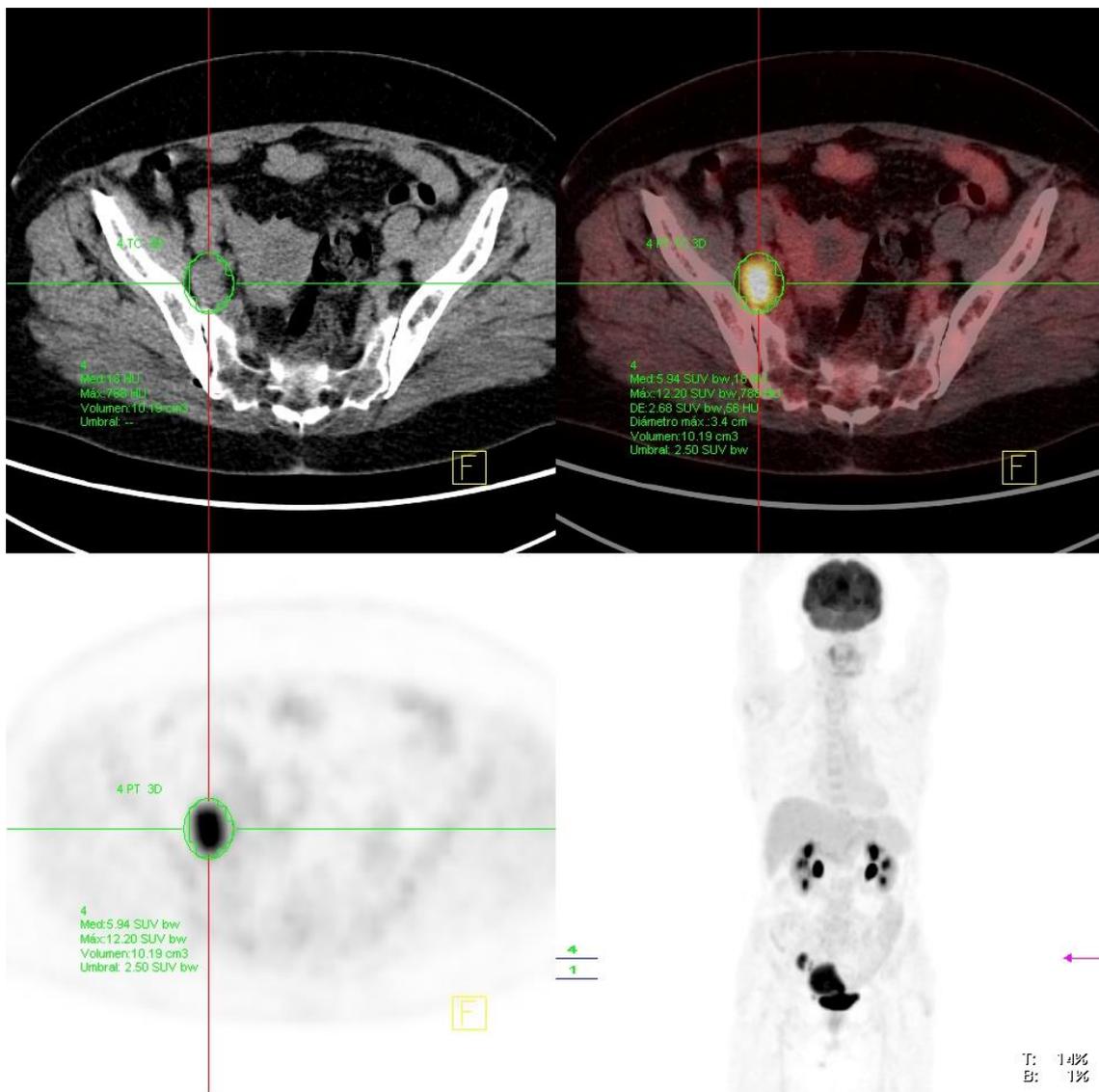


Imagen 13: Volumen tumoral en adenopatía pélvica que capta más de 2.5 de SUV, en este caso 10,19cm³

- ❖ MTVGP 40: Suma de los volúmenes de todos los ganglios pélvicos en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor del 40% del SUVmax ganglionar.
- ❖ TLGGP 40: MTV 40 multiplicado por el SUV medio.

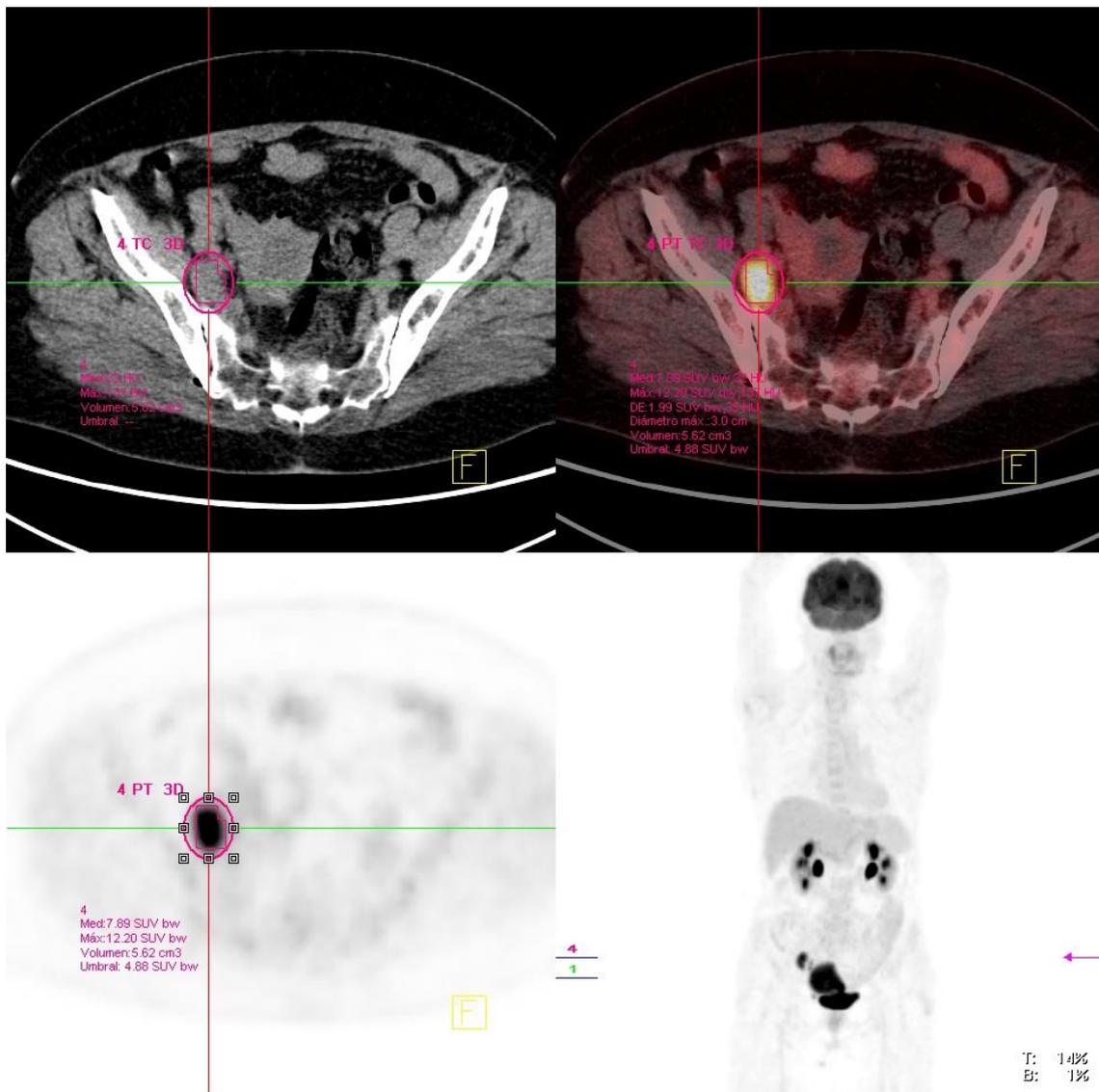


Imagen 14: Volumen tumoral en adenopatía pélvica que capta más del 40% del SUVmax, en este caso 5,62cm³

- ❖ MTVGP h: Suma de volúmenes de todos los ganglios pélvicos en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor del Umbral PERCIST.
- ❖ TLGGP h: MTVGPh multiplicado por el SUV medio.

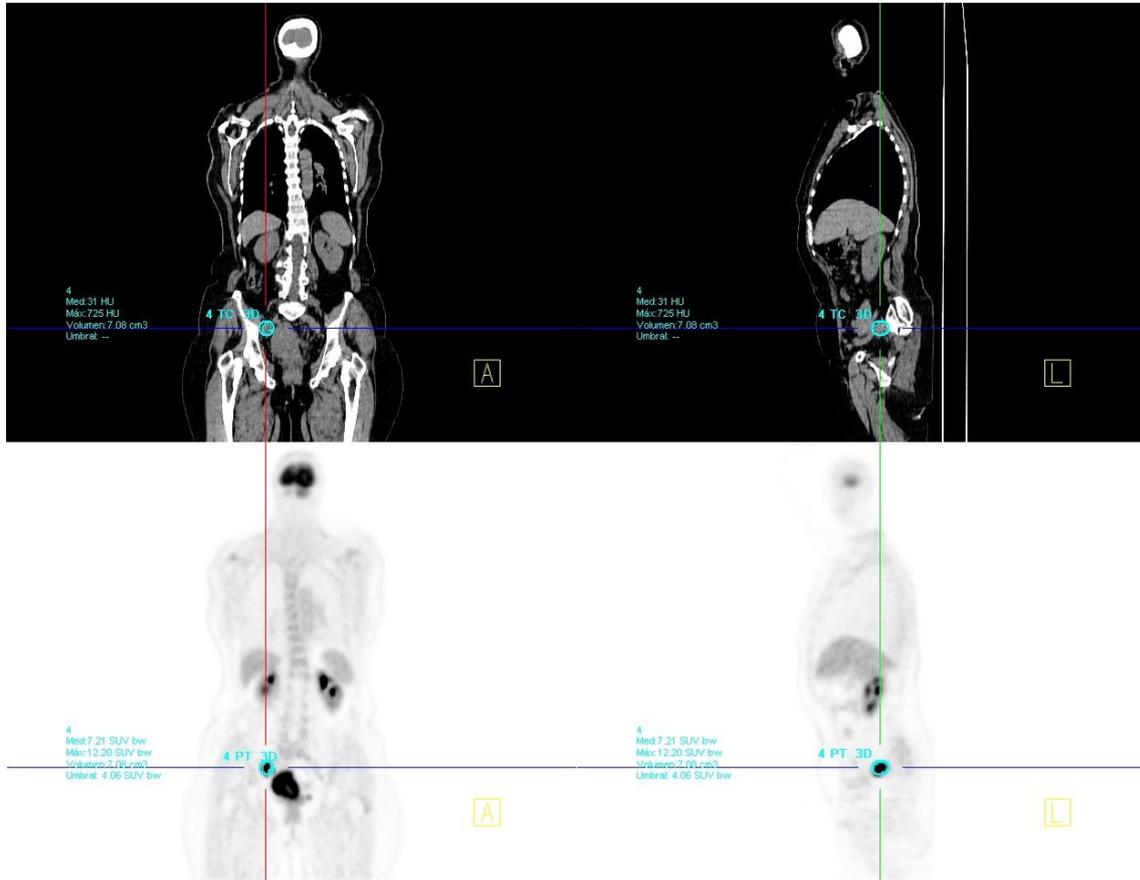


Imagen 15: Volumen tumoral en adenopatía pélvica que capta más que el UMBRAL PERCIST de la paciente, en este caso 7,08 cm³

MTV y TLG en los ganglios paraaórticos

Una vez creados los VOIs que incluyeran las lesiones a estudio (ganglios paraaórticos) se calcularon los siguientes parámetros para cada lesión:

- ❖ SUVmaxGPao: En el ganglio de mayor captación.
- ❖ MTVGPao 2,5: Suma de volúmenes de todos los ganglios paraaórticos en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor de 2,5.
- ❖ TLGGPao 2,5: MTV 2,5 multiplicado por el SUV medio.

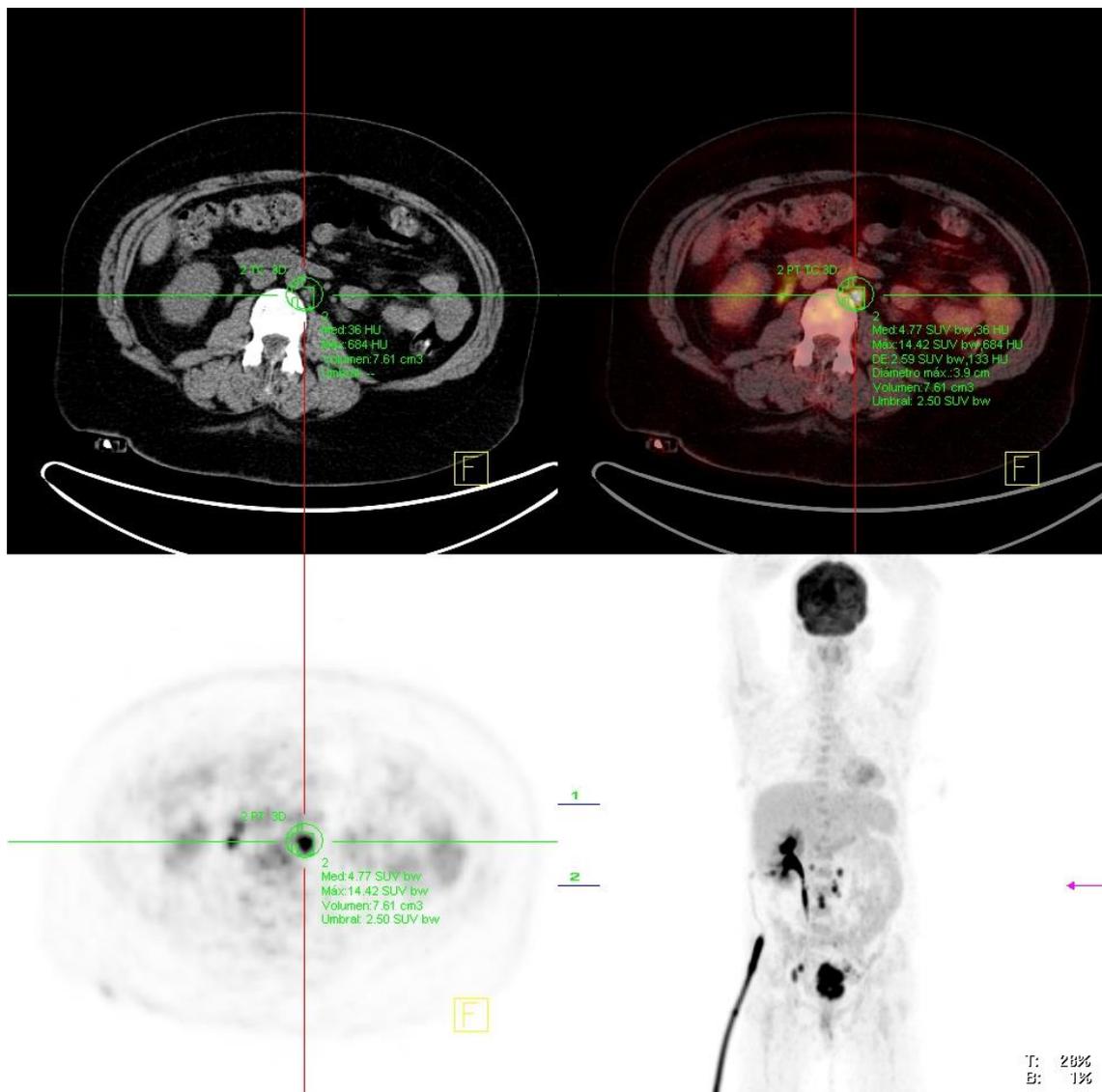


Imagen 16: Volumen tumoral en adenopatía paraaórtica que capta más de 2.5, en este caso 7,61 cm³

- ❖ MTVGPao 40: Suma de los volúmenes de todos los ganglios paraaórticos en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor del 40% del SUVmax ganglionar.
- ❖ TLGGPao 40: MTV 40 multiplicado por el SUV medio.

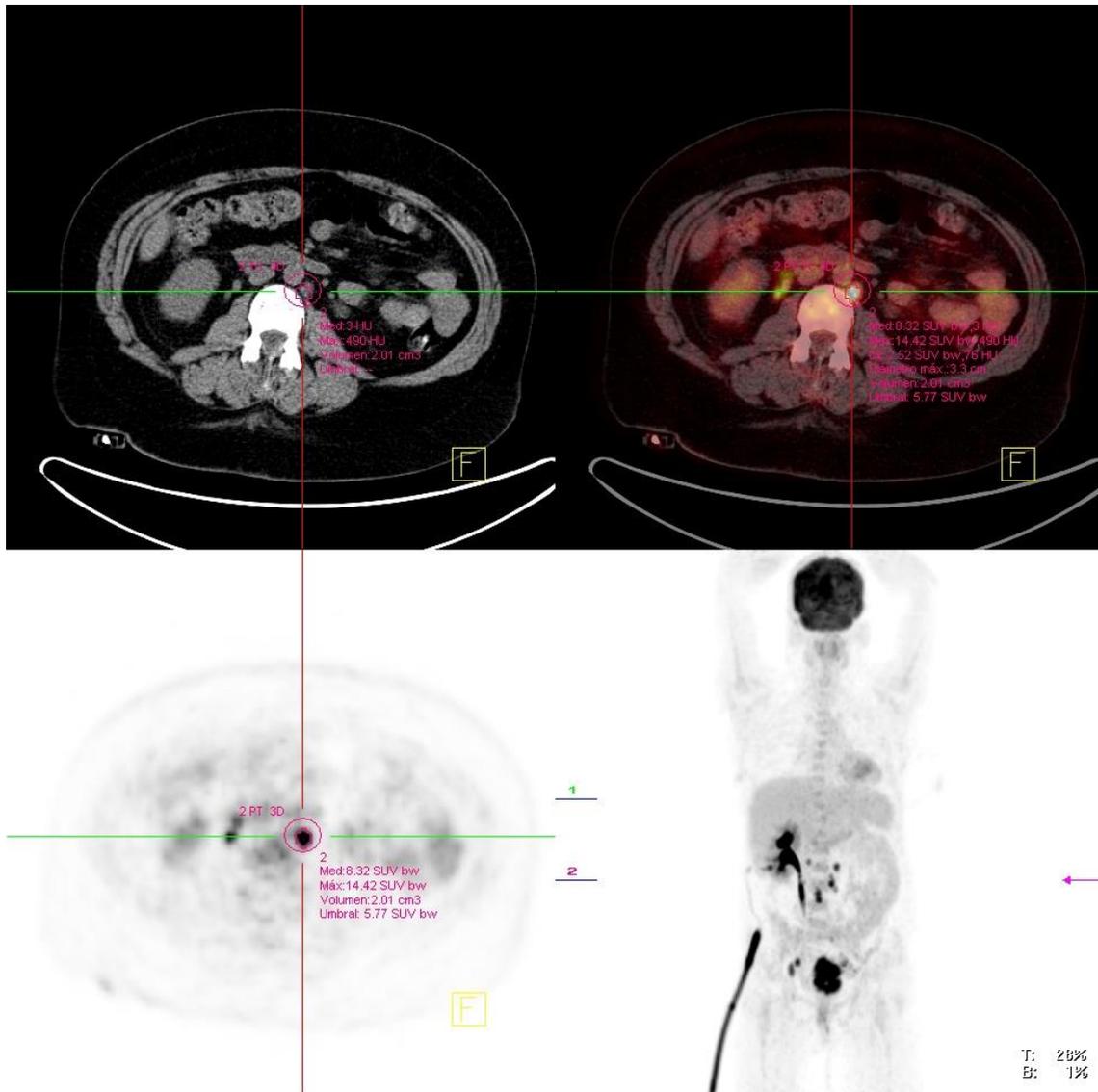


Imagen 17: Volumen tumoral en adenopatía paraaórtica que capta más del 40% de SUVmax, en este caso 2,01 cm³

- ❖ MTVGPao h: Suma de volúmenes de todos los ganglios paraaórticos en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor del Umbral PERCIST.
- ❖ TLGGPao h: MTVGPh multiplicado por el SUV medio.

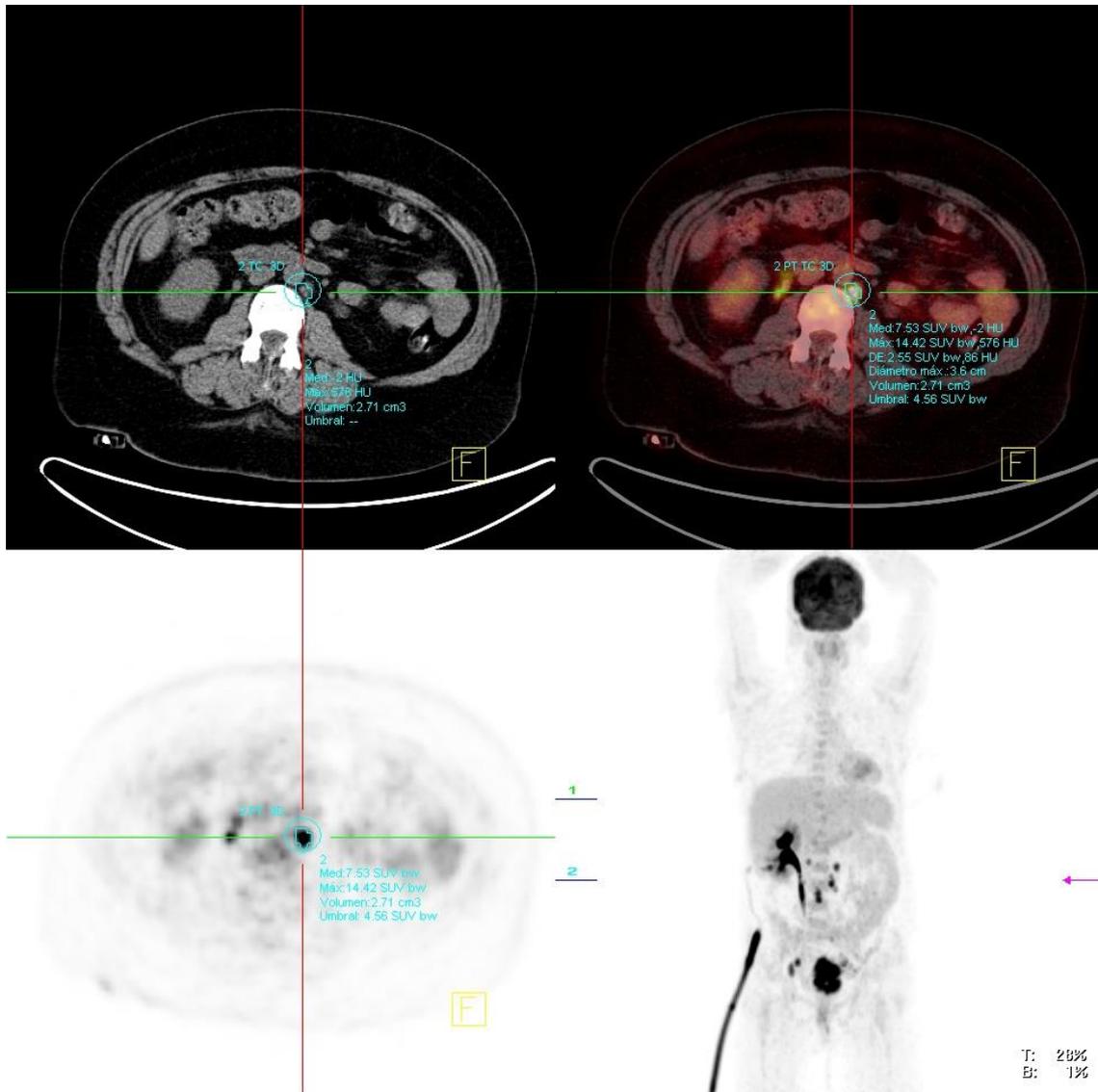


Imagen 18: Volumen tumoral en adenopatía paraaórtica que capta más que el UMBRAL PERCIST, en este caso 2,71 cm³

MTV y TLG en las metástasis

Una vez creados los VOIs que incluyeran las lesiones a estudio (metástasis a distancia) se calcularon los siguientes parámetros para cada lesión:

- ❖ SUVmaxMTX: Se calculó el SUVmax de cada lesión metastásica y se tomó el de mayor magnitud.
- ❖ MTVMTX 2,5: Suma de volúmenes de las metástasis a distancia en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor de 2,5.
- ❖ TLGMTX 2,5: MTV 2,5 multiplicado por el SUV medio.

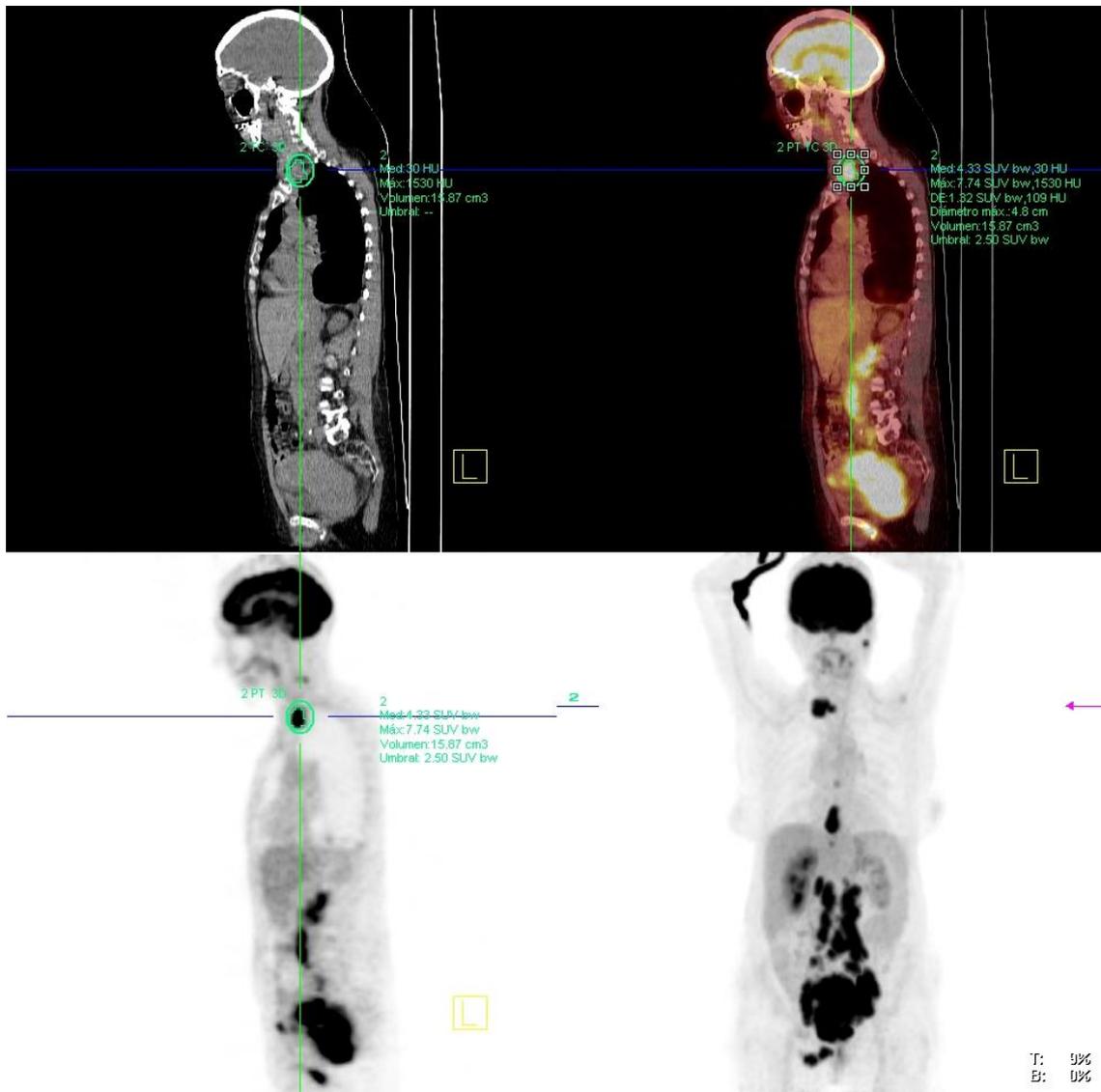


Imagen 19: Volumen tumoral metastásico que capta más de 2.5, en este caso 15,87cm³

- ❖ MTVMTX 40: Suma de los volúmenes de todas las metástasis a distancia en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor del 40% del SUVmax.
- ❖ TLGMTX 40: MTV 40 multiplicado por el SUV medio.

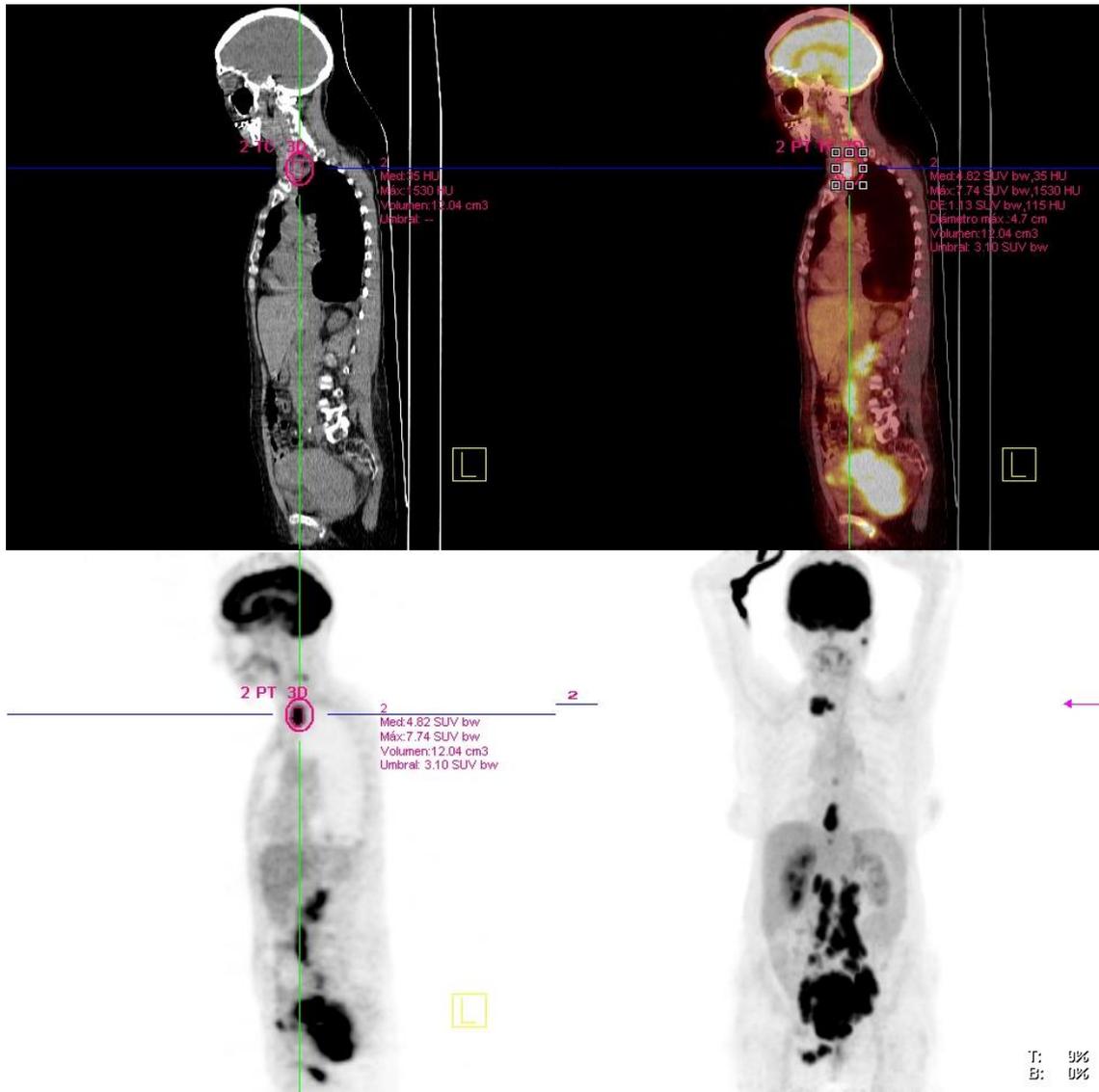


Imagen 20: Volumen tumoral metastásico que capta más del 40% del SUVmax, en este caso 12,04cm³

- ❖ MTVMTX h: Suma de volúmenes de todas las metástasis a distancia en cm³ cuya actividad metabólica sea mayor del Umbral PERCIST.
- ❖ TLGMTX h: MTVh multiplicado por el SUV medio.

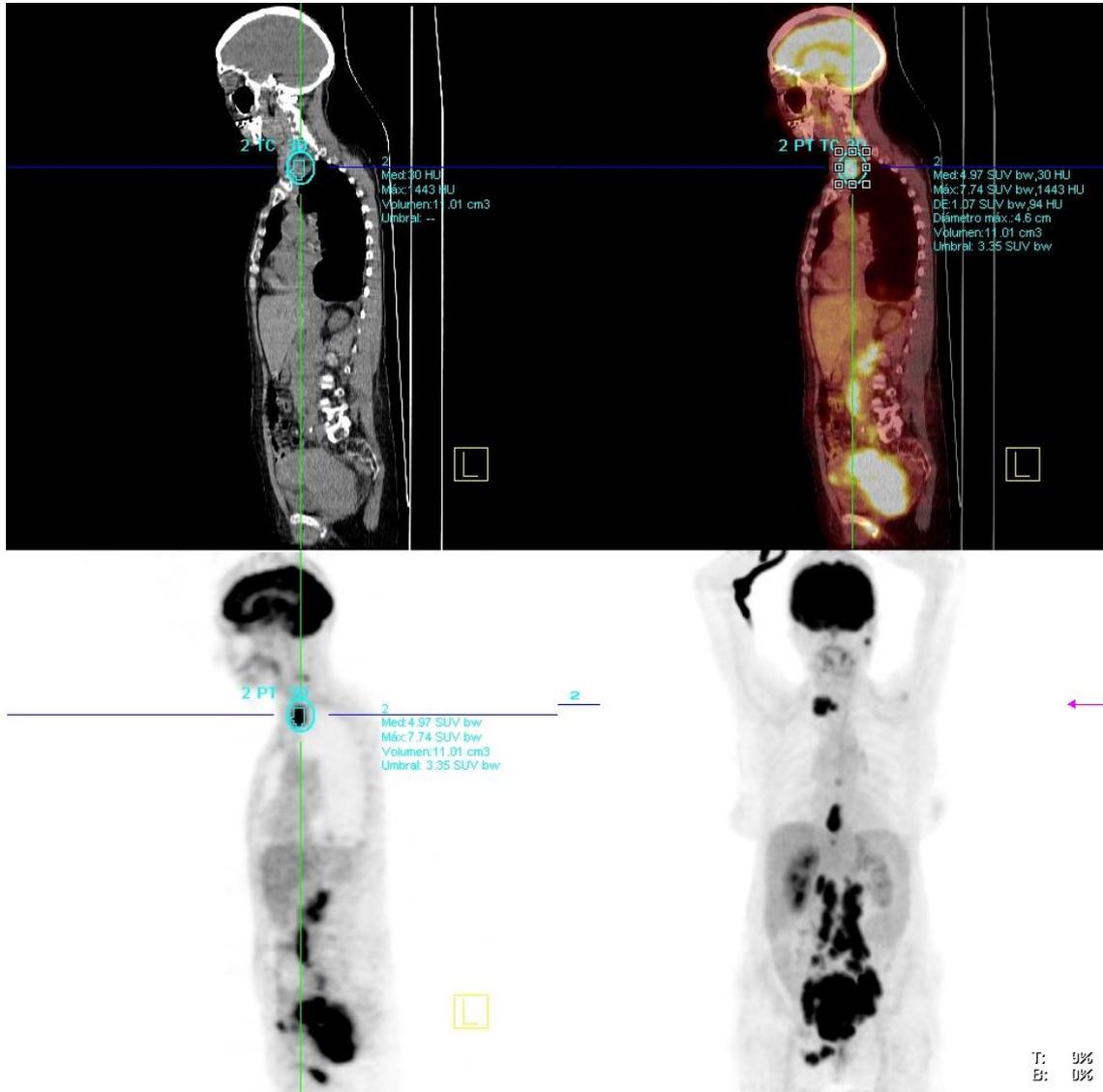


Imagen 21: Volumen tumoral metastásico que capta más que el UMBRAL PERCIST de la paciente, en este caso 11,01cm³

Posteriormente se calculó MTV suma y TLG suma que corresponden a la suma total de los volúmenes metabólicos de todas las lesiones consideradas de origen neoplásico.

Este parámetro de suma se obtiene para cada umbral utilizado (MTV suma 2,5, MTV suma 40, MTV suma H, TLG suma 2,5, TLG suma 40 y TLG suma H)

3.5. Recogida de datos

Se procedió a la recogida de datos en una hoja de cálculo tipo EXCEL diseñada ad hoc para este estudio.

Los datos que se recogieron de la historia clínica de cada paciente fueron: Nº de historia clínica, edad, índice de masa corporal, estadio tumoral según el sistema de clasificación FIGO, histología del tumor, tipo de tratamiento recibido por la paciente, presencia de ganglios pélvicos, presencia de ganglios paraaórticos, presencia de metástasis, tamaño tumoral medido por PET-TAC en cm, fecha del PET-TAC pre-tratamiento, fecha de curación (fecha de un PET-TAC libre de volumen tumoral), fecha de progresión (fecha de un PET-TAC con más captación tumoral que la presente al diagnóstico), fecha de la muerte.

3.6. Análisis de la supervivencia

Se analizaron dos tipos de supervivencia.

3.6.1.- Supervivencia libre de progresión

Definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (fecha del primer PET-TAC) hasta la progresión de la enfermedad (valorada también por PET-TAC, aumento de captación de un 25% más en el tumor primario o aparición de nuevas lesiones) o el fallecimiento de la paciente; si éste ocurre primero, censurando al resto de las pacientes en Octubre de 2016.

3.6.2.- Supervivencia global

Definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, en nuestro caso la fecha del primer estudio PET-TAC hasta el fallecimiento de la paciente; censurando al resto de las pacientes en Octubre de 2016.

3.7.- Análisis estadístico

Se ha realizado una descriptiva de las características socio-demográficas de las participantes en este estudio, mediante frecuencias absolutas y relativas en variables categóricas; y mediana, percentiles 25, 75 y valores mínimo y máximo en las variables numéricas. No se ha utilizado la media y desviación estándar debido al reducido tamaño muestral, ya que la media es un parámetro altamente sensible a valores extremos en estas condiciones. También se ha realizado un análisis descriptivo gráfico utilizando histogramas, gráficos de barras y sectores.

Análisis de supervivencia:

Se ha analizado la supervivencia libre de progresión como resultado principal, definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (fecha del primer PET-TAC) hasta la progresión de la enfermedad (valorada también por PET-TAC, aumento de captación de un 25% más en el tumor primario o aparición de nuevas lesiones) o el fallecimiento de la paciente si éste ocurre primero, censurando al resto de las pacientes en Octubre de 2016. Como resultado secundario, se ha analizado la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, en nuestro caso la fecha del primer estudio PET-TAC hasta el fallecimiento del paciente. Censurando al resto de las pacientes en Octubre de 2016.

La mediana de seguimiento se estimó por el método de Kaplan Meier inverso ⁹⁵. Las curvas de supervivencia se generaron con el método Kaplan-Meier, un estimador no paramétrico de la función de supervivencia que tiene en cuenta la censura. La comparación entre curvas se ha realizado con el test de log-rank.

El análisis univariante de los factores clínico patológicos y de los parámetros PET se realizó utilizando el modelo de regresión de Cox, obteniendo los valores de Hazard Ratio (HR), junto a sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Para facilitar la comprensión e interpretación de algunos parámetros, cuya escala es muy amplia, se

obtuvieron sus valores en logaritmo en base 2, de forma que el HR representa el incremento de riesgo cada vez que el valor se duplica.

Para encontrar qué parámetros son óptimos con respecto a los demás, se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC). Se trata de una medida de la calidad relativa de un modelo estadístico, teniendo en cuenta la bondad de ajuste y la complejidad del mismo. Comparando varios modelos, el óptimo será el que presente un valor de AIC más bajo. Así, se ha determinado qué modelo de MTV según los 3 criterios de cálculo de MTV presentaba un mayor rendimiento ⁹⁶.

Por último, con el parámetro que corresponda a un menor valor de AIC, se obtendrá el área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad discriminante de ese parámetro a la hora de predecir el evento muerte o progresión ⁹⁷. Si el AUC ROC obtenida es superior a 0.7, se considera una buena capacidad discriminante y se obtendrá el punto de corte óptimo, definido como aquel que maximice la suma de sensibilidad y especificidad.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software Stata (Versión 14,1) ⁹⁸.

RESULTADOS

4.1.- Descriptiva general:

4.1.1.- Variables Sociodemográficas y clínicas

Las variables sociodemográficas y clínicas del estudio aparecen recogidas en la Tabla 1.

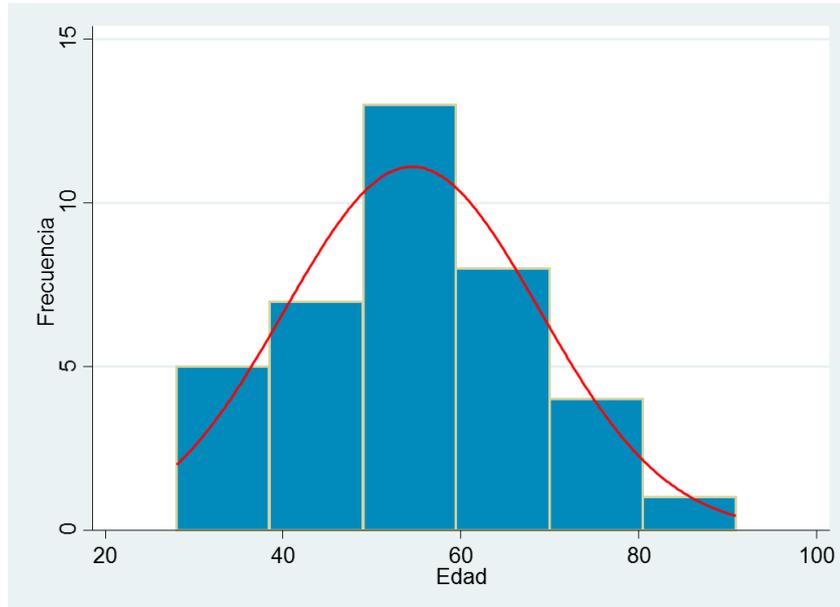
Tabla 1

TABLA 1	Mediana (P25,P75)	Mínimo	Máximo
Edad	55.5 (42, 63)	28	91
IMC	24.62 (21.3, 28.58)	18.07	52.71
Tamaño Tumor	5.415 (4.01, 7.66)	1.9	11.52
Estadio FIGO	n	%	
IB2	7	17.94	
IIA2	3	7.69	
IIB	16	41.02	
IIIA	1	2.64	
IIIB	+7	17.94	
IVA	3	7.69	
IVB	1	2.64	
Histología	n	%	
Escamoso	30	78,95	
Adenocarcinoma	6	15,79	
Células claras	2	5,26	
Ganglios afectados	n	%	
Pélvicos	16	42,11	
Para-aórticos	5	13,16	

4.1.2.- Variables cuantitativas. Histogramas.

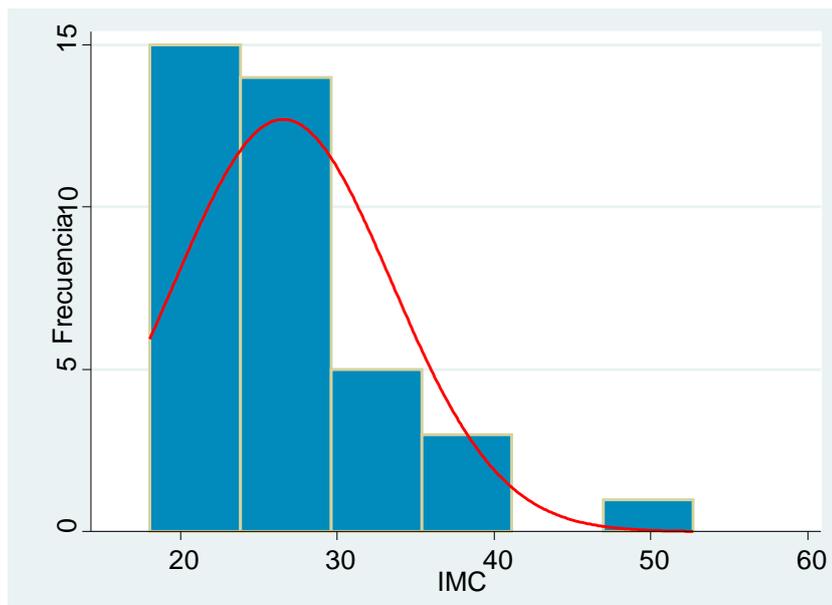
❖ Edad:

La mediana de edad de las pacientes que participaron en el estudio fue de 55.5 años.



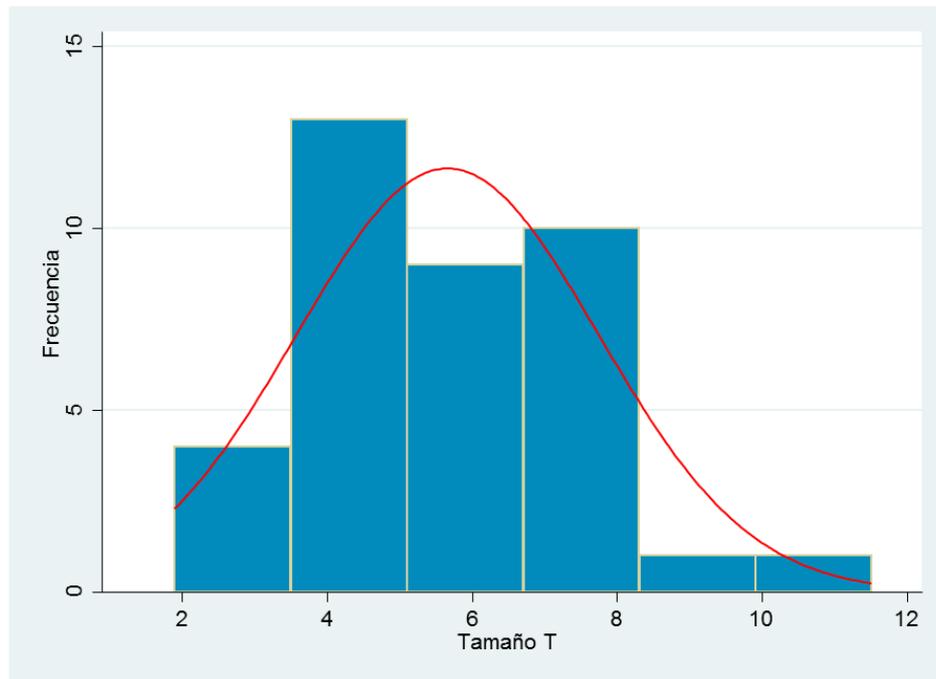
❖ IMC

La mediana del IMC fue de 25.62.



❖ **Tamaño tumoral**

La mediana del tamaño tumoral en la muestra estudiada fue de 5.415 cm.



4.1.3.- Variables cualitativas. Gráficos.

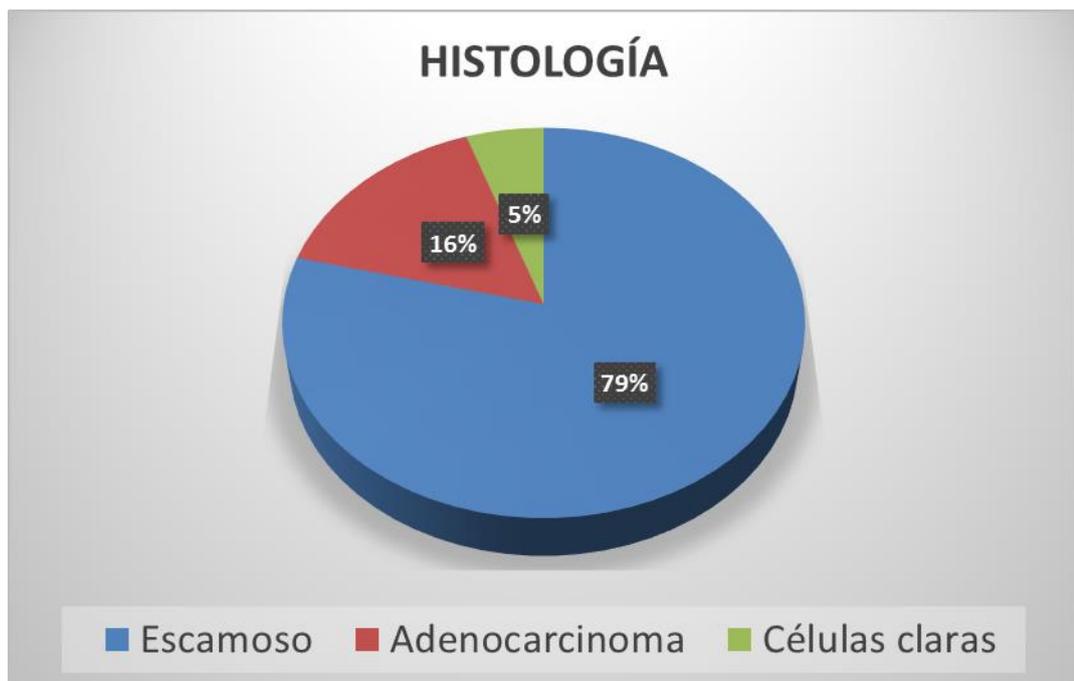
❖ Estadio FIGO

7 pacientes se encontraban en estadio IB2, 3 pacientes en estadio IIA2, 16 pacientes se encontraban en estadio IIB, 1 paciente en estadio IIIA, 7 pacientes en estadio IIIB, 3 pacientes en estadio IVA y 1 paciente en estadio IVB.



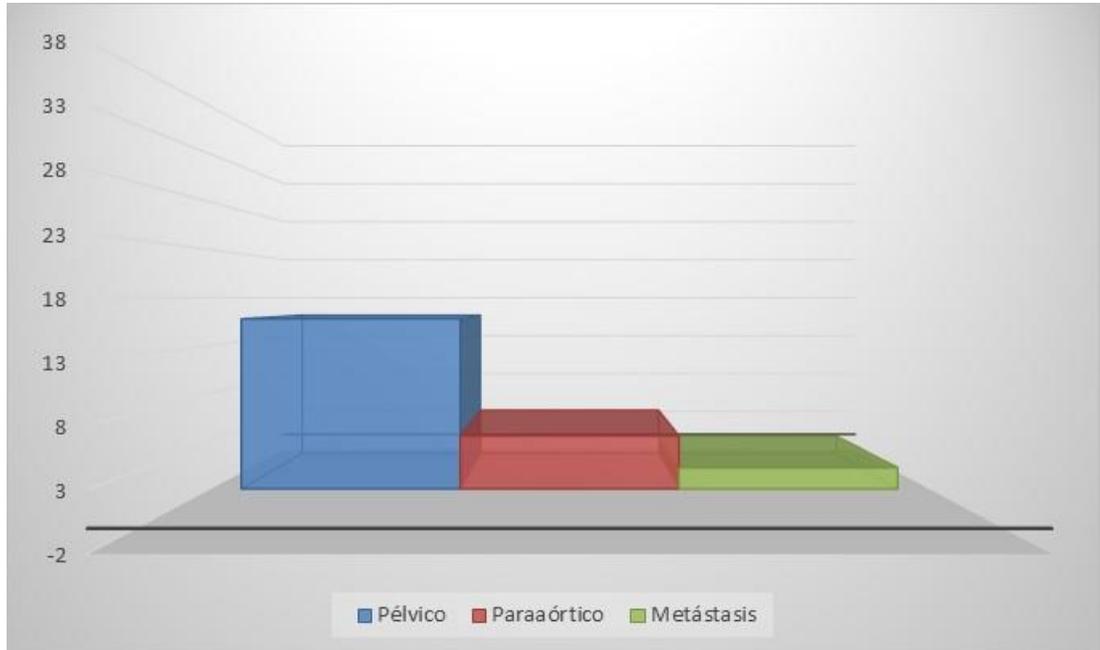
❖ Histología

Los resultados del análisis histológico de los tumores fueron los siguientes: 30 resultaron epidermoides, 6 adenocarcinomas y 2 tumores de células claras.



❖ Metástasis ganglionares

En cuanto a la presencia de metástasis ganglionares, 16 de las 38 pacientes presentaron ganglios pélvicos positivos y 5 de ellas ganglios paraaórticos positivos. Dos pacientes presentaban metástasis a distancia.



4.1.4.- Variables cuantitativas en el tumor primario

Las variables cuantitativas de los tumores primarios de las 38 pacientes aparecen resumidas en la tabla 2.

TABLA 2	Media	Mediana (P25, P75)	Mínimo	Máximo
SUVmax tumor	15.13	14.14 (10.11, 20.70)	4.01	29.55
SUV medio tumor 2.5	6.33	5.92 (4.85, 7.83)	2.88	13.15
SUV medio tumor 40	9.01	8.89 (5.82, 11.74)	2.55	19.08
SUV medio tumor h	7.30	7.21 (5.74, 8.57)	0	13.73
Umbral Percist	3.71	3.64 (3.21, 4.06)	2.20	6.49
MTV tumor 2.5	98.40	63.28 (40.12, 139.50)	10.14	607.21
MTV tumor 40	52.29	34.84 (18.39, 66.71)	4.86	419.06
MTV tumor h	79.34	43.78 (23.93, 110.13)	0	536.58
TLG tumor 2.5	681.90	392.49 (187.61, 937.89)	34.32	3260.71
TLG tumor 40	470.80	246.86 (130.27, 682.07)	28.54	2602.36
TLG tumor h	626.49	303.48 (160.68, 1025.31)	0	3058.50

4.1.5.- Variables cuantitativas en los ganglios pélvicos

Las variables cuantitativas de los ganglios pélvicos de las 16 pacientes aparecen resumidas en la tabla 3.

TABLA 3	Media	Mediana (P25, P75)	Mínimo	Máximo
SUVmax GP	7.69	6.31 (3.86, 10.30)	3	19.08
Umbral Percist	3.71	3.64 (3.21, 4.06)	2.2	6.49
MTV GP 2.5	14.99	8.26 (1.41, 15.49)	.41	103.01
MTV GP 40	12.39	8.96 (3.12, 13.52)	1.25	75.22
MTV GP h	10.13	3.72 (.31, 10.05)	0	79.95
TLG GP 2.5	67.65	29.70 (4.33, 76.03)	1.22	484.67
TLG GP 40	57.68	34.50 (8.14, 56.71)	3.21	398.58
TLG GP h	53.34	19.86 (1.09, 64.93)	0	419.73

4.1.6.- Variables cuantitativas en los ganglios paraaórticos

Las variables cuantitativas de los ganglios paraaórticos de las 5 pacientes aparecen resumidas en la tabla 4.

TABLA 4	Media	Mediana (P25, P75)	Mínimo	Máximo
SUVmax Gpao	7.32	7.7 (3.9, 7.96)	2.66	14.42
MTV GPao 2.5	50.53	12.37 (10.39, 31.50)	.17	198.24
MTV GPao 40	40.60	13.07 (12.69, 24.22)	.59	152.47
MTV GPao h	31.96	4.81 (0, 9.82)	0	145.19
TLG GPao 2.5	215.56	45.17 (31.17, 140.68)	.44	860.36
TLG GPao 40	183.99	62.00 (45.30, 77.88)	1.39	733.38
TLG GPao h	160.72	23.05 (0, 70.61)	0	709.97

4.1.7.- Variables cuantitativas en las metástasis a distancia

Las variables cuantitativas de las tres pacientes con metástasis a distancia aparecen en la tabla 5.

TABLA 5	Media	Mediana (P25, P75)	Mínimo	Máximo
MTV MTX 2.5	108.65	54.37 (8.77, 262.81)	8.77	262.81
MTV MTX 40	83.07	38.08 (2.94, 208.21)	2.94	208.21
MTV MTX h	164.13	164.13 (4.29, 323.97)	4.29	323.97
TLG MTX 2.5	397.98	235.60 (38.50, 919.83)	38.50	919.83
TLG MTX 40	326.62	188.82 (18.61, 772.45)	18.61	772.45
TLG MTX h	426.96	190.70 (24.32, 1056.86)	24.32	1065.86

4.1.8.- Variables cuantitativas Suma

En la tabla 6 se presenta la suma de todas las variables cuantitativas descritas anteriormente para cada paciente, tumor primario+ ganglios pélvicos si los hubiera + ganglios paraaórticos si los hubiera + metástasis tumoral si la hubiera.

TABLA 6	Media	Mediana (P25, P75)	Mínimo	Máximo
MTV Suma 2.5	119.94	66.02 (41.66, 140.35)	10.14	962.83
MTV Suma 40	68.40	41.71 (18.39, 80.15)	4.86	646.75
MTV Suma h	96.45	45.03 (23.93, 121.54)	0	761.72
TLG Suma 2.5	770.17	463.90 (220.05, 1040.09)	34.32	4841.36
TLG Suma 40	545.09	283.09 (139.27, 745.63)	28.54	3923.14
TLG Suma h	703.80	368.10 (161.09, 1041.59)	0	4378.92

Análisis de resultados

4.2.- Análisis univariante. Supervivencia libre de progresión

El primer punto analizado fue supervivencia libre de progresión. La mediana de seguimiento se estimó por el método de Kaplan Meier inverso y dio un resultado de 49 meses (IC 95%: 36–57 meses).

4.2.1.- Variables sociodemográficas y clínicopatológicas

Se presenta a continuación la regresión de Cox para las variables sociodemográficas y clínicopatológicas, univariante:

TABLA 7	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Edad	.997691	.0162385	-0.14	0.887	.9663664 1.030031
Tamaño T	1.260108	.1399703	2.08	0.037	1.01358 1.566598
Estadio >IIIA	2.14826	.9691696	1.69	0.090	.8873083 5.201149
Histología	.728736	.407946	-0.57	0.572	.2432585 2.183094
G Pelvicos	2.35094	1.064.979	1.89	0.059	.9674889 5.712643
G Pao	2.250553	1.263.665	1.44	0.149	.748768 6.764429

4.2.2.- SUVmax

Regresión de Cox para el SUV máximo en el tumor primario (SuvmaxT), en los ganglios pélvicos (SUVmaxGP) y en los ganglios paraaórticos (SUVmaxGPao).

TABLA 8	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
SuvmaxT	1.030288	.0336518	0.91	0.361	.9663988 1.098401
SUVmaxGP	1.102211	.0416055	2.58	0.010	1.023609 1.186849
SUVmaxGPao	1.215841	.088378	2.69	0.007	1.054396 1.402005

4.2.3.- MTV 2.5

Regresión de Cox para el Volumen Metabólico Tumoral calculado con el criterio 2.5 en el tumor primario (MTVT2.5), en los ganglios pélvicos (MTVGP2.5), en los ganglios paraaórticos (MTVGpao2.5) y en las metástasis (MTVMTX2.5).

La suma de todos ellos constituye el Volumen Metabólico Tumoral Suma para el criterio 2.5 (SumaMTV2.5).

Se calcula el logaritmo en base 2 del MTV del tumor primario y del MTV suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 9	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
MTVT2.5	1.004845	.0019982	2.43	0.015	1.000936 1.008769
MTVT2.5_log2	1.496314	.2735198	2.20	0.027	1.045747 2.14101
MTVGP2.5	1.030343	.0114384	2.69	0.007	1.008166 1.053007
MTVGpao2.5	1.015764	.0061332	2.59	0.010	1.003814 1.027857
MTVMTX2.5	1.002779	.003611	0.77	0.441	.9957268 1.009882
SumaMTV2.5	1.003484	.0012521	2.79	0.005	1.001033 1.005941
SumaMTV25_log2	1.553966	.2707209	2.53	0.011	1.104463 2.186411

4.2.4.- TLG 2.5

Regresión de Cox para Total Lesion Glycolysis calculado con el criterio 2.5 para el tumor primario (TLGT2.5), los ganglios pélvicos (TLGGP2.5), los ganglios paraaórticos (TLGGpao2.5) y las metástasis (TLGMtx2.5).

La suma de todos ellos constituye el Total Lesion Glycolysis Suma para el criterio 2.5 (SumaTLG2.5).

Se calcula el logaritmo en base 2 del TLG del tumor primario y del TLG suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 10	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
TLGT2.5	1.000575	.0003078	1.87	0.062	.9999716 1.001178
TLGT25_log2	1.344131	.197921	2.01	0.045	1.007172 1.793823
TLGGP2.5	1.006174	.0023883	2.59	0.010	1.001504 1.010866
TLGGpao2.5	1.003636	.001393	2.62	0.009	1.00091 1.00637
TLGMtx2.5	1.00084	.0010108	0.83	0.406	.9988609 1.002823
SumaTLG2.5	1.000581	.0002398	2.42	0.015	1.000111 1.001051
SumaTLG25_log2	1.419205	.2167345	2.29	0.022	1.052091 1.914418

4.2.5.- MTV 40

Regresión de Cox para el Volumen Metabólico Tumoral calculado con el criterio 40%, en el tumor primario (MTVT40), en los ganglios pélvicos (MTVGP40), en los ganglios paraaórticos (MTVGpao40) y en las metástasis (MTVMTX40).

La suma de todos ellos constituye el Volumen Metabólico Tumoral Suma para el criterio 40% (SumaMTV40).

Se calcula el logaritmo en base 2 del MTV del tumor primario y del MTV suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 11	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
MTVT40	1.007381	.0030343	2.44	0.015	1.001451 1.013345
MTVT40_log2	1.438868	.2681242	1.95	0.051	.9986299 2.07318
MTVGP40	1.042968	.0159928	2.74	0.006	1.01209 1.07479
MTVGpao40	1.018535	.0082463	2.27	0.023	1.0025 1.034827
MTVMTX40	1.003367	.0046169	0.73	0.465	.9943588 1.012457
SumaMTV40	1.004781	.0018651	2.57	0.010	1.001133 1.008444
SumaMTV40_log2	1.426348	.2292162	2.21	0.027	1.040965 1.954406

4.2.6.- TLG 40

Regresión de Cox para Total Lesion Glycolysis calculado con el criterio 40%, para el tumor primario (TLGT40), los ganglios pélvicos (TLGGP40), los ganglios paraaórticos (TLGGpao40) y las metástasis (TLGMtx40).

La suma de todos ellos constituye el Total Lesion Glycolysis Suma para el criterio 40% (SumaTLG40).

Se calcula el logaritmo en base 2 del TLG del tumor primario y del TLG suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 12	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
TLGT40	1.000769	.0004165	1.85	0.065	.9999532 1.001586
TLGT40_log2	1.33557	.2016738	1.92	0.055	.9934217 1.79556
TLGGP40	1.00763	.002934	2.61	0.009	1.001896 1.013397
TLGGpao40	1.004065	.0016613	2.45	0.014	1.000814 1.007326
TLGMtx40	1.000977	.0012125	0.81	0.420	.9986036 1.003357
SumaTLG40	1.000738	.000307	2.41	0.016	1.000137 1.00134
SumaTLG40_log2	1.395891	.2138858	2.18	0.029	1.033775 1.884851

4.2.7.- MTV hepático

Regresión de Cox para el Volumen Metabólico Tumoral calculado con el criterio 2 desviaciones estándar por encima del UMBRAL PERCIST, en el tumor primario (MTVTh), en los ganglios pélvicos (MTVGPh), en los ganglios paraaórticos (MTVGpaoh) y en las metástasis (MTVMTXh).

La suma de todos ellos constituye el Volumen Metabólico Tumoral Suma para el criterio h(SumaMTVh).

Se calcula el logaritmo en base 2 del MTV del tumor primario y del MTV suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 13	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
MTVTh	1.005279	.0021955	2.41	0.016	1.000985 1.009591
MTVTh_log2	1.397062	.2077221	2.25	0.025	1.04389 1.86972
MTVGPh	1.036171	.0152749	2.41	0.016	1.006661 1.066546
MTVGpaoh	1.02099	.0084744	2.50	0.012	1.004514 1.037735
MTVMTXh	1.001729	.0031881	0.54	0.587	.9954997 1.007997
SumaMTVh	1.003803	.0014803	2.57	0.010	1.000906 1.006708
SumaMTVh_log2	1.390533	.1918228	2.39	0.017	1.061106 1.822233

4.2.8.- TLG hepático

Regresión de Cox para Total Lesion Glycolysis calculado con el criterio 2 desviaciones estándar por encima del umbral percist, para el tumor primario (TLGTh), los ganglios pélvicos (TLGGPh), los ganglios paraaórticos (TLGGpaoh) y las metástasis (TLGMtxh).

La suma de todos ellos constituye el Total Lesion Glycolysis Suma para el criterio h (SumaTLGh). Se calcula el logaritmo en base 2 del TLG del tumor primario y del TLG suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 14	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
TLGTh	1.000557	.0003146	1.77	0.077	.9999403 1.001173
TLGTh_log2	1.277377	.1635416	1.91	0.056	.9938944 1.641715
TLGGPh	1.006662	.0028262	2.37	0.018	1.001138 1.012217
TLGGpaoh	1.004321	.0016962	2.55	0.011	1.001002 1.007651
TLGMtxh	1.000658	.0008992	0.73	0.464	.9988972 1.002422
SumaTLGh	1.000585	.0002587	2.26	0.024	1.000078 1.001093
SumaTLGh_log2	1.318507	.1742483	2.09	0.036	1.017633 1.708337

4.3.- Análisis univariante. Supervivencia global

El segundo punto analizado fue supervivencia global.

4.3.1.- Variables sociodemográficas y clínicopatológicas.

Se presenta a continuación la regresión de Cox para las variables sociodemográficas y clínicopatológicas, univariante:

TABLA 15	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Edad	.9928852	.0179417	-0.40	0.693	.9583355 1.028681
Tamaño T	1.340835	.1787761	2.20	0.028	1.032484 1.741277
Estadio >IIIA	1.701117	.8980068	1.01	0.314	.6044927 4.78715
Histología	.7412978	.4798188	-0.46	0.644	.2084667 2.63602
G Pélvicos	4.396934	2.432.265	2.68	0.007	1.486922 13.00205
G Pao	1.077314	.819075	0.10	0.922	.2427611 4.780853

4.3.2.- SUVmax

Regresión de Cox para el SUVmax en el tumor primario (SuvmaxT), en los ganglios pélvicos (SUVmaxGP) y en los ganglios paraaórticos (SUVmaxGPao).

TABLA 16	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
SuvmaxT	1.062836	.0393782	1.64	0.100	.9883915 1.142887
SUVmaxGP	1.152853	.0506129	3.24	3.24	1.057802 1.256446
SUVmaxGPao	1035581	.0876129	0.41	0.679	.8773446 1.222357

4.3.3.- MTV 2.5

Regresión de Cox para el Volumen Metabólico Tumoral calculado con el criterio 2.5 en el tumor primario (MTVT2.5), en los ganglios pélvicos (MTVGP2.5), en los ganglios paraaórticos (MTVGpao2.5) y en las metástasis (MTVMTX2.5).

La suma de todos ellos constituye el Volumen Metabólico Tumoral Suma para el criterio 2.5 (SumaMTV2.5).

Se calcula el logaritmo en base 2 del MTV del tumor primario y del MTV Suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 17	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
MTVT2.5	1.007486	.0025862	2.91	0.004	1.002429 1.012567
MTVT25_log2	1.662698	.3706129	2.28	0.023	1.074192 2.573623
MTVGP2.5	1.052275	.0185449	2.89	0.004	1.016548 1.089257
MTVGpao2.5	1.028937	.0147879	1.98	0.047	1.000358 1.058333
MTVMTX2.5	1.004453	.0036533	1.22	0.222	.9973184 1.011639
SumaMTV2.5	1.006152	.0020972	2.94	0.003	1.00205 1.010271
SumaMTV25_log2	1.825071	.3966409	2.77	0.006	1.192035 2.794284

4.3.4.- TLG 2.5

Regresión de Cox para Total Lesion Glycolysis calculado con el criterio 2.5 para el tumor primario (TLGT2.5), los ganglios pélvicos (TLGGP2.5), los ganglios paraaórticos (TLGGpao2.5) y las metástasis (TLGMtx2.5).

La suma de todos ellos constituye el Total Lesion Glycolysis Suma para el criterio 2.5 (SumaTLG2.5).

Se calcula el logaritmo en base 2 del TLG del tumor primario y del TLG suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 18	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
TLGT2.5	1.000836	.0003519	2.38	0.018	1.000146 1.001526
TLGT25_log2	1.491461	.2667113	2.24	0.025	1.050498 2.117524
TLGGP2.5	1.010625	.0037281	2.87	0.004	1.003344 1.017958
TLGGpao2.5	1.006605	.0033396	1.98	0.047	1.000081 1.013172
TLGMtx2.5	1.001323	.0010211	1.30	0.195	.9993238 1.003326
SumaTLG2.5	1.000887	.0002963	2.99	0.003	1.000306 1.001467
SumaTLG25_log2	1.657121	.3164157	2.65	0.008	1.139786 2.409269

4.3.5.- MTV 40

Regresión de Cox para el Volumen Metabólico Tumoral calculado con el criterio 40%, en el tumor primario (MTVT40), en los ganglios pélvicos (MTVGP40), en los ganglios paraaórticos (MTVGpao40) y en las metástasis (MTVMTX40).

La suma de todos ellos constituye el Volumen Metabólico Tumoral Suma para el criterio 40% (SumaMTV40).

Se calcula el logaritmo en base 2 del MTV del tumor primario y del MTV Suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 19	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
MTVT40	1.012413	.0047561	2.63	0.009	1.003135 1.021778
MTVT40_log2	1.455807	.3359178	1.63	0.104	.9261783 2.2883
MTVGP40	1.079311	.0289505	2.85	0.004	1.024034 1.137571
MTVGpao40	1.034437	.0161067	2.17	0.030	1.003346 1.066493
MTVMTX40	1.005453	.0046792	1.17	0.243	.9963235 1.014666
SumaMTV40	1.008249	.0028677	2.89	0.004	1.002644 1.013885
SumaMTV40_log2	1.539225	.3098868	2.14	0.032	1.037368 2.283871

4.3.6.- TLG 40

Regresión de Cox para Total Lesion Glycolysis calculado con el criterio 40%, para el tumor primario (TLGT40), los ganglios pélvicos (TLGGP40), los ganglios paraaórticos (TLGGpao40) y las metástasis (TLGMtx40).

La suma de todos ellos constituye el Total Lesion Glycolysis Suma para el criterio 40% (SumaTLG40).

Se calcula el logaritmo en base 2 del TLG del tumor primario y del TLG Suma para facilitar la interpretación de los resultados

TABLA 20	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
TLGT40	1.001154	.0004809	2.40	0.016	1.000212 1.002097
TLGT40_log2	1.444631	.2663226	2.00	0.046	1.006549 2.073379
TLGGP40	1.00763	.002934	2.61	0.009	1.001896 1.013397
TLGGpao40	1.008025	.0043384	1.86	0.063	.999558 1.016565
TLGMtx40	1.001547	.0012264	1.26	0.207	.999146 1.003953
SumaTLG40	1.001208	.0004062	2.98	0.003	1.000412 1.002004
SumaTLG40_log2	1.592575	.3077658	2.41	0.016	1.090448 2.325921

4.3.7.- MTV hepático

Regresión de Cox para el Volumen Metabólico Tumoral calculado con el criterio 2 desviaciones estándar por encima del UMBRAL PERCIST, en el tumor primario (MTVTh), en los ganglios pélvicos (MTVGPh), en los ganglios paraaórticos (MTVGpaoh) y en las metástasis (MTVMTXh).

La suma de todos ellos constituye el Volumen Metabólico Tumoral Suma para el criterio h(SumaMTVh).

Se calcula el logaritmo en base 2 del TLG del tumor primario y del TLG Suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 21	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
MTVTh	1.008594	.0028182	3.06	0.002	1.003086 1.014133
MTVTh_log2	1.603872	.3065278	2.47	0.013	1.102784 2.332647
MTVGPh	1.069571	.0258355	2.78	0.005	1.020114 1.121425
MTVGpaoh	1.055619	.0561323	1.02	0.309	.9511403 1.171573
MTVMTXh	1.003129	.0032391	0.97	0.333	.9968001 1.009497
SumaMTVh	1.006234	.0018816	3.32	0.001	1.002553 1.009928
SumaMTVh_log2	1.640879	.2946082	2.76	0.006	1.154115 2.332941

4.3.8.- TLG hepático

Regresión de Cox para Total Lesion Glycolysis calculado con el criterio 2 desviaciones estándar por encima del umbral percist, para el tumor primario (TLGTh), los ganglios pélvicos (TLGGPh), los ganglios paraaórticos (TLGGpaoh) y las metástasis (TLGMtxh).

La suma de todos ellos constituye el Total Lesion Glycolysis Suma para el criterio h (SumaTLGh). Se calcula el logaritmo en base 2 del TLG del tumor primario y del TLG suma para facilitar la interpretación de los resultados.

TABLA 22	Haz Ratio	Std Err	z	P> z	[95% Conf. Interval]
TLGTh	1.000843	.0003589	2.35	0.019	1.00014 1.001547
TLGTh_log2	1.427442	.2308282	2.20	0.028	1.039711 1.959766
TLGGPh	1.012295	.0044143	2.80	0.005	1.00368 1.020984
TLGGpaoh	1.009643	.0067611	1.43	0.152	.9964785 1.022982
TLGMtxh	1.001066	.0009092	1.17	0.241	.9992851 1.002849
SumaTLGh	1.000929	.0003125	2.97	0.003	1.000317 1.001542
SumaTLGh_log2	1.543963	.2686127	2.50	0.013	1.097863 2.171329

4.4.- Criterio de Información de Akaike (AIC).

Se aplicó el criterio de información de Akaike para todos los MTV primarios y suma y todos los cálculos en base a logaritmo 2 tanto para supervivencia global como para supervivencia libre de enfermedad.

Según AIC los modelos normales son superiores a los logaritmos en base 2.

Los MTV suma son superiores si se comparan con los MTV del tumor primario.

Comparando los tres criterios de cálculo, el hepático es superior al 2,5 y al 40% en todos los cálculos, tanto para supervivencia global como para supervivencia libre de enfermedad.

Se describe a continuación el criterio de información de Akaike para cada uno de los valores.

4.4.1.- AIC para MTV 2.5

TABLA 23	SG	SLP
MTVT2.5	92,73806	127,2995
MTVT2.5_log2	94,34449	126,7633
SumaMTV2.5	90,2929	126,2634
SumaMTV25_log2	91,37412	125,0502

4.4.2.- AIC para MTV 40

TABLA 24	SG	SLP
MTVT40	93,27539	127,6476
MTVT40_LOG2	97,05069	127,8337
SumaMTV40	91,8766	127,2153
SumaMTV40_log2	94,99565	126,7916

4.4.3.- AIC para MTV hepático

TABLA 25	SG	SLP
MTVH	91,8236	127,312
MTVH_LOG2	91,20863	124,2487
SumaMTVH	90,6725	126,8716
SumaMTVH_log2	89,38678	123,5448

4.4.4.- AIC según criterio de cálculo

Comparamos en la siguiente tabla, los criterios de información de Akaike para los diferentes algoritmos de cálculo en el tumor primario y en el volumen suma, para supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

TABLA 26	SG		
	HR (IC 95%)	p-valor	AIC
SumaMTVH_log2	1,640 (1,154; 2,332)	0,006	89,3867
MTVH_LOG2	1,603 (1,102; 2,332)	0,013	91,2086
SumaMTV2,5_log2	1,825 (1,192; 2,794)	0,006	91,3741
SumaMTV2,5	1,006 (1,002; 1,010)	0,003	90,2929
MTV25_LOG2	1,662 (1,074; 2,573)	0,023	94,3445
SumaMTV40_log2	1,539 (1,037; 2,283)	0,032	94,995
SumaMTVH	1,006 (1,002; 1,009)	0,001	90,6725
SumaMTV40	1,008 (1,002; 1,013)	0,004	91,8766
MTV25	1,007 (1,002; 1,012)	0,004	92,7381
MTVH	1,008 (1,003; 1,014)	0,002	91,8236
MTV40	1,012 (1,003; 1,021)	0,009	93,2754
MTV40_LOG2	1,455 (0,926; 2,288)	0,104	97,0507

TABLA 27	SLP		
	HR (IC 95%)	p-valor	AIC
SumaMTVH_log2	1,391 (1,061; 1,822)	0,017	123,5448
MTVH_LOG2	1,397 (1,043; 1,869)	0,025	124,2487
SumaMTV2,5_log2	1,553 (1,104; 2,186)	0,011	125,0502
SumaMTV2,5	1,003 (1,001; 1,005)	0,005	126,2634
MTV25_LOG2	1,496 (1,045; 2,141)	0,027	126,7633
SumaMTV40_log2	1,426 (1,040; 1,954)	0,027	126,7916
SumaMTVH	1,003 (1,001; 1,006)	0,01	126,8716
SumaMTV40	1,004 (1,001; 1,008)	0,01	127,2153
MTV25	1,004 (1,001; 1,008)	0,015	127,2995
MTVH	1,005 (1,001; 1,009)	0,016	127,312
MTV40	1,007 (1,001; 1,013)	0,015	127,6476
MTV40_LOG2	1,438 (0,998; 2,073)	0,051	127,8337

4.5.- Curvas ROC

4.5.1.- Área bajo la curva

Con el parámetro que se corresponde con un menor valor de AIC (MTV suma hepático) se obtiene el área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad discriminante de ese parámetro a la hora de predecir el evento muerte o progresión.

En el caso de supervivencia global, el área bajo la curva obtenida fue inferior a 0.7 y se decidió no buscar un punto de corte, porque se trataba de una mala discriminación.

En el caso de supervivencia libre de progresión el área bajo la curva resultó de 0.7222, por lo tanto se considera que tiene una buena capacidad discriminante y se obtuvo el punto de corte, en este caso 42.88 cm^3 , definido como aquel que maximiza la suma de sensibilidad y especificidad, en este caso 85% y 67% respectivamente.

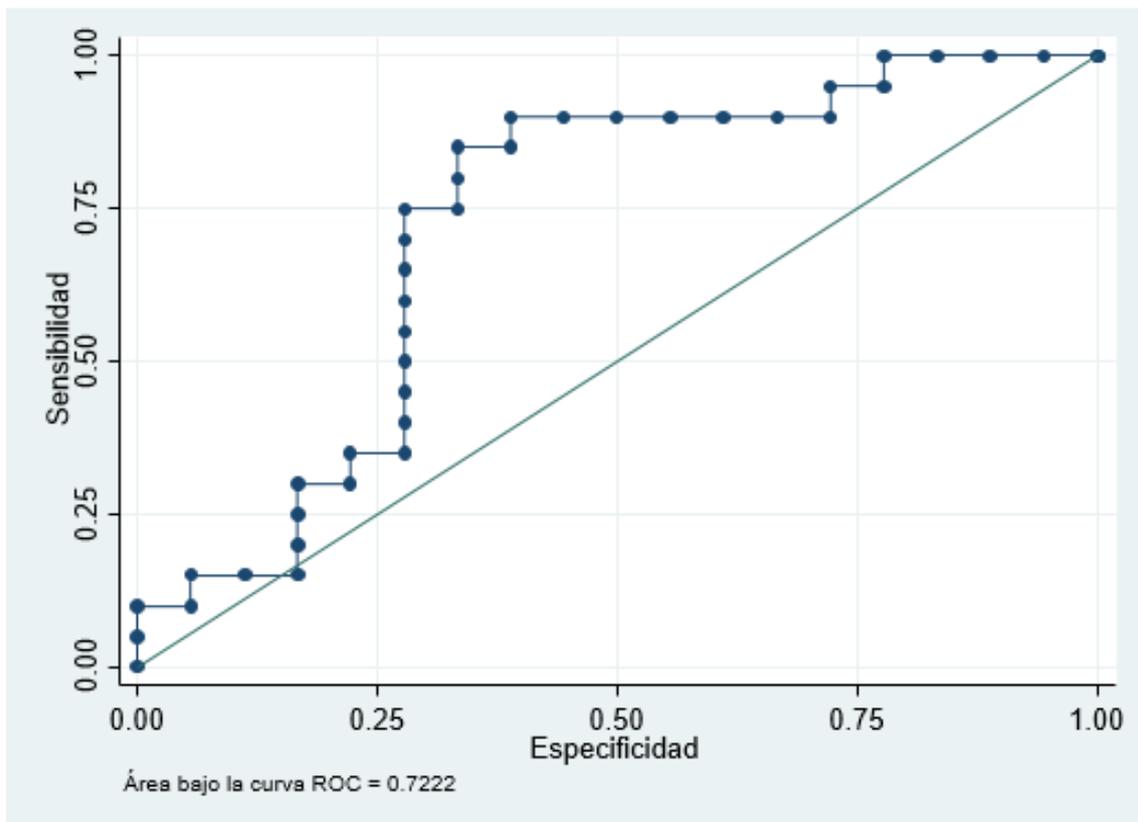


Gráfico 7: Área bajo la curva ROC

4.6. Tablas de vida. Curvas de Supervivencia

4.6.1.- Tabla de vida supervivencia libre de progresión

Se presenta a continuación la tabla de vida y curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión.

Tiempo	Total	Progresión/exitus	Censuras	Función	[95% Conf. Int.]
7.1	38	1	0	0.9737	0.8275 0.9963
7.267	37	1	0	0.9474	0.8056 0.9866
7.433	36	1	0	0.9211	0.7749 0.9738
7.733	35	1	0	0.8947	0.7434 0.9591
8.633	34	1	0	0.8684	0.7123 0.9430
8.833	33	1	0	0.8421	0.6819 0.9258
9.1	32	1	0	0.8158	0.6521 0.9076
9.467	31	1	0	0.7895	0.6229 0.8887
11.43	30	1	0	0.7632	0.5942 0.8690
11.8	29	1	0	0.7368	0.5661 0.8488
13.37	28	1	0	0.7105	0.5385 0.8280
14.47	27	1	0	0.6842	0.5115 0.8067
16.83	26	1	0	0.6579	0.4848 0.7849
18.33	25	0	1	0.6579	0.4848 0.7849
18.37	24	1	0	0.6305	0.4571 0.7620
19.07	23	1	0	0.6031	0.4299 0.7386
21.2	22	0	1	0.6031	0.4299 0.7386
24.17	21	0	1	0.6031	0.4299 0.7386
24.23	20	1	0	0.5729	0.3996 0.7130
27.43	19	0	1	0.5729	0.3996 0.7130
29.53	18	0	1	0.5729	0.3996 0.7130
30.73	17	1	0	0.5392	0.3651 0.6848
33.47	16	1	0	0.5055	0.3319 0.6557
35.9	15	0	1	0.5055	0.3319 0.6557
40.77	14	1	0	0.4694	0.2968 0.6245
41.23	13	0	1	0.4694	0.2968 0.6245
42.67	12	0	1	0.4694	0.2968 0.6245
46.33	11	1	1	0.4267	0.2544 0.5887
53.07	9	0	1	0.4267	0.2544 0.5887
56	8	0	1	0.4267	0.2544 0.5887
57.07	7	0	1	0.4267	0.2544 0.5887
57.27	6	0	1	0.4267	0.2544 0.5887
58.27	5	0	1	0.4267	0.2544 0.5887
59.47	4	0	1	0.4267	0.2544 0.5887
63	3	0	1	0.4267	0.2544 0.5887
64.17	2	0	1	0.4267	0.2544 0.5887
70.2	1	0	1	0.4267	0.2544 0.5887

4.6.2.- Curva Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión

A partir de la tabla de vida anterior, se elaboró la curva Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión que se presenta a continuación.

Los límites superior e inferior representan los intervalos de confianza 95%.

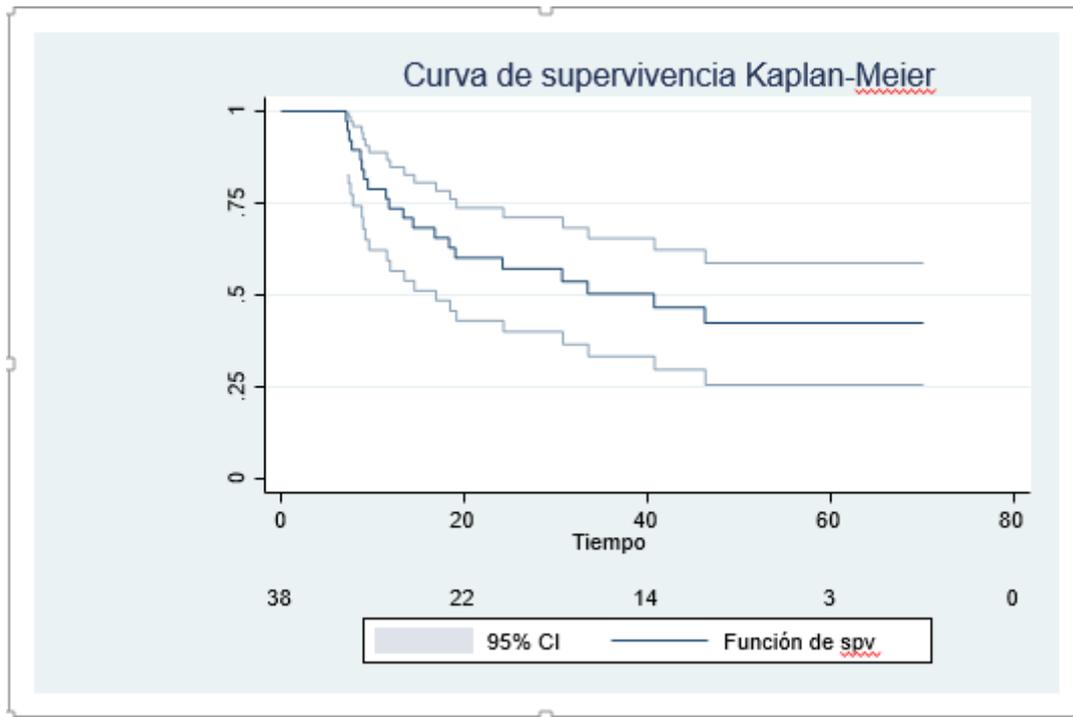


Gráfico 8: Curva Kaplan Meier. SLP

4.6.3.- Tabla de vida supervivencia global

Se presenta a continuación la tabla de vida y curva de Kaplan Meier para supervivencia global.

Tiempo	Total	Exitus	Censuras	Función	[95% Conf. Int.]
7.433	38	1	0	0.9737	0.8275 0.9963
8.633	37	1	0	0.9474	0.8056 0.9866
8.833	36	1	0	0.9211	0.7749 0.9738
9.1	35	1	0	0.8947	0.7434 0.9591
9.467	34	1	0	0.8684	0.7123 0.9430
15.33	33	1	0	0.8421	0.6819 0.9258
16.3	32	0	1	0.8421	0.6819 0.9258
16.83	31	1	0	0.8149	0.6505 0.9072
18.33	30	0	1	0.8149	0.6505 0.9072
18.77	29	0	1	0.8149	0.6505 0.9072
18.87	28	1	0	0.7858	0.6166 0.8868
19.07	27	1	0	0.7567	0.5838 0.8656
21.2	26	0	1	0.7567	0.5838 0.8656
24.17	25	0	1	0.7567	0.5838 0.8656
24.93	24	1	0	0.7252	0.5480 0.8423
25	23	1	0	0.6937	0.5135 0.8182
27.43	22	0	1	0.6937	0.5135 0.8182
29.53	21	0	1	0.6937	0.5135 0.8182
30.47	20	0	1	0.6937	0.5135 0.8182
30.73	19	1	0	0.6572	0.4722 0.7906
33.47	18	1	0	0.6207	0.4330 0.7620
35.9	17	0	1	0.6207	0.4330 0.7620
40.77	16	1	0	0.5819	0.3920 0.7311
41.23	15	0	1	0.5819	0.3920 0.7311
42.67	14	0	1	0.5819	0.3920 0.7311
46.33	13	1	1	0.5371	0.3442 0.6961
49	11	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
53.07	10	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
55.5	9	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
56	8	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
57.07	7	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
57.27	6	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
58.27	5	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
59.47	4	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
63	3	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
64.17	2	0	1	0.5371	0.3442 0.6961
70.2	1	0	1	0.5371	0.3442 0.6961

4.6.4.- Curva Kaplan Meier para supervivencia global

A partir de la tabla de vida anterior, se elaboró la curva Kaplan-Meier para supervivencia global que se presenta a continuación.

Los límites superior e inferior representan los intervalos de confianza 95%.

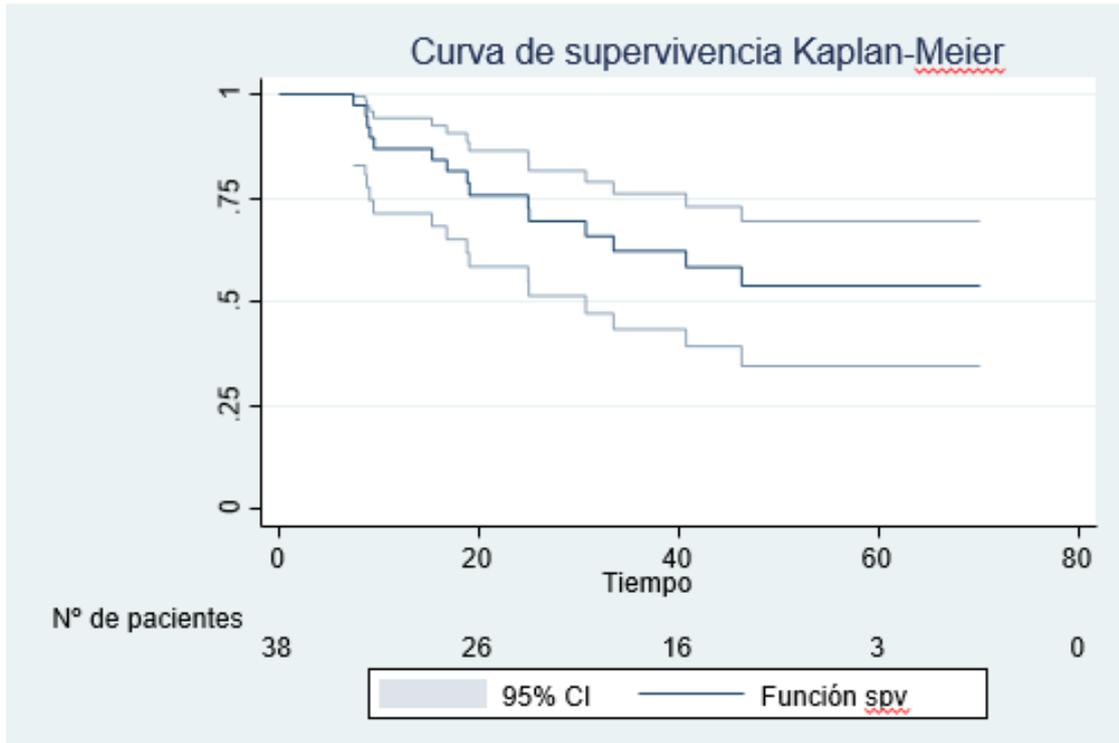


Gráfico 9: Curva Kaplan Meier. SG

4.6.5.- Curva Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión según la presencia de adenopatías.

Se procede a continuación a comparar las dos curvas de supervivencia libre de progresión en función de la presencia o no de adenopatías. Veintiuna pacientes no presentaban adenopatías en el momento del PET/TAC de inicio y 17 pacientes sí las presentaban.

El test de log Rank que compara las dos curvas Kaplan Meier tiene una $p=0.05$ lo que significa que la diferencia entre las dos curvas es estadísticamente significativa.

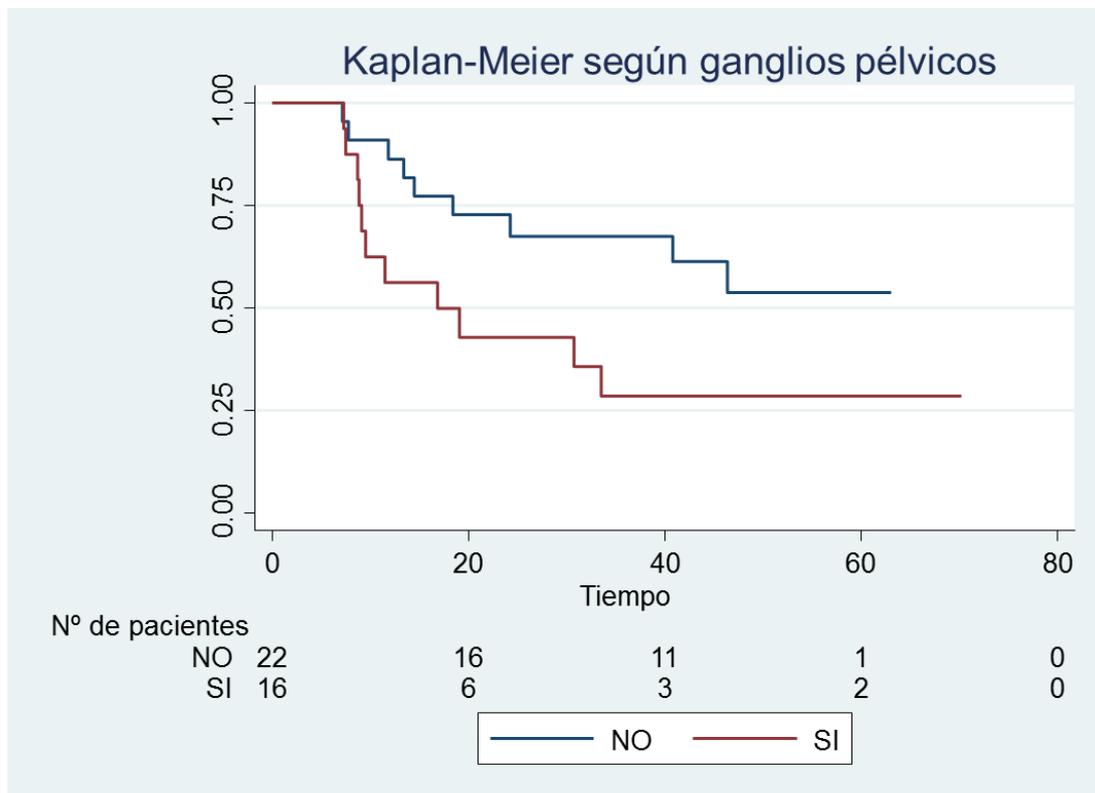


Gráfico 10: Kaplan Meier según la presencia de adenopatías. SLP

4.6.6.- Curva Kaplan Meier para supervivencia global según la presencia de adenopatías.

Se procede a continuación a comparar las dos curvas de supervivencia global en función de la presencia o no de adenopatías. Veintiuna pacientes no presentaban adenopatías en el momento del PET/TAC de inicio y 17 pacientes sí las presentaban.

El test de log Rank que compara las dos curvas Kaplan Meier tiene una $p=0.003$, lo que significa que la diferencia entre las dos curvas es estadísticamente significativa.

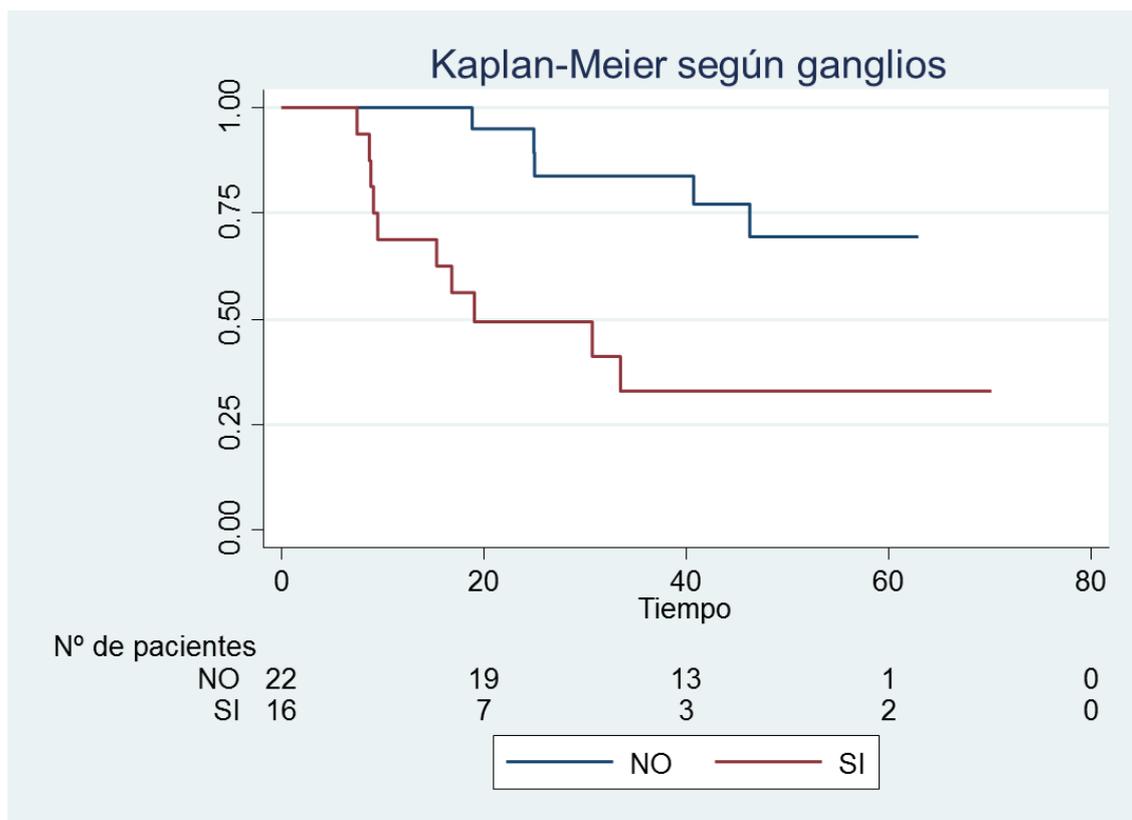


Gráfico 11: Kaplan Meier según la presencia de adenopatías. SG

4.6.7.- Curva Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión según MTV.

Se procede a continuación a comparar las dos curvas de supervivencia libre de progresión en función del volumen metabólico tumoral.

Se estableció según la curva ROC un punto de corte de 43 cm³. Quince pacientes presentaban un volumen tumoral total por debajo de 43 cm³ y 23 pacientes presentaban un volumen tumoral por encima.

El test de log Rank que comparan las curvas Kaplan Meier tiene una $p=0.001$, lo que significa que la diferencia entre las dos curvas es estadísticamente significativa.

No se analizó la curva de supervivencia global debido a que no se encontró un punto de corte con adecuada sensibilidad y especificidad (El área bajo la curva ROC era menor de 0.7)

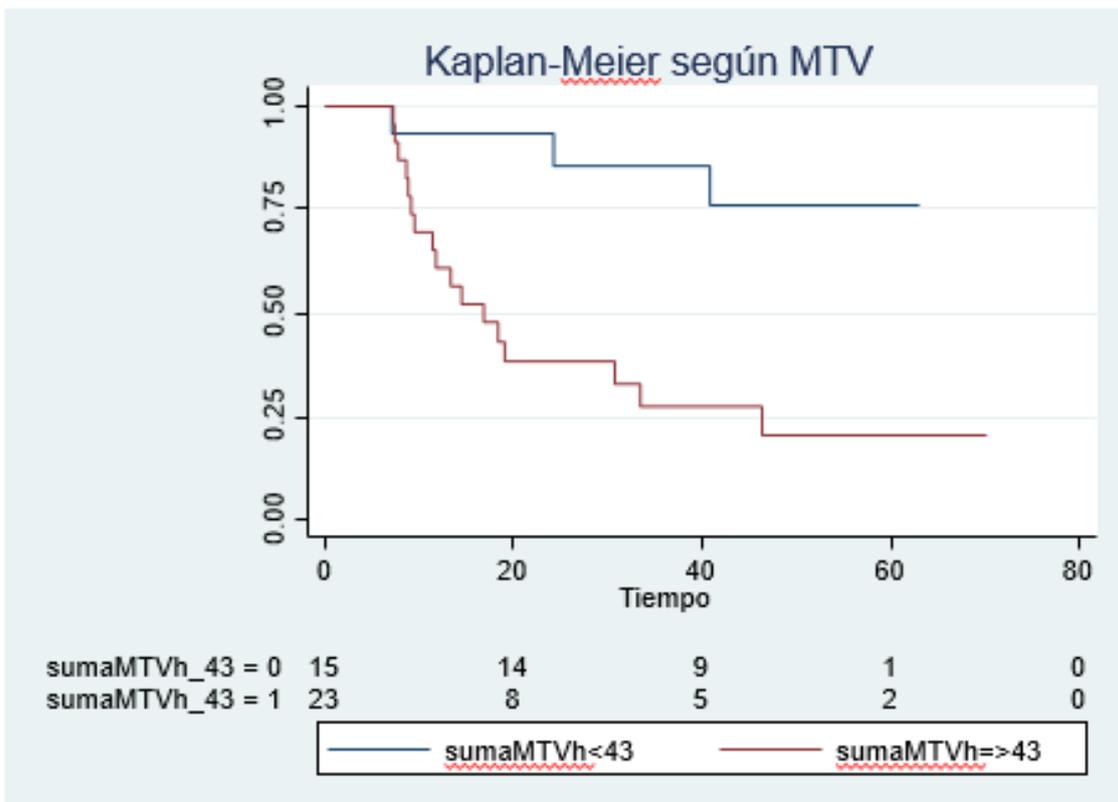


Gráfico 12: Kaplan Meier según MTV SLP

Discusión

Conocer el pronóstico de las pacientes con cáncer de cérvix ha sido desde hace años uno de los pilares fundamentales para la selección de tratamientos.

Las pacientes con cáncer de cérvix avanzado, usualmente tratadas con quimio-radioterapia, representan un subgrupo heterogéneo de pacientes con un pronóstico muy variable.

En este escenario se hace necesario incorporar nuevas herramientas que puedan ayudar a definir mejor el pronóstico de cada paciente.

La estadificación FIGO, generalmente aceptada para la selección de tratamientos, no siempre ofrece una información pronóstica adecuada en pacientes con cáncer localmente avanzado de cérvix. Dentro de los mismos estadios FIGO existen pacientes que progresan rápidamente y fallecen en pocos meses y otras que responden a la terapia y tienen mejor pronóstico.

El hecho de que en el presente trabajo el estadio FIGO no sea estadísticamente significativo como factor pronóstico puede deberse fundamentalmente a dos motivos: El primero es el limitado número de casos de nuestro estudio y el segundo, la distribución poco homogénea de la muestra. (Aproximadamente un 50% de nuestras pacientes pertenecen al mismo estadio, estadio FIGO IIB)

El tamaño tumoral es un factor pronóstico bien establecido para el cáncer avanzado de cérvix, según numerosos estudios publicados hasta la fecha.²⁴⁻²⁷

Ya en el año 1992, Burghardt et al.²⁷ destacan la importancia no sólo del diámetro mayor del tumor primario, sino del volumen tumoral, en este trabajo sobre 1028 pacientes con cáncer de cérvix y concluyen que el volumen tumoral es un factor pronóstico más importante que la histología o el estadio FIGO.

El presente estudio coincide con la literatura y el tamaño tumoral, medido por PET-TAC, es un factor pronóstico estadísticamente significativo tanto para supervivencia libre de

progresión con un HR de 1.26 y una p de 0.037 (IC95% 1.013-1.566) como para supervivencia global con un HR de 1.34 y una p de 0.028 (IC95% 1.032-1.741).

Por otra parte, el adenocarcinoma de cérvix es considerado como una variedad de peor pronóstico en numerosos estudios ²⁸.

En el presente estudio, el tipo histológico de tumor no es un factor pronóstico estadísticamente significativo. Podemos considerar que este hecho se puede deber al limitado número de casos del estudio y a la poco homogénea distribución de la muestra. (Tan solo 6 pacientes presentaban adenocarcinoma).

A pesar de no ser tomada en cuenta por la estadificación FIGO, existe fuerte evidencia de que la presencia de metástasis ganglionares supone el factor pronóstico independiente más importante en el cáncer de cérvix y puede suponer importantes modificaciones en el tratamiento. ²²

En el presente estudio, la presencia de metástasis ganglionares pélvicas supone el factor pronóstico más importante para supervivencia global. Con un Hazard Ratio igual a 4.39, p 0.007 (IC 95% 1.486 - 13.002) y se encuentra al borde de la significación estadística en supervivencia libre de progresión. HR 2.35, p 0.059 (IC 95% 0.967 - 5.712). Probablemente, no llega a alcanzar la significación estadística por falta de potencia.

Debido al pequeño tamaño muestral, el volumen de pacientes con metástasis positivas en ganglios paraaórticos (5 pacientes) no resultó estadísticamente significativo como factor pronóstico.

Clásicamente considerado por múltiples trabajos como un importante factor pronóstico en el cáncer de cérvix ^{68,69,70,71}, el SUVmax ha sido puesto en tela de juicio por múltiples publicaciones en los últimos años ^{72,73,74,78,79,81,82,83}, especialmente al ser comparado con los parámetros volumétricos; al fin y al cabo SUVmax no refleja la actividad metabólica del tumor completo sino de un punto aislado.

En nuestro trabajo, el SUVmax del tumor primario no resulta estadísticamente significativo como factor pronóstico ni para supervivencia libre de progresión ni para supervivencia global, hecho que concuerda con múltiples publicaciones de los últimos años.

En cambio, SUVmax en los ganglios pélvicos sí resulta estadísticamente significativo tanto para supervivencia libre de enfermedad como para supervivencia global, lo que va en consonancia con que la presencia de adenopatías es el factor pronóstico más importante en el cáncer de cérvix y coincide con múltiples trabajos recientes ^{71,75,76,79 y 84}.

Los trabajos más destacados a este respecto son el de Chung et al. ⁷⁵, un estudio sobre 130 pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales y sugiere una fuerte asociación entre el SUVmax en los ganglios pélvicos en el PET preoperatorio y la supervivencia libre de recurrencia, corroborado por Nakamura et al. ⁷⁶ en el año 2014, en su estudio con un total de 80 pacientes con ganglios pélvicos positivos en los que se relaciona peor pronóstico a mayor captación de dichos ganglios. En marzo de 2016, Liu et al. ⁸⁴, publican el primer trabajo prospectivo aleatorizado sobre parámetros volumétricos en el carcinoma localmente avanzado de cérvix, sobre un total de 55 pacientes y con una mediana de seguimiento muy superior a estudios previos (54 meses) Concluyen que tanto MTV como TLG y el SUVmax de los ganglios paraaórticos son buenos predictores de supervivencia.

El Volumen metabólico tumoral del tumor primario, resulta, independientemente del criterio de cálculo utilizado, un factor pronóstico clínicamente relevante y estadísticamente significativo tanto para supervivencia libre de progresión como para supervivencia global, de acuerdo con la literatura publicada hasta la fecha ^{72,77,80-85}.

El volumen metabólico suma o total lo vemos descrito por primera vez en la literatura en Marzo de 2016 en el trabajo de Hong et al. ⁸³, en el que tienen en cuenta el volumen del tumor primario más el volumen de las adenopatías.

En el presente trabajo, el volumen tumoral suma presenta una potencia estadística superior según el criterio de información de Akaike para predecir el evento muerte o progresión comparado con el volumen de la lesión primaria. Se trata, hasta donde sabemos, del primer trabajo en tener en cuenta también el volumen de las metástasis tumorales.

El volumen metabólico tumoral de los ganglios pélvicos, al igual que el SUVmax, resulta un factor pronóstico estadísticamente significativo y clínicamente relevante de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global para cualquiera de los tres criterios de cálculo. No se ha encontrado hasta la fecha, ningún trabajo que calcule la relación del volumen de las adenopatías pélvicas con la supervivencia con diferentes criterios de cálculo.

TLG medido en el tumor primario resulta un factor pronóstico estadísticamente significativo para supervivencia global utilizando cualquiera de los tres criterios de cálculo. No así para supervivencia libre de progresión; en cambio tanto TLG en ganglios pélvicos como en los ganglios paraaórticos, como el TLG suma resulta, según nuestro estudio, un factor pronóstico en cualquiera de los tres criterios de cálculo tanto para supervivencia libre de progresión como para supervivencia global. Lo que va en consonancia con múltiples artículos publicados hasta la fecha^{72,77,80-85}. La primera referencia al TLG en el cáncer avanzado de cérvix en la literatura data de 2012, Yoo et al.⁷² concluyen, sobre una muestra de 73 pacientes (en todos los estadios) que los parámetros volumétricos como el TLG o el estado de los ganglios en el PET son factores pronósticos independientes para supervivencia libre de progresión. Posteriores estudios como el de Miccò et al.⁷⁸ en el año 2014 concluyen en un trabajo retrospectivo sobre 49 pacientes que los parámetros volumétricos como MTV y TLG son buenos predictores de supervivencia libre de progresión y supervivencia global mientras que el SUVmax no lo es.

Las publicaciones del último año, coinciden en que los parámetros volumétricos en el PET-TAC son buenos predictores tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de progresión.

Sun et al.⁸⁰ en su trabajo sobre 91 pacientes con estadios avanzados concluyen que los parámetros volumétricos parecen mejores marcadores que el SUVmax y que deberían ser incorporados a los informes PET-TAC.

Tanto Herrera et al.⁸¹ como Krhili et al.⁸² y Hong et al.⁸³ coinciden en señalar en sus estudios que los parámetros volumétricos como MTV y TLG son superiores al SUVmax. En marzo de 2016, Liu et al.⁸⁴ concluyen que tanto MTV como TLG en el tumor primario son buenos predictores de supervivencia.

Encontramos en la literatura publicada hasta la fecha, para todo tipo de tumores, una falta de criterio uniforme para calcular los parámetros volumétricos. Los criterios más utilizados y que se repiten en la mayoría de los trabajos son el 2.5 y el criterio 40%. Decidimos además para este trabajo utilizar un criterio que no dependiera del tumor sino del propio paciente, el criterio que hemos denominado hepático, y que hasta donde sabemos nunca ha sido utilizado para calcular volúmenes metabólicos en el cáncer de cérvix. Este umbral, clásicamente utilizado para medir respuesta al tratamiento en el PET⁹⁴, se calcula de forma fácil y automática.

Esta falta de un criterio uniforme ya ha sido puesta de manifiesto en la literatura. En Septiembre de 2016, Leseur et al.⁸⁵ publican el primer estudio en el que se tienen en cuenta diferentes segmentaciones de umbral SUV para el cálculo de MTV en 53 pacientes con carcinoma de cérvix localmente avanzado. El MTV calculado con un umbral del 55% del SUVmax y el TLG calculado a partir del 32% de SUVmax pueden ser utilizados como factores pronósticos del cáncer de cérvix localmente avanzado.

Utilizamos, como se ha explicado anteriormente, el criterio de información de Akaike (AIC) para ver qué factores predicen el suceso (muerte o recaída) con mayor precisión. El mejor modelo será el que presente un AIC más bajo, considerando que todos estos factores resultaron estadísticamente significativos, tanto para predecir supervivencia libre de progresión como para predecir supervivencia global.

Comparando los MTV tumorales y los MTV suma, los segundos presentan un AIC menor, lo que viene a demostrar que la suma del volumen tumoral corporal presenta más potencia como factor pronóstico que solo el volumen del tumor primario.

Comparando los 3 criterios de cálculo de volúmenes, encontramos que el cálculo mediante el criterio hepático presenta un AIC menor que los otros dos, y por tanto mejor calidad relativa tanto para predecir supervivencia libre de progresión como para predecir supervivencia global.

Por lo tanto consideramos que, de los parámetros analizados en nuestro trabajo, el que predice el suceso (muerte o progresión) con mayor calidad es el MTV suma calculado mediante el criterio hepático.

Con el parámetro que se corresponde con un menor valor de AIC (MTV suma hepático) se obtiene el área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad discriminante de ese parámetro a la hora de predecir el evento muerte o progresión.

En el caso de supervivencia global, el área bajo la curva obtenida fue inferior a 0.7 y se decidió no buscar un punto de corte, porque se trataba de una mala discriminación.

En el caso de supervivencia libre de progresión el área bajo la curva resultó de 0.7222, por lo tanto se considera que tiene una buena capacidad discriminante y se obtuvo el punto de corte, en este caso 42.88 cm^3 , definido como aquel que maximiza la suma de sensibilidad y especificidad, en este caso 85% y 67% respectivamente.

Consideramos que las principales limitaciones del presente trabajo son el tamaño muestral (38) aunque superior o similar a algunos prestigiosos trabajos publicados recientemente ^{78,81,82} con unos tamaños de 48, 39 y 34 pacientes respectivamente.

Este limitado tamaño muestral resta potencia estadística a alguno de los resultados y no hace posible la realización de un análisis multivariante. Serían por tanto muy necesarios en el futuro, trabajos multicéntricos con mayor número de pacientes y un diseño prospectivo para afianzar las conclusiones del presente estudio.

Otra limitación importante, como se ha señalado previamente es la distribución poco homogénea de las pacientes que dificulta el análisis por ejemplo del tipo histológico de tumor como factor pronóstico.

Como fortalezas, la originalidad del criterio hepático, no publicado hasta la fecha, y nuestra mediana de seguimiento, de 49 meses, solamente superada por los trabajos de Liu et al.⁸⁴ con 54 meses y Lesseur et al.⁸⁵ con 50 meses de seguimiento y muy lejos de las medianas de seguimientos de importantes trabajos como los de Pan et al.⁷¹ con 19 meses o el trabajo de Miccò et al.⁷⁸ con 17 meses de mediana de seguimiento. Hasta donde sabemos, es también el primer trabajo en el que el volumen metastásico se incluye en el volumen tumoral suma o total.

Conclusiones

1. El volumen metabólico tumoral calculado en el tumor primario es un factor pronóstico estadísticamente significativo para supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix avanzado.
2. El volumen metabólico tumoral suma o total de cada paciente es un factor pronóstico estadísticamente significativo para supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix avanzado y presenta una potencia estadística superior para predecir el suceso que el volumen en el tumor primario.
3. TLG calculado en el tumor primario predice supervivencia global de forma estadísticamente significativa.
4. TLG suma o total de cada paciente predice tanto supervivencia global como supervivencia libre de progresión y presenta una potencia estadística superior a TLG en el tumor primario.
5. En la muestra seleccionada, sea cual sea el algoritmo de segmentación utilizado, un mayor MTV o TLG en cáncer de cérvix está asociado con un mayor riesgo de progresión o muerte, presentando el algoritmo de cálculo hepático una potencia estadística superior a los otros dos.
6. El punto de corte que discrimina con una buena sensibilidad y especificidad la supervivencia libre de progresión para MTVs hepático es 43 cm^3 . No se encontró un buen punto de corte para supervivencia global.
7. La presencia de adenopatías pélvicas y el tamaño tumoral, ambos determinados mediante PET-TAC, son buenos factores pronósticos en la muestra seleccionada.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. IARC CancerBase No. 11. Last accessed July 5, 2016.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); Octubre de 2014.
3. Oncoguía Cáncer de Cuello uterino 2013. SEGO. Guía de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 100 (Pt B), 255-313, 2012. Last accessed July 5, 2016.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370 (9590): 890-907, 2007.
6. Trottier H, Franco EL: The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine 24 (Suppl 1): S1-15, 2006.
7. Ault KA: Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. Infect Dis Obstet Gynecol 2006 (Suppl): 40470, 2006.
8. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al.: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 359 (9312): 1085-92, 2002.

9. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al.: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 370 (9599): 1609-21, 2007.
10. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al.: Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359 (9312): 1093-101, 2002.
11. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al.: Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. *Cancer Causes Control* 14 (9): 805-14, 2003.
12. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 119 (5): 1108-24, 2006.
13. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, et al.: Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62 (4): 405-13, 2013.
14. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al.: Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370 (9581): 59-67, 2007.
15. PDQ database. Cervical cancer. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2006. Disponible en: www.cancer.gov

16. Fields, E; Weiss, E; A practical review of magnetic resonance imaging for the evaluation and management of cervical cancer. *Radiat Oncol.* 2016; 11: 15
17. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computered tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol.* 1995;86(1): 43-50.
18. Paredes P, del Pino M, Vidal L. Presente y futuro de la tomografía por emisión de positrones y tomografía por emisión de positrones computarizada en el manejo del cáncer ginecológico. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* Enero 2015.
19. Seok-Ki Kima, Hyuck Jae Choia, et al. Additional value of MR/PET fusion compared with PET/CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients. *European journal of cancer* 45 (2009) 2103-2109
20. Pecorelli S et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:107– 108
21. American Joint Committee on Cancer. 7th edition – Cervix Uteri Cancer Staging. Available at: http://www.cancerstaging.org/staging/posters/cervix24x_30.pdf. Accessed: enero 17, 2012
22. Yeh LS, Hung YC, Shen YY, et al. Detecting para-aortic lymph node metastasis by positron emission tomography of 18F fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncol Rep.* 2002;9:1289Y1292.
23. Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, Disaia PJ, Hatch KD, Homesley KD. Early invasive carcinoma of the cervix (3-5mm invasion): Risk factors and prognosis. A Gynecologic Group Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 65-62

24. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1991 Jun 1;67(11):2776-85.
25. 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; 33:843-9
26. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumour size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:9-16.
27. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer*. 1992 Aug 1;70(3):648-55
28. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Hershman DL, Wright JD. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):287-91. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer.
29. Cem Onal, Ozan C.Guler, Mehmet Reyhan, Ali Fuat Yapar. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive Chemoradiotherapy.
30. Peter G. Rose, James Java, Charles W. Whitney, Frederick B. Stehman, Rachelle Lanciano, Gillian M. Thomas, and Paul A. DiSilvestro Nomograms Predicting Progression-Free Survival, Overall Survival, and Pelvic Recurrence in Locally Advanced Cervical Cancer Developed From an Analysis of Identifiable Prognostic Factors in Patients From NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group

- Randomized Trials of Chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2015 Jul 1; 33(19): 2136–2142.
31. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (1): 169-76.
 32. Perez-Medina T, Pereira A, Mucientes J, García-Espantaleón M, Jiménez JS, Calles L, Rodríguez B, Iglesias E. Prospective evaluation of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the discrimination of paraaortic nodal spread in patients with locally advanced cervical carcinoma.. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Jan;23(1):170-5.
 33. Carreras JL. La tomografía por emisión de positrones en oncología. Madrid: Instituto de España. Real Academia Nacional de Medicina; 1995. p. 1-127.
 34. Phelps ME. History of PET. In: In: Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP, editors. *Practical FDG Imaging: A Teaching File.* First ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.1–17-
 35. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The 14C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem.* 1977; 28:897–916.
 36. Reivich M, Kuhl DE, Wolf A, et al. The 18F-fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Cir Res.* 1979; 44:127–137.

37. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin CJ, Sokoloff L, Huhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with 18F-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol.* 1979; 6:371– 388.
38. Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, Kuhl DE. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol.* 1980; 238: E69–E82.
39. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med.* 1980; 21:670–675.
40. Fischman AJ, Alpert NM. FDG-PET in oncology: There's more to it than looking at pictures (Editorial). *J Nucl Med.* 1993; 34:6–11.
41. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1955; 15:105–108.
42. Beyer T, Czernin J, Freudenberg L. Variations in clinical PET/CT operations: results of an international survey of active PET/CT users. *J Nucl Med* (2011) 52:303
43. Carlier T, Bailly C. State-Of-The-Art and Recent Advances in Quantification for Therapeutic Follow-Up in Oncology Using PET. *Frontiers in Medicine.* 2015;2:18.
44. Haberkorn U, Strauss LG, Knopp MV, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med.* 1991; 32:1485–1490.

45. Kenneth RZ, Richard LW. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993; 189:847–850
46. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med*. 1994; 35:164–167.
47. Larson S, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac H, Finn R, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging (1999)* 2:159–71
48. Van de Wiele C, Kruse V, Smeets P, Sathekge M, Maes A.. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013)* 40:290–301
49. Pak K, Cheon G, Nam H, Kim S, Kang K, Chung J, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med (2014)* 55:884–90
50. Ryu I, Kim J, Roh J, Lee J, Cho K, Choi S, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured by 18F-FDG PET/CT in salivary gland carcinomas. *J Nucl Med (2013)* 54:1032–8
51. Lee J, Kang C, Choi H, Lee W, Song S, Lee J, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on preoperative 18F-FDG PET/CT in patients with pancreatic cancer. *J Nucl Med (2014)* 55:898–904

52. Lee J, Cho A, Lee J, Yun M, Lee J, Kim Y, et al. The role of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on (18)F-FDG PET/CT in the prognosis of epithelial ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41:1898–906
53. Meignan M. Baseline metabolic tumour volume in Hodgkin lymphoma: the prognostic value of accessory cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41:1732–4
54. Basu S, Zaidi H, Salavati A, Hess S, Carlsen P, Alavi A. FDG PET/CT methodology for evaluation of treatment response in lymphoma: from “graded visual analysis” and “semiquantitative SUVmax” to global disease burden assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41:2158–60
55. Berkowitz A, Basu S, Srinivas S, Sankaran S, Schuster S, Alavi A.. Determination of whole-body metabolic burden as a quantitative measure of disease activity in lymphoma: a novel approach with fluorodeoxyglucose-PET. *Nucl Med Commun* (2008) 29:521–6
56. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, De Luca S, Fabbricini R, Catalano L, et al. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* (2012) 53:1829–35
57. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas R, Biggi A, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41:2017–22
58. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O.. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41(9):1735–43

59. Kim T, Paeng J, Chun I, Keam B, Jeon Y, Lee S, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the international prognostic index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer* (2013) 119:1195–202
60. Okamoto Y, Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Yoshikawa H, Itai Y. MR imaging of the uterine cervix: imaging-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003;23:425–45.
61. Ma DJ, Zhu J-M, Grigsby PW. Tumor volume discrepancies between FDG-PET and MRI for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2011;98:139–42.
62. Altgassen C, Hertel H, Brandstaedt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:2943–51.
63. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Sugimura K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol*. 2009;19:1529–36
64. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:1652–8
65. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/ computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci*. 2010;101:1471–9.

66. Goyal BK, Singh H, Kapur K, Duggal BS, Jacob MJ. Value of PET-CT in avoiding multimodality therapy in operable cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:1041—5
67. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol*. 2010;28:2108—13
68. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007;110:1738—44
69. Lee Y-Y, Choi CH, Kim CJ, et al. The prognostic significance of the SUVmax (maximum standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose) of the cervical tumor in PET imaging for early cervical cancer: preliminary results. *Gynecol Oncol*. 2009;115: 65—8
70. Chung HH, Nam BH, Kim JW, et al. Preoperative [18F]FDG PET/ CT maximum standardized uptake value predicts recurrence of uterine cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37 (8):1467—1473.
71. Pan L, Cheng J, Zhou M, et al. The SUVmax (maximum standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose) and serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-ag) function as prognostic biomarkers in patients with primary cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138 (2):239—246.
72. Yoo J, Choi JY, Moon SH, et al. Prognostic significance of volume-based metabolic parameters in uterine cervical cancer determined using 18Ffluorodeoxyglucos positron emission tomography. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1226—33.

73. Akkas BE, Demirel BB, Dizman A, Vural GU. Do clinical characteristics and metabolic markers detected on positron emission tomography/computerized tomography associate with persistent disease in patients with in-operable cervical cancer? *Ann Nucl Med* 2013;27:756–63
74. Crivellaro C, Signorelli M, Guerra L, et al. 18F-FDG PET/CT can predict nodal metastases but not recurrence in early stage uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;127 (1):131–135
75. Chung HH, Cheon GJ, Kang KW, Kim JW, Park N-H, Song YS. Preoperative PET/CT FDG standardized uptake value of pelvic lymph nodes as a significant prognostic factor in patients with uterine cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;10—2. 10.1007/s00259-013-2626-1.
76. Nakamura K, Joja I, Nagasaka T, Haruma T, Hiramatsu Y. Maximum standardized lymph node uptake value could be an important predictor of recurrence and survival in patients with cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;173:77—82. 10.1016/j.ejogrb.2013.10.030.
77. Chung HH, Kim JW, Han KH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120:270–4.
78. Miccò M, Vargas H, Burger I, Kollmeier M, Goldman D, Park K, Abu-Rustum N, Hricak . Combined pre-treatment MRI and 18F-FDG PET/CT parameters as prognostic biomarkers in patients with cervical cancer. *Eur J Radiol*. 2014 Jul;83(7):1169-76.
79. Chong GO, Jeong SY, Park SH, Lee YH, Lee SW, Hong DG, Kim JC, Lee YS, Cho YL. Comparison of the Prognostic Value of F-18 Pet Metabolic Parameters of Primary Tumors and Regional Lymph Nodes in Patients with Locally Advanced Cervical

- Cancer Who Are Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. PLoS One. 2015 Sep 14;10(9)
80. Sun Y, Lu P, Yu L. The Volume-metabolic Combined Parameters from (18)F-FDG PET/CT May Help Predict the Outcomes of Cervical Carcinoma. Acad Radiol. 2016 May;23(5):605-10.
81. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M [(18)F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. Radiat Oncol. 2016 Mar 16;11:43.
82. Krhili S, Muratet JP, Roche S, Pointreau Y, Yossi S, Septans AL, Denis F. Use of Metabolic Parameters as Prognostic Factors During Concomitant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. Am J Clin Oncol. 2016 Mar 29.
83. Hong JH, Min KJ, Lee JK, So KA, Jung US, Kim S, Eo JS. Prognostic Value of the Sum of Metabolic Tumor Volume of Primary Tumor and Lymph Nodes Using 18F-FDG PET/CT in Patients With Cervical Cancer. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e2992.
84. Liu FY, Lai CH, Yang LY, Wang CC, Lin G, Chang CJ, Chang WY, Huang SH, Huang YE, Peng NJ, Hong JH, Chao A, Chou HH, Chang YC, Yen TC. Utility of (18)F-FDG PET/CT in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix receiving concurrent chemoradiotherapy: a parallel study of a prospective randomized trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Sep;43(10):1812-23.
85. Leseur J, Roman-Jimenez G, Devillers A, Ospina-Arango JD, Guillaume D, Castelli J, Terve P, Lavoue V, Garin E, Lejeune F, Acosta O, De Crevoisier R. Pre- and per-treatment 18F-FDG PET/CT parameters to predict recurrence and survival in cervical cancer. Radiother Oncol. 2016 Sep;120(3):512-518.

86. Meads C, Davenport C, Małysiak S, Kowalska M, Zapalska A, Guest P, et al. Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer: systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation. *BJOG*. 2014;121:398—407
87. Auguste P, Barton P, Meads C, Davenport C, Małysiak S, Kowalska M, et al. Evaluating PET-CT in routine surveillance and follow-up after treatment for cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2014;121:464—76.
88. Bjurberg M, Brun E. Clinical impact of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-Dglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) on treatment choice in recurrent cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:1642—6. 10.1097/IGC.0b013e3182a75053.
89. Pallardy A, Bodet-Milin C, Oudoux A, Campion L, Borbouloux L, Sagan C, et al. Clinical and survival impact of FDG PET in patients with suspicion of recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1270—8.
90. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA*. 2007;298:2289—95. 10.1001/jama.298.19.2289.
91. Oh D, Lee JE, Huh SJ, Park W, Nam H, Choi JY, et al. Prognostic significance of tumor response as assessed by sequential 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography during concurrent chemoradiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:549—54
92. Zhao Q, Feng Y, Mao X, Qie M. Prognostic value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or PET/computed

- tomography in cervical cancer: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:1184—90. 10.1097/IGC.0b013e3 e012 1829.
93. Dhull VS, Sharma P, Sharma DN, Maharjan S, Suman Kc S, Patel C, et al. Prospective evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for response evaluation in recurrent carcinoma cervix: Does metabolic response predicts survival? *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:312—20.
94. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA.. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
95. T G Clark, M J Bradburn, S B Love, D G Altman. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003 Jul 21; 89(2): 232–238.
96. Akaike, H. (1974), "A New Look at the Statistical Model Identification," *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. AC-19, pp. 716-723.
97. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.
98. StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP.