



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CÉRVIX TRATADAS CON RADIOTERAPIA
EXTERNA EN EL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL MÉXICO EN
EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 1 DE ENERO DE 2021 Y EL 31 DE
DICIEMBRE DE 2021

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Oncología Radioterápica, para optar por el grado y título de
Especialista en Oncología Radioterápica

PAOLA MARÍA OROZCO SANDÍ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

Dedicatoria

Jamás habría completado mis años de estudio sin la ayuda y la guía de Dios, que siempre me ayudó a salir adelante de todos los obstáculos y que ha sido mi luz y guía en los caminos más difíciles; es por eso por lo que le dedico no solo este proyecto, sino también todos mis logros.

En segundo lugar, a mis papás, Óscar y Elena, cuyo apoyo incondicional a lo largo de mi vida y sin cuyo esfuerzo y amor jamás habría completado mis sueños.

A mis mascotas, Maya, Nina y Nala, cuyo amor ha sido indispensable para alcanzar cada una de mis metas, desde el inicio han sido mis compañeras de estudio y mis motivadoras.

Agradecimientos

Son muchas las personas a las que deseo agradecer por este logro profesional:

En primer lugar, a Dios, por ser mi guía en todo momento.

A mis tutoras, Dra. Kattia Montero y Dra. Rey, sin cuya guía, enseñanza y paciencia jamás habría sido posible culminar este proyecto ni mi residencia; gracias por el apoyo y dedicación.

Al Dr. Allan Cerna, quien ha sido un gran maestro y un amigo que incluso en los peores momentos logra sacarme una sonrisa.

A la Dra. María Matilde Bonilla, gracias por creer en mí y por apoyarme en estos años. Además de ser una excelente médica ha sido una maravillosa jefa de posgrado.

A mis compañeras de residencia, Angélica, Dahiana y Wendy, gracias por la ayuda y el apoyo a través de estos difíciles años de residencia; no lo hubiera logrado sin su ayuda.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Radioterápica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Oncología Radioterápica”.

Dra. Fabiola Rey Soto

Profesora Guía

Dra. Kattia Montero Fernández

Lectora

Dra. María Matilde Bonilla Jara

Directora y coordinadora del programa de posgrado en Oncología Radioterápica

Paola María Orozco Sandí

Sustentante

Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 17 de junio de 2024

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *Características epidemiológicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix tratadas con radioterapia externa en el Servicio de Radioterapia del Hospital México en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de diciembre de 2021*, sustentado por Paola María Orozco Sandí.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa de la persona autora.

Esperamos que la participación de Filólogos Bórea Costa Rica satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné ACFIL n.º 0247

X

Daniel González Monge
Filólogo - Carné ACFIL n.º 0245

Tabla de contenidos

Capítulo I. Introducción	1
1.1. Justificación	3
1.2. Antecedentes internacionales.....	3
1.3. Antecedentes nacionales	4
1.4. Pregunta científica.....	5
1.5. Delimitación temporal.....	5
1.6. Delimitación demográfica	6
1.7. Delimitación geográfica	6
1.8. Definición del problema	6
1.9. Objetivos	6
1.9.1. Objetivo general.....	6
1.9.2. Objetivos específicos	6
1.10. Limitaciones de la investigación.....	7
1.11. Viabilidad de la investigación	7
Capítulo II. Marco metodológico	8
2.1. Tipo de estudio.....	8
2.2. Unidad de análisis	8
2.3. Criterios de inclusión	8
2.4. Criterios de exclusión.....	9
2.5. Variables	9
2.5.1. Variables independientes	9
2.5.2. Variables dependientes.....	10
2.5.3. Variables confusoras.....	10
2.6. Operacionalización de las variables	10
2.7. Técnica de recolección de datos.....	12
2.8. Instrumento de recolección de datos.....	13
2.9. Procesamiento y análisis de los datos	13
2.10. Análisis de datos.....	13
2.11. Fuentes de información primarias	14
2.12. Fuentes de información secundaria	14

2.13. Cronograma.....	14
Capítulo III. Marco teórico.....	16
3.1. Definición de cáncer.....	16
3.2. Cáncer de cérvix.....	17
3.3. Estadísticas nacionales.....	17
3.4. Anatomía del cérvix uterino.....	20
3.4.1. Drenaje linfático.....	21
3.5. Epidemiología.....	23
3.6. Etiología.....	23
3.7. Prevención.....	24
3.8. Historia natural del cáncer de cérvix y patrones de diseminación tumoral.....	26
3.9. Presentación clínica.....	28
3.10. Diagnóstico.....	29
3.10.1. Estudios de imágenes.....	30
3.10.2. Estudios endoscópicos.....	32
3.11. Estadiaje.....	33
3.12. Clasificación patológica.....	34
3.13. Factores pronósticos.....	36
3.14. Tratamiento.....	38
3.14.1. Cirugía.....	38
3.14.2. Tratamiento con radioterapia en estadios tempranos FIGO IA, IB1, IB2 y IIA1.....	40
3.14.3. Tratamiento con radioterapia en estadios FIGO IB3 y IIA2.....	41
3.14.4. Tratamiento con quimiorradioterapia en estadios avanzados FIGO IIB-IVA.....	42
3.14.5. Braquiterapia.....	45
3.14.6. Tratamiento con radioterapia en estadios FIGO IVB.....	47
3.14.7. Tratamiento con radioterapia adyuvante.....	48
3.15. Enfermedad recurrente.....	50
3.16. Avances en las modalidades de tratamiento radiante en cáncer de cérvix.....	51

3.16.1. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	52
3.16.2. Radioterapia externa adaptativa	53
3.16.3. Avances en las técnicas de BQT	53
3.16.4. SBRT	54
Capítulo IV. Análisis de resultados.....	56
4.1. Características de la muestra	56
4.2. Características que se relacionan con el tratamiento.....	60
4.3. Discusión.....	64
Capítulo V. Conclusiones y recomendaciones.....	68
5.1. Conclusiones.....	68
5.2. Recomendaciones.....	69
Referencias bibliográficas.....	71
Anexos	78
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	78

Resumen

El cáncer de cérvix constituye una de las neoplasias más prevalentes en mujeres, ocupando el cuarto lugar en el ámbito mundial. Si bien la incidencia de esta ha disminuido, principalmente gracias a la implementación de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), aún es de gran relevancia en los países de bajos recursos, como Costa Rica, tanto por el restringido acceso de la población a dicha vacuna como las dificultades para la atención oportuna de las pacientes y la falta de conocimiento por parte de la población de riesgo sobre la necesidad de controles de prevención secundaria (1, 2).

Desafortunadamente, un aproximado del 25 % de las pacientes se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad, en las cuales el principal tratamiento es la quimiorradioterapia, siendo la radioterapia el tratamiento de mayor peso en la curación de estas pacientes (3). Por lo tanto, resulta de suma importancia evaluar su calidad.

El objetivo de este estudio es obtener un análisis epidemiológico de la población costarricense con diagnóstico de cáncer de cérvix en el año 2021. Además, de una descripción del tratamiento brindado a estas pacientes, los tiempos para el inicio del tratamiento y las técnicas que se utilizan para brindarlos. Esto con el objetivo de analizar las posibles deficiencias que existen en el sistema actual y proponer cambios que permitan mejorar el manejo de estas pacientes, siempre en busca de una mejoría en la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad de estas.

Además, se pretende que con este estudio se inicie una base de datos que en el futuro permita la realización de otras investigaciones, siempre en busca de mejoras en el tratamiento otorgado a la población femenina costarricense con cáncer de cérvix. Particularmente, en el Servicio de Radioterapia del Hospital México no existen estudios epidemiológicos que permitan identificar las características de las pacientes tratadas, al igual que la duración total del tratamiento, dosis total de radioterapia y técnicas que se utilizan. Debido al gran impacto que esta información confiere y las mejoras que pueden surgir de dicho análisis, se considera que realizar este estudio observacional es fundamental para orientar este trabajo en el futuro.

Abstract

Cervical cancer is one of the most prevalent neoplasms in women, ranking fourth worldwide. Although it is true that the incidence of this has been decreasing, mainly thanks to the implementation of the vaccine against the Human Papillomavirus (HPV), it is still of great relevance in low-resource countries, like ours, both for the population's restricted access to the vaccine, and also because the difficulties in providing timely patient care and the lack of knowledge on the part of the at-risk population about the need for secondary prevention controls (1, 2).

Unfortunately, approximately 25% of patients are diagnosed in advanced stages of the disease, in which the main treatment is chemoradiotherapy, with radiotherapy being the most important treatment in the cure of these patients (3), which is why it is extremely important to evaluate its quality.

The objective of this research is to obtain an epidemiological analysis of the Costa Rican population diagnosed with cervical cancer in 2021, in addition to a description of the treatment provided to these patients, the times for starting treatment and the techniques used to provide them; This with the objective of analyzing the possible deficiencies that exist in the current system, and proposing future changes that allow improving the management of these patients, always seeking an improvement in their overall survival and disease-free time.

Furthermore, we intend that with this study we can start a database that will allow the carrying out of other research in the future, always in search of improvements in the treatment given to the Costa Rican female population with cervical cancer.

Particularly, in the Radiotherapy Service of Hospital México there are no epidemiological studies that allow identifying the characteristics of the patients treated, as well as the total duration of treatment, total dose of radiotherapy, and techniques used. Given the great impact that this information confers and the improvements that could arise from such analysis, we consider that carrying out this observational study is essential to guide our future work.

Índice de tablas

Tabla 1 Descripción de variables y objetivos específicos que se evaluaron en el estudio de caracterización epidemiológica de las pacientes con cáncer de cérvix tratadas con radioterapia externa en el Hospital México.....	10
Tabla 3 Desarrollo de las actividades de la investigación según las fases del mes	15
Tabla 4 Incidencia de cáncer de cérvix por comportamiento según provincia en territorio costarricense en el año 2010 (16)	19
Tabla 5 Clasificación de las lesiones intraepiteliales cervicales, características citológicas e histológicas (21)	27
Tabla 6 Estudios de imágenes en cáncer de cérvix, ventajas y desventajas (27) .	32
Tabla 7 Clasificación según actualización de FIGO 2021 (4)	34
Tabla 8 Tipos de histerectomía radical (4)	38
Tabla 9 Resumen de tratamiento cáncer de cérvix enfermedad temprana FIGO IA1 y 2 (4, 5 y 7)	39
Tabla 10 Resumen de tratamiento cáncer de cérvix enfermedad temprana FIGO IB1, IB2 y IIA1 (4, 5 y7)	40
Tabla 11 Distribución absoluta y relativa de pacientes con dosis equivalente total (EQD2)	63

Índice de figuras

Figura 1 Tendencia de la mortalidad por cáncer de cérvix en el periodo comprendido entre 1955 y 2003 (16)	18
Figura 2 Características anatómicas del cuello uterino (Cervix Anatomy) (18)	21
Figura 3 Vasos y ganglios linfáticos del cérvix y el cuerpo del útero (5).....	22

Índice de gráficos

Gráfico 1 Carcinoma de cérvix por grupos etarios en Costa Rica en el año 1982 (15).....	20
Gráfico 2 Total de pacientes según grupo etario	57
Gráfico 3 Porcentaje de pacientes según provincia	58
Gráfico 4 Distribución porcentual de las pacientes según nacionalidad.....	59
Gráfico 5 Porcentaje de pacientes según estadiaje	60
Gráfico 6 Distribución porcentual de pacientes que recibieron quimioterapia concomitante.....	61
Gráfico 7 Porcentaje de pacientes según técnica de radioterapia externa	62
Gráfico 8 Porcentaje de pacientes según dosis de radioterapia externa recibida .	63

Índice de abreviaturas

3DCRT: radioterapia conformacional en técnica 3D.

AA: acontecimientos adversos.

Ascus: células escamosas de significado incierto.

BQT: braquiterapia.

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social.

CEC: Comité Ético Científico.

CIN: neoplasia cervical intraepitelial.

CTCAE: criterios terminológicos comunes de efectos adversos.

CTV: volumen clínico de tratamiento.

CTV: volumen clínico diana.

EF: efecto adverso.

ETS: enfermedades de transmisión sexual.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

FX: fracciones.

GTV: volumen diana macroscópico.

GY: Gray.

HDR: tasa de alta dosis.

HM: Hospital México.

ILV: invasión linfovascular.

IMRT: radioterapia de intensidad modulada.

LDR: tasa de baja dosis.

LEEP: escisión electroquirúrgica en bucle.

Linac: acelerador lineal.

MRI-LINAC: acelerador lineal guiado con imágenes de resonancia magnética nuclear.

NOS: sin otra especificación.

ORR: tasa de respuesta objetiva.

OS: supervivencia global.

PDL-1: ligando de muerte programada 1.

PFS: supervivencia libre de progresión.

PTV: volumen diana de planificación.

QT: quimioterapia.

QTRT: quimiorradioterapia concomitante.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RTE: radioterapia externa.

SBRT: radioterapia estereotáctica ablativa.

TAC: tomografía axial computarizada.

US: ultrasonido.

VMAT: terapia volumétrica en arco.

VPH: virus del papiloma humano.

WPRT: radioterapia a toda la pelvis.

Capítulo I. Introducción

El cáncer de cérvix es un problema de salud pública en el ámbito mundial y se presenta en un 78 % de los países en desarrollo, en los que ocupa el segundo lugar en causa de muerte relacionada con neoplasia (1). Los esfuerzos globales se han dirigido a prevenir y detectar de forma temprana la enfermedad, con la aplicación de la vacuna del virus del papiloma humano y la citología y las pruebas de detección del VPH que permiten detectar lesiones tempranas, con un 70 %-80 % de efectividad (2).

Como parte de las estrategias para mejorar la supervivencia de dichas pacientes, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha realizado actualizaciones en la estadificación, que permiten una descripción más precisa de la enfermedad. Esto permite una mejor selección de la técnica de tratamiento que brinde la mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La más reciente se publicó en el año 2021 (4). La radioterapia es una piedra angular en el tratamiento de intención curativa de las pacientes con estadios avanzados (IB3 al III), donde constituye el tratamiento definitivo (3).

La modalidad de tratamiento con radioterapia depende de la fuente de la que provengan las radiaciones ionizantes. Esta puede ser externa, en la que los haces de radiación se generan a partir de un acelerador lineal o radioisótopos, como el cobalto, el cual es cada vez menos utilizado y con el que ya no se cuenta en el país (5). La segunda modalidad es aquella radioterapia que se entrega por medio de una fuente cercana al tumor y la que utiliza radioisótopos para la entrega de la radiación; la cual se conoce como braquiterapia (5). Ambas técnicas se usan en el tratamiento definitivo de intención curativa del cáncer de cérvix.

Las técnicas de tratamiento, dosis que se utilizan, duración del tratamiento y apego a este desempeñan un papel fundamental en las posibilidades de curación de estas pacientes. Por esto, dentro de las variables que se estudian se tiene el tiempo de prostración o mejor entendido como el atraso en la entrega del

tratamiento con radioterapia, ya que este tiene un papel relevante en la respuesta de las células tumorales a la radioterapia (6).

En el caso particular del presente estudio, se centra en la radioterapia externa y en la braquiterapia intracavitaria. Para esto se describe la dosis de radioterapia externa que se utiliza y las técnicas de radiación externa empleadas (IMRT vs. 3D).

La dosis de prescripción, tanto de la radioterapia externa como de la braquiterapia es variable y contribuye a un mejor control local. Por lo tanto, como parte del estudio, se evalúa, además, la dosis de radioterapia externa, la dosis total equivalente del tratamiento, la cual indica cuánta dosis recibió en total la masa tumoral, la misma es valorada como EQD2; y según las recomendaciones internacionales, dicho valor en el contexto de tratamiento definitivo debe estar entre 85-95 Gy, sumando el tratamiento con RTE y la BQT (7).

El tratamiento definitivo del cáncer de cérvix se acompaña de quimioterapia concomitante, de preferencia a base de platinos. Este cumple un papel potenciador del efecto de radiación, ya que es un radiosensibilizador que permite generar una mayor formación de radicales libres a nivel celular, lo que genera mayor muerte celular (8). Por esto, se analiza su uso como una de las variables de estudio.

Como parte de la descripción epidemiológica se considera muy valioso identificar la edad de las pacientes al diagnóstico, así como su lugar de procedencia y si son nacionales o extranjeras. Esto permite detectar aquellos sitios con mayor incidencia de casos, para poder orientar en el futuro las áreas que se benefician de una mejora en la prevención primaria y secundaria.

En la actualidad, no se cuenta con estudios en el ámbito nacional que evalúen estas variables. Por ende, se pretende que estos resultados sean de ayuda para futuras investigaciones y que permitan identificar las limitantes y así mejorar la atención que se brinda a las personas.

1.1. Justificación

El cáncer de cérvix es una de las patologías neoplásicas más prevalentes en la población femenina costarricense, en donde cada año se diagnostican aproximadamente 320 casos, con alrededor de 140 muertes asociadas (9). Su alta incidencia en la población, además de la morbilidad, mortalidad y deterioro en la calidad de vida de las pacientes, insta a analizar las características epidemiológicas de esta población, así como los factores que se relacionan con su tratamiento, como la duración total en la entrega del tratamiento definitivo, las dosis de radioterapia que se utilizan y las técnicas.

Lo anterior con el fin de comparar el manejo con aquel instaurado en el ámbito internacional y así detectar las posibles áreas en las que se puede mejorar el servicio que se brinda. Al ser la radioterapia parte fundamental del tratamiento definitivo y curativo de estos tumores, su aplicación tiene un gran impacto en la supervivencia global y el control de la enfermedad (5). Por lo tanto, su análisis en el contexto de esta neoplasia brinda un mejor panorama de la realidad nacional en la que se encuentra. Además, se desea que este estudio sirva como base de datos para futuras investigaciones y cambios en el manejo de estas pacientes.

1.2. Antecedentes internacionales

El cáncer de cérvix es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las mujeres pertenecientes a los países de bajo y mediano ingreso, representando el 85 % de los diagnósticos en el ámbito mundial y el 88 % de las muertes (5). En la mayoría de estos países, el enfoque primordial se orienta a la prevención primaria y secundaria, sin embargo, el principal problema es el pobre acceso de la población a dichos servicios.

Aun en los países desarrollados, con acceso a las vacunas contra el virus del papiloma humano (la principal causa de dicha neoplasia) para la mayoría de la población, el cáncer de cérvix continúa en el cuarto lugar de incidencia de tumores femeninos, con aproximadamente 500,000 casos nuevos por año y al menos 250,000 muertes (10).

Si dicho tumor logra ser diagnosticado en etapas tempranas, tiene un excelente pronóstico al tratarse con cirugía, radiación o quimiorradiación (7). Por este motivo, el énfasis de los estudios internacionales se ha dirigido a optimizar las técnicas de tratamiento y los esfuerzos de las entidades internacionales se han dirigido a actualizar el estadiaje. En este caso la FIGO, cuya última publicación en el año 2021 incluye, tanto los hallazgos patológicos al examen físico como los hallazgos por estudios de imagen, lo que permite brindar un tratamiento más específico para cada paciente.

Los avances en técnicas quirúrgicas permitieron procedimientos mínimamente invasivos en pacientes con enfermedades tempranas y la laparoscopia y la cirugía robótica han disminuido las complicaciones en las pacientes que requieren cirugía.

En el campo de la radioterapia, que es el énfasis de la investigación, se han presentado grandes avances en las técnicas que se utilizan; uno de ellos es el uso de la braquiterapia intersticial en lugar de braquiterapia intracavitaria, principalmente en aquellas pacientes con compromiso de parametrios. Estos hallazgos se obtienen de estudios como el EMBRACE, retroEMBRACE y EMBRACE II por mencionar algunos (10).

Es importante mencionar que con los avances en la inmunoterapia es posible utilizar el pembrolizumab en aquellos tumores recurrentes o que demostraron progresión posterior al tratamiento definitivo con quimiorradioterapia y que, además, demostraron expresión del PDL-1. Esto amplía la gama de opciones terapéuticas que pueden ofrecerse a dichas pacientes.

1.3. Antecedentes nacionales

Al ser el cáncer cervicouterino una de las neoplasias con mayor potencial de prevención secundaria, las medidas tomadas por las autoridades reguladoras de la salud en el ámbito nacional se han orientado a la implementación de dicha estrategia, por medio del tamizaje de las mujeres asintomáticas. A partir del año 2006 se decretó la realización de citologías a nivel cervical en todas aquellas

mujeres mayores de 20 años sexualmente activas, como parte de la *Norma y procedimientos de atención integral a la mujer para la prevención y manejo del cáncer de cuello de útero para el I y II nivel de atención y normas de laboratorios de citología* (9).

Sin embargo, una de las mayores limitantes para la aplicación correcta de dicho tamizaje es la accesibilidad a los servicios médicos, así como barreras del aprendizaje, ya que lamentablemente se tiene una desigualdad para el acceso a los servicios de educación. Lo anterior dificulta transmitir el conocimiento y la importancia de dichos tamizajes (9).

De las principales medidas preventivas tomadas en el ámbito nacional ha sido la inclusión de la vacuna contra el virus del papiloma humano en el esquema de vacunación obligatorio y en la Norma de Vacunación Nacional del 2013, en la que se implementó para las niñas y adolescentes entre los 9 y 26 años y en los niños y adolescentes entre los 9 y 15 años (11).

Debido a que la implementación de dicha vacuna al esquema nacional obligatorio ha sido relativamente reciente, aún se cuenta con numerosos casos de cáncer de cérvix en la actualidad, por lo que dicha patología es un reto para los trabajadores de la salud, tanto para su tamizaje oportuno como para su tratamiento. De ahí la relevancia de tener un conocimiento actualizado sobre los tratamientos y poder adoptar las medidas necesarias para realizar las mejoras requeridas que permitan brindar tratamiento de alta calidad.

1.4. Pregunta científica

¿Cuál es el perfil epidemiológico de las pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el Servicio de Radioterapia del Hospital México?

1.5. Delimitación temporal

Comprende el periodo desde el 01 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2021.

1.6. Delimitación demográfica

El estudio incluye pacientes mujeres mayores de 18 años, sin límite de edad, bajo cualquier condición socioeconómica, con diagnóstico de cáncer de cérvix, tratadas en el Servicio de Radioterapia del Hospital México.

1.7. Delimitación geográfica

La zona de estudio es el Servicio de Radioterapia del Hospital México, del distrito Uruca, del cantón de San José, provincia de San José, Costa Rica.

1.8. Definición del problema

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias más prevalentes, con aproximadamente 320 casos diagnosticados por año y alrededor de 140 muertes asociadas en la población femenina costarricense, lo que hace necesario el entendimiento correcto, tanto de la enfermedad como de la población más susceptible. Al tener un mayor conocimiento de las características de esta población, se pueden realizar detecciones más oportunas, además de mejorar eventualmente el manejo de estas pacientes.

1.9. Objetivos

1.9.1. Objetivo general

Identificar las características epidemiológicas de las mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix, que se trataron con radioterapia externa en el Hospital México, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de diciembre de 2021.

1.9.2. Objetivos específicos

1. Describir las características epidemiológicas de las pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el Hospital México con radioterapia.
2. Analizar la duración del tratamiento con radioterapia, desde su consulta inicial hasta la finalización de este lo que incluye su tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia.

3. Documentar la técnica de radioterapia externa que se utiliza para su tratamiento.

1.10. Limitaciones de la investigación

Para la recolección de datos se necesita revisar expedientes electrónicos. Esto puede ser una limitante, ya que puede que no toda la información con respecto a la historia clínica y la evolución de la paciente durante el tratamiento con radioterapia esté documentada de forma completa. Además, puede existir un subregistro de pacientes, pues en el sistema de red ARIA no siempre se coloca un diagnóstico detallado de cada una, lo que puede dificultar el hallazgo de los planes de tratamiento, ya que en algunos casos las pacientes pudieron tratarse en centros privados y existe un subgrupo que recibió su tratamiento de BQT en el extranjero, por daño en el equipo de BQT del país, lo que empezó a partir del 2 de diciembre de 2021 y se extendió por al menos 4 meses.

1.11. Viabilidad de la investigación

La realización del presente estudio es viable. Gracias a la implementación del expediente electrónico único en salud (EDUS), a partir de 2018 en el ámbito nacional es posible obtener fácilmente la evolución clínica de estas pacientes y explorar a fondo sus características epidemiológicas, lo que permite identificar de mejor manera la población a la cual se sirve.

Capítulo II. Marco metodológico

2.1. Tipo de estudio

El estudio es observacional retrospectivo, mediante revisión de expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de cérvix, valoradas por primera vez en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, durante el periodo del estudio. En detalle, se consultó la base de datos documentada en el Servicio de Braquiterapia del Hospital México y con ella se inició el análisis de las variables, así como el proceso de selección de las pacientes que cumplían con los criterios del estudio.

Cabe destacar que, al ser un estudio retrospectivo, la recopilación de los datos no afecta de manera directa la integridad de la paciente ni de su seguimiento en el servicio. A la vez, el estudio es descriptivo y tiene como fin proveer el mejor análisis de variables estadísticas para obtener resultados concretos que permitan ser una base de datos para futuros estudios. De igual forma, tiene un carácter transversal, ya que se enfoca en un momento y en un tiempo definido por un periodo de 12 meses.

2.2. Unidad de análisis

El estudio se desarrolló en el Servicio de Radioterapia del Hospital México e incluyó pacientes mujeres mayores de 18 años, sin límite de edad, cuya valoración inicial y, por lo tanto, tratamiento fueron realizados en el Hospital México. Para obtener la lista de dichas pacientes, se tomó como base de datos las actas de seguimiento del Servicio de Braquiterapia del Hospital México, que al ser el único centro que ofrece dicho tratamiento, abarca la totalidad de las pacientes tratadas durante el año 2021, con un total de 201 pacientes.

2.3. Criterios de inclusión

Debido a la necesidad de describir de la mejor manera el perfil de la población que se ha evaluado y tratado en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, se establecieron los siguientes criterios:

- Pacientes femeninas, ya que esta población es la única con diagnóstico de cáncer de cérvix.
- Pacientes mayores de 18 años y sin límite de edad, ya que la incidencia de dicha patología tiene un amplio rango de edades.
- Con diagnóstico histopatológico de cáncer de cérvix, ya que es indispensable contar con una biopsia para la realización de dicho diagnóstico.
- Pacientes tratadas con radioterapia externa, ya que en la mayoría de los casos este es el tratamiento principal de estas pacientes.
- Pacientes valoradas por primera vez en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, ya que esto permite tener un estudio más detallado y dirigido.

2.4. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que fueron valoradas por primera vez en otro centro médico. Además, de aquellas que recibieron braquiterapia exclusiva como tratamiento definitivo, las que se trataron con intención paliativa y, por último, aquellas que recibieron radioterapia externa como tratamiento adyuvante. Asimismo, con el fin de obtener una información lo más completa posible, se excluyeron aquellas que en sus expedientes clínicos hubiera ausencia de al menos el 60 % de las variables de interés.

2.5. Variables

Las variables consideradas en este estudio fueron las siguientes:

2.5.1. Variables independientes

- Duración total del tratamiento, desde la valoración inicial en el Servicio de Radioterapia del Hospital México hasta la finalización del tratamiento con radioterapia externa o braquiterapia.
- Tiempo de prostración.

2.5.2. Variables dependientes

- Edad al diagnóstico.
- Nacionalidad.
- Provincia en la que habitan.
- Estadio clínico de la enfermedad.
- Uso de quimioterapia.
- Técnica de radioterapia empleada.
- Dosis de tratamiento con radioterapia externa.
- Dosis equivalente total del tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia.

2.5.3. Variables confusoras

- Fecha de inicio de tratamiento con radioterapia externa.

2.6. Operacionalización de las variables

En la Tabla 1 se resume la definición y la dimensión de las variables del estudio evaluadas.

Tabla 1

Descripción de variables y objetivos específicos que se evaluaron en el estudio de caracterización epidemiológica de las pacientes con cáncer de cérvix tratadas con radioterapia externa en el Hospital México

Objetivo específico	Variable y definición conceptual	Indicador
Describir las características epidemiológicas de las pacientes con cáncer de cérvix, tratadas en el Hospital México con radioterapia.	Edad al diagnóstico: edad cumplida en años a la fecha de inicio de tratamiento con radioterapia externa.	Desde los 18 hasta los 75 años
	Nacionalidad: personas nacidas en Costa Rica y fuera	Costarricense o extranjero

	del territorio nacional, con número de identificación asignado por la CCSS.	
	Provincia en la que habitan: ubicación de la paciente en la totalidad del territorio costarricense.	San José, Heredia, Limón, Guanacaste, Puntarenas, Cartago y Alajuela
	Estadio clínico de la enfermedad: corresponde a la designación clínica según clasificación de la enfermedad definida por la FIGO 2021.	IA1, IA2, IB1, IB2, IB3, IIA1, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IIIC1, IIIC2, IVA O IVB
Analizar la duración del tratamiento con radioterapia, desde su consulta inicial en el Servicio de Radioterapia del Hospital México hasta la finalización del tratamiento, lo que incluye la radioterapia externa y la braquiterapia	Duración total del tratamiento, desde valoración inicial en el Servicio de Radioterapia del Hospital México hasta finalización del tratamiento con radioterapia externa o braquiterapia.	De 63 días hasta 200 días naturales
	Fecha de TAC simulación	Día, mes y año
	Fecha de inicio de radioterapia Externa	Día, mes y año
	Fecha de inicio de braquiterapia	Día, mes y año
	Tiempo de prostración: tiempo en días que se extiende más allá de los 56 días, de la duración total del tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia.	De 0 a 100 días
Documentar la técnica de radioterapia externa que se utiliza para su tratamiento	Uso de quimioterapia concomitante con la radioterapia externa: como parte del tratamiento estándar se debe utilizar quimioterapia junto con radioterapia.	Sí o no

<p>Técnica de radioterapia externa empleada: la radioterapia externa se puede aplicar por medio de diversas técnicas de conformación de dosis como la técnica conformacional en 3D (3DCRT), la técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la terapia volumétrica a través de arco (VMAT).</p>	<p>3DCRT (radioterapia en 3D conformada), IMRT (radioterapia de intensidad modulada) o VMAT (terapia volumétrica en arco).</p>
<p>Dosis de tratamiento con radioterapia externa: corresponde a la dosis aplicada en la radioterapia externa, utilizando como unidad de medida los <i>grays</i> (Gy).</p>	<p>De 45 a 50 Gy</p>
<p>Dosis equivalente total del tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia: corresponde a la dosis total que recibe el tumor después de la suma de la dosis recibida con la radioterapia externa y la dosis equivalente recibida en la braquiterapia, la unidad de medida son los <i>grays</i> (Gy)</p>	<p>De 85-95 Gy</p>

2.7. Técnica de recolección de datos

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico del HM, quien autorizó el acceso a la base de datos del Servicio de Braquiterapia del HM, para obtener la lista de pacientes valoradas en dicho centro en el año 2021. Además, de autorizar el acceso a los expedientes clínicos del EDUS, de aquellas pacientes que cumplieran con las variables por estudiar.

2.8. Instrumento de recolección de datos

Se diseñó una hoja de Microsoft Excel, documento adjunto en el Anexo 1. Instrumento de recolección de datos, la cual permitió el almacenamiento correcto de los datos requeridos y en la cual se codificó la información de forma numérica.

2.9. Procesamiento y análisis de los datos

De acuerdo con la Ley n.º 9234, que regula la investigación biomédica en el país, se mantienen los datos originales de esta investigación clínica en el sitio durante los siguientes 30 años. Los datos registrados no contienen ni nombre ni número de identificación; todas las personas participantes fueron encriptadas por medio de números en la hoja de recolección de datos de Microsoft Excel (ver el Anexo 1), a partir del n.º 1 en adelante (por ej., 1, 2, 3, 4, 5, etc.). Dicha hoja está resguardada a través de clave en una única computadora, la cual está debidamente guardada bajo llave.

Una vez registrados dichos datos codificados, se realiza el análisis de estos, valorando que cuenten con los criterios de inclusión y exclusión estipulados. Posteriormente, se analiza la información estadística de las variables del estudio para llegar a valores porcentuales, lo que permite comprender de mejor forma la información recaudada.

Finalmente, al contar con dicha información ordenada, se pudo realizar una descripción adecuada de las características epidemiológicas de las pacientes en estudio. Esto permite disponer de una base para futuras investigaciones, así como permitir una retroalimentación positiva al equipo de trabajo para valorar el tratamiento que se da a estas pacientes.

2.10. Análisis de datos

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y frecuencias), como medidas de dispersión de datos (desviación estándar, rangos y cuartiles). El principal objetivo de estas medidas es describir a la población. A la vez, se obtuvieron pruebas de significancia estadística para

diferenciar entre medias utilizando la prueba de t-Student para variables continuas con un nivel de significancia < 0.05 y su respectivo intervalo de confianza del 95 %. Una vez que se obtienen los datos, los mismos se revisan, con el fin de asegurar su calidad, con el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

2.11. Fuentes de información primarias

La fuente primaria para realizar esta investigación fue la bitácora del Servicio de Braquiterapia, seguido del expediente clínico de las pacientes y las notas en el expediente de la red ARIA, para obtener todos los detalles del tratamiento de la población en estudio.

2.12. Fuentes de información secundaria

Estas fuentes se tomaron de artículos, protocolos, libros afines, ensayos clínicos y tesis realizadas previamente sobre dicha patología en estudio.

2.13. Cronograma

En el siguiente diagrama de Gantt se evidencia la distribución de las tareas y el tiempo en el que se realizaron.

Tabla 3*Desarrollo de las actividades de la investigación según las fases del mes*

Fases del mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Inicio de la investigación.	x											
Reuniones de Coordinación	x											
Recolección de datos y/o muestras de laboratorio		x										
Procesamiento de muestras de laboratorio												
Ingreso en la Base de Datos		x										
Análisis de Datos			x									
Informe Trimestrales			x			x						
Informe Anual						x						
Informe Final						x						
Publicación						x						

Capítulo III. Marco teórico

3.1. Definición de cáncer

El concepto que constituye la palabra *cáncer* cambió con el paso del tiempo y conforme se han descubierto nuevas características del comportamiento de las células. Dichas particularidades se han descubierto desde mediados del siglo XIX, iniciando con la *Teoría Celular*, formulada por Rudolf Virchow, quien expuso que todas las enfermedades provienen de alteraciones en las células, lo que dio origen al primer concepto de cáncer como una proliferación anormal de células (12). Posteriormente, al comprender un poco más sobre la conducta de dicha enfermedad se pudo llegar al entendimiento general del cáncer como un: “Crecimiento descontrolado o proliferación celular con la capacidad de diseminarse a otras partes del cuerpo” (12).

A mediados del siglo XX, se descubrió que dichas células malignas derivan de células normales que han desarrollado una serie de mutaciones que les otorgan la capacidad de comportarse de esa forma. Estas características con el tiempo se denominaron *hallmarks* o particularidades distintivas propias de la enfermedad (12).

A través de los años se han ido agregando *hallmarks*, conforme los avances en la biología molecular. En la última actualización del 2022, se documentan ocho, las cuales son: la capacidad de mantener la señal de proliferación celular de forma sostenida, la evasión de los genes supresores de crecimiento, la resistencia a la muerte celular, la permisión de la inmortalidad replicativa, la inducción del crecimiento vascular, la activación de la invasión y metástasis, la reprogramación de la muerte celular y la evasión de la destrucción por parte del sistema inmune (13).

La descripción de cada una de estas características está fuera del alcance de esta revisión. Sin embargo, es esencial conocerlas para entender de la mejor manera la enfermedad que se enfrenta y de qué forma es posible atacar cada uno de estos *hallmarks* con diferentes dianas terapéuticas.

3.2. Cáncer de cérvix

Este cáncer consiste en una neoplasia producto de la infección persistente por variantes de alto riesgo del VPH, como los más reconocidos se tiene al 16 y al 18; otros riesgos que se identifican han sido la historia previa de ETS, edad temprana para la primera relación sexual, múltiples parejas sexuales, multiparidad, no utilizar métodos de barrera durante las relaciones sexuales y el tabaquismo (las cuales se detallan más adelante). Al ser la mayoría de los casos secundarios al VPH, esta neoplasia permite que su prevención no solo sea secundaria, sino también primaria, por medio de la vacuna del VPH, de la cual se comenta con más detalle en las próximas secciones.

El cáncer de cérvix, por su ubicación, tiende a extenderse de forma directa desde el cérvix hacia los parametrios, la vagina y el útero, posteriormente invade la pelvis y los órganos ubicados en dicha zona. Como todas las partes del cuerpo cuentan con un sistema rico de irrigación y drenaje venoso y linfático, esta es otra de las formas en las que puede diseminarse a través del cuerpo (14).

Para comprender de mejor forma la ubicación, comportamiento y zonas de interés, se explica de forma breve la anatomía de dicha zona.

3.3. Estadísticas nacionales

Es importante considerar que en el país la literatura con la que se cuenta es bastante antigua y desde hace muchos años no se realiza una actualización adecuada de los datos epidemiológicos. Sin embargo, para realizar este estudio es relevante documentar los datos que se tiene para que al completar la investigación sea posible comparar los resultados con aquellos que ya se han documentado previamente.

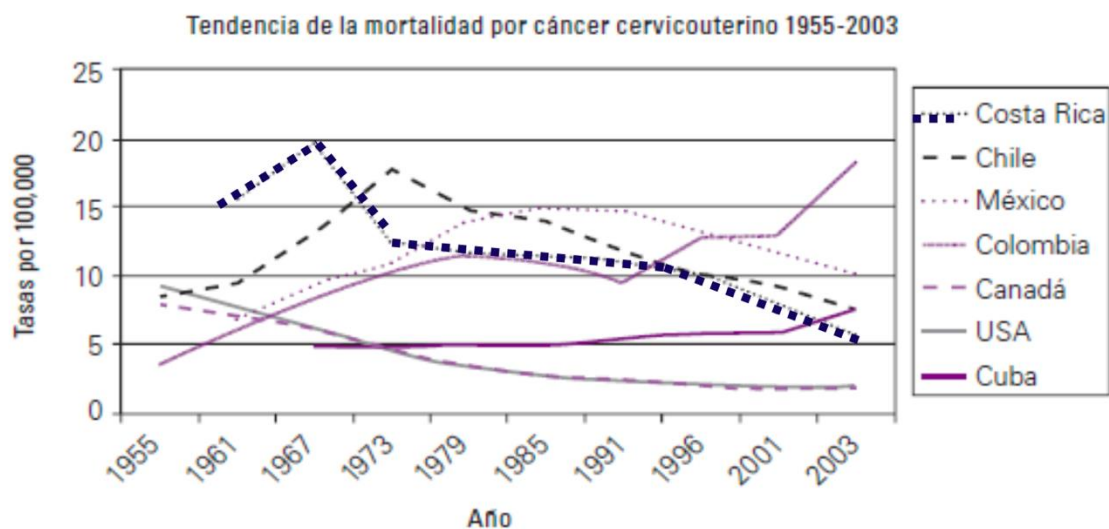
Dentro de los primeros estudios en donde se discute la incidencia de esta neoplasia en el país se encuentra el estudio publicado en 1985 (15), en el cual por aquella época la incidencia era de 20.2/100 000, con una mortalidad de 6.8/100 000, correspondiendo al 11.6 % de las muertes por cáncer.

Esto es después de implementar nuevas reformas propuestas en 1960, en donde se establece el plan *Nacional de detección del cáncer de cuello uterino*, con lo que los casos tuvieron un descenso significativo (16). A continuación, en la Figura 1 se observa cómo, luego de la instauración de esta reforma y conforme aumenta el acceso de la población costarricense a los servicios de salud pública, la mortalidad logra un descenso destacado.

Según las estadísticas del INEC de 2023 (17), la mortalidad por cáncer de cérvix en 2022 fue de 141 pacientes y en 2021 de 123. Desafortunadamente, de estas fechas recientes solo se cuenta con mortalidad.

Figura 1

Tendencia de la mortalidad por cáncer de cérvix en el periodo comprendido entre 1955 y 2003 (16)



Fuente: Base de datos de mortalidad, OPS, 2007.

Para el 2015 se publicó un artículo con nuevas estadísticas nacionales, en donde el cáncer de cérvix ocupa el tercer lugar en incidencia y el cuarto sitio en mortalidad, teniendo una disminución en la incidencia de 1,85 veces del 2000 al 2011 y de 1,58 veces en la mortalidad (16). Otro hallazgo importante de esta publicación es que permite ver la incidencia de casos en relación con las provincias, donde la mayor incidencia era en Guanacaste y la segunda en Limón. En la Tabla 3 se presentan de forma detallada estos datos.

Tabla 4

Incidencia de cáncer de cérvix por comportamiento según provincia en territorio costarricense en el año 2010 (16)

**Incidencia de Cáncer de cérvix por comportamiento,
según provincia. Costa Rica 2010
(Tasa ajustada por 100.000 mujeres)**

Provincia	In situ		Invasor	
	N°	Tasa	N°	Tasa
Costa Rica	526	20,65	290	11,85
San José	171	18,22	93	9,97
Alajuela	65	13,63	54	11,67
Cartago	122	43,37	34	12,38
Heredia	23	8,81	17	7,15
Guanacaste	39	26,48	39	25,90
Puntarenas	50	25,85	19	10,39
Limón	21	10,59	34	17,27
Ignorada*	35		0	

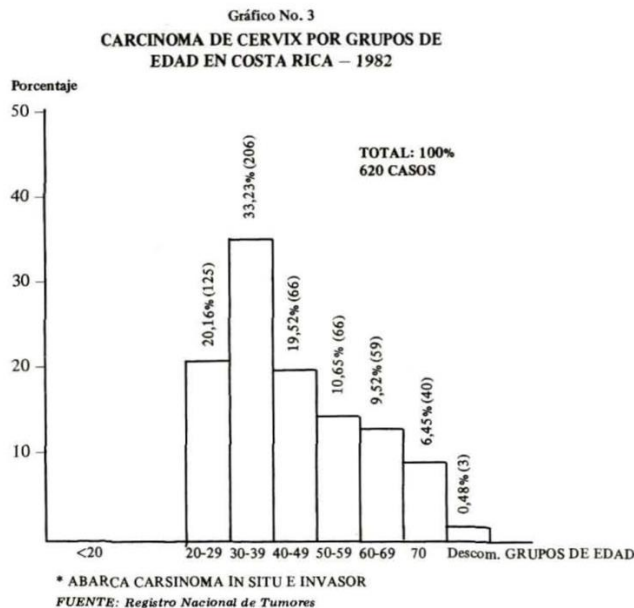
*se incluyen 35 casos que no reportaron residencia

Fuente: Dirección Vigilancia de la salud. Registro Nacional de Tumores

Con respecto a la incidencia según el grupo etario, la información que se tiene data de 1982, donde el grupo predominante con diagnóstico de cáncer de cérvix es el de las mujeres entre los 30 y 39 años, seguido de las mujeres entre los 20 y 29 años, tal y como se muestra en el Gráfico 1.

Gráfico 1

Carcinoma de cérvix por grupos etarios en Costa Rica en el año 1982 (15)



Debido a la antigüedad de estos estudios, se considera de suma importancia que se continúen las investigaciones en las que se actualicen los datos y se incluyan más variables, para poder contar con un mejor perfil epidemiológico del país.

3.4. Anatomía del cérvix uterino

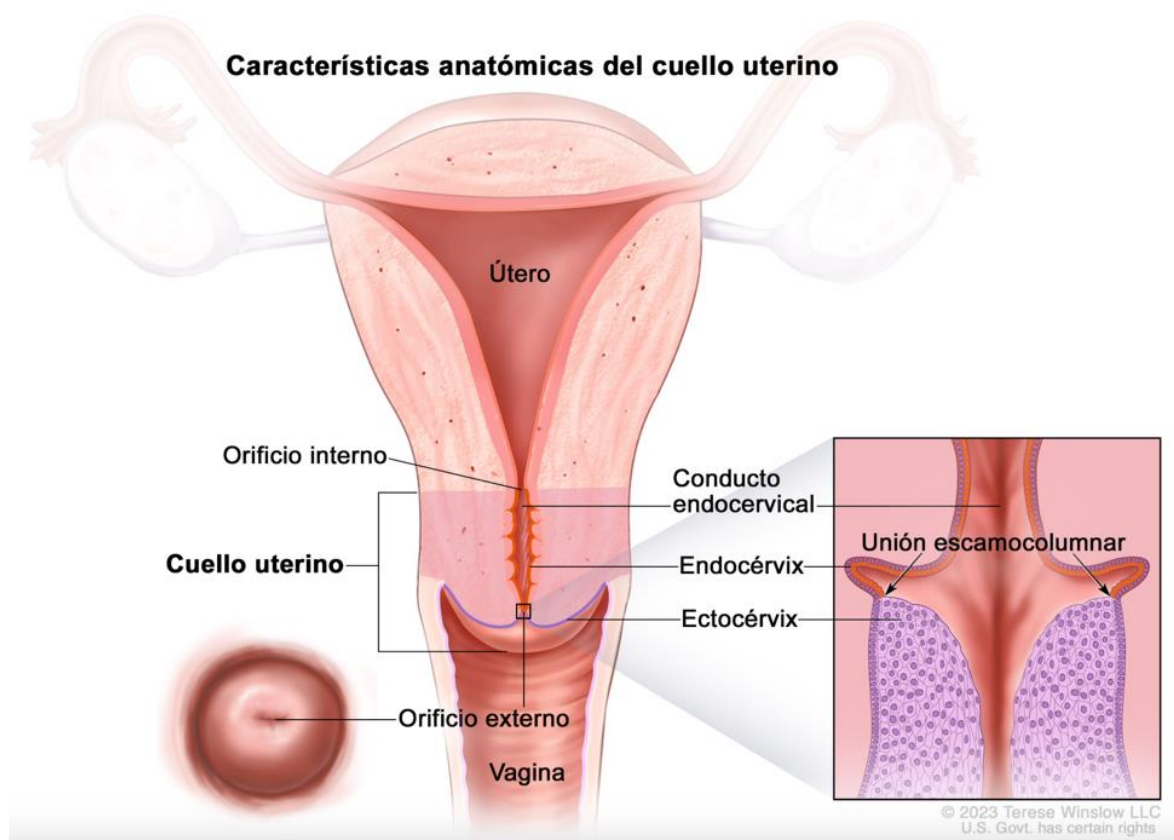
Este constituye la parte más baja del útero y se describe como una estructura cilíndrica compuesta de estroma y epitelio. Tiene unas dimensiones de aproximadamente 3 x 3 cm. Anatómicamente, se divide en una porción superior o supravaginal, que se encuentra por encima del anillo que contiene el canal endocervical y la porción vaginal, que se proyecta hacia la vagina (ver Figura 1) (18).

A nivel de la porción vaginal, se encuentra una región redondeada que constituye lo que se conoce como el os externo. Este se encuentra unido por los labios anteriores y posteriores del cérvix, los cuales se extienden hacia adentro en dirección al útero y se conectan con otra región redondeada que constituye la os interna. En medio de ambos se localiza el canal endocervical, sitio del que proviene la mayoría de las neoplasias cervicales.

Es importante reconocer estas zonas, ya que cada una tiene un tipo histológico distinto que la diferencia. El ectocérvix corresponde a la porción más inferior, está en contacto con la vagina y está compuesto por epitelio escamoso simple. Por otra parte, el endocérvix o canal endocervical consiste en epitelio escamoso columnar. La mayoría de los tumores se originan de la zona de transición, la cual se ubica en el sitio de unión del tejido escamoso simple con el columnar (5,19).

Figura 2

Características anatómicas del cuello uterino (Cervix Anatomy) (18)



3.4.1. Drenaje linfático

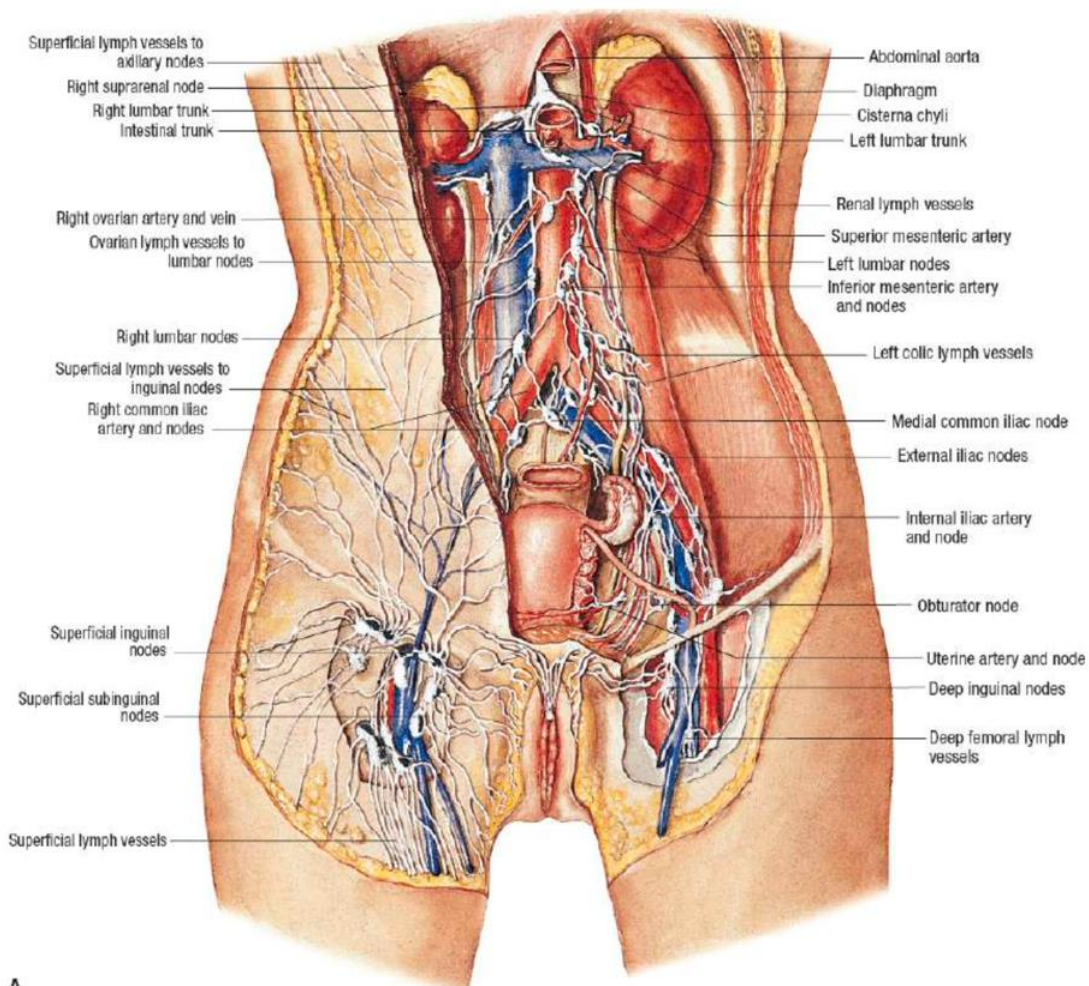
El cérvix tiene un rico drenaje linfático, por lo tanto, es importante conocerlo para saber dónde buscar posibles depósitos tumorales. En su mayoría, drena hacia los ganglios paracervicales, desde donde migra hacia los ganglios iliacos externos, de los cuales los obturadores son los más internos y, posteriormente, hacia los hipogástricos.

El drenaje principal viaja a través del ligamento cardinal, superior al uréter y por los ligamentos uterosacros hacia el recto. No hay ganglios en el espacio vesicouterino; los de la vagina se fusionan con los de la vejiga y estos se extienden hacia los parametrios.

Este drenaje pélvico drena hacia los vasos iliacos comunes y, posteriormente, a los ganglios paraaórticos (ver Figura 2) (5). Para el estadiaje de estos tumores es fundamental conocer la ubicación de posibles ganglios de aspecto sospechoso a lo largo de este trayecto.

Figura 3

Vasos y ganglios linfáticos del cérvix y el cuerpo del útero (5)



3.5. Epidemiología

El cáncer de cérvix es uno de los tumores más frecuentes en mujeres. En el ámbito mundial se encuentra en el cuarto lugar, después de los tumores de mama, colorrectal y pulmón, lo que constituye la neoplasia ginecológica más común en países en desarrollo.

La mayoría ocurre en los países de ingreso intermedio-bajo, en los que constituye el 85 % de los casos nuevos y el 90 % de las muertes por cáncer (4). La mayoría de los casos predominan en África, países asiáticos, América del Sur y América Central.

En este caso particular, según las últimas estadísticas con las que se cuenta en el ámbito nacional (2018), en promedio se diagnostican alrededor de 320 casos cada año y de estos 140 fallecen (9).

3.6. Etiología

El 99.7 % de los casos de cáncer de cérvix se relaciona con la infección persistente por subtipos de alto riesgo del VPH. El VPH es la infección del tracto reproductivo más común en el ámbito mundial y se estableció que hasta un 70 % de la población ha sido portadora de esta, en algunos casos, en múltiples ocasiones. El pico de contagio suele ser poco después del inicio de las relaciones sexuales, por ende, la edad es un factor importante (19).

El VPH pertenece a la familia de los *Papovaviridae virus* y es relativamente pequeño, con un diámetro de 55 nm, cuyo genoma consiste en una sola molécula de ADN circular de doble cadena (20). Se han documentado más de 200 subtipos de VPH (19). Los principales que se relacionan con lesiones de alto grado son el 16 y 18, sin embargo, otros de los más importantes son el 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58.

El virus ingresa en los cromosomas del tejido y codifica ocho proteínas, de las cuales E5, E6 y E7 alteran la proliferación celular (5). Pese a la alta incidencia del virus, menos del 15 % de las mujeres tiene una infección crónica que llega a

transformarse en una displasia; la mayoría se encuentra libre de dicha infección 2 años después del contagio (19).

La infección por el VPH es más frecuente en mujeres jóvenes sexualmente activas, sobre todo, entre los 18 y 30 años, después de los cuales la incidencia decae de forma significativa (20).

Los principales factores que influyen en el desarrollo de cáncer de cérvix son el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, múltiples compañeros sexuales o pareja que tenga diferentes parejas sexuales, multiparidad y las ETS (clamidia, gonorrea, herpes simple, VIH), la inmunodeficiencia, el tabaquismo y el uso de anticonceptivos orales (19, 20 y 21).

En el 2001 se realizó un estudio con una población de 10000 mujeres del país, en donde se examinó la asociación de la variante 16 del VPH con la neoplasia cervical. Además, se analizaron los diferentes subtipos de esta variante y su riesgo para convertirse en neoplasia a largo plazo. Dicho estudio concluyó que la variante que se encuentra en la población de Guanacaste corre un riesgo 710 veces mayor de padecer a largo plazo una neoplasia de cérvix (22).

3.7. Prevención

El cáncer de cérvix es uno de los pocos tumores que cuenta con métodos de prevención, tanto primaria como secundaria. La prevención se define como: “Medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida” (23).

De esta definición se obtienen tres tipos de prevención: la primaria que se orienta hacia el control de los factores de riesgo que la predisponen o la condicionan en el caso del cáncer de cérvix, cuyo factor más predisponente es la infección por el VPH. Las medidas tomadas en este aspecto han sido aplicar la vacuna del VPH en la población.

La vacuna del VPH, la cual debutó en el año 2006, genera una inmunidad más fuerte que aquella obtenida a través de la infección natural, ya que incluye más de un serotipo. El periodo recomendado para la aplicación de esta es antes del contacto con dicho virus. Por lo tanto, se recomienda su aplicación previa al inicio de las relaciones sexuales. En el mercado se han promocionado distintas vacunas, las cuales cuentan con diferentes serotipos, a saber: existe la Gardasil (bivalente contra los subtipos 16 y 18), la Gardasil (cuadrivalente contra los subtipos 16, 18, 6 y 11) y la Gardasil (nonavalente para los subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 y 58), la cual protege contra al menos el 90 % de las neoplasias cervicales.

Se recomienda su aplicación en las niñas entre los 10 y 11 años y en los hombres entre los 9 y 26 años; los anticuerpos se generan después de la tercera aplicación. Luego de la dosis inicial, la segunda se debe aplicar entre los 6 y 12 meses posteriores, de igual manera, la tercera. Pese a que la indicación de mayor peso es en las pacientes jóvenes, puede utilizarse en mujeres de mayor edad, con un beneficio aún no tan claro en comparación con aquellas que no han sido expuestas del todo al virus (24).

De acuerdo con la normativa de vacunación de 2013, la vacuna está indicada en todas las niñas y mujeres entre los 9 y 26 años y en los hombres entre los 9 y 15 años. En estos momentos, la que se aplica es la vacuna cuadrivalente (12).

En cuanto a la prevención secundaria, esta consiste en la búsqueda activa en personas sanas, asintomáticas de la enfermedad en cuestión. En el caso específico del cáncer de cérvix, en la actualidad, se cuenta con diversos métodos de tamizaje. El primero y más conocido es la citología convencional o mejor conocida como Papanicolaou, cuya recomendación es realizarlo cada 3 años en las mujeres entre los 21 y los 29 años.

Actualmente, se implementó realizar pruebas para detección de subtipos de alto riesgo de VPH 16 y 18, cuya recomendación es aplicar entre las mujeres de 30 a 65 años, a intervalos de 5 años. En los casos en los que dicha prueba esté positiva por algunos de estos subtipos de VPH, la indicación es realizar colposcopia. En los casos de pacientes que previamente hayan tenido alguna lesión de alto grado o

displasia, las recomendaciones son distintas y se aconseja la discusión individual de cada paciente con su médico tratante (25).

En el año 2006 se declaró obligatoria la aplicación de las citologías a todas las mujeres mayores de 20 años, sexualmente activas, en resguardo del derecho humano a recibir atención en salud de calidad y para cumplir con la *Norma y procedimientos de atención integral a la mujer para la prevención y manejo del cáncer de cuello de útero para el I y II nivel de atención y normas de laboratorios de citología* (9).

3.8. Historia natural del cáncer de cérvix y patrones de diseminación tumoral

La progresión celular lenta hacia malignidad ha permitido detectar diversos tipos de anomalías celulares o displasia, las cuales son el resultado de la infección persistente por el VPH en las células. Es frecuente que en las citologías de control se puedan encontrar células escamosas de significado incierto (Ascus), por sus siglas en inglés, en las que se recomienda ampliar estudios con testeo por VPH en la muestra (19).

En el caso de estas pacientes, si el estudio por VPH es negativo, se recomienda realizar control al año. Si en este segundo control se documentan nuevamente Ascus, la recomendación es llevar a cabo una colposcopia con toma de biopsia (5, 19).

Además, se pueden observar cambios histológicos que incluyen proliferación de la membrana basal, agrandamiento del núcleo celular y la presencia de figuras mitóticas anormales, que es lo que se conoce como neoplasia cervical intraepitelial (CIN) por sus siglas en inglés (20).

De acuerdo con las proporciones de epitelio afectado y las características celulares, se asigna un grado del I al III (ver la Tabla 4). El tipo I es clínicamente insignificante y puede originarse tanto por variantes de VPH de bajo y alto riesgo; las lesiones tipo II y III son de alto riesgo y las tipo III se consideran por algunos como una verdadera lesión precancerosa. Es importante tomar en cuenta que estas lesiones pueden sufrir regresión en ciertos casos, según el grado de displasia; en

la CIN tipo I se habla de hasta un 90 % de regresión a los 12 y hasta 36 meses después de ser detectadas (20 y 21).

Tabla 5

Clasificación de las lesiones intraepiteliales cervicales, características citológicas e histológicas (21)

Table 2. Classification of cervical intraepithelial neoplasia squamous epithelium – cytology and histology		
	Cytology	Histology
British Association for Cytopathology/ NHS Cervical Screening Programme	Bethesda	
Borderline changes in squamous or endocervical cells	Atypical squamous cell of uncertain significance (ASCUS), or atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)	Human papilloma virus
Low-grade dyskaryosis	Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	Cervical intraepithelial neoplasia 1
High-grade dyskaryosis (moderate)	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	Cervical intraepithelial neoplasia 2
High-grade dyskaryosis (severe)	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	Cervical intraepithelial neoplasia 3
High-grade dyskaryosis or ?invasive squamous cell carcinoma	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL); squamous cell carcinoma (SCC)	Cervical intraepithelial neoplasia 3 – squamous cell carcinoma

From NHS Cancer Screening Programmes (2013)

El proceso para la transformación de una neoplasia intraepitelial a un carcinoma invasivo suele tardar entre 10 y 20 años. Sin embargo, algunos pueden tardar menos y se relacionan con tumores más agresivos y de mal pronóstico (5).

Estos fenotipos agresivos se han correlacionado con una rápida progresión de la enfermedad que inicia como una úlcera superficial o un tumor exofítico que invade el ectocérvix o el endocérvix y que posteriormente compromete los parametrios. La presencia de extensión parametrial se relaciona con la profundidad de invasión estromal, tamaño tumoral, invasión linfática y la probabilidad de metástasis ganglionares.

En estos casos, se ha documentado disminución en la supervivencia y aumento de las metástasis a distancia en las pacientes con invasión del estroma endometrial o en las que el epitelio endometrial se reemplaza por neoplasia cervical. Las principales vías para la diseminación del cáncer de cérvix son a través de continuidad, por vasos linfáticos o vía hematógena, esta última no es tan frecuente (26).

Según un metaanálisis publicado en 2023, la incidencia de metástasis a nivel pulmonar es la más alta (4.16-7.7 %), la cual aumenta con la edad, el grado tumoral

y el estadio clínico. Asimismo, se observó que los pacientes de raza negra tenían una mayor incidencia. También se observó que las pacientes con histología de carcinoma epidermoide tuvieron una mayor incidencia que aquellas con adenocarcinomas.

En el caso de las metástasis hepáticas (1.2-2.2 %), se observa prevalencia en el mismo grupo que las pacientes de pulmón, con la diferencia de que la incidencia es menor en las pacientes con carcinoma epidermoide.

En el caso de las metástasis a nivel óseo (0.8 %-29 %), no se observó predilección por algún grupo; se documentaron menos metástasis óseas en pacientes con adenocarcinoma. Por último, las pacientes con lesiones en el ámbito cerebral (0.5 %-1.2 %) fueron la minoría, siempre relacionadas con el mayor estadio tumoral al diagnóstico y a la histología de carcinoma epidermoide (26).

A modo de resumen, el sitio más frecuente para las metástasis hematógenas es el pulmón, seguido de hueso e hígado y, por último, el cerebro, con la menor incidencia de todas. Los principales factores que influyen en la aparición de las metástasis son el estadio tumoral, el grado tumoral, el tipo histológico, la edad y la raza (26).

3.9. Presentación clínica

Usualmente, si la paciente consulta por la presencia de algún síntoma, por examen físico es posible determinar una lesión tumoral. Lo ideal es que se documenten por medio del tamizaje, ya sea mediante la detección de Ascus o CIN, lesiones ya discutidas, que permiten identificar el cáncer en etapas tempranas (19). En el caso de presentar síntomas, los frecuentes son los siguientes (5):

- Metrorragia: consiste en el sangrado anormal intermenstrual.
- Menorragia: aumento del flujo menstrual, fuera de lo que la paciente presenta en su estado basal.
- Sangrado poscoital o dispareunia: dolor al tener relaciones sexuales.
- Anemia sintomática.

- Descarga vaginal fétida.

En los casos avanzados, la paciente puede presentarse al Servicio de Emergencias con cuadro de obstrucción intestinal, falla renal, dolor pélvico, sangrado rectal, disuria, hematuria o edema de miembros inferiores persistentes. Ciertos casos pueden presentar dolor lumbosacro, ante el que se debe descartar como primera opción la invasión de las raíces nerviosas sacras. Al examen físico vaginal, se puede ver un cérvix en barril en el caso de lesiones endocervicales o una masa exótica que protruye del canal endocervical (5).

3.10. Diagnóstico

En el diagnóstico del cáncer de cérvix es posible tener dos modalidades de presentación, como se discutió en el apartado anterior. Por lo tanto, existen diferentes técnicas diagnósticas según la presentación.

En la enfermedad microinvasiva que corresponde a los estadios IA1 e IA2, según la FIGO, el estudio microscópico, con toma de biopsia por medio de escisión electroquirúrgica en bucle (LEEP), por sus siglas en inglés o conización, es esencial (4).

La conización y el LEEP consisten en remover una porción grande del ectocérvix y endocérvix. Por definición, se recomienda que sea al menos el 50 % del canal endocervical sin comprometer el esfínter interno y las indicaciones son las siguientes (5):

- No se observa lesión macroscópica visible, pero existe la sospecha de lesión endocervical.
- No es posible valorar la totalidad de la lesión mediante la colposcopia.
- Biopsia positiva por carcinoma microinvasivo.
- Discrepancia entre la histología y la citología.

En el caso de las enfermedades invasivas, que se presentan con lesión visible, la realización de una biopsia tipo *punch* o múltiples biopsias de la lesión macroscópica es suficiente para obtener un diagnóstico (4).

Además, se recomienda obtener muestras de cualquier área sospechosa al examen físico y de los cuatro cuadrantes del cérvix y del tejido adyacente a la lesión, lo que incluye tejido sano, ya que en el centro de las lesiones puede no haber tejido viable por la presencia de necrosis (5). Una vez obtenida una confirmación histológica de malignidad, es necesario realizar una serie de estudios complementarios que permitan valorar el estado general de la paciente y plantear una estrategia de tratamiento óptimo.

Asimismo, se recomiendan muestras de laboratorio que incluyan hemograma completo, perfil bioquímico completo, pruebas de función renal (creatinina y nitrógeno ureico), pruebas de función hepática y examen general de orina (5).

3.10.1. Estudios de imágenes

Según la última revisión de la FIGO, en el estadiaje se toma en cuenta, tanto los hallazgos en el examen físico como los documentados por imágenes (4). En la actualidad, se cuenta con una gran gama de estudios de imágenes que permiten determinar de manera más precisa la extensión de la enfermedad y pueden realizar un mejor estadiaje. A continuación, se exponen las principales técnicas (4, 27) y en la Tabla 6 se realiza una comparación con las ventajas y limitantes de cada uno de estos estudios.

1. El US transvaginal es el primer método de elección por su fácil disponibilidad y bajo costo. El estudio se debe realizar con la vejiga vacía, para poder visualizar mejor el cérvix. Al compararse con la RMN, se considera bastante preciso para determinar el tamaño de la lesión, sobre todo en enfermedad temprana. Permite identificar el compromiso de parametrios con una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 98 %. Además, determina la profundidad de invasión estromal y extensión al útero. Entre sus principales

limitaciones está la incapacidad para valorar los ganglios linfáticos y la invasión rectal. En caso de ser necesario, puede complementarse con un US de abdomen para estimar compromiso ganglionar visible y descartar metástasis, principalmente a nivel hepático.

2. US transrectal: en las pacientes que tienen una masa cervical muy grande, friable o con abundante sangrado, se prefiere realizar US transrectal. Tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de compromiso parametrial y puede ser superior al TAC para determinar la extensión de la enfermedad local.
3. TAC abdomen y pelvis: se recomienda realizar con doble medio de contraste y solo se utiliza medio rectal cuando se tiene sospecha de compromiso del recto o de la presencia de alguna fístula. La detección del compromiso a parametrios tiene una precisión del 59 %. Es de especial interés para valorar la presencia de ganglios pélvicos y para aórticos, hidronefrosis, compromiso de la pared pélvica y metástasis a distancia. Dentro de las principales ventajas que ofrece esta modalidad está su capacidad de descartar invasión de la vejiga en un 100 %, lo que hace innecesaria la realización de cistoscopia, en caso de no haber evidencia de invasión de esta. Entre sus limitantes, se encuentra la dificultad para estimar lesiones pequeñas y para diferenciar adenopatías de origen reactivo de las metastásicas.
4. RMN pélvica: es una excelente herramienta para determinar la anatomía del cérvix, el cual se delimita adecuadamente en T2 y se pueden identificar las tres capas, la interna hiperintensa que corresponde a la mucosa, la del medio que es hipointensa, por su concentración elevada de fibroblastos y células de músculo liso, seguida de la capa más externa que se continúa con el miometrio. Es ideal para el estadiaje local de la enfermedad, con una especificidad del 97 % para detectar ganglios pélvicos y del 67 % para ganglios paraórticos.

El tumor suele tener una captación hiperintensa o isointensa, en contraste con el estroma cervical sano. Además, tiene una sensibilidad y especificidad

del 87 % y 79 %, respectivamente, para detectar compromiso de vagina. La invasión parametrial se observa al haber una disrupción de la señal isoíntensa que rodea el cérvix. La RMN es el método de elección para evaluar los tumores a nivel cervical, asimismo, es el preferido para la planificación de los tratamientos con BQT.

- PET/CT: este estudio tiene un papel limitado en determinar la extensión de la enfermedad local. Sin embargo, es muy sensible y específico para detectar metástasis ganglionares y diferenciar entre adenopatías reactivas y aquellas realmente malignas.

Tabla 6

Estudios de imágenes en cáncer de cérvix, ventajas y desventajas (27)

Table 4 Imaging modalities for carcinoma cervix

Modality	Advantages	Disadvantages
TVS	Affordable and readily available Comparable with MRI for: Size estimation Depth of stromal invasion Parametrial infiltration.	Require skill and expertise Operator dependent Discomfort if fragile or large exophytic tumors Limited evaluation for: Lateral pelvic wall involvement Lymph nodes
TRUS	Similar to TVS, more comfortable in patients with heavy bleeding from fragile tumors.	Same technical limitations as TVS due to small FOV
CECT	Advanced tumors staging better, Lateral pelvic wall involvement Excellent NPV to rule out bladder involvement Lymph nodes Distant metastasis	Missing of small tumors Unable to differentiate metastatic from inflammatory nodes
MRI	Detection and accurate measurement of small tumors Parametrial and lateral pelvic wall involvement	Time consuming Difficult to perform in claustrophobic patients Costly Difficult to differentiate metastatic from inflammatory nodes
PET CT	Lymph nodes Distant metastasis Response assessment	Inaccurate size estimation, parametrial infiltration

Abbreviations: CECT, contrast-enhanced computed tomography.; MRI, magnetic resonance imaging; NPV, negative predicted value; PET, positron emission tomography; TRUS, transrectal ultrasonography; TVS, transvaginal sonography.

3.10.2. Estudios endoscópicos

En la última revisión de la FIGO, se aboga por el uso del TAC y RMN como métodos diagnósticos. Sin embargo, es controvertido cuáles son las indicaciones para la realización de estudios endoscópicos como la rectoscopia y la cistoscopia (28).

Se determinó que el papel de estos estudios es fundamental en las pacientes en quienes se sospecha, por medio de imágenes, compromiso, ya sea de recto o de vejiga, por consiguiente, es necesario confirmar lo mismo a través de toma de biopsia. Ya no se recomienda la realización de endoscopias a todas las pacientes de forma rutinaria (28).

3.11. Estadíaje

El estadíaje del cáncer de cérvix se puede hacer, tanto por el sistema propuesto por la FIGO como por el TNM; ambos se basan en la evaluación clínica (inspección, palpación y colposcopia). El sistema que más se utiliza en el ámbito clínico es el de la FIGO, cuya última actualización fue en 2021.

La clasificación inicial se realizó en 1958 y en 2018 se llevó a cabo una modificación que incluyó criterios radiológicos, patológicos y clínicos. El mismo se obtiene posterior a todos los reportes de imágenes y patología obtenidos; y no se debe alterar luego, en el caso de recurrencias. En la Tabla 6 se expone la clasificación con cada una de las características necesarias (4).

Tabla 7
Clasificación según actualización de FIGO 2021 (4)

TABLE 1 FIGO staging of cancer of the cervix uteri (2018)

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion ≤ 5 mm ^a
IA1	Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion >3 and ≤ 5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion >5 mm (greater than Stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter ^b
IB1	Invasive carcinoma >5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma >2 and ≤ 4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes (including micrometastases) ^c , irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) ^d
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV
IVA	Spread of the growth to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

^aImaging and pathology can be used, where available, to supplement clinical findings with respect to tumor size and extent, in all stages. Pathological findings supersede imaging and clinical findings.

^bThe involvement of vascular/lymphatic spaces should not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.

^cIsolated tumor cells do not change the stage but their presence should be recorded.

^dAdding notation of r (imaging) and p (pathology) to indicate the findings that are used to allocate the case to Stage IIIC. For example, if imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be Stage IIIC1r; if confirmed by pathological findings, it would be Stage IIIC1p. The type of imaging modality or pathology technique used should always be documented. When in doubt, the lower staging should be assigned.

3.12. Clasificación patológica

Para el diagnóstico e inicio del tratamiento es fundamental contar con confirmación histopatológica, la cual brinda información relacionada con el pronóstico de la paciente y la respuesta al tratamiento de elección. La OMS es la entidad encargada de la clasificación histopatológica de las diferentes neoplasias cervicales de acuerdo con el tejido del que derivan. Enseguida, se mencionan algunas de las más frecuentes en la práctica clínica (29):

- Tumores epitelio escamoso:

- Células escamosas, VPH asociado.
- Células escamosas, VPH independiente.
- Células escamosas, NOS.
- Tumores glandulares:
 - Adenocarcinoma NOS.
 - Adenocarcinoma, VPH asociado.
 - Adenocarcinoma, VPH independiente, tipo gástrico.
 - Adenocarcinoma, VPH independiente, tipo de células claras.
 - Adenocarcinoma, VPH independiente, tipo mesonéfrico.
 - Adenocarcinoma, VPH independiente, NOS.
 - Adenocarcinoma endometriode NOS.
 - Carcinosarcoma NOS.
 - Carcinoma adenoescamoso.
 - Carcinoma mucoepidermoide.
 - Carcinoma adenoideo basal.
 - Carcinoma indiferenciado NOS.
 - Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales.
 - Adenosarcoma.
- Tumores células germinales.
 - Tumor endodérmico sinusal.
 - Tumor del saco de Yolk NOS.
 - Coriocarcinoma NOS.

3.13. Factores pronósticos

Son aquellos factores que influyen en la evolución del paciente y en la respuesta al tratamiento. De forma general, están aquellos que se relacionan de manera directa con el paciente, los que corresponden propiamente al tumor y, por último, los que se relacionan con el tratamiento (7).

Relacionados con la paciente (5):

1. Edad: no se ha visto una relación concreta, sin embargo, en las pacientes mayores de 70 años hay menos probabilidad de completar la totalidad del tratamiento, sobre todo la BQT por sus comorbilidades asociadas.
2. Raza/estatus socioeconómico: se identificó que las pacientes de raza negra tienen una peor supervivencia global en comparación con aquellas que no son de dicha etnia. En diversos estudios, lo que se observó es que estas pacientes también tenían correlación con menor acceso a los servicios médicos. Además, de un estatus socioeconómico bajo que influyó en su evolución, ya que las pacientes se presentaban con estadios más avanzados de la enfermedad, con estado funcional deteriorado y con niveles de hemoglobina inferiores a lo deseado para el tratamiento, como se plantea en el siguiente punto.

Factores generales (5):

1. Anemia e hipoxia tumoral: niveles de HB >12 g/dl se han asociado a una mayor radiosensibilidad, por ende, respuesta tumoral, con una mejor sensación de bienestar y niveles de energía en las pacientes, lo que les permite completar la totalidad del tratamiento. En los casos de las pacientes con HB por debajo de esta cifra, la recomendación es transfundir cuanto antes para maximizar el efecto de la radiación. Además, la literatura asocia un peor pronóstico en las pacientes que tienen una presión parcial de oxígeno < 10 mmHg intratumoral, lo que según los estudios se relaciona con una HB por debajo de 11 g/dl y, consecuentemente, se traduce en una menor supervivencia a los 3 años (27 % vs. 62 %).

Factores que se relacionan con el tumor (7):

1. Subtipo de VPH: según el subtipo responsable de la oncogénesis, se observa un mayor riesgo de enfermedad ganglionar y metastásica relacionada. Esto, sobre todo con el subtipo 18, cuando se compara con el 16.
2. Tamaño tumoral: dicho factor es importante para la estadificación de la enfermedad y a largo plazo se correlaciona con el control pélvico, la incidencia de metástasis a distancia y la supervivencia libre de enfermedad.
3. Profundidad de invasión del estroma cervical.
4. Invasión linfovascular (ILV): que se asocia con una peor evolución en estas pacientes y la necesidad de dar un tratamiento más agresivo.
5. Presencia de metástasis al diagnóstico: determina si la intención del tratamiento es curativa o paliativa.

Factores asociados al tratamiento:

1. Duración total del tratamiento (5): (OTT) debe ser el mínimo posible, un tiempo aumentado se ha relacionado con menor control pélvico y menores tasas de supervivencia. Se ha asociado la pérdida de 1 % de control tumoral por cada día que se prolongue el tratamiento después de los 56 días. Este factor es fundamental en la investigación, ya que es una de las variables que se desea observar.
2. Tiempo de prostración (6 y 30): se entiende como aquel tiempo en el que se retrasa la entrega de la totalidad del tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia. Según estudios, se observaron tasas de recaída local del 26 % en pacientes cuyo tratamiento es mayor que 56 días, *versus* 9 % en aquellas pacientes que lo completaron durante este rango. Con estas estadísticas y la importancia en niveles de supervivencia y control local, el presente estudio tomó este tiempo como una de las variables por estudiar.

3.14. Tratamiento

El tratamiento depende del estadio clínico de la paciente y se fundamenta básicamente en dos opciones: la cirugía y la radioterapia junto con quimioterapia (4). A continuación, se expone cada una, de acuerdo con la recomendación por estadiaje.

3.14.1. Cirugía

Es el manejo de elección en las pacientes con enfermedades en etapas tempranas, donde se puede realizar conización cervical, histerectomía simple o histerectomía radical, de acuerdo con el estadiaje (4). En la Tabla 7 se resumen los diferentes tipos de histerectomías que se pueden llevar a cabo y para cuáles estadios se recomienda cada una (4).

Tabla 8
Tipos de histerectomía radical (4)

TABLE 2 Types of radical hysterectomy

	Simple extrafascial hysterectomy	Modified radical hysterectomy	Radical hysterectomy
Piver and Rutledge Classification	Type I	Type II	Type III
Querleu and Morrow classification	Type A	Type B	Type C
Indication	Stage IA1	Type IA1 with LVSI. IA2	Stage IB1 and IB2, selected Stage IIA
Uterus and cervix	Removed	Removed	Removed
Ovaries	Optional removal	Optional removal	Optional removal
Vaginal margin	None	1-2 cm	Upper one-quarter to one-third
Ureters	Not mobilized	Tunnel through broad ligament	Tunnel through broad ligament
Cardinal ligaments	Divided at uterine and cervical border	Divided where ureter transits broad ligaments	Divided at pelvic side wall
Uterosacral ligaments	Divided at cervical border	Partially removed	Divided near sacral origin
Urinary bladder	Mobilized to base of bladder	Mobilized to upper vagina	Mobilized to middle vagina
Rectum	Not mobilized	Mobilized below cervix	Mobilized below cervix
Surgical approach	Laparotomy or laparoscopy or robotic surgery	Laparotomy or laparoscopy or robotic surgery	Laparotomy or laparoscopy or robotic surgery

Es importante mencionar que, en aquellas pacientes con deseos de paridad o paridad incompleta, se pueden utilizar algunas técnicas quirúrgicas menos radicales que permitan a la paciente completar dicho deseo (31). La menos invasiva es la conización, la cual consiste en la resección de una gran parte del ectocérvix y

endocérvix, resecando al menos el 50 % del canal endocervical, sin comprometer el esfínter interno. Esta técnica puede llevarse a cabo en los siguientes casos (5):

- No hay lesión macroscópica visible.
- Diagnóstico de carcinoma microinvasivo.
- Lesiones < 2 cm.

En estos casos es posible realizar una traquelectomía radical vía vaginal o laparoscópica, procedimiento en el que se retiran el cérvix, parametrios y la cúpula vaginal y en aquellos casos en los que sea necesario llevar a cabo una linfadenectomía laparoscópica (31). Existen criterios de inclusión que permiten una selección adecuada de estas pacientes; dentro de los principales se encuentran (7 y 31):

- Lesiones < 2 cm.
- Histología que no sea carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, tumores que no se relacionan con el VPH o carcinosarcomas.

Tabla 9

Resumen de tratamiento cáncer de cérvix enfermedad temprana FIGO IA1 y 2 (4, 5 y 7)

Carcinoma microinvasivo FIGO IA1 y IA2		
Estadio	Manejo inicial	Otros manejos
IA1	Conización Traquelectomía Histerectomía extrafascial	<ul style="list-style-type: none"> • Traquelectomía. • Si ILV positiva: Linfadenectomía pélvica + histerectomía extrafascial.
IA2	Histerectomía radical más linfadenectomía Bajo riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Traquelectomía. 	Preservación fertilidad: <ul style="list-style-type: none"> • Conización con linfadenectomía pélvica.

	<ul style="list-style-type: none"> • Histerectomía simple más linfadenectomía o ganglio centinela. 	<ul style="list-style-type: none"> • Traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica
--	---	--

Tabla 10

Resumen de tratamiento cáncer de cérvix enfermedad temprana FIGO IB1, IB2 y IIA1 (4, 5 y7)

Estadios FIGO IB1, IB2, IIA1		
Estadio	Manejo recomendado	Otros manejos
IB1	Bajo riesgo: invasión estromal < 50 %, no ganglios sospechosos. <ul style="list-style-type: none"> • Histerectomía tipo C. 	Preservación de fertilidad: Traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica.
IB2 y IIA1	Histerectomía tipo C con linfadenectomía pélvica.	RT

3.14.2. Tratamiento con radioterapia en estadios tempranos FIGO IA, IB1, IB2 y IIA1

La recomendación para los estadios tempranos es la cirugía, sin embargo, puede existir un grupo de pacientes que se beneficie de tratamiento con radioterapia exclusiva. Enseguida, se hace una breve mención de estos casos (4):

1. Pacientes con contraindicaciones para cirugía o anestesia general.
2. Pacientes con enfermedad microinvasiva que pueden beneficiarse de braquiterapia intracavitaria.
3. Tumores IB1 menores de 1 cm, pueden tratarse con BQT intracavitaria exclusiva (dosis total: 60-65 Gy); particularmente si tienen contraindicación para radioterapia externa.
4. Tratamiento con RTE seguido de BQT es una excelente opción para estas pacientes.

El estudio de Landoni *et al.* (32) comparó pacientes que recibieron histerectomía radical con linfadenectomía, seguido de RT adyuvante *versus* pacientes con RT exclusiva externa (47 Gy), seguida de BQT LDR (EQD2: 70-90 Gy). A las pacientes a quienes se les ofreció adyuvancia fueron aquellas que, después de la cirugía, presentaron alguna de las siguientes características:

- \geq pT2b.
- \leq de 3 mm de margen estromal.
- Resección incompleta.
- Ganglios linfáticos positivos.

No se observaron diferencias en la OS, DFS o recurrencia a los 20 años; se observó una mayor morbilidad en aquellas pacientes operadas que requirieron de RT adyuvante y en el único escenario en el que las pacientes se benefician de cirugía es en aquellas con una histología de adenocarcinoma.

En conclusión, la eficacia de la cirugía es similar a la de la RT. La RT tiende a favorecer aquellos tumores de mayor tamaño (≥ 4 cm) y la cirugía favorece a las pacientes con adenocarcinoma. Siempre es esencial tomar en cuenta no solo el tamaño y la histología tumoral, sino también la edad y las comorbilidades de la paciente para determinar cuál es el mejor manejo (32).

3.14.3. Tratamiento con radioterapia en estadios FIGO IB3 y IIA2

En estos estadios clínicos, los tumores son más grandes y existe un mayor riesgo de factores que se relacionan con mal pronóstico, como ganglios positivos, parametrios positivos o márgenes quirúrgicos positivos. Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico no es la primera opción, ya que es bastante probable que posteriormente requieran tratamiento con RT adyuvante, hasta en un 80 % de los casos (4, 7).

Algunos otros factores de riesgo para tener en cuenta para un aumento en las recurrencias a nivel pélvico son:

- Tumores > 4 cm.

- ILV positiva.
- Invasión del tercio externo del estroma cervical.

En estos casos, la recomendación es RTE después de la cirugía. Por este motivo, es que la modalidad de tratamiento se debe definir de acuerdo con las comorbilidades de la paciente y los factores de riesgo del tumor. El tratamiento estándar y de elección en estas pacientes es la radioterapia externa concomitante con quimioterapia, seguido de braquiterapia (4, 7 y 14).

La quimioterapia de elección para la concomitante es a base de platinos, ya que en los diversos estudios ha documentado una franca mejoría en la supervivencia global (OS), la supervivencia libre de progresión y enfermedad. Además, de disminuir la incidencia de metástasis a distancia.

Se ha propuesto que en sitios donde el acceso al Servicio de Radioterapia es limitado, se puede iniciar con quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, al no existir evidencia robusta que respalde dicho abordaje en la Guía de manejo de la ESGO/ESTRO/ESP de 2023, no es una práctica recomendada (4 y 7).

3.14.4. Tratamiento con quimiorradioterapia en estadios avanzados

FIGO IIB-IVA

El estándar de tratamiento en estos estadios es la radioterapia externa concomitante con quimioterapia, seguido de BQT. Al añadir quimioterapia al tratamiento con RT demuestra en una serie de estudios una ventaja del 10 %-15 % en supervivencia, a los 5 años, cuando se compara con la RT sola (4).

El metaanálisis realizado por la Universidad de Liverpool, publicado en 2001, Green *et al.* (33), incluyó 19 estudios en los que se comparó la PFS y OS en aquellas pacientes que recibieron solo RT *versus* aquellas que recibieron RT con quimioterapia concomitante; documentando un aumento del 47 % al 63 % en la PFS en las pacientes con QT concomitante y un incremento en OS del 40 % al 52 % en las pacientes que recibieron la concomitancia. Esto demuestra un claro beneficio en el uso de QT junto con la RT.

En 1999, se publicó el estudio GOG 85/ SWOG 8695 (34), en el cual se reclutaron 368 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix con estadios IIB-IVA, con ganglios paraaórticos negativos, las cuales fueron aleatorias en dos grupos, las que recibieron WPRT (radioterapia a toda la pelvis) concurrente con hidroxiurea oral y aquellas que recibieron WPRT concurrente con 5-FU y cisplatino. Se observó que aquellas pacientes tratadas con el 5-FU y el cisplatino tuvieron una mejor PFS y OS, además de una disminución en la incidencia de metástasis pulmonares del 9 % al 6 %, lo que fundamentó el uso de terapia con platinos como la mejor elección.

Después, el estudio GOG 120 (35) reclutó 526 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix en estadios, desde IIB hasta IVA, estadiadas quirúrgicamente, con ganglios paraaórticos negativos y, luego, fueron aleatorias en cuatro grupos de tratamiento. Unas recibieron WPRT seguido de braquiterapia para una dosis total equivalente de 81 Gy sin QT, otro brazo recibió RT concomitante con cisplatino semanal, otro grupo recibió RT con cisplatino con 5-FU e hidroxiurea y un último brazo que recibió RT solo con hidroxiurea.

Los resultados a 2 años reflejan un aumento en la PFS de 67 % en las pacientes que recibieron RT solo con cisplatino *versus* 64 % con cisplatino con 5-FU e hidroxiurea y un 47 % en las que recibieron hidroxiurea como único agente quimioterapéutico. En cuanto a la OS, se demuestra un incremento con el uso de QT, lo que nuevamente respalda el uso de la concomitancia como estándar de tratamiento en estas pacientes con enfermedad avanzada. Además, ejemplifica que el cisplatino solo tiene menos toxicidad asociada y mejores tasas de PFS. Por lo tanto, lo hace la droga de elección, por encima de los otros quimioterapéuticos que se utilizan.

En la actualidad, la recomendación de las guías internacionales es el uso de cisplatino semanal en infusión, 40 mg/m², por 5-6 ciclos durante el tratamiento con la radioterapia externa y se ha dejado el esquema de 5-FU como un esquema alternativo, sin embargo, con una mayor toxicidad asociada (4). Otras alternativas de quimioterapéuticos son el carboplatino en pacientes con lesión renal y en algunos casos se puede utilizar la hipertermia como radiosensibilizante (7).

En relación con la radioterapia externa, la dosis recomendada es de 45 Gy en 25 fracciones o 46 Gy en 23 fracciones (7). En otra literatura se permite, además, dosis de 50 Gy en 25 fracciones como otra alternativa (4). El campo de tratamiento debe incluir la totalidad del útero, el cérvix, estructuras anexas, parametrios y ganglios pélvicos (4).

El uso de imágenes apropiadas para el contorneo de los planes de tratamiento es esencial. Como se mencionó en el apartado 3.9 *Diagnóstico*, el estudio de imagen recomendado para la valoración del cáncer de cérvix es la RMN, la cual es posible fusionar con el TAC de simulación de la paciente para realizar una mejor delimitación de los volúmenes para tratar. En las últimas guías de consenso de la ESGO/ESTRO/ESP 2023 (7), se recomienda seguir el protocolo del estudio EMBRACE II (36) como plantilla, en donde se sugiere utilizar una dosis de 45 Gy en 25 fracciones en el periodo de 5 semanas, con IGRT diario.

Para la delimitación de los volúmenes se recomienda definir el GTV, de acuerdo con las imágenes del TAC de simulación y la RMN, de donde posteriormente se confecciona un volumen clínico de alto riesgo (CTV-HR) que incluye el GTV y los parámetros, seguido de un volumen de bajo riesgo (CTV-LR), que contiene el GTV, el útero, parámetros y la parte superior de la vagina. Se recomienda al menos 2 cm de margen libre de tumor en caso de tener compromiso vaginal. Además, se recomienda llevar a cabo un ITV (margen interno por movimiento de los órganos), que sea personalizado según la anatomía de cada paciente.

Para la delimitación ganglionar, se confecciona un volumen de riesgo clínico (CTV-E) que corresponde al riesgo ganglionar de cada paciente. Se puede contornear una *pelvis pequeña*, una *pelvis grande* o una *pelvis grande + ganglios para aórticos* (36). Este CTV-E debe incluir los ganglios obturadores, iliacos internos, externos y los presacros; en los casos en los que existe compromiso del tercio distal de la vagina se debe incluir los ganglios inguinales. Podría realizarse un campo más pequeño (*pelvis pequeña*), que excluye a los iliacos comunes en los casos de riesgo bajo o intermedio, T1b1, sin compromiso ganglionar y sin ILV (7).

Finalmente, se confecciona el volumen de planificación (PTV) con un margen del CTV de 5 mm. Además, en el caso de existir ganglios positivos visibles por imágenes, se recomienda realizar un *boost* a los mismos utilizando la técnica de *boost* integrado (SIB) para alcanzar una dosis total equivalente (EQD2) con la suma del tratamiento con RT externa y BQT de 60 Gy (36).

En las pacientes con más de 2 ganglios pélvicos positivos o compromiso de ganglios en la cadena iliaca común, sin estadiaje quirúrgico de los ganglios para aórticos, se recomienda tratar de forma electiva los ganglios para aórticos (*pelvis grande + ganglios para aórticos*) (7, 36).

Es importante mencionar el estudio INTERLACE que se encuentra aún en curso y que se presentó el año pasado en el Congreso de la ESMO (37), en donde se dieron los primeros resultados preliminares. El estudio involucra pacientes en estadios desde IB1 hasta IVA, en quienes se aplica quimioterapia de inducción con carboplatino y paclitaxel semanal por 6 semanas, seguido de quimioterapia concomitante con radioterapia por las 7-13 semanas; *versus* el tratamiento estándar de quimiorradioterapia concomitante con cisplatino.

Cabe destacar que dentro de las críticas asociadas a los reportes preliminares del estudio es que hay un 58 % de las pacientes que no tienen ganglios positivos. Por lo tanto, la población evaluada puede no corresponder en su totalidad a pacientes de alto riesgo. Los resultados preliminares documentaron una PFS a los 5 años de 73 % *versus* 64 % con el tratamiento convencional y una OS de 80 % *versus* 72 %, respectivamente (37). Es relevante tomar en cuenta las limitaciones de este estudio en cuanto a la muestra estudiada y permanecer a la espera de los resultados para valorar si se encuentra ante un nuevo estándar de tratamiento para las pacientes con enfermedad avanzada.

3.14.5. Braquiterapia

La adición de braquiterapia intracavitaria a los tratamientos definitivos de cáncer de cérvix demuestra mejoría en el control local y en la supervivencia de estas pacientes. Por lo tanto, es el estándar de tratamiento en los estadios avanzados.

Para su colocación se utiliza un tándem y dos ovoides o un tándem con anillo o cilindro, según los sitios que se desean tratar (4). Se puede aplicar utilizando baja tasa de dosis (LDR) o alta tasa de dosis (HDR); siendo la diferencia el tiempo con el que se administra la dosis prescrita, en los casos en los que se usa LDR la recomendación es prescribir 30-40 Gy en una o dos sesiones. En el caso de utilizar HDR se pueden usar diferentes esquemas de tratamiento, usando fracciones de 5.5-8 Gy en 3-5 fracciones semanales.

La dosis total equivalente combinada del tratamiento con la RTE y la BQT debe estar en el rango de 80-90 Gy (4). Esto es importante para la investigación, ya que esta dosis total es una de las variables por considerar.

En los casos en los que no sea posible realizar BQT intracavitaria, se debe valorar BQT intersticial colocada a nivel del tumor principal y los parametrios, con el riesgo que implica la perforación de vísceras cercanas. Por lo tanto, la recomendación es realizarla guiada por medio de US transrectal (4). Es necesario evitar la realización de *boost* al tumor primario y parametrios con RTE, ya que no se compara con el resultado que se genera con la BQT (7).

Conforme se ha obtenido el acceso a nuevos estudios de imágenes para simulación de BQT, las recomendaciones para la planificación de dichos tratamientos son por medio de imágenes 3D con el uso de TAC o RMN, que han demostrado mejoría en la conformación de la dosis y menos efectos secundarios que se relacionan con el tratamiento.

En el 2016 se publicó un estudio retrospectivo multicéntrico, RetroEMBRACE (38), en el que evaluaron los tratamientos recibidos por 731 pacientes con BQT de HDR intracavitaria guiada por imágenes de TAC o RMN. En este se documentó un excelente control local del 91 % a los 3 años y del 89 % a los 5 años y con una OS del 74 % en las pacientes tratadas con dichas técnicas, ya que permiten una mayor dosis prescrita al punto A, que aquellas pacientes planificadas en 2D, asociando, además, una menor toxicidad en el ámbito rectal, vesical y gastrointestinal. Por ende, se considera el nuevo estándar de tratamiento en los sitios con acceso a dichas imágenes.

Al igual que con la radioterapia externa, las guías recomiendan el uso del protocolo del EMBRACE II (36) para la delimitación de los volúmenes de tratamiento, iniciando con la realización de la RMN con el aplicador colocado correctamente. Los volúmenes diana para delimitar son los siguientes:

1. GTV-Tres corresponde a la enfermedad residual que pueda tener la paciente, la cual se identifica por imágenes.
2. CTV-THR: volumen de alto riesgo clínico que incluye todo el cuello uterino y el tejido patológico anormal al mismo.
3. CTV-TIR: volumen de riesgo intermedio, que tiene en cuenta el volumen inicial del tumor en consideración.

Se recomienda una dosis de 40-45 Gy EQD2 para llegar a un total de dosis de 85-90 Gy con la radioterapia externa.

3.14.6. Tratamiento con radioterapia en estadios FIGO IVB

Es poco frecuente que las pacientes se presenten al diagnóstico con enfermedad metastásica, alrededor del 2 %. Para la selección de su tratamiento, se recomienda tomar en cuenta la supervivencia media de estas pacientes, que ronda alrededor de 7 meses.

En los casos de las pacientes que se encuentran en condiciones de recibir QTRT, se debe ofrecer dicho tratamiento, el cual depende del sitio de metástasis y puede brindar una mejor respuesta que solo quimioterapia sistémica. En estos casos no hay evidencia que respalde el uso de RT con campos extendidos como medida para un mejor control tumoral, si la paciente no tiene enfermedad en los ganglios paraaórticos.

Se continúa utilizando quimioterapia a base de platinos. Sin embargo, debido a la pobre respuesta del cisplatino como monoterapia, se prefiere utilizar parejas de platinos, como el carboplatino con paclitaxel, que demuestra mejoría en estos casos. En estas pacientes se recomienda que, si se encuentra algún estudio activo, participen (4).

Recientemente, se publicó un estudio fase III, KEYNOTE-826 (39), el cual incluyó 617 pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica *de novo*, sin historia previa de tratamiento con quimioterapia, las cuales se randomizaron en dos grupos. El primero recibió 200 mg de pembrolizumab, además de paclitaxel, con o sin bevacizumab y el segundo grupo recibió placebo con paclitaxel, con o sin bevacizumab.

El estudio concluyó que la adición de pembrolizumab redujo el riesgo de muerte hasta un 40 % en las pacientes con PDL-1 ≥ 1 , 37 % en todas las pacientes y 42 % en las pacientes con PDL-1 ≥ 10 ; el riesgo de progresión se redujo a 42 %, 39 % y 48 % respectivamente. Asimismo, se documentó beneficio en términos de supervivencia en aquellas pacientes que recibieron bevacizumab. Por lo tanto, su aplicación se recomienda, a excepción de que esté contraindicada.

3.14.7. Tratamiento con radioterapia adyuvante

En algunos casos, después de la histerectomía radical, según los hallazgos transoperatorios y los patológicos que se encontraron en la pieza quirúrgica, es necesario aplicar tratamiento con RT adyuvante. Estos hallazgos que se consideran factores patológicos adversos, ayudan a catalogar el riesgo de recurrencia de la enfermedad en las pacientes. Por lo tanto, se indica en pacientes con factores patológicos adversos. De acuerdo con dichos factores, se pueden agrupar a las pacientes en grupos de enfermedad de riesgo bajo, intermedio o alto (4).

La evidencia ha permitido identificar cuáles son los factores de riesgo que determinan que una paciente se catalogue como de alto riesgo y que, además, de la WPRT se beneficie de añadir QT concomitante. En estos casos, el estudio GOG 109 (40) documentó cuáles son estos factores, ya que reclutó un total de 243 pacientes que, después de la histerectomía radical, tuvieran 1 o más de los siguientes factores:

- Márgenes quirúrgicos positivos.
- Ganglios positivos.

- Compromiso de parámetros.

Estas pacientes se aleatorizaron en dos grupos: uno solo recibió la WPRT con una dosis de 49.3 Gy en 29 fracciones y el segundo grupo recibió 2 ciclos en concomitancia con cisplatino y 5-FU y, posteriormente, 2 ciclos adyuvantes.

Los resultados a 4 años documentaron que las pacientes que recibieron QT tienen una OS de 81 % *versus* 71 % en las pacientes que solo recibieron RT y una PFS a 4 años de 80 % y 63 % respectivamente. Esto ratifica que en las pacientes con estos factores es necesaria la adición de QT para lograr mejores índices de supervivencia (40).

Por otro lado, se tiene aquellas pacientes con otros factores de riesgo que se clasifican como de riesgo intermedio y la recomendación es el uso de WPRT. En 1999 se publicó el GOG 92 (41), que incluyó 277, estadio IB, operadas con histerectomía radical, sin ganglios positivos que cumplen con al menos 2 de los siguientes factores:

- Tumor ≥ 4 cm.
- ILV positiva.
- Invasión de más del $\frac{1}{3}$ profundo del estroma.

Las mismas fueron aleatorias en dos grupos; uno recibió adyuvancia con WPRT, con dosis de 46-50.04 Gy y el otro grupo permaneció en observación. Se observó que a los 10 años posteriores al tratamiento, la recurrencia local en las pacientes que sí recibieron RT fue de 14 % *versus* 21 % en las que no recibieron, al igual que una PFS de 78 % *versus* 65 % y una OS de 80 % *versus* 71 %, respectivamente.

Lo que se concluyó es que las pacientes con dichos factores de riesgo desfavorables se benefician del tratamiento adyuvante para un mejor control local (41). La radioterapia adyuvante consiste en RT a toda la pelvis, cubriendo el lecho tumoral y los ganglios linfáticos posiblemente afectados. El papel de la BQT intracavitaria después de la RTE es poco claro, pero se debe considerar en aquellas

pacientes con márgenes cercanos o positivos, con invasión estromal, parametrial o vaginal o con ILV positiva. En dichos casos la recomendación es BQT intracavitaria con cilindro u ovoide, prescrita al tercio superior de la vagina y realizar al menos 2 fracciones semanales de 6 Gy con BQT de HDR (4).

3.15. Enfermedad recurrente

La mayoría de las recurrencias aparece en los tres primeros años después del tratamiento y los sitios más frecuentes de aparición son a nivel pélvico o en el ámbito de los ganglios paraaórticos; otro pequeño porcentaje se manifiesta con enfermedad metastásica. Este riesgo de recurrencia aumenta conforme al tamaño del tumor y su pronóstico es reservado.

El tratamiento de elección depende del estado funcional de la paciente, el sitio de la recurrencia o metástasis y el tratamiento que recibió previamente. En los casos de enfermedad muy avanzada o mal estado funcional, la recomendación es referir a la paciente para el control con medicina paliativa (4).

La pelvis es el sitio más frecuente para las recurrencias. Algunos de los factores de buen pronóstico son:

- Recurrencia pélvica central única.
- No compromiso de la pared pélvica.
- Un intervalo amplio libre de enfermedad.
- Tumor recurrente <3 cm.

Si la recurrencia es después de la cirugía, se puede tratar con quimiorradioterapia concomitante, siempre con confirmación histológica previa. El segundo sitio de recurrencias es en el ámbito de los ganglios paraaórticos, donde se puede dar tratamiento con intención curativa con QTRT, logrando supervivencias a largo plazo hasta en un 30 % de las pacientes (4).

El estudio fase III, GOG 240 (42), reclutó 452 pacientes, las cuales se trataron con quimioterapia (cisplatino con paclitaxel) sola o acompañada de

bevacizumab y otro grupo recibió topotecan con paclitaxel. Un 75 % de estas pacientes había recibido previamente tratamiento con platinos. El principal punto que tomaron en consideración era la OS. Se demostró que la dupleta de topotecan con paclitaxel no es superior al cisplatino con Paclitaxel y se observó que la adición del bevacizumab aumentaba la OS en 3.7 meses. Por esto, en estas pacientes es una opción terapéutica para tomar en cuenta.

En el estudio KEYNOTE-158, publicado en 2019 (43), se les administró pembrolizumab a 98 pacientes con recurrencias o enfermedad metastásica, que previamente habían sido tratadas. La dosis que se utiliza es de 200 mg IV cada 3 semanas, por 2 años o hasta que la paciente presentara toxicidad o progresión de la enfermedad.

La finalidad del estudio era valorar la tasa de respuesta objetiva (ORR), la cual fue del 14.6 %, con 3 pacientes que tuvieron respuesta completa y 9 una respuesta parcial; se observaron efectos secundarios en un 65.3 % de las pacientes, el más frecuente era el hipotiroidismo, seguido de pérdida de apetito y fatiga. Debido a estos resultados se aprobó el uso del pembrolizumab en pacientes con PDL-1 positivo, con enfermedad avanzada que progresa durante o después de la quimioterapia (43).

La radioterapia puede tener un papel en el escenario del control de síntomas de forma paliativa; no existe un esquema ideal, sin embargo, dentro de los que más se utilizan están 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones. Además, es importante tomar en cuenta en casos de sangrados vaginales importantes, ya que se puede dar una monodosis de 8 Gy, para control, con resultados a las 12-48 h (4 y 7).

3.16. Avances en las modalidades de tratamiento radiante en cáncer de cérvix

Durante la última década, el método de radioterapia externa en 3D conformacional ha mejorado hacia el uso de terapia de intensidad modulada y en la braquiterapia se pasó de la planificación en 2D a 3D. Recientemente, se ha

incorporado el uso de radioterapia estereotáctica ablativa (SBRT) y los aceleradores lineales guiados con imágenes de RMN (MRI-LINAC), con radioterapia adaptativa (44).

3.16.1. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

La IMRT es una técnica de radioterapia externa que permite la entrega de dosis altamente conformadas, comparadas con las técnicas que se utilizan en 2D o 3D. Además, permite disminuir la dosis que reciben los órganos de riesgo (OAR). Esto se logra mediante el uso de múltiples haces estáticos o por medio de arcos de intensidad modulada (VMAT), a través de *software* que permiten realizar planificaciones a la inversa. Esto optimiza no solo la distribución de la dosis en el ámbito tumoral, sino también la que reciben los tejidos sanos, lo que disminuye los efectos secundarios.

El éxito de esta técnica radica en la delimitación adecuada de los volúmenes que se desean tratar, además, en la calidad de las imágenes que se utilizan para dicha delimitación. Si se encuentra disponible, lo ideal es contar con imágenes de RMN o PET-CT, que permitan delimitar mejor la anatomía y la localización de la enfermedad. A la vez, esta técnica permite realizar escalamiento de dosis, especialmente cuando se desea dar una dosis extra o *boost* a nivel de algún ganglio a nivel pélvico o para aórtico, de forma simultánea durante el tratamiento (45).

Pese a las ventajas que confiere el uso de esta técnica en cuanto a la disminución de efectos adversos, no se comprobó que mejore la supervivencia específica de la enfermedad o la supervivencia global. Es importante tomar en cuenta que al requerir una mejor conformación para la planificación adecuada del tratamiento, se deben tener en cuenta nuevas guías de contorno, que no aseguren una delimitación adecuada de la lesión para tratar, sino que aseguren un adecuado margen a cada estructura para tomar en consideración los movimientos de los órganos internos y las posibles variaciones que puedan existir en el llenado en el ámbito rectal y vesical.

Además, es necesario contar con instrumentos de fijación adecuados que permitan una correcta reproducibilidad del posicionamiento de los pacientes diariamente y se debe disponer de un sistema de guía por imágenes (IGRT), que permita confirmar dicho posicionamiento a diario antes de la aplicación del tratamiento. En el escenario de la radioterapia posoperatoria, estudios como el RTOG 1203 y el PARCER han demostrado una disminución en la toxicidad asociada a RT con el uso de IMRT *versus* las técnicas de 3D que se utilizan (44).

3.16.2. Radioterapia externa adaptativa

El útero y el cérvix son estructuras muy susceptibles al movimiento, sobre todo, debido a las variaciones en el llenado de la vejiga y los cambios en el recto. Se ha indicado que, en algunas ocasiones, pueden tener variaciones en el sentido anteroposterior que pueden ir desde 2.3 mm a 16 mm, de 2.7 a 8 mm en el sentido cráneo caudal y 0.3 a 10 mm hacia los lados. Por este motivo, es que se insiste en la realización de un ITV que ayude con estas variaciones. Se recomienda que este se haga contemplando las modificaciones que ocurren al realizar el TAC de simulación con la vejiga llena y vacía.

Pese a tomar estas medidas, la recomendación es realizar verificaciones de imágenes diarias para asegurar una adecuada cobertura, tanto al CTV como al PTV. A través de los años se realizan más avances tecnológicos que permiten adaptar el plan diariamente para ajustarlo a los cambios diarios que puede presentar el paciente, no solo por las diferencias de llenado, sino por la misma reducción tumoral producto de la respuesta al tratamiento (45).

3.16.3. Avances en las técnicas de BQT

Como se mencionó en el apartado de tratamiento, la BQT tiene un papel fundamental en el tratamiento integral de los pacientes con cáncer de cérvix avanzado, lo que aumenta hasta en un 12 % la OS en 5 años. Por esta razón, se hace cada vez más imperante que se realicen avances en las técnicas de entrega de BQT (45).

Inicialmente, la planificación del tratamiento de BQT intracavitaria se realizó con técnica 2D y se prescribió la dosis al punto A, con una distribución de dosis en forma de pera. Sin embargo, no se tienen en cuenta factores específicos de cada paciente, como el tamaño tumoral y los OAR que posiblemente se vean más afectados.

Sin embargo, conforme se ha tenido un mejor acceso a imágenes como TAC o RMN, ha sido posible realizar un tratamiento adaptativo que permite valorar los cambios de respuesta tumoral y de posicionamiento diario de la paciente. Además, es posible delimitar el volumen con mayor riesgo de recurrencia tumoral y se puede entregar a dicha zona una dosis total equivalente (EQD2) de 90 Gy, tal y como se plantea en el protocolo del EMBRACE II (36 y 45).

3.16.4. SBRT

En la actualidad, existen muchas controversias en lo referente a si es posible la entrega de dosis con radioterapia externa en lugar de utilizar la braquiterapia, sobre todo porque la misma ha venido en desuso en los Estados Unidos. Con estas premisas, se ha intentado valorar la respuesta de SBRT en este aspecto, ya que permite alcanzar dosis altas, con bastante precisión y limitando la dosis a los OAR. Sin embargo, no existe aún evidencia que respalde el uso de la SBRT en lugar de la BQT.

En el 2019 se publicó un estudio fase II (46) cuyo propósito era evaluar la eficacia de un *boost* con SBRT *versus* el uso de BQT intracavitaria. No obstante, el mismo debió cerrar de forma temprana por la toxicidad asociada al tratamiento, además, de un control local a los 2 años, de solamente un 70 %. Es por esta razón que la BQT es el estándar de tratamiento.

Existe evidencia del uso de la SBRT en las pacientes con oligometástasis, ya que permite una dosis ablativa a la metástasis sin comprometer tejido sano aledaño (45). Es importante comprender las diferentes técnicas que se utilizan para la entrega del tratamiento con radioterapia, ya que parte de los objetivos de estudio es la evaluación de las técnicas que se usan en los tratamientos de las pacientes.

Además de entender las nuevas técnicas disponibles y a las que quizás en el futuro cercano se puede tener acceso en el ámbito institucional.

Capítulo IV. Análisis de resultados

4.1. Características de la muestra

La totalidad de la muestra se recolectó de la base de datos obtenidos del Servicio de Braquiterapia del Hospital México, que es el único centro de braquiterapia a nivel del país. Inicialmente, se reclutaron 201 participantes, que comprendían la muestra inicial, sin embargo, después de aplicar las variables de exclusión se obtuvo una muestra final de 100 pacientes.

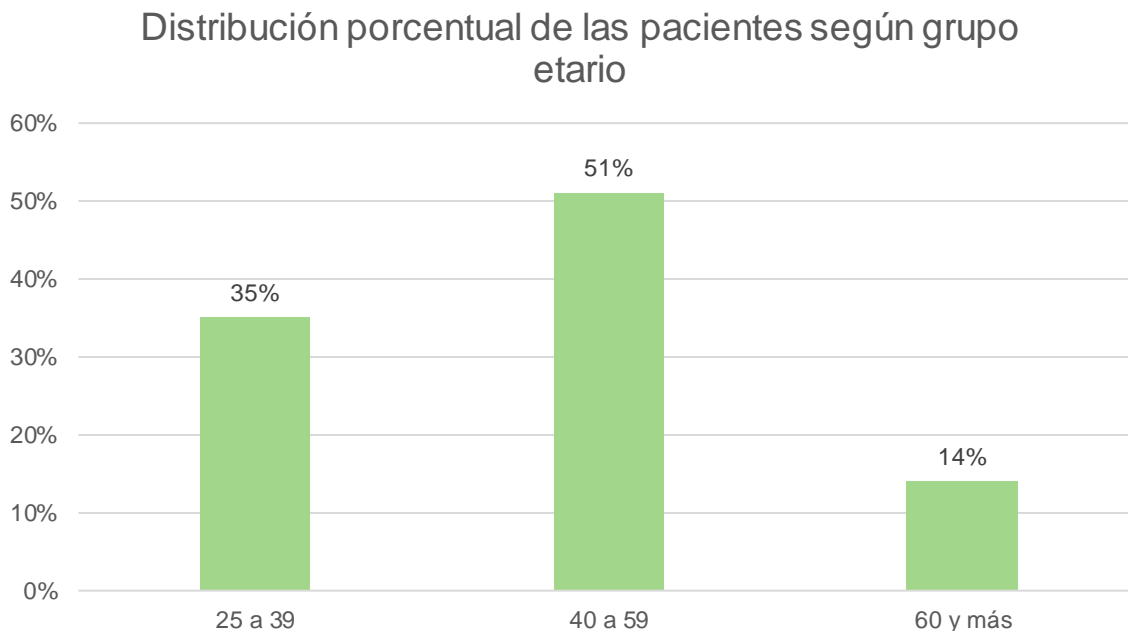
De las 201 pacientes, 49 se excluyeron porque el tratamiento que recibieron era adyuvante, posteriormente 2 se excluyeron porque el diagnóstico corroborado por medio del EDUS correspondía a cáncer de endometrio, no de cérvix; 1 de las pacientes fue excluida porque su tratamiento fue de intención paliativa; 5 pacientes se excluyeron debido a que su tratamiento de radioterapia externa se realizó en clínica privada y 4 pacientes se excluyeron porque el tratamiento de braquiterapia se llevó a cabo en el extranjero por fallas técnicas en el equipo de braquiterapia del centro. Finalmente, las 40 pacientes restantes excluidas de la muestra corresponden a pacientes valoradas en el HSJD.

Para la valoración de las características epidemiológicas de las pacientes del estudio, se decidió subdividir a la población en 3 grupos, de acuerdo con los rangos de edad. El primero de los 25 años a los 39 años, el segundo de los 40 a los 60 años y el último correspondiente a las mayores de 60 años. La paciente más joven de la muestra tenía 25 años y la paciente con mayor edad 74 años, siendo la media de 45 años.

En el Gráfico 2 se presentan los porcentajes de las pacientes pertenecientes a cada grupo etario. En donde se observa que poco más de la mitad (51 %) de las pacientes se encontraban en el rango de los 40-59 años, en segundo lugar, con el 35 % se encontraban las pacientes de 25 a 39 años y, por último, las pacientes de 60 o más años correspondieron al 14 % de la muestra.

Gráfico 2

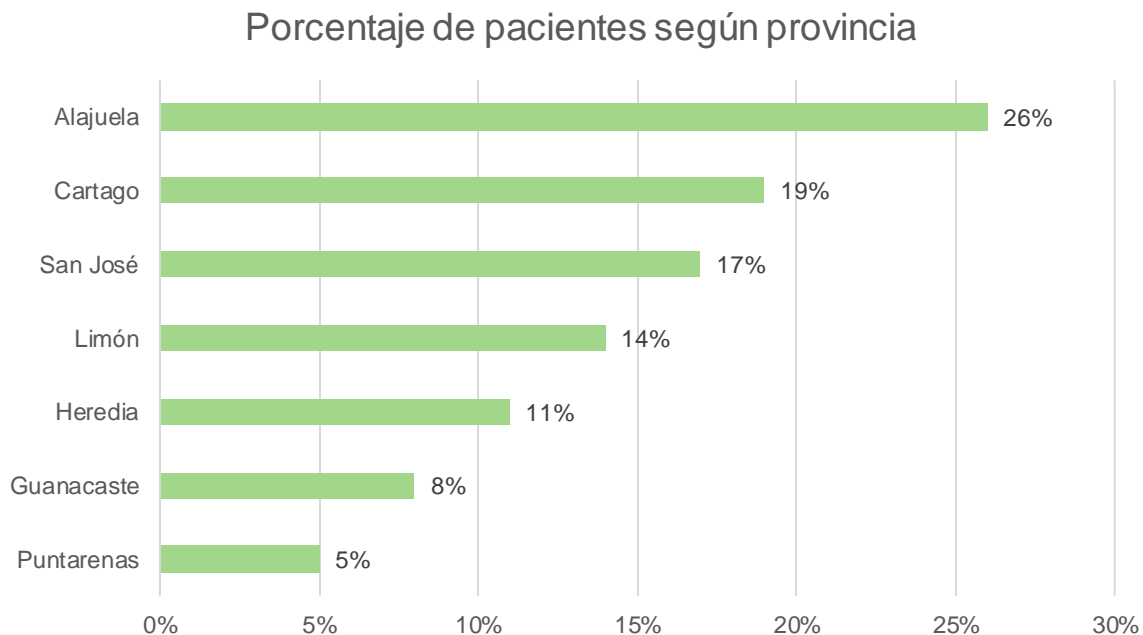
Total de pacientes según grupo etario



Fuente: registros médicos de salud, n = 100.

Posteriormente, como parte del estudio epidemiológico se analizó el lugar de residencia de las pacientes en el momento del tratamiento. Cabe destacar que uno de los criterios de exclusión era que las pacientes fueran valoradas por primera vez en otro centro médico (HSJD), por lo que puede existir una discrepancia con los datos que se obtienen, ya que este hospital tiene como principales áreas de atracción San José y Puntarenas. Los resultados arrojaron que la mayor incidencia fue en la provincia de Alajuela con un 26 %, seguido de Cartago con 19 %, San José con 17 %, Limón con 14 %, Heredia con 11 %, Guanacaste con 8 % y, por último, con la menor incidencia, Puntarenas con un 5 %, como es posible observar en el Gráfico 3.

Gráfico 3
Porcentaje de pacientes según provincia



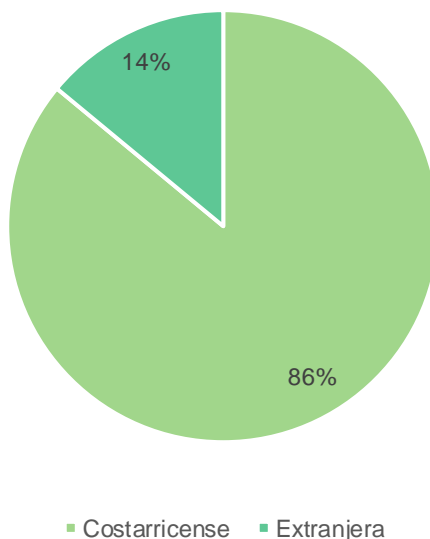
Fuente: registros médicos de salud, n = 100.

Como parte de las variables de interés, se buscaba poder documentar la nacionalidad de las pacientes, indicando si son costarricenses o extranjeras, ya que existe mucha inmigración de pacientes. Sin embargo, según los hallazgos, en la muestra solamente un 14 % corresponde a pacientes extranjeras, tal como se refleja en el Gráfico 4.

Gráfico 4

Distribución porcentual de las pacientes según nacionalidad

Distribución Porcentual de las Pacientes según Nacionalidad



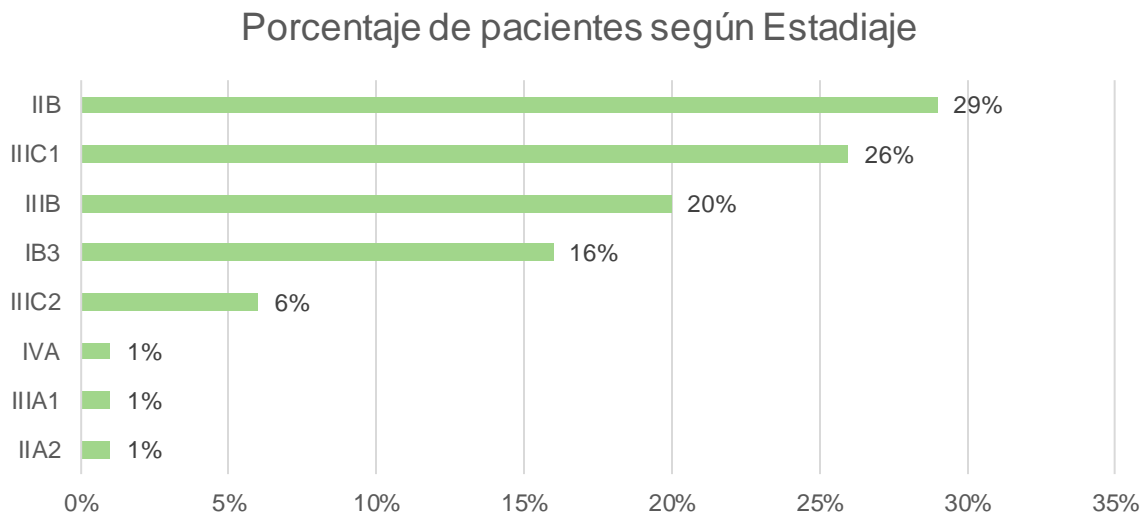
Fuente: registros médicos de salud, n = 100.

Continuando con el análisis de la muestra, se valoró el estadio clínico de las pacientes al diagnóstico, con el objetivo de valorar con qué nivel de evolución se presentaban al servicio para recibir tratamiento. Era de esperar que al tratarse de una muestra de pacientes que solo contemplaba a las que ingresaban para recibir tratamiento definitivo con quimiorradioterapia, estas se encontraran en estadios avanzados.

Un 29 % de las pacientes tratadas corresponde a estadios IIB. En segundo lugar, se encontraron las pacientes en estadio IIIC1 con un 26 %, seguido del estadio IIIB con un 20 %, el IB3 con un 16 %, el IIIC2 con un 6 %, el IIIA1 con un 1 %, al igual que el IIIA2 y el IVA. Esto se puede observar en la siguiente gráfica de barras (ver el Gráfico 5).

Gráfico 5

Porcentaje de pacientes según estadiaje



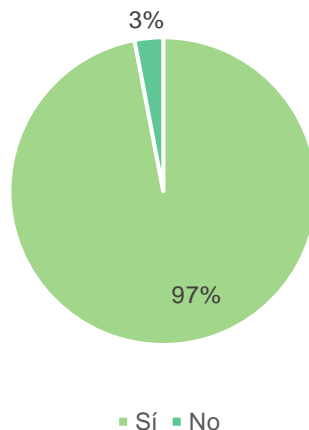
Fuente: registros médicos de salud, n = 100.

4.2. Características que se relacionan con el tratamiento

Como parte del interés del presente estudio, se valora el tipo de tratamiento, la duración y la técnica que se utiliza y se realiza la recolección de datos pertinentes al tratamiento que recibió la muestra de pacientes. Para iniciar el análisis, se documenta cuáles de estas pacientes recibieron su tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante, como es el estándar de tratamiento. El 97 % de la muestra recibió dicho tratamiento y solo 3 pacientes no pudieron recibir quimioterapia principalmente por comorbilidades asociadas y en un caso por la edad (ver el Gráfico 6).

Gráfico 6

Distribución porcentual de pacientes que recibieron quimioterapia concomitante

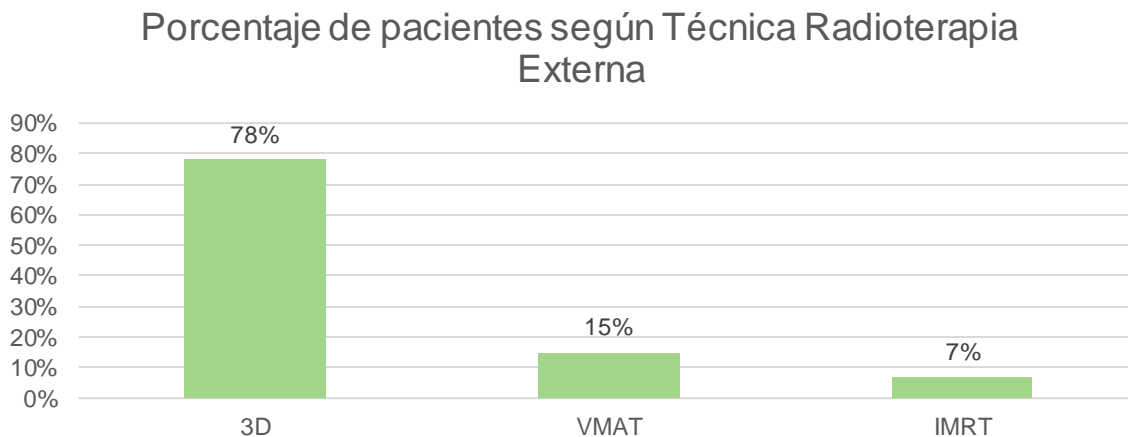
Distribución Porcentual de Pacientes que recibieron
Quimioterapia Concomitante

Fuente: registros médicos de salud, n = 100.

Posteriormente, se analiza la técnica de radioterapia externa que se utiliza, que como se mencionó, es importante para la disminución de los efectos secundarios a nivel pélvico asociados a la radioterapia. El centro cuenta con las técnicas de IMRT y VMAT, sin embargo, debido al alto volumen de pacientes tratadas, no es siempre posible tratar a todas con dichas técnicas. Esto se evidenció en el presente estudio, ya que un 78 % de las pacientes se trata con técnica 3D conformacional, como se documenta en el siguiente gráfico de barras (ver el Gráfico 7).

Gráfico 7

Porcentaje de pacientes según técnica de radioterapia externa

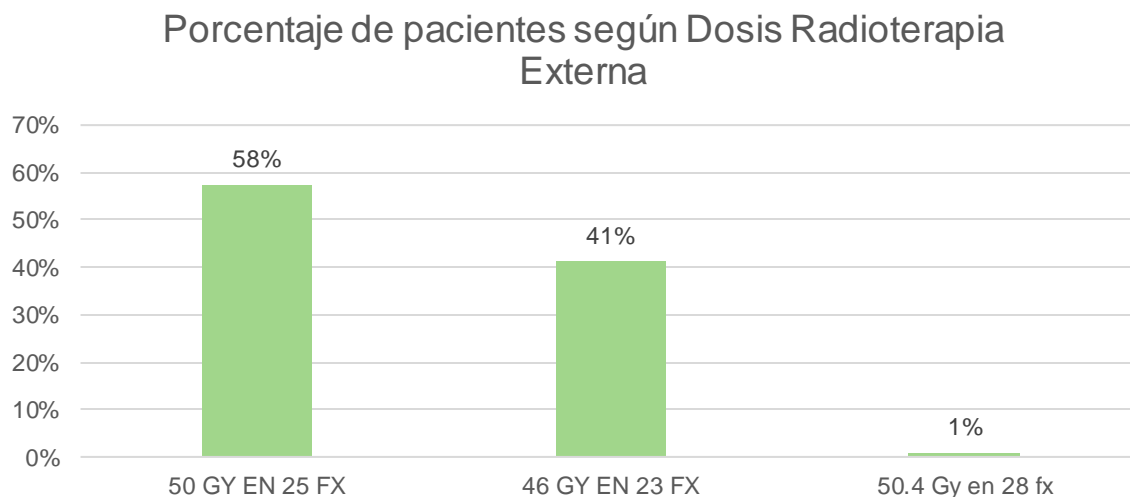


Fuente: registros médicos de salud, n = 100.

La siguiente variable por analizar fue la dosis recibida en el tratamiento de radioterapia externa, dato que posteriormente permite valorar la dosis total equivalente que recibieron las pacientes previstas en la muestra. Como era de esperar, las pacientes se ubicaron en 2 grandes grupos, aquellas que recibieron el esquema de 50 Gy en 25 fracciones o las que recibieron 46 Gy en 23 fracciones. Solamente una paciente recibió un esquema distinto con 50.4 Gy en 28 fracciones. El esquema que más se utiliza es el de 50 Gy en 25 fracciones, que corresponde al 58 %, tal y como se muestra en el Gráfico 8, lo cual se correlaciona con la alta incidencia de pacientes con estadios avanzados. Por lo tanto, se prefirió dar la dosis más alta en dichos casos.

Gráfico 8

Porcentaje de pacientes según dosis de radioterapia externa recibida



Fuente: registros médicos de salud, n = 100.

Para el estudio de la siguiente variable se analizó la dosis total equivalente (EQD2), la cual corresponde a la suma del tratamiento con la radioterapia externa y la braquiterapia. Sin embargo, al recolectar estos datos se documenta que existe un porcentaje bastante significativo de pacientes que no contaban con el reporte de las dosis de BQT recibida. Esta población corresponde al 45 % de la muestra, por lo que limitó el análisis. En la Tabla 1 se demuestra de forma porcentual dicha ausencia de datos. Además, llama la atención que 2 pacientes no lograron llevar a cabo su tratamiento con BQT, en uno se desconoce la razón y la otra paciente progresó previamente al inicio de esta.

Tabla 11

Distribución absoluta y relativa de pacientes con dosis equivalente total (EQD2)

Distribución absoluta y relativa de pacientes con dosis equivalente total (EQD2)		
Dosis total equivalente (EQD2)	Total	Porcentaje
Documentada	53	53 %
No documentada	45	45 %

No recibió BQT	2	2 %
Total	100	100 %

Fuente: registros médicos de salud, n = 100.

De las dosis totales recolectadas, se encuentra que la dosis media fue 85,5 Gy, la mínima fue de 71 Gy y la máxima de 89 Gy. Al valorar de forma detallada todas las dosis de las pacientes, se documentó que 8 pacientes se encontraban con dosis por debajo de los 80 Gy, que es la dosis mínima deseada en estos tratamientos.

La duración total del tratamiento se calculó, desde la primera valoración en el servicio de radioterapia hasta la fecha de finalización de la última dosis de braquiterapia. En las 2 pacientes que no recibieron BQT se les calculó solamente hasta la fecha de finalización de la radioterapia externa. Se obtuvo una media de 89.36 días, con un mínimo de 41 días que correspondió a una de las pacientes que no recibió BQT y con una máxima de 145 días que al revisar las notas del expediente se documenta que la paciente perdió su control entre la colocación de la radioterapia externa y la realización de la BQT.

La última variable por evaluar fue el tiempo de prostración, el cual se calculó tomando la fecha de inicio de la radioterapia externa y la fecha de la última aplicación de BQT y se calculan los días que sobrepasaban los 56 días, dato que como se mencionó en el Capítulo III, es el que se asocia con una mejor supervivencia libre de enfermedad. Dentro de los datos que se obtienen, la media fue de 6,41 días, el máximo de 54 días y el mínimo de 0 días. Al analizar más detenidamente los datos que se obtienen, se pudo documentar que 42 pacientes lograron un tiempo de prostración de 0 días, lo que resulta muy satisfactorio.

4.3. Discusión

Los hallazgos, posteriores a la revisión detallada de todas las personas participantes del estudio, permiten visualizar el perfil epidemiológico de las pacientes con cáncer de cérvix que son valoradas por primera vez y tratadas en el

Servicio de Radioterapia del Hospital México. Dentro de los principales hallazgos se tiene que la población con diagnóstico de cáncer de cérvix en el ámbito nacional en el año 2021 fue de 201 pacientes, lo que se acerca a las estadísticas nacionales de 320 pacientes por año (9). Sin embargo, al aplicar los criterios de exclusión, la muestra total fue de 100 pacientes.

En cuanto a los datos epidemiológicos que se recolectaron, se documenta que la edad de la mayoría de las pacientes fue entre los 40 y 59 años, con una década de diferencia a la edad predominante en las estadísticas previas nacionales (15).

Con relación a la provincia con la mayor prevalencia de casos, llama la atención que en el primer lugar se encuentre Alajuela con 26 %, cuando según las estadísticas nacionales previas, la que cuenta con la mayor cantidad de casos es Guanacaste (16 y 22), que en la investigación ocupó el penúltimo sitio con 8 %.

Pese a no contar con una estadística previa, llama la atención que la cantidad de población extranjera fuera de solo un 14 %. El criterio para identificar la nacionalidad correspondió al número de identificación asignado por la CCSS, por lo tanto, puede existir un grupo de pacientes que ya contaban con la nacionalidad y que no se tomaron en cuenta.

En relación con el estadiaje al diagnóstico, se observa que la mayoría de las pacientes se presentaron con un estadio IIB con un 29 % y en segundo lugar IIIC1 con un 26 %, lo que corresponde con las estadísticas que documentan que la mayoría, alrededor del 25 % (2), de los diagnósticos se encuentran en estadios avanzados. Cabe destacar que en esta estadística no se toman en cuenta los estadios tempranos diagnosticados y tratados de forma quirúrgica ni aquellas pacientes operadas que requirieron adyuvancia.

En los datos recolectados que se relacionan con el tratamiento, llama la atención que más de la mitad (58 %) de las pacientes se trataron con una dosis de 50 Gy. Este hallazgo se encuentra dentro de las recomendaciones clínicas (4) y que se asocia a los estadios avanzados de las pacientes.

Afortunadamente, solo un 3 % de las pacientes no pudo completar su tratamiento con quimioterapia, que al valorar de forma detallada en los expedientes se documenta que en la mayoría de los casos fue por comorbilidades o edad de la paciente.

En lo referente a la técnica de radioterapia externa, como era esperado por la fecha de la muestra estudiada, la mayoría de las pacientes, 78 %, se trataron con técnica 3DCRT, que era la que más se utiliza en dicho momento, ya que debido a la gran demanda de pacientes y no contar con tanto equipo, esta técnica permitía optimizar el tiempo bajo máquina. Además, en esta época el servicio se encontraba en una curva de aprendizaje de planificación de técnica VMAT en tumores ginecológicos.

En la actualidad, a partir de septiembre de 2022, el servicio cuenta con un Linac que permite una planificación en VMAT que entrega el tratamiento en menor tiempo. Por lo tanto, es posible tratar a una mayor cantidad de pacientes con esta técnica, tal como la recomendación internacional (44 y 45).

Para la valoración de la dosis total equivalente del tratamiento se tuvo una gran limitante, ya que un porcentaje muy importante de pacientes (45 %) no contaba con dicho dato, lo que no permitió obtener un dato más fidedigno. Sin embargo, es relevante destacar que de las pacientes que sí contaban con dicho dato, alcanzaron una media de 85,5 Gy, que como se discutió en el Capítulo III, se encuentra dentro de la dosis recomendada para conseguir los mejores resultados (4 y 7). De estas pacientes se documentó que 8 no alcanzaron dosis por arriba de 80 Gy, que al valorar con detenimiento se documentó que 2 de ellas no recibieron BQT por progresión de la enfermedad, el resto sí se desconocen las restricciones que no permitieron llegar a la dosis deseada.

Al analizar los datos del tiempo de prostración, llama la atención que, pese a que el centro tiene una alta demanda de pacientes, con equipos insuficientes para cubrir la totalidad de la población, se obtuvo una media de 6,41 días, lo cual es un número razonable dadas las circunstancias. Esto se debe a que en el medio ocurre sobreutilización de los equipos de tratamiento que trabajan aproximadamente

24 horas, 6 días a la semana, por lo que es frecuente que ocurran averías que ameritan la suspensión de los tratamientos por algunos días. Este factor también se debe tomar en cuenta en el momento de analizar estos resultados.

Se obtuvo una máxima de 145 días que corresponde a un caso especial en donde la paciente perdió el control después de completar el tratamiento con radioterapia externa, por lo que no se alcanzó la meta deseada. De manera muy satisfactoria se observa que 42 pacientes no tuvieron tiempo de prostración, lo que indica que lograron completar su tratamiento en los 56 días o menos, que según la evidencia es uno de los factores pronósticos más importantes para obtener los mejores resultados (6 y 30).

Se sugiere a otros investigadores interesados en continuar y ampliar el estudio que tomen una muestra un poco más amplia que cubra al menos 2 años y que idealmente no incluyan el periodo en el que el equipo de braquiterapia se encontraba fuera de servicio, ya que esto comprometería los resultados, sobre todo en términos del tiempo de prostración, que es considerablemente mayor. Además, se recomienda que incluyan en la muestra a las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante para poder documentar la incidencia de esta población. Se espera que este trabajo sirva como base de datos para posibles nuevas investigaciones que permitan actualizar los datos epidemiológicos en el ámbito nacional.

Capítulo V. Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

La presente investigación tenía la finalidad de identificar las características epidemiológicas de las mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix tratadas con radioterapia externa en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2021. Según las estadísticas nacionales con las que se cuenta, se esperaba un grupo relativamente grande de pacientes. La literatura habla de un promedio de 320 casos al año diagnosticados (9), por este motivo, se enfocó en un subgrupo de pacientes, aquellas cuyo tratamiento único y con intención curativa es la radioterapia.

De manera general, los hallazgos principales fueron los siguientes:

- El grupo etario predominante es de los 40-59 años.
- La provincia con la mayor población de casos fue Alajuela con un 26 % y la que registró menos casos fue Puntarenas con un 5 %.
- Un 14 % de las pacientes son extranjeras.
- El estadio clínico que predominó fue el IIB, con un 29 %, seguido del IIIC1, con un 26 %.
- 3 % de las pacientes no recibieron quimioterapia concomitante.
- La técnica de radioterapia externa que predominó fue la 3DCRT, que se utiliza en el 78 % de los casos.
- La dosis predilecta para el tratamiento de radioterapia externa fue de 50 Gy en 25 fracciones.
- En el 48 % de la población no se encontraron documentados los datos de la dosis de BQT recibida, lo que limitó de forma importante el cálculo de la dosis total equivalente (EQD2).
- La media de la dosis total equivalente (EQD2) es de 85,5 Gy.

- El tiempo total de tratamiento, desde la primera valoración en el Servicio de Radioterapia del Hospital México hasta la última aplicación de BQT, tuvo una media de 89.36 días.
- La media del tiempo de prostración es de 6,41 días, con un total de 42 pacientes con 0 días.

Con una literatura limitada en lo que respecta a la situación epidemiológica del país en cuanto al cáncer de cérvix y aún más limitada en relación con las características del tratamiento que las pacientes reciben, se considera que el presente estudio aporta información valiosa para actualizar las estadísticas nacionales. Además, de permitir al lector obtener una idea de cómo se maneja en el país esta enfermedad, cuán cercanos se encuentra a los estándares internacionales, cuáles son las principales deficiencias y cuáles cambios son posibles de lograr a corto y mediano plazo.

Se considera que es fundamental instar a la población científica a continuar realizando proyectos que permitan incursionar en el campo de la investigación y así obtener mejores datos nacionales que permitan analizar la situación actual e identificar cuáles cambios se deben hacer.

5.2. Recomendaciones

Luego del análisis de los datos que se obtienen fue posible documentar algunas mejoras que se pueden realizar en la documentación de los datos por parte de los profesionales médicos. Lo que se recomienda a esta población es facilitar en el expediente digital la dosis de BQT y RTE recibida por la paciente e incluso si es posible documentar la dosis total equivalente (EQD2). Además, se considera vital que se anote la técnica de radioterapia externa que se utiliza para que toda la población médica se encuentre al tanto, ya que es un detalle importante en el momento de valorar a los pacientes por efectos secundarios tardíos.

A futuros investigadores interesados en ampliar los datos que se relacionan con este tema, se les recomienda incluir entre su población a las pacientes cuyo tratamiento con radioterapia fue adyuvante, para de esta manera, valorar qué

manejo se les da. De igual forma, se insta a futuros investigadores a tomar el tiempo entre la primera valoración en el Servicio de Radioterapia y la realización del TAC simulación como otra variable, para documentar cuánto tiempo se tarda en iniciar el proceso de trabajo en el tratamiento de radioterapia externa. Además, tomar en cuenta el tiempo, desde la ejecución del TAC simulación hasta el inicio de la radioterapia externa, para estimar el tiempo que se tarda en planificar estos casos.

Referencias bibliográficas

1. Rodin D, Burger EA, Atun R, Barton M, Gospodarowicz M, Grover S, Hanna TP, Jaffray DA, Knaul FM, Lievens Y, Zubizarreta E, Milosevic M. Scale-up of radiotherapy for cervical cancer in the era of human papillomavirus vaccination in low-income and middle-income countries: a model-based analysis of need and economic impact. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):915-923. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30308-0. Epub 2019 May 28. PMID: 31151906; PMCID: PMC7055962.
2. Klopp AH. Introduction: Cervical Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2020 Oct;30(4):263-264. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.010. PMID: 32828381.
3. Kaidar-Person O, Bortnyak-Abdah R, Amit A, Berniger A, Ben-Yosef R, Kuten A. Current principles for radiotherapy in cervical cancer. *Med Oncol.* 2012 Dec;29(4):2919-22. DOI: 10.1007/s12032-012-0170-7. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22351248.
4. Bhatla, N., Aoki, D., Nand, D. y Sankaranarayanan R. (2021). Cancer of the cervix uteri:2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(Suppl. 1):28–44. DOI: 10.1002/ijgo.13865.
5. Viswanathan, A. (2021). *Chapter 73. Uterine Cervix.* Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. Seventh Edition| Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. pp. 1651-1723. ISBN 9781496386793.
6. Kuperman VY, Spradlin GS. Use of radiation protraction to escalate biologically effective dose to the treatment target. *Med Phys.* 2011;38(12):6553-6560. doi:10.1118/1.3656053.
7. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F *et al.* ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(5):649-666. Published 2023 May 1. doi:10.1136/ijgc-2023-004429.

8. Jorgensen, K., Rauh-Hain, A. y Klopp A. (2023). Chapter 48. Cancer of the Cervix, *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 12va Edición. Copyright © 2023 Wolters Kluwer. pp. 874-900.
9. Rivera-Chavarría, A. y Calderón-Céspedes, A. (2022). Cáncer de cérvix en Costa Rica, barreras según las dimensiones de la asistencia sanitaria: una revisión sistemática cualitativa. *Población y Salud en Mesoamérica*, 20(1). Doi: 10.15517/psm.v20i1.48983
10. Hill EK. Updates in Cervical Cancer Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(1):3-11. doi:10.1097/GRF.0000000000000507.
11. Zuñiga, V., Sánchez, A., Fernández, N., Ramírez, H., Salazar, H. y Arroba R. (2013). Norma Nacional de Vacunación. Ministerio de Salud. pp. 69-70.
12. Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular cancer research: MCR*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
13. Hanahan D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
14. Benoit, M., Williams- Brown, M. y Edwards C. (2017). Gynecologic Cancers: Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology Handbook. An Evidence-Based Clinical Guide*. 3rd Edition, demosMedical, pp. 40-72. DOI: 10.1891/9780826155986.
15. Fuster, Francisco., Urucuyo, Rodrigo. Cáncer de Cérvix en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*. Vol: 28: n.º 3. 1985. 143-149.
16. Quirós, leana. El programa de prevención de cáncer de cérvix en Costa Rica. *Ecancer Supporting oncology professionals through education*. 2015 octubre; 9 578, 1-14. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.578>
17. INEC-Costa Rica. Costa Rica. Defunciones por tumores malignos más frecuentes en la población femenina, según localización anatómica, 2021 –

2022. Estadísticas vitales, 2021 - 2022. Octubre 2023. <https://inec.cr/estadisticas-fuentes/anuarios-estadisticos?filtertext=tumores%2520malignos&page=3>.
18. National Cancer Institute, Terese Winslow (Illustrator). Características Anatómicas del Cuello Uterino (Cervix Anatomy). AV Number: CDR812204, date created August 9, 2023.
19. Okunade K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602–608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>.
20. Burd, E. M. (2003). Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1), 1–17. doi:10.1128/cmr.16.1.1-17.2003.
21. Mitra, A., Tzafetas, M., Lyons, D., Fotopoulou, C., Paraskevidis, E., & Kyrgiou, M. (2016). Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *British Journal of Hospital Medicine*, 77(8), C118–C123. doi:10.12968/hmed.2016.77.8.c118
22. Hildesheim, A., Schiffman, M., Bromley, C., Wacholder, S., Herrero, R., Rodriguez, A. C., Burk, R. D. (2001). Human Papillomavirus Type 16 Variants and Risk of Cervical Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 93(4), 315–318. doi:10.1093/jnci/93.4.315.
23. Vignolo Julio, Vacarezza Mariela, Álvarez Cecilia, Sosa Alicia. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch. Med Int [Internet]*. 2011 Abr [citado 2024 Mayo 10]; 33(1): 7-11. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000100003&lng=es
24. Oyouni A. A. A. (2023). Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *Journal of infection and public health*, 16(4), 626–631. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.014>

25. Sawaya, G. F., Smith-McCune, K., & Kuppermann, M. (2019). Cervical Cancer Screening: More Choices in 2019. *JAMA*, 321(20), 2018–2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4595>
26. Yuping Shan, Zhaoxia Ding, Zicheng Cui & Aiping Chen (2023) Incidence, prognostic factors and a nomogram of cervical cancer with distant organ metastasis: a SEER-based study, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 43:1, 2181690, DOI: 10.1080/01443615.2023.2181690.
27. Dhamija, E., Gulati, M., Manchanda, S., Singhal, S., Sharma, D., Kumar, S., & Bhatla, N. (2021). Imaging in Carcinoma Cervix and Revised 2018 FIGO Staging System: Implications in Radiology Reporting. *The Indian journal of radiology & imaging*, 31(3), 623–634. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735502>
28. Jeong, B. K., Huh, S. J., Choi, D. H., Park, W., Oh, D., Kim, T., & Lee, H. B. (2012). Indications for endoscopy according to the revised FIGO staging for cervical cancer after MRI and CT scanning. *Journal of gynecologic oncology*, 23(2), 80–85. <https://doi.org/10.3802/jgo.2012.23.2.80>
29. International Agency for Research on Cancer (IARC). *WHO Classification of Female Genital Tumours*. 5th ed. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020.
30. Cohen J, Harper A, Nichols EM, Rao GG, Mohindra P, Roque DM. Barriers to Timely Completion of Radiation Therapy in Patients with Cervical Cancer in an Urban Tertiary Care Center. *Cureus*. 2017;9(9):e1681. Published 2017 Sep 12. doi:10.7759/cureus.1681.
31. Thomakos N, Trachana SP, Davidovic-Grigoraki M, Rodolakis A. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: To what extent do we justify it? -Our belief. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):495-498. doi:10.1016/j.tjog.2016.01.004

32. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol*. 2017 Feb;28(3):e34. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e34>
33. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF *et al*. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9284):781-786. doi:10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
34. Whitney CW, Sause W, Bundy BN *et al*. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1339-1348. doi:10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
35. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB *et al*. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 1999 Aug 26;341(9):708]. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144-1153. doi:10.1056/NEJM199904153401502.
36. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C *et al*. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018; 9:48-60. Published 2018 Jan 11. doi:10.1016/j.ctro.2018.01.001.
37. McCormack M *et al*. A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer. The GCIG INTERLACE trial. ESMO Congress 2023, LBA8 *Presidential Symposium 2*, 22.10.2023, h. 16:30 – 18:15, Madrid Auditorium – Hall 6.
38. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU *et al*. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in

- RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016;120(3):428-433. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.011.
39. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS *et al.* First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol.* 2023;41(36):5505-5511. doi:10.1200/JCO.23.00914.
40. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606-1613. doi:10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
41. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):177-183. doi:10.1006/gyno.1999.5387.
42. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, DiSaia PJ, Copeland LJ, Creasman WT, Stehman FB, Brady MF, Burger RA, Thigpen JT, Birrer MJ, Waggoner SE, Moore DH, Look KY, Koh WJ, Monk BJ. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet.* 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28756902; PMCID: PMC5714293.
43. Chung HC, Ros W, Delord JP *et al.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1470-1478. doi:10.1200/JCO.18.01265.

44. Sagae S, Toita T, Matsuura M *et al.* Improvement in radiation techniques for locally advanced cervical cancer during the last two decades. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(8):1295-1303. Published 2023 Aug 7. doi:10.1136/ijgc-2022-004230.
45. Faye, Mame Daro, and Joanne Alfieri. "Advances in Radiation Oncology for the Treatment of Cervical Cancer". *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 29,2 928-944. 9 Feb. 2022, doi:10.3390/curroncol29020079.
46. Albuquerque, Kevin *et al.* "A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiation Therapy as a Boost for Locally Advanced Cervical Cancer". *International journal of radiation oncology, biology, physics* vol. 106,3 (2020): 464-471. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.10.042.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Paola Orozco Sandí, con cédula de identidad 1-1505-0261, en mi condición de autor del TFG titulado Características Epidemiológicas de las Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Cérvix tratadas con Radioterapia Externa, en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre del 2021

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

Firmado digitalmente

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.