



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES
CON CÁNCER DE CÉRVIX ETAPA PATOLÓGICA IB2 TRATADAS
EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HGO4 “LUIS
CASTELAZO AYALA**

TESIS

REGISTRO: R-2016-3606-16

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE RAMA
EN:**

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

ANDREAS MADARIAGA GONZÁLEZ

TUTOR DE LA TESIS

DR. GERMAN MAYTORENA CÓRDOVA

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informo que el Dr. **Andreas Madariaga González**, residente de la Especialidad de Rama en Ginecología Oncológica ha concluido la escritura de su tesis y otorgo la autorización para su presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director General
UMAE 4 “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Juan Carlos Martinez Chéquer
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE 4 “Luis Castelazo Ayala”

ASESOR:

Dr. Germán Maytorena Córdova
Coordinador del servicio de Ginecología Oncológica

DEDICATORIA

A mis padres, los cuales me han enseñado siempre el camino del bien, a superarme y a esforzarme por conseguir todas las metas que me propongo. Siempre me han mostrado su amor incondicional y el mejor ejemplo de vida que he tenido.

A mi hermano, que siempre ha sido mi compañero de vida, mi cómplice de aventuras y consejero cuando lo he necesitado.

A mi familia, la cual ha sido la base de mi carácter y mi inspiración para mejorar cada día.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que han participado en mi formación y quienes con su compañía y enseñanzas me han hecho mejorar como persona.

A los médicos que conforman el servicio de Oncología del HGO No. 4 “Luis Castelazo Ayala” que han sido mis maestros, consejeros y amigos. Gracias a los cuales se ha completado este proceso de aprendizaje.

A todo el personal del HGO No. 4 “Luis Castelazo Ayala” IMSS que permitieron que este estudio se pudiera llevar a cabo,

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACION	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y METODOS	14
CRITERIOS DE SELECCION	15
DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	16
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACION	19
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	20
EXPERIENCIA DEL GRUPO	21
RESULTADOS	24
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	36
ANEXOS	38
BIBLIOGRAFIA	43

SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ETAPA PATOLÓGICA IB2 TRATADAS EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HGO4 “LUIS CASTELAZO AYALA”

Andreas Madariaga González^a, Germán Maytorena Córdova^b

^aMédico Residente de la especialidad en Ginecología Oncológica, ^b Médico Subespecialista en Cirugía Oncológica. Jefe del Servicio de Ginecología Oncológica.

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de cérvix ocupa el segundo lugar en México dentro de las neoplasias ginecológicas. Aproximadamente el 9% del cáncer de cérvix se presenta en etapa IB2. La mayoría de los trabajos científicos relativos al análisis de la etapa IB2 están fundamentados en la etapa clínica. Éstos presentan inexactitud de la etapificación real de la enfermedad ya que incluyen a pacientes con extensión a parametrio, vagina ó metástasis ganglionares, circunstancias que lo excluyen de un análisis estricto de los tumores mayores a 4 cm (T1b2) confinados al cérvix. Nuestro objetivo fué analizar la supervivencia global, el periodo libre de enfermedad y los factores pronósticos en cáncer de cérvix IB2 estadiado quirúrgicamente en el servicio de Oncología Ginecológica del HGO No 4.

Objetivo: Identificar la sobrevida, periodo libre de enfermedad y los factores patológicos que afectan el pronóstico de las pacientes con cáncer de cérvix IB2.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en el cual se revisaron los expedientes de pacientes con cáncer de cérvix etapa patológica IB2, entre enero de 1988 a junio de 2015. Se analizó con estadística descriptiva de las características demográficas de las pacientes e histopatológicas del tumor. Se efectuó análisis univariado mediante prueba U de Mann-Whitney y prueba de Kruskal-Wallis. El análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se efectuó mediante método de Kaplan-Meier y prueba de Log-rank.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 44 pacientes con cáncer de cérvix ECIB2; de las cuales, posterior a la etapificación quirúrgica 18 pacientes (41%) resultaron con etapa patológica IB2. El periodo libre de enfermedad fué de 20% en pacientes con tumor > a 6 cm y de 84% en pacientes con tumor < a 6 cm (p 0.005). La supervivencia global a 5 años con infiltración linfovascular (ILV) fué de 77.8% y sin ILV de 100% (p 0.145). El periodo libre de enfermedad de 55.6% con ILV y de 77.8% sin ILV (p 0.284). En pacientes que recibieron adyuvancia la supervivencia resultó de 84% y sin adyuvancia de 100% (p 0.371). El periodo libre de enfermedad resultó de 53% y sin adyuvancia de 100% (p 0.087).

Conclusiones: A pesar de que varios estudios aleatorizados controlados no encontraron que la histerectomía radical mejore la supervivencia en pacientes con cáncer localmente avanzado; en este estudio se demostró que las pacientes con tumor menor a 6 cm tuvieron mejoría en el periodo libre de enfermedad con significancia estadística, por lo que la cirugía podría considerarse como una modalidad de tratamiento en estas pacientes.

Palabras clave: Cáncer de cervix, cervicouterino, supervivencia global, valor pronóstico, IB2.

ANTECEDENTES

El cáncer de cérvix ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los tumores malignos de la mujer. En los países en vías de desarrollo llega a representar 20 a 30% de los cánceres femeninos. En los países industrializados constituye del 4 al 6% de los cánceres de la mujer.¹ De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud aproximadamente 270 000 muertes ocurren al año secundario al cáncer de cérvix. Aproximadamente 40 000 ocurren en países desarrollados.² En nuestro país aproximadamente el 39% de las pacientes se diagnostican en el estadio clínico I.

El cáncer de cérvix en etapas iniciales tradicionalmente ha sido manejado ya sea con cirugía radical o con radioterapia con resultados similares. Sin embargo en el estadio clínico IB la sobrevida es muy variable y es influenciada por factores de riesgo conocidos como el tamaño de tumor y el estado de los ganglios linfáticos.³ Algunos estudios retrospectivos han reportado los resultados del manejo primario con cirugía o radioterapia en pacientes con tumores mayores a 4 cm, la radioterapia sola resulta en una sobrevida a 5 años de 61-76%, mientras que la histerectomía radical reporta sobrevida a 5 años de 70-73%.^{4,5}

Tradicionalmente en etapas iniciales del cáncer de cérvix se dividen a las pacientes en grupos de riesgo de acuerdo a los hallazgos histopatológicos.⁶ En base a estos resultados se han formulado grupos de riesgo: riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto.⁷

Sin embargo diversos estudios cuestionan la utilidad de estos grupos de riesgo en cáncer cervical IB2. En un estudio retrospectivo realizado por Kamelle y cols. no hubo diferencia estadísticamente significativa en recurrencia y periodo libre de enfermedad, al clasificar a las pacientes en grupos de riesgo, estos se identifican en base a las características patológicas de la paciente. Se definen como grupo de alto riesgo a las pacientes con margen quirúrgico positivo, ganglios pélvicos o para-aórticos positivos; mediano riesgo cuando presentan infiltración linfovascular ó invasión estromal profunda; bajo riesgo las que no se clasifican en los grupos previamente descritos.⁸

Estudios prospectivos y retrospectivos reportan tasas de curación similares en pacientes con cáncer de cérvix etapa IB en ambas modalidades de tratamiento, ya sea con radioterapia o con histerectomía radical.^{9,10} De forma tradicional se ha administrado radioterapia adyuvante a los pacientes considerados con factores pronósticos de alto riesgo y se ha encontrado algún beneficio en administrar tratamiento adyuvante a las pacientes consideradas de riesgo intermedio.¹¹

A pesar de que existen beneficios demostrados para las pacientes que reciben adyuvancia existe interrogante sobre la toxicidad del tratamiento administrado así como en el sobretratamiento de las pacientes.^{12, 13}

Posterior a la realización de histerectomía radical la literatura reporta que el 15 al 20% de las pacientes presentan ganglios positivos, llegando a aumentar hasta un 50% cuando hay enfermedad voluminosa, en este grupo de pacientes se reporta

una sobrevida a 5 años de 50%. Sin embargo en pacientes con estadio IB patológico la sobrevida llega a ser de hasta 90%.¹⁴

En este contexto destacamos la importancia de etapificar quirúrgicamente el cáncer de cérvix etapa clínica IB2 e identificar el pronóstico y sobrevida en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La etapificación del cáncer de cérvix de la FIGO de forma tradicional se basa en los hallazgos clínicos que presentan las pacientes. Usualmente se clasifica a los pacientes en grupos de alto, mediano y bajo riesgo en base a los hallazgos histopatológicos.

Sin embargo esto conlleva a problemas de subetapificación y sobreetapificación. Por lo tanto la tendencia es realizar la etapificación posterior al tratamiento quirúrgico. Aproximadamente un 40% de las pacientes finalmente corresponderán con una etapa IB2 patológica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cérvix IB2 patológico ?

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país, así como en el resto del mundo el cáncer de cérvix IB2 se etapifica en base a los hallazgos clínicos. El cáncer de cérvix IB2 presenta una importante variación en su etapa final. La literatura reporta que aproximadamente el 15 al 20% presenta ganglios positivos, llegando a ser hasta un 50% cuando hay enfermedad voluminosa. De forma tradicional se consideran como factores adversos de alto riesgo a la presencia de ganglios pélvicos o para-aórticos positivos, sin embargo se considerarían a estas pacientes con etapas superiores al cáncer de cérvix IB2. Por lo tanto los datos respecto a sobrevida y periodo libre de enfermedad presentan un rango muy amplio. Es importante identificar a este grupo de pacientes con cáncer de cérvix IB2 posterior a la etapificación quirúrgica y determinar la sobrevida y periodo libre de enfermedad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar el pronóstico de las pacientes con cáncer de cérvix IB2 posterior a su etapificación con histerectomía radical.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Identificar la sobrevida.
- Identificar el periodo libre de enfermedad.
- Identificar los factores patológicos que afectan la sobrevida y el periodo libre de enfermedad.

HIPÓTESIS

H1: Existe diferencia en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de cérvix IB2 etapificado de forma patológica.

H0: No existe diferencia en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de cérvix IB2 etapificado de forma patológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Por tipo de maniobra: Observacional.

Por la medición del fenómeno del tiempo: Transversal.

Por la forma de recolección: Retrospectivo.

Por la dirección del análisis: Descriptivo y analítico.

UNIVERSO DEL ESTUDIO:

Todas las pacientes con cáncer de cérvix etapa clínica IB2 que posteriormente fueron sometidas a histerectomía radical en el servicio de Oncología Ginecológica del Hospital de Gineco-Obstetricia 4 del IMSS en el periodo comprendido desde 1988 a 2015

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL GRUPO DE ESTUDIO:

Criterios de inclusión.

- Pacientes admitidas en el servicio de Ginecología Oncológica.
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Cérvix etapa IB2 con histerectomía radical.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con un segundo cáncer (metacrónico ó sincrónico).
- Pacientes con reporte histopatológico incompleto.
- Pacientes que hayan recibido neoadyuvancia.
- Pacientes que hayan presentado progresión sobre tratamiento.

Criterios de eliminación.

- Pacientes en las que se pierda el seguimiento.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Años que han transcurrido desde el nacimiento de una persona	Cuantitativa Continua	Años
Etapa patológica de cáncer de cérvix IB2	Etapa patológica posterior a la etapificación quirúrgica	Etapa de acuerdo a la clasificación de la FIGO 2009 que se refiere al estadio y extensión de la enfermedad	Cuantitativa Continua	I II III IV
Histología	Patrón morfológico del cáncer	Patrón morfológico reportado por patología	Cualitativa Nominal	Endometrioid e Seroso Células claras
Tamaño tumoral	Medición directa del tumor en la pieza quirúrgica	Según el reporte de patología, medición del eje mayor del tumor	Cuantitativa Continua	Centímetros
Infiltración linfovascular	Condición en la cual las células del cáncer se propagan del tumor original e invaden vasos linfáticos y sanguíneos	Reporte de patología de la invasión linfovascular	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no

Profundidad de la invasión estromal	Extensión del cáncer al tejido cervical sobre el que descansa el epitelio	Extensión del cáncer al tejido cervical sobre el que descansa el epitelio según el reporte de patología	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente = si Ausente = no
Sobrevida	Tiempo que transcurre después de terminar un tratamiento para el cáncer durante el que el paciente sobrevive.	Tiempo transcurrido desde el día de la cirugía hasta la muerte del paciente.	Cuantitativa Continua	Meses
Periodo libre de enfermedad	Tiempo que transcurre después de terminar un tratamiento para el cáncer durante el que el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el día de la cirugía hasta la detección de recurrencia o hasta terminar el seguimiento	Cuantitativa Continua	Meses

DESCRIPCION DEL PROGRAMA DE TRABAJO

Se realizó un estudio retrospectivo en donde se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes con cáncer de cérvix etapa patológica IB2 del HGO 4 "Luis Castelazo Ayala".

Se identificaron el total de las pacientes con las características descritas previamente. Posteriormente se analizaron las variables: etapa patológica del cáncer de cérvix IB2, histología, tamaño tumoral, margen quirúrgico, ganglios linfáticos pélvicos, ganglios linfáticos retroperitoneales, infiltración linfovascular, profundidad de la invasión estromal, afección parametrial, sobrevida a 5 años y periodo libre de enfermedad a 5 años.

El seguimiento se consideró desde el día de la cirugía hasta la última consulta en el servicio de Ginecología Oncológica. La supervivencia libre de recurrencia fue considerada, desde el día de la cirugía hasta el momento en que la paciente presentó recurrencia por clínica, marcador o por imagen, o en el caso de no haber recurrencia, hasta su última cita de control en el servicio.

La linfadenectomía pélvica incluyó la disección de los grupos ganglionares desde el cruce del uretero como límite superior, vasos circunflejos en el límite inferior, nervio genitocrural para el límite externo, la arteria vesical superior en el límite interno y el nervio obturador como límite profundo. La linfadenectomía para-aórtica, se realizó a criterio del cirujano, tomando a partir de 2004, como límite superior la vena renal izquierda, límites laterales los ureteros y límite inferior la

bifurcación de la aorta (previo a esta fecha el límite superior se consideraba a la arteria mesentérica inferior).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

Se realizó análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Se realizó análisis univariado para identificar diferencias en la distribución de las variables cuantitativas entre las pacientes vivas con actividad o sin actividad tumoral y muertas con actividad o sin actividad tumoral al final del seguimiento, así como para identificar diferencias entre las pacientes con y sin recurrencia mediante prueba U de Mann-Whitney o de Kruskal Wallis; mientras que para establecer diferencias en la frecuencia de las variables cualitativas en función del estado de las pacientes al final del seguimiento y de la presencia o no de recurrencia se efectuó prueba de exacta de Fisher.

En cuanto al análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, las probabilidades fueron estimadas mediante el método de Kaplan-Meier. Los estimados de supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, fueron capturados mediante la prueba de log-rank. Se considero una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Para todos los análisis estadísticos se utilizó el Software SPSS 22.0

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

ÁMBITO GEOGRÁFICO DONDE SE DESARROLLÓ LA INVESTIGACIÓN

UMAЕ Gineco-obstetricia número 4 “Luis Castelazo Ayala” México Distrito Federal. Servicio de Oncología Ginecológica.

RECURSOS HUMANOS QUE SE UTILIZARON

Tutor: Investigador responsable, médico subespecialista en Cirugía Oncológica adscrito al servicio de Oncología Ginecológica. Autorización para realizar la revisión de expedientes e integrar la base de datos.

Residente: Investigador asociado, realización de protocolo, revisión de expedientes y creación de base de datos. Organización y procesamiento de la información. Análisis estadístico. Desarrollo de resultados y conclusiones.

RECURSOS MATERIALES

Base de datos del Servicio de Oncología Ginecológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Luis Castelazo Ayala”

Expedientes clínicos

Hoja de captura de datos

Equipo de cómputo

FINANCIAMIENTO

Recursos del investigador

EXPERIENCIA DEL GRUPO

El grupo médico presenta una experiencia de 15 años en el departamento de ginecología oncológica, adjunto de curso de Ginecología y Obstetricia. Titular del curso de Plan Único de Especialidades Médicas de Ginecología Oncológica y titular de curso de Ginecología Oncológica Laparoscópica. Participaciones con carteles, trabajos, y profesor en congresos regionales y nacionales de la SMEO (Sociedad Mexicana de Oncología) y COMEGO.

Artículos presentados en revistas indexadas, de los cuáles es coautor de la Guía de Práctica clínica: tratamiento médico y quirúrgico del cáncer epitelial de ovario; coautor del artículo sobre “Incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial” publicado en Ginecol Obstet Mex 2013; coautor del artículo “Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas” publicado en la revista Nature en 2014.

FACTIBILIDAD

La realización del estudio fué factible, debido que en la UMAE “Luis Castelazo Ayala” se atienden en promedio al año 40 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix. El estudio se realizó en un periodo de 6 meses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación se autorizó por el CLIEIS No 3606 de la Unidad Médica De Alta Especialidad 4, Hospital De Ginecología Y Obstetricia “Dr. Luis Castelazo Ayala”, con No. De registro R-2016-3606-16 . En apego a la Ley General de Salud en materia de Investigación el presente estudio está catalogado con riesgo menor al mínimo, por realizarse solamente a base de los expedientes.

La investigación se apegó a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, contenida en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 1964, enmendada en Tokio, Japón en 1975 y ratificada en la 52ª asamblea general realizada en Edimburgo, Escocia en octubre del año 2000. Corresponde al apartado II, investigación biomédica no terapéutica con humanos (investigación biomédica no clínica).

De acuerdo a base legal con fundamento en la Ley general de salud en materia de investigación para la salud y considerando el título primero, capítulo único, artículos 3º y 5º. título segundo, capítulo primero, artículos 13, 14, (fracciones V, VI, VII), artículo 17, fracción 1: que al pie dice: Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que o se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Artículos 20, 21, 22

y 23. Capítulo tercero, artículo 72. Título sexto, capítulo único, artículos 113, 114, 115, 116 y 119.

El presente estudio se realizó en beneficio de los pacientes con cáncer, programa prioritario dentro del IMSS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

No ameritó consentimiento informado debido a que la información se obtendrá del expediente clínico.

RESULTADOS

Se estudiaron 44 en total con diagnóstico de cáncer de cérvix etapa clínica IB2, las cuales fueron clasificadas por exploración física y estudios complementarios y posteriormente sometidas a histerectomía radical desde al año 1988 hasta el 2015. El rango de edad fue de 21 a 69 años, con una edad promedio de 43.3 años. En 2 pacientes se omitió la linfadenectomía, una por invasión directa a vejiga y la segunda por presentar extensión a cuerpo uterino, 22 presentaron histología epidermoide (50%), 7 (16%) adenocarcinoma, 6 (14%) adenoescamoso, en el resto se reportaron histologías variadas. La distribución de las características patológicas se presenta en la Tabla 1.

Posterior a la realización de la etapificación quirúrgica se observó que 18 pacientes (41%) correspondieron a una etapa patológica IB2 (Tabla 2); 4 pacientes (9%) correspondieron a una etapa patológica menor por tamaño tumoral (IB1); 22 pacientes (50%) de las cuales inicialmente se sospechaba una etapa IB2 correspondieron a una etapa mayor posterior a la etapificación quirúrgica, de las cuales 2 (5%) presentaron invasión directa a vagina y 7 (16%) invasión parametrial. Asimismo 9 (20%) de las pacientes presentaron ganglios pélvicos positivos y 4 correspondieron a etapa IV, de las cuales 2 (5%) fueron por ganglio retroperitoneal positivo (IVB). (Gráfica 2)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

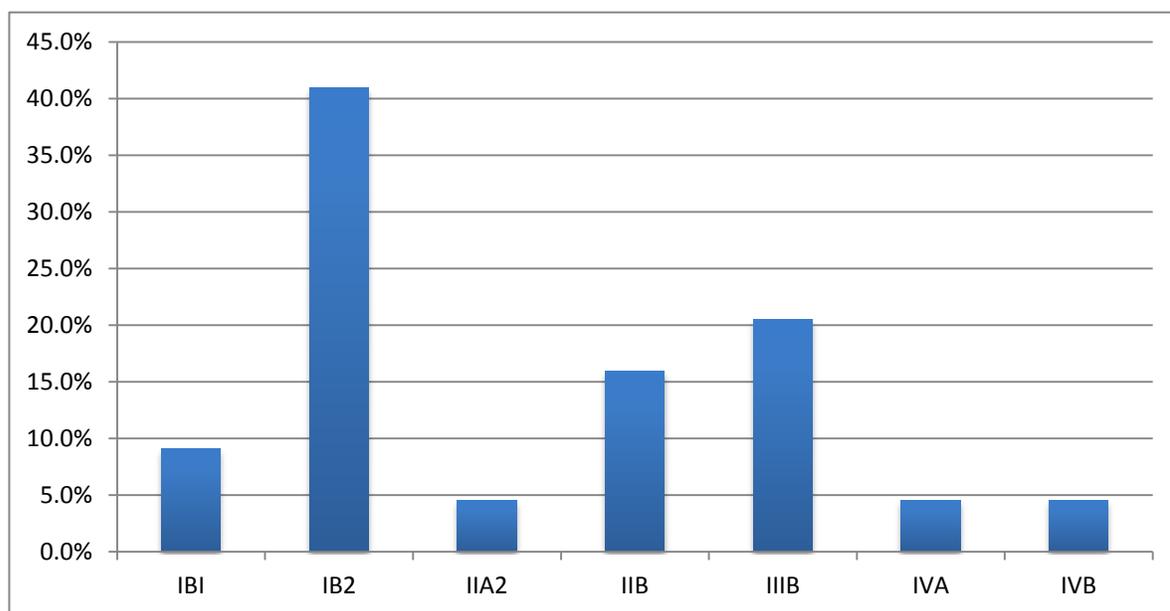
Factores patológicos	Número	Porcentaje
Característica		
Histología (n=44)		
Epidermoide	22	50%
Adenocarcinoma	7	16%
Adenoescamoso	6	14%
Neuroendócrino	1	2%
Poco diferenciado	2	5%
Células claras	1	2%
Anillo de sello	1	2%
Otros	4	9%
Tamaño tumoral (n=44)		
< 6cm	16	36%
> 6cm	28	64%
Ganglios pélvicos (n=42)		
Negativos	30	71%
Positivos izquierdos	5	12%
Positivos derechos	2	5%
Positivos bilaterales	5	12%
Ganglios para-aórticos (n=42)		
Negativos	39	93%
Positivos	3	7%
Infiltración linfovascular (n=44)		
Positiva	18	41%
Negativa	15	34%
Afección parametrial (n=44)		
Positiva	8	18%
Negativa	36	82%
Afección vaginal (n=44)		
Positiva	2	5%
Negativa	42	95%
Invasión estromal (>50%) (n=40)		
Positivo	9	20%
Negativos	31	70%

TABLA 2. ETAPAS PATOLÓGICAS

Etapas	Totales	Porcentaje
IB1	4	9%
IB2	18	41%
IIA2	2	5%
IIB	7	16%
IIIB	9	20%
IVA	2	5%
IVB	2	5%
total	44	100%

A continuación, se presenta la gráfica de las 44 pacientes y la distribución por etapa patológica.

GRAFICA 1. ETAPAS PATOLÓGICAS



El promedio de edad de las 18 pacientes con etapa patológica IB2 fué de 45 años (32-63). El tamaño tumoral promedio fué de 5.68 cm (4-11). En el 50% de las pacientes (9) se reportó la presencia de infiltración linfovascular. La histología más frecuente encontrada fue cancer de cervix epidermoide en 61%, el promedio de seguimiento de las pacientes fué de 87 meses (2-236). Las pacientes que recibieron adyuvancia fueron en el 72% de los casos, 12 pacientes (66.6%) radioterapia y 1 (5.5%) braquiterapia + teleterapia.

TABLA 3. CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES CON ETAPA PATOLOGICA IB2

Característica	Número	Porcentaje
Histología (n=18)		
Epidermoide	11	61.11%
Adenocarcinoma	2	11.11%
Adenoescamoso	1	5.55%
Anillo de sello	1	5.55%
Glassy cell	1	5.55%
Escamotransicional	1	5.55%
Mixto (epidermoide-neuroendócrino)	1	5.55%
Tamaño tumoral (n=18)		
< 6cm	5	27.77%
> 6cm	13	72.22%
Infiltración linfovascular (n=18)		
Presente	9	50%
Ausente	9	50%
Adyuvancia (n=18)		
Sin adyuvancia	5	27.77%
Radioterapia	12	66.66%
Teleterapia + braquiterapia	1	5.5%
Recurrencia (n=18)		
Si	6	33.33%
No	12	66.66%

El periodo libre de enfermedad (PLE) promedio fué de 75 meses (2-236). Recurrieron 6 pacientes (33.3%) y 12 (66%) sin recurrencia; los sitios de recurrencia reportados fueron 2 en pelvis, en resto se reporta en Tabla 4. En total hubieron 16 sobrevivientes (88.8%) y 2 pacientes fallecieron (11.1%), una con recurrencia pélvica y otra paciente con recurrencia en ciego y abdomen.

GRAFICA 2. PORCENTAJE DE RECURRENCIA

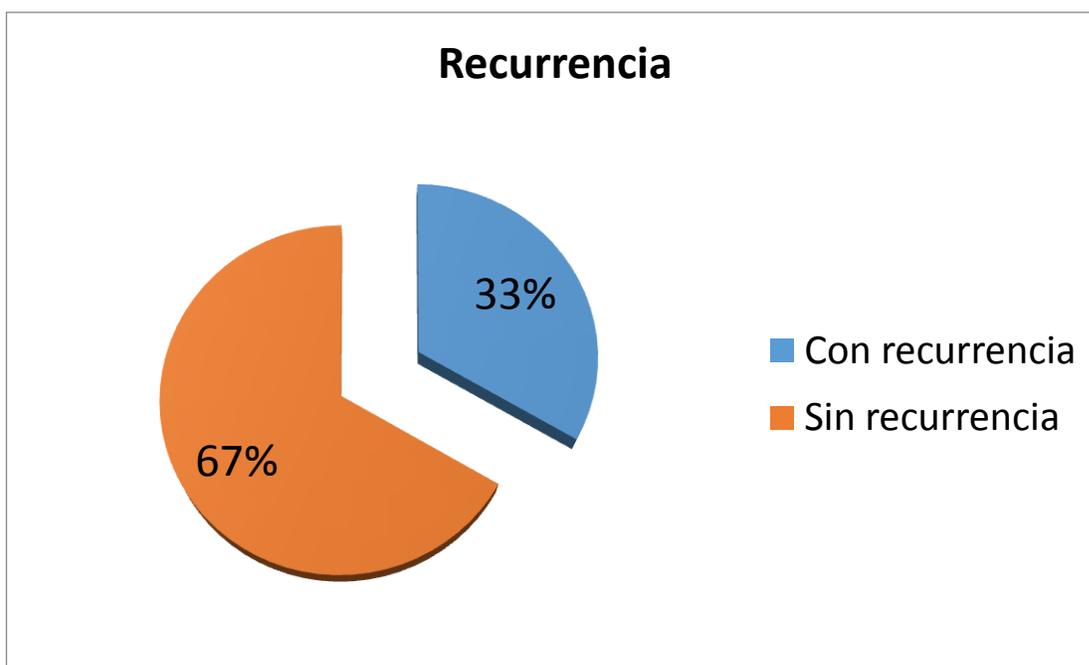
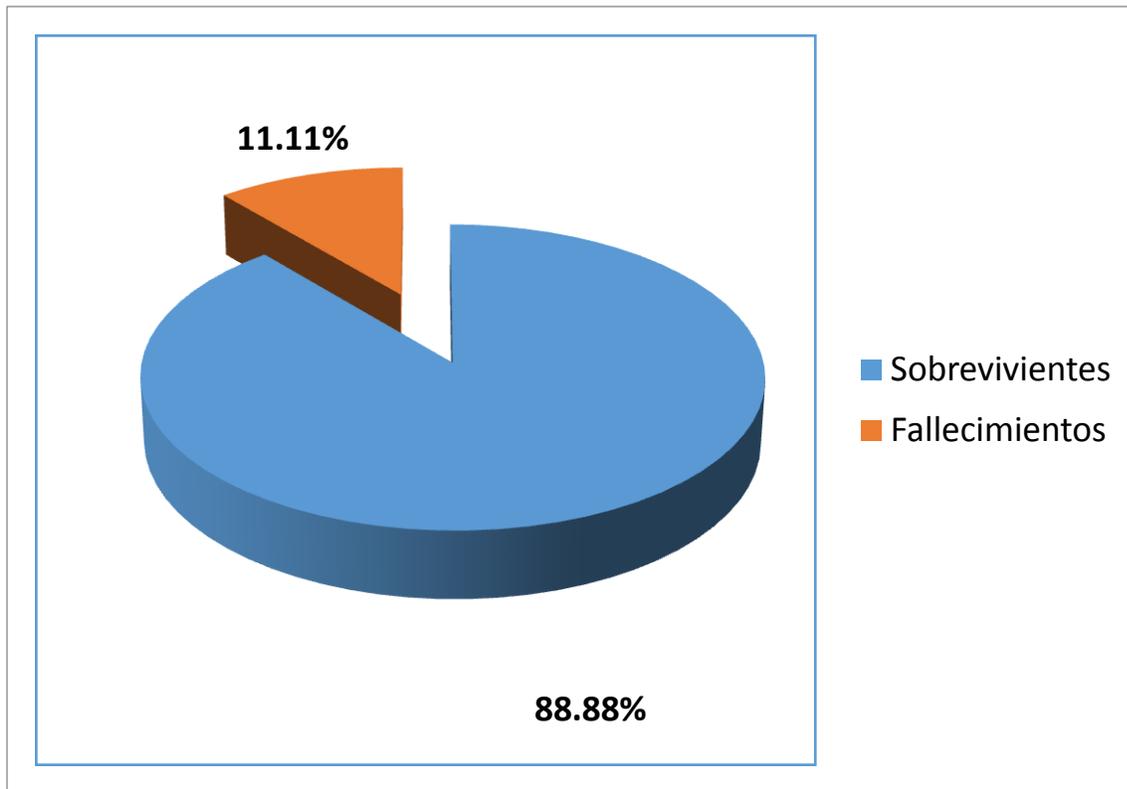


TABLA 4 SITIOS DE RECURRENCIA

SITIOS DE RECURRENCIA	6
Pelvis	2
Ciego	1
Pulmón	1
Vagina	1
Ciego y abdomen	1

GRAFICA 3. PROCENTAJE DE SOBREVIVIENTES



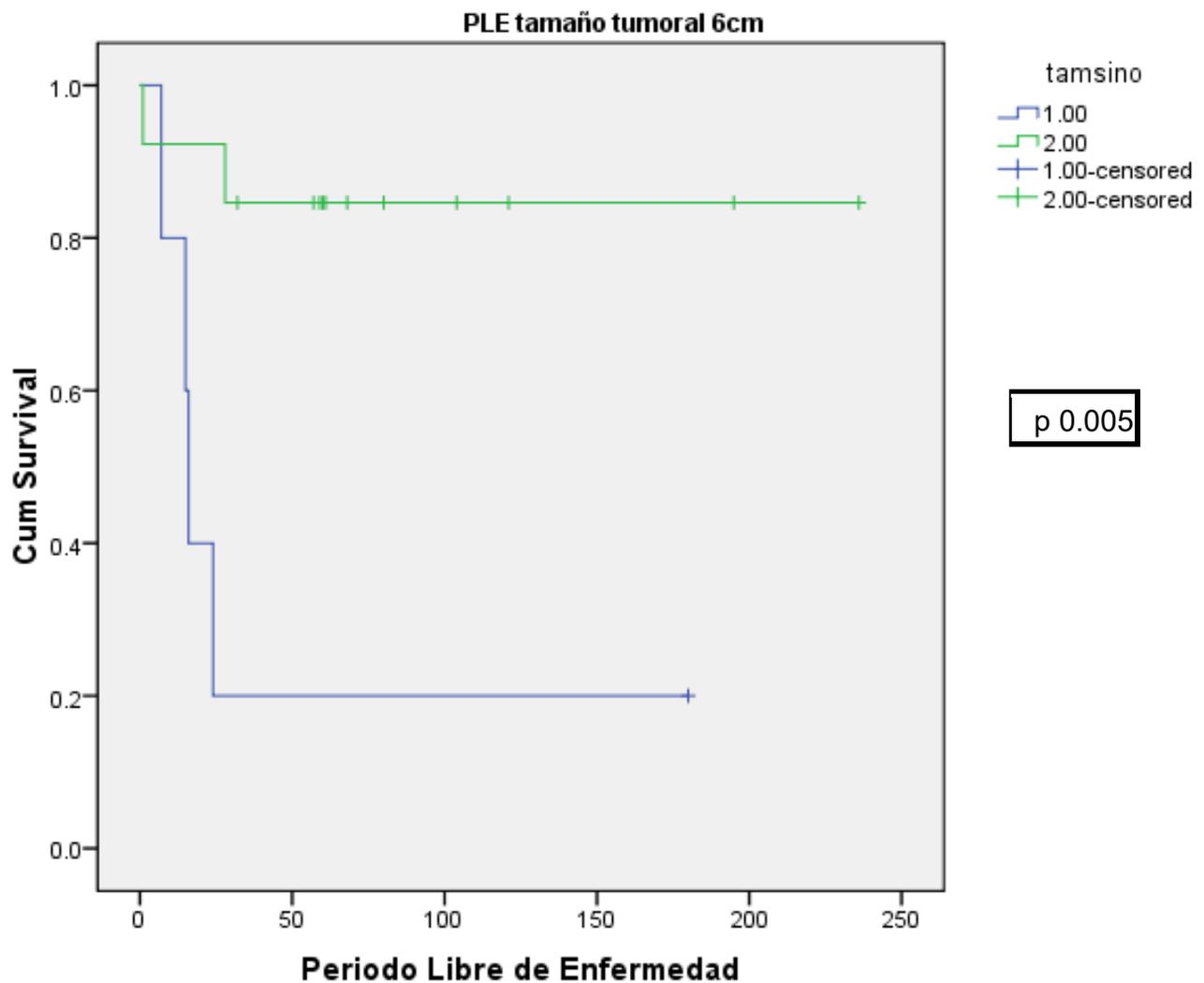
A continuación se presentan las diversas histologías del tumor primario y la frecuencia de recurrencia.

TABLA 5 RECURRENCIA POR HISTOLOGIA

Histologia	Recurrencias
Epidermoide	5
Adenocarcinoma	0
Adenoescamoso	1
Anillo de sello	0
Glassy cell	0
Escamotransicional	0
Mixto (epidermoide-neuroendócrino)	0

Se encontró que las pacientes con tumor > a 6 cm de diámetro aumenta el riesgo de recurrencia, con reporte de PLE de 20% y 84% en pacientes con tumor < a 6 cm (p 0.005) (Gráfica 4)

GRÁFICA 4
Curva de Kaplan-Meier para el Periodo libre de enfermedad y el tamaño tumoral (mayor o menor a 6 cm.)

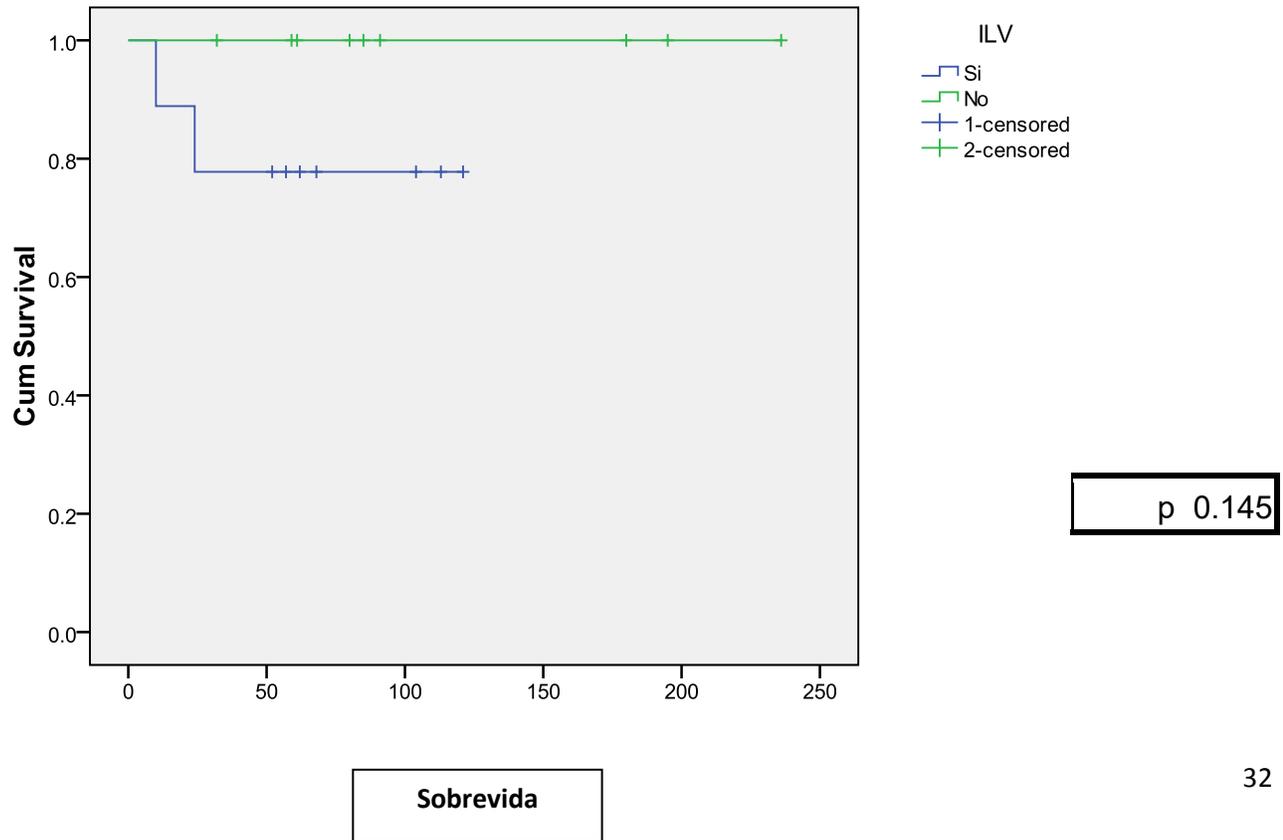
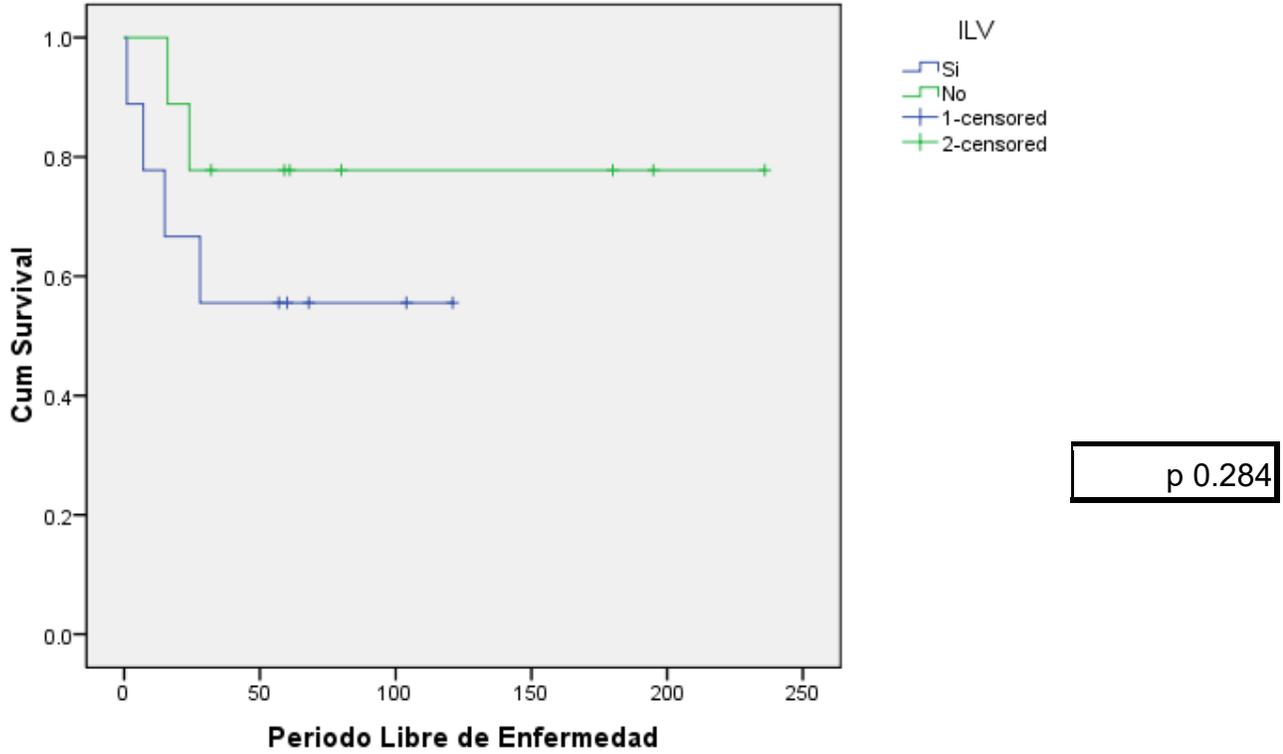


Con respecto a la infiltración linfovascular se reportó un PLE de 55.6% en las pacientes que presentaban ILV y de un 77.8% en las que no presentaban ILV. (p 0.284). La supervivencia encontrada fué de 77.8% en las pacientes con ILV y del 100% en las pacientes con ILV (p 0.145). (Gráfica 5).

De las pacientes que recibieron adyuvancia, el PLE resultó de 53% y las que no recibieron de 100%.(p 0.087). La sobrevida fué de 100% en las pacientes que no recibieron adyuvancia y de 84% en las que si recibieron. (p 0.371)

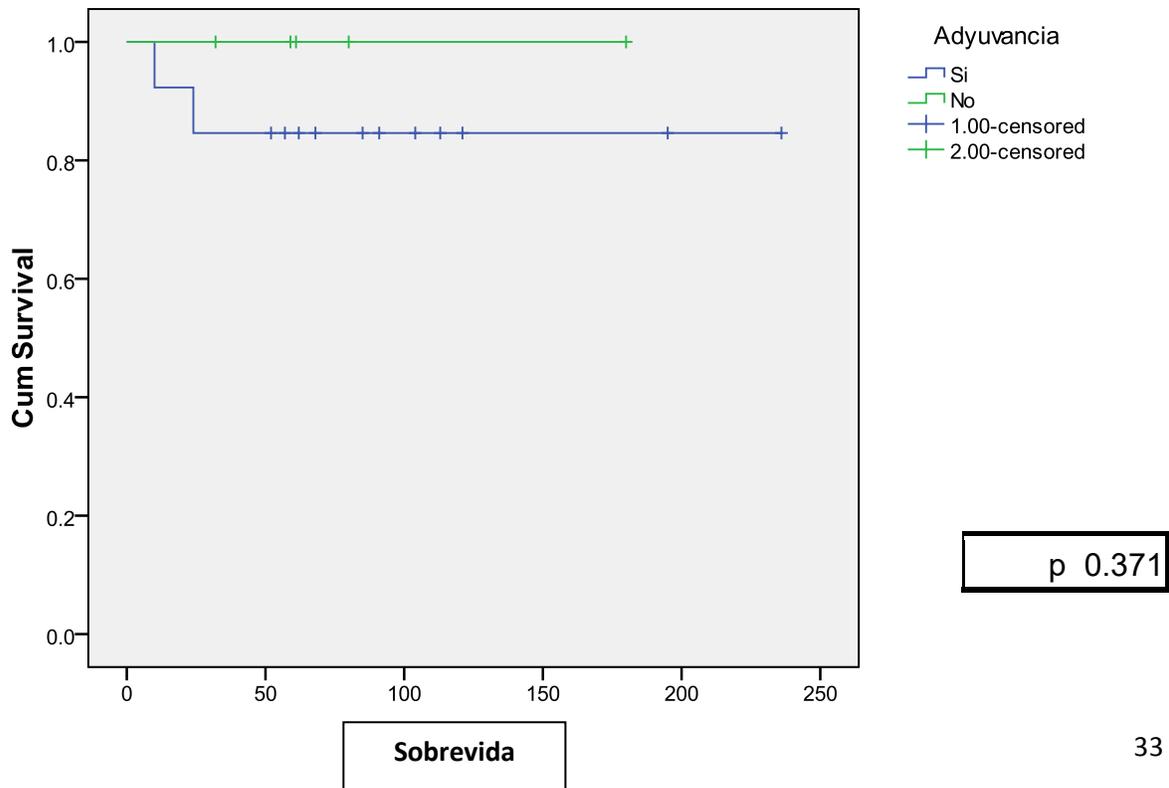
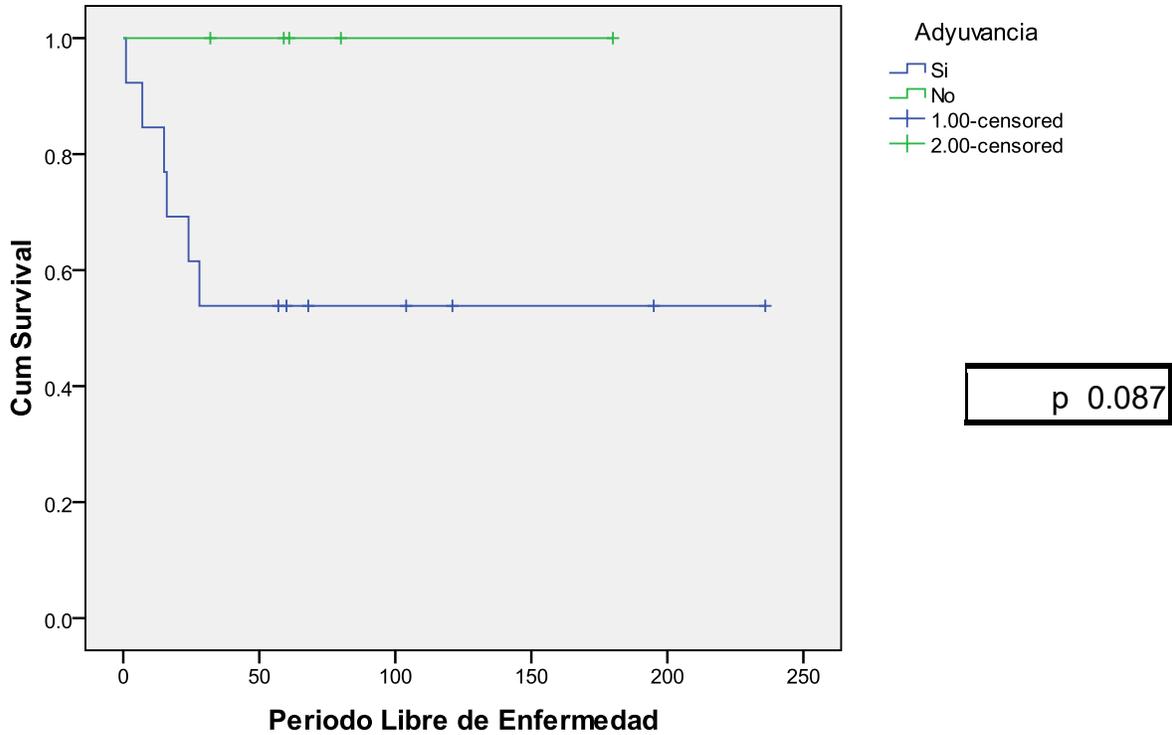
GRÁFICA 5

Curva de Kaplan Meier para Sobrevida y Periodo libre de enfermedad con ILV



GRÁFICA 6

Curva de Kaplan Meier para Sobrevida y Periodo libre de enfermedad en pacientes que recibieron adyuvancia.



DISCUSIÓN

La etapificación del cáncer de cérvix se realiza en los hallazgos clínicos que presenta la paciente durante la valoración, en lo que respecta al tratamiento tradicional usualmente se utiliza la combinación de radioterapia + quimioterapia.

Yessaian y cols. Reportaron que la Histerectomía radical seguida de radioterapia en pacientes con cancer de cérvix IB2 es posible y propone que incluso algunas pacientes con factores de bajo riesgo pueden ahorrarse la terapia adyuvante.¹⁵

Asimismo comentan que al realizar la cirugía se tiene un mejor panorama de la enfermedad. En éste estudio se documentó una disminución en el periodo libre de enfermedad al aumentar el tamaño tumoral.

Havrilesky y cols. reportaron una sobrevida de 72% y un periodo libre de enfermedad de 63% el cual resultó similar a lo publicado en pacientes manejados con radioterapia con o sin quimioterapia.³ Enfatizando en la importancia de obtener la información patológica, un estudio de Landoni, las pacientes con cirugía versus radioterapia presentaron recurrencia (25 vs. 26% respectivamente) y PLE (83% vs. 74%). El mismo estudio, menciona como factores pronósticos significativos el tamaño tumoral, linfangiografía positiva e histología de adenocarcinoma.¹⁶ Un factor pronóstico importante en cáncer de cérvix es la invasión linfovascular, el análisis de la supervivencia y PLE en nuestro estudio según la presencia de ILV fue de 77.8% y 55.6% respectivamente.

Perez y cols en 1987 ¹⁷ compararon histerectomía (simple o radical) con radioterapia versus radioterapia sola, reportando un PLE a 5 años de 89% con radioterapia sola y 80% en el grupo quirúrgico, el 85% de las recurrencias se presentaron durante los primeros 3 años de seguimiento en ambos grupos. En

nuestro estudio recurrieron 6 pacientes con un PLE de 53% (p 0.087), todas recibieron adyuvancia.

Keys⁴ reportó un menor riesgo de progresión y muerte en pacientes que se sometieron a histerectomía con tumores de 4,5 y 6 cm. Sin embargo en pacientes con tumores de 7 o más cm de diámetro progresaron después de 14 meses. (RR=1.27), resultados similares se presentaron en este estudio, con peor pronóstico a las pacientes con tumores > a 6 cm, con PLE del 20%.

Cetina¹⁸ en 2013 comparó los resultados de histerectomía con quimiorradioterapia versus braquiterapia con quimioterapia encontrando una respuesta patológica completa en 72% de las pacientes y 28% con respuesta parcial. Reportó en el grupo de braquiterapia un PLE de 75% y 72% en el grupo quirúrgico. En nuestro estudio, se encontraron resultados confusos y contradictorios en el análisis de la supervivencia y PLE según la adyuvancia, probablemente por el porcentaje de la muestra, por lo que no fue posible evaluar los resultados de adyuvancia en nuestras pacientes de forma fiable.

Chang¹⁹ en el 2000 comparó el uso de histerectomía con quimioterapia neoadyuvante versus radioterapia sola encontrando una mayor incidencia de recurrencia local y a distancia (21% y 9% respectivamente); mientras que el grupo de radioterapia presentó el mismo porcentaje de recurrencia local y distante (12%). En nuestro estudio recurrieron el 33% (6) de las pacientes EPIB2, de las cuales, un tercio (2 pacientes) fue local a pelvis y una a distancia (16%), fallecieron 2 pacientes con recurrencia; una con recurrencia a pelvis y la que tuvo recurrencia a distancia.

En un meta-análisis de Kokka y cols.²⁰ en el cual se incluyeron 7 estudios aleatorizados controlados con un total de 1217 pacientes en el cual compararon diversas modalidades de tratamiento incluyendo el manejo quirúrgico en pacientes con cáncer de cervix localmente avanzado (IB2 a III) concluye que no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de progresión de la enfermedad o la supervivencia a 5 años.

CONCLUSIONES

Este estudio presenta las desventajas de cualquier estudio retrospectivo. El tamaño de la muestra fue limitado por lo que no fue posible realizar un análisis multivariado del mismo. Dentro de los resultados que se obtuvieron cabe destacar que el tamaño tumoral y su relación con el PLE fué el único estadísticamente significativo logrando un impacto importante en la misma; se reportó una mejoría de hasta un 64% en tumores menores a 6 cm. La ILV se tradujo en peor pronóstico en caso de presentarla, sin embargo los resultados no fueron con significancia estadística. Con respecto a la adyuvancia y su impacto con la sobrevida y el PLE, se considera que presenta factores de confusión debido a que afortunadamente se presentaron pocos eventos y no fue estadísticamente significativo.

En la actualidad las pacientes con cáncer de cervix IB2 tienen varias opciones de tratamiento, en el cual se incluyen la etapificación ganglionar, el uso de quimioterapia y radioterapia o hasta el uso de terapia sistémica adyuvante. Sin embargo, se ha encontrado en diversos estudios controlados aleatorizados que no

hay evidencia suficiente que la histerectomía radical con radioterapia y/o quimioterapia, mejore la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que son tratadas con radioterapia o quimiorradioterapia sola. Cabe mencionar, que la mayoría de los centros de referencia de nuestro país, considera fuera de tratamiento quirúrgico a pacientes con tumores mayores de 4cm (T1B2), sin embargo, se demostró en este estudio que el tratamiento quirúrgico ofrece el beneficio de realizar una etapificación patológica de la enfermedad y una disminución en el periodo libre de enfermedad en pacientes con tumores no voluminosos (menores a 6 cm).

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por tratarse de un estudio retrospectivo donde no se realizará intervención alguna sobre las pacientes y se realizará con expedientes clínicos no amerita carta de consentimiento informado

ANEXO 2. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE _____

NSS _____

FECHA _____

Etapa clínica _____ Etapa patológica _____

Histología	
Tamaño tumoral	
Infiltración linfovascular	
Profundidad de la invasión estromal	
Seguimiento meses	
Sobrevida meses	
Periodo libre de enfermedad meses	

ANEXO 3. ETAFIFICACIÓN DEL CANCER DE CÉRVIX

TNM CATEGORY	FIGO STAGE	PRIMARY TUMOR (T)	TNM CATEGORY	FIGO STAGE
<input type="checkbox"/> TX		Primary tumor cannot be assessed	<input type="checkbox"/> TX	
<input type="checkbox"/> T0		No evidence of primary tumor	<input type="checkbox"/> T0	
<input type="checkbox"/> Tis	*	Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)	<input type="checkbox"/> Tis	*
<input type="checkbox"/> T1	I	Cervical carcinoma confined to uterus (extension to corpus should be disregarded)	<input type="checkbox"/> T1	I
<input type="checkbox"/> T1a**	IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less. Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification	<input type="checkbox"/> T1a**	IA
<input type="checkbox"/> T1a1	IA1	Measured stromal invasion 3.0 mm or less in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread	<input type="checkbox"/> T1a1	IA1
<input type="checkbox"/> T1a2	IA2	Measured stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread 7.0 mm or less	<input type="checkbox"/> T1a2	IA2
<input type="checkbox"/> T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2	<input type="checkbox"/> T1b	IB
<input type="checkbox"/> T1b1	IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension	<input type="checkbox"/> T1b1	IB1
<input type="checkbox"/> T1b2	IB2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension	<input type="checkbox"/> T1b2	IB2
<input type="checkbox"/> T2	II	Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina	<input type="checkbox"/> T2	II
<input type="checkbox"/> T2a	IIA	Tumor without parametrial invasion	<input type="checkbox"/> T2a	IIA
<input type="checkbox"/> T2a1	IIA1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension	<input type="checkbox"/> T2a1	IIA1
<input type="checkbox"/> T2a2	IIA2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension	<input type="checkbox"/> T2a2	IIA2
<input type="checkbox"/> T2b	IIB	Tumor with parametrial invasion	<input type="checkbox"/> T2b	IIB
<input type="checkbox"/> T3	III	Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina, and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney	<input type="checkbox"/> T3	III
<input type="checkbox"/> T3a	IIIA	Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall	<input type="checkbox"/> T3a	IIIA
<input type="checkbox"/> T3b	IIIB	Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney	<input type="checkbox"/> T3b	IIIB
<input type="checkbox"/> T4	IVA	Tumor invades mucosa of bladder or rectum, and/or extends beyond true pelvis (bulbous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)	<input type="checkbox"/> T4	IVA
		* FIGO staging no longer includes Stage 0 (Tis)		
		** All macroscopically visible lesions—even with superficial invasion—are T1b/IB.		
TNM CATEGORY	FIGO STAGE	REGIONAL LYMPH NODES (N)	TNM CATEGORY	FIGO STAGE
<input type="checkbox"/> NX		Regional lymph nodes cannot be assessed	<input type="checkbox"/> NX	
<input type="checkbox"/> N0		No regional lymph node metastasis	<input type="checkbox"/> N0	
<input type="checkbox"/> N1	IIIB	Regional lymph node metastasis	<input type="checkbox"/> N1	IIIB

TNM CATEGORY	FIGO STAGE	DISTANT METASTASIS (M)	TNM CATEGORY	FIGO STAGE
<input type="checkbox"/> M0		No distant metastasis (no pathologic M0; use clinical M to complete stage group)		
<input type="checkbox"/> M1	IVB	Distant metastasis (including peritoneal spread, involvement of supraclavicular, mediastinal, or paraortic lymph nodes, lung, liver, or bone)	<input type="checkbox"/> M1	IVB

ANATOMIC STAGE - PROGNOSTIC GROUPS (FIGO 2008)

CLINICAL				PATHOLOGIC			
GROUP	T	N	M	GROUP	T	N	M
<input type="checkbox"/> Stage 0*	Tis	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage 0*	Tis	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage I	T1	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage I	T1	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IA	T1a	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IA	T1a	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IA1	T1a1	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IA1	T1a1	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IA2	T1a2	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IA2	T1a2	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IB	T1b	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IB	T1b	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IB1	T1b1	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IB1	T1b1	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IB2	T1b2	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IB2	T1b2	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage II	T2	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage II	T2	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IIA	T2a	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IIA	T2a	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IIA1	T2a1	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IIA1	T2a1	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IIA2	T2a2	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IIA1	T2a2	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IIB	T2b	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IIB	T2b	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage III	T3	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage III	T3	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IIIA	T3a	N0	M0	<input type="checkbox"/> Stage IIIA	T3a	N0	M0
<input type="checkbox"/> Stage IIIB	T3b	Any N	M0	<input type="checkbox"/> Stage IIIB	T3b	Any N	M0
	T1-3	N1	M0		T1-3	N1	M0
<input type="checkbox"/> Stage IVA	T4	Any N	M0	<input type="checkbox"/> Stage IVA	T4	Any N	M0
<input type="checkbox"/> Stage IVB	Any T	Any N	M1	<input type="checkbox"/> Stage IVB	Any T	Any N	M1

*FIGO no longer includes Stage 0 (Tis)
 Stage unknown

PROGNOSTIC FACTORS (SITE-SPECIFIC FACTORS)

REQUIRED FOR STAGING: None

CLINICALLY SIGNIFICANT:

FIGO Stage:

Pelvic nodal status and method of assessment: _____

Paraortic nodal status and method of assessment: _____

Distant (mediastinal, scalene) nodal status and method of assessment: _____

Histologic Grade (G) (also known as overall grade)

Grading system

- 2 grade system
- 3 grade system
- 4 grade system
- No 2, 3, or 4 grade system is available

Grade

- Grade I or 1
- Grade II or 2
- Grade III or 3
- Grade IV or 4

General Notes:

For identification of special cases of TNM or pTNM classifications, the 'm' suffix and 'y', 'r', and 'a' prefixes are used. Although they do not affect the stage grouping, they indicate cases needing separate analysis.

m suffix indicates the presence of multiple primary tumors in a single site and is recorded in parentheses: pT(m)/NM.

y prefix indicates those cases in which classification is performed during or following initial multimodality therapy. The cTNM or pTNM category is identified by a 'y' prefix. The ycTNM or ypTNM categorizes the extent of tumor actually present at the time of that examination. The 'y' categorization is not an estimate of tumor prior to multimodality therapy.

ANEXO 4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Aceptación por el comité de investigación	X			
Recolección de datos		X		
Análisis estadístico			X	
Escritura y publicación del informe final				X

REFERENCIAS:

1. Lobatón A. Cáncer cervicouterino. Perfil epidemiológico en 1217 pacientes. Seguro Popular. Ginecol Obstet Mex 2013;81(02)71-76.
2. International Agency for Research on Cancer. Cáncer Database, Cáncer Mundial, Globocan 2002.
3. Havrilesky LJ, Leath CA, Huh W, Calingaert B, Bentley RC, Soper JT, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cáncer. Gynecol Oncol 2004 May;93(2):429-34.
4. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecologic Oncology 2003;89(3):343-53.
5. Grigsby PW. Primary radiotherapy for stage IB of IIA cervical cáncer. J Natl Cáncer Inst Monogr 1996;(21):61-4.
6. Delgado G, Bundy B, Fowler WC, Stehman FB, Sevin B, Creasman W, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 1989;(35):314-20.
7. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B, Creasman W, Mayor F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 1990;(38):352-7.
8. Kamelle SA, Rutledge TL, Tillmans TD, Gould NS, Cohn DE, Wright J et al. Surgical-pathological predictors of disease free survival and risk groupings for IB2 cervical cáncer: do the traditional models still apply? Gynecol Oncol 2004;94(2): 249-255.
9. Shingleton H, Austin J, Averette H, Girtanner R, Webb M, Masterson J, et al. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? A report from

- the Presidential Panel at the 1979 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 1980;10(1):105-10.
10. Hopkins MP, Morley GW. Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage IB squamous cell cancer of the cervix. *Cancer*. 1991;68(2):272-7.
 11. 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):177-83.
 12. Grigsby PW. Primary radiotherapy for stage Ib or IIA cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:61-4.
 13. Jewell EL, Kulasingam S, Myers ER, Alvarez Secord A, Havrilesky LJ. Primary surgery versus chemoradiation in the treatment of Ib2 cervical carcinoma: A cost effectiveness analysis. *Gynecologic Oncology* 2007;107(3):532-40.
 14. Petsuksiri J, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Suntornpong N, Thepaamongkhol K, Dankulchai P et al. Treatment options in bulky stage IB cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(6):1153-62.
 15. Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):61-6.
 16. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
 17. Perez CA, Camel HM, Kao MS, Hederman MA. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. *Gynecologic Oncology* 1987;27(2):129-40.
 18. Cetina L, González-Enciso A, Cantú D, Coronel J, Pérez-Montiel D, Hinojosa J, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external

beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Annals of Oncology* 2013;24:2043-7.

19. Chang T-C, Lai C-H, Hong J-H, Hsueh S, Huang K-G, Chou H-H, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(8):1840–7.
20. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD010260. DOI: 10.1002/14651858.CD010260.pub2.