



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

**“SOBREVIDA Y TIEMPO DE PROGRESIÓN EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE
CUELLO UTERINO IVB DE ACUERDO A
DIFERENTES MÉTODOS DE TRATAMIENTO”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA**

PRESENTA:
DR. ORDOÑEZ THEVENING CHRISTIAN HELBERT.

**ASESOR DE TESIS:
DR. MAURICIO DURÁN CRUZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AUTORIZACIÓN DE TESIS

  **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** 

Of. No. DECS/JPO-729-2020
Ciudad de México a 03 de diciembre del 2020

Dr. Christian Helbert Ordoñez Thevening
Servicio de Oncología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: **Título anterior: IMPACTO DE LOS METODOS DE TRATAMINETO EN EL PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO IVB. Título actual: SOBREVIDA Y TIEMPO DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO IVB DE ACUERDO A DIFERENTES MÉTODOS DE TRATAMIENTO**, (347-131/20) como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-729-2020

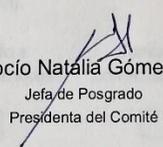
En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico y de forma impresa, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con numero de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E


Dra. Rocío Natalia Gómez López
Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr

 **DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD**
www.dgcm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3811
Con +52 (55) 2789 1000


2020
LEONORA VIZARRO



AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ
JEFE DE SERVICIO DE RADIOONCOLOGÍA TITULAR DEL CURSO DE
POSTGRADO RADIOONCOLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. MUARICIO DURAN CRUZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOONCOLOGÍA PROFESOR
ADJUNTO DEL CURSO DE POSTGRADO RADIOONCOLOGÍA HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO



INDICE

1.	AGRADECIMIENTOS -----	5pag.
2.	RESUMEN -----	6pag.
3.	PALABRAS CLAVE -----	7pag.
4.	ANTECEDENTES-----	7pag.
5.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	14pag.
6.	JUSTIFICACIÓN -----	14pag.
7.	HIPÓTESIS-----	15pag.
8.	OBJETIVOS-----	15pag.
8.1.	OBJETIVO GENERAL	
8.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
9.	METODOLOGÍA-----	15pag.
9.1.	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	
9.2.	POBLACIÓN	
9.3.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	
9.4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	
9.5.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	
9.6.	PROCEDIMIENTO	
9.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	21pag.
11.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD-----	22pag.
12.	RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS-----	22pag.
13.	RESULTADOS. -----	23pag.
14.	DISCUSIÓN. -----	35pag.
15.	CONCLUSIONES -----	36pag.
16.	REFERENCIAS -----	37pag.
17.	ANEXOS-----	40pag.



1. AGRADECIMIENTOS.

Quiero expresar mi especial agradecimiento a mis padres, Angela Custodia Thevening Zavala y Ramon de Jesús Ordoñez Ricalde, a mis tíos y padrinos Olga Irene Fuentes Ricalde +. y José Tomas Rodríguez +. que a pesar de todo siempre conté con su apoyo y amor en mi formación; A mi pareja Gabriela Ríos Corso en la cual encontraba consejo, fuerza e inspiración día a día.

A mis profesores en los cuales encontré guía, apoyo y amistad en especial a la Dra. María Yicel Bautista Hernández, al Dr. Mauricio Duran Cruz, al Dr. Mario Enríquez Barrera y al Dr. Alfonso Rojas Rivera que me brindaron su tiempo y conocimiento.

A los pacientes oncológicos en los que al intentar ayudar en su padecimiento encontré conocimiento.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, que desde mi ingreso a la preparatoria # 6 Antonio Caso, conté con la mejor formación sin la cual no hubiera logrado mi superación tanto académica como humana.



2. RESUMEN ESTRUCTURADO.

La incidencia mundial estimada de cáncer de cuello uterino es de 500,000 casos anuales y 250,000 muertes anuales, siendo el peor pronóstico para el estadio IV B. El pronóstico de supervivencia global a 5 años es del 5.1%, para aquellos con solo metástasis a ganglios linfáticos para-aórticos, supervivencia global a 5 años es de 24.8%, para aquellos con metástasis hematógenas diseminadas a órganos es 0% de supervivencia global a 5 años.

Objetivo: establecer el mejor manejo en los pacientes de cáncer cervicouterino IV B y establecer las diferencias según el sitio de afección y su mejor tratamiento que impacten el periodo libre de progresión y sobrevida global.

Método: Estudio Observacional, transversal, retrospectivo y comparativo, con 141 pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino IV B tratadas en el servicio de Oncología del Hospital General de México durante el periodo del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018, tratadas con radioterapia externa a pelvis, dosis de 45-50 Gray en 25 Fracciones. Tratamiento paliativo con quimioterapia, Tratamiento paliativo con radioterapia, y tratamiento con quimioterapia-radioterapia más braquiterapia. Se valorará el periodo libre de progresión y la sobrevida global.

Resultados: De los 141 expedientes revisados con cáncer cérvico uterino estadio clínico IVB tratadas de enero 2015 a diciembre del 2018 tratadas en el servicio de oncología del Hospital General de México la mayor parte presentaban afección a ganglios para-aórticos con 126 (89.3 %) siendo la presentación más común dentro del grupo de pacientes con la mejor sobrevida global a 5 años fue del 28.8% de sobrevida global versus a las demás localizaciones en donde a 5 años se presentó 0% de sobrevida global, y en cuestión del periodo libre de progresión a 5 años fue del 26.19% en pacientes con afección a ganglios para aórticos y del 0 % a 5 años para otras localizaciones. En cuestión del tratamiento en todos los grupos de cáncer cérvico uterino IVB (2009) sin importar su localización la sobrevida global en los pacientes tratados con radioterapia externa más quimioterapia más braquiterapia presentaron una sobrevida global a 5 años meses 59.1% VS a otras modalidades de tratamiento con una sobrevida global a 5 años del 0%. En cuestión al periodo libre de progresión a 5 años fue del 61.22% en pacientes tratados con radioterapia externa más quimioterapia más braquiterapia vs a otras modalidades de tratamiento en el cual el periodo libre de progresión a 5 años fue del 3.37%. **Conclusión:** El tratamiento con la modalidad completa con radioterapia externa más quimioterapia más braquiterapia impacta de manera favorable a la sobrevida global y al periodo libre de enfermedad en todos los pacientes con EC FIGO IVB con mayor impacto en la sobrevida global y en el periodo libre de progresión en pacientes con FIGO IVB (2009) o IIIC2 (2018) con afección ganglios para con afección ganglios para aórticos.



3. PALABRAS CLAVE.

Radioterapia

Quimioterapia

Braquiterapia

Cáncer de cuello uterino

Estadio clínico IVB

4. ANTECEDENTES.

Antecedentes del cáncer cervicouterino

La incidencia mundial estimada de cáncer de cuello uterino es de 500,000 que y más 250,000 muertes (1) relacionadas con el cáncer de cuello uterino, incluidas 46,000 mujeres de 15 a 49 años que viven en países en desarrollo (2); La tasa anual de incidencia del cáncer de cuello uterino aumentó un 3,1% en las últimas tres décadas (3) en países desarrollados como Estados Unidos representa menos de 13.000 casos al año y aproximadamente 4.000 muertes cada año con una tendencia a la baja, en México incidencia: 13,960 nuevos casos al año lo que representa el 16.9% de todas las neoplasias siendo la primera causa de muerte por tumores ginecológicos y la segunda causa de muerte por cáncer con un total 4769 lo que representa el 11.9% de las muertes por neoplasia (4).

Los factores de riesgo para el cáncer cervical incluyen: mayor número de parejas sexuales, edad en la primera relación sexual <18 años, multiparidad, edad a la primera paridad <19 años, tabaquismo actual, raza negra o hispana, uso actual de anticonceptivos orales con una duración > 5 años, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, inmunosupresión, bajo nivel socioeconómico, antecedentes familiares de cáncer cervical (2).

Siendo el factor de riesgo más importante la infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo el VPH-16 y VPH-18 son los tipos de VPH más cancerígenos y representan aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales (5,6).



La mayoría de las mujeres son diagnosticadas como parte de la evaluación de la prueba de Papanicolaou anormal o la visualización de la lesión en el examen pélvico, con o sin síntomas (como sangrado vaginal u otro flujo), mediante biopsia cervical dirigida por colposcopia o procedimiento de escisión (7). dentro del protocolo de diagnósticos, de estadificación clínica y evaluación de riesgos de incluyen estudio de imagen como radiografía (RX) de tórax, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (MRI) tomografía por emisión de positrones (PET), pielografía intravenosa además de evaluación quirúrgica previa al tratamiento de los ganglios linfáticos pélvicos y para aórtico (7).

Para enfermedad en estadio II-IV se debe de realizar PET / CT de cuerpo entero (preferido) o TC de tórax / abdomen / pelvis para evaluar la enfermedad metastásica considerar la RM pélvica con contraste para evaluar la extensión de la enfermedad local y considerar otras imágenes basadas en la presencia de resultados anormales del examen físico tumor pélvico voluminoso > 4 cm, retraso en la presentación o el tratamiento, síntomas pélvicos, abdominales o pulmonares (4).

Etapas clínicas del cáncer cervicouterino clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Sistema de clasificación clínica del cáncer cervicouterino, Incluye la inspección, la palpación (si es necesario bajo anestesia), colposcopia, histeroscopia, cistoscopia, proctoscopia, urografía intravenosa, y evaluación Rx (9).

Clasificación FIGO (2009):

IA1: invasión estromal medida ≤ 3 mm de profundidad y ≤ 7 mm en dispersión horizontal.

IA2: invasión del estroma medida > 3 mm y ≤ 5 mm con dispersión horizontal ≤ 7 mm.

IB: lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que IA2. Incluye todas las lesiones visibles macroscópicamente, incluso aquellas con invasión superficial.

IB1: lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su dimensión mayor.

IB2: lesión clínicamente visible > 4 cm en su dimensión mayor.

II: carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.



IIA - tumor sin invasión parametrial.

IIA1: lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su dimensión mayor.

IIA2: lesión clínicamente visible > 4 cm en su dimensión mayor.

IIB - tumor con invasión parametrial.

III: el tumor se extiende a la pared lateral de la pelvis (músculo, fascia, estructuras neurovasculares y porciones esqueléticas de la pelvis ósea) y / o afecta a un tercio inferior de la vagina y / o causa hidronefrosis o riñón no funcional.

IIIA: el tumor afecta al tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.

IIIB: el tumor se extiende a la pared pélvica y / o causa hidronefrosis o afección a la función renal.

IVA: el tumor invade la mucosa de la vejiga o el recto y / o se extiende más allá de la pelvis verdadera (el edema bulloso no es suficiente para clasificar el tumor como T4) ganglios linfáticos regionales (N).

IVB: metástasis a distancia (incluida la diseminación peritoneal, afectación de ganglios linfáticos para árticos supraclaviculares, mediastínicos o distantes; pulmón, hígado o hueso).

FIGO 2018

I El carcinoma se limita estrictamente al cuello uterino (no se debe tener en cuenta la extensión al cuerpo uterino).

IA Carcinoma invasivo que puede diagnosticarse solo mediante microscopía, con una profundidad máxima de invasión < 5 mm .

IA1 Invasión estromal medida < 3 mm de profundidad.

IA2 Medida de la invasión del estroma ≥ 3 mm y < 5 mm de profundidad.

IB Carcinoma invasivo con invasión más profunda medida ≥ 5 mm (mayor que el estadio IA), lesión limitada al cuello uterino.

IB1 Carcinoma invasivo ≥ 5 mm de profundidad de invasión estromal y < 2 cm en su mayor dimensión.

IB2 Carcinoma invasivo ≥ 2 cm y < 4 cm en su mayor dimensión.

IB3 Carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su mayor dimensión.



II El carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.

IIA limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial.

IIA1 Carcinoma invasivo <4 cm en su mayor dimensión.

IIA2 Carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su mayor dimensión.

IIB Con afectación parametrial, pero no hasta la pared pélvica.

III El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina y / o se extiende a la pared pélvica y / o causa hidronefrosis o riñón que no funciona y / o involucra ganglios linfáticos pélvicos y / o para aórticos.

IIIA El carcinoma afecta el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.

IIIB Extensión a la pared pélvica y / o hidronefrosis o riñón que no funciona (a menos que se sepa que se debe a otra causa).

IIIC Implicación de los ganglios linfáticos pélvicos y / o para aórticos, independientemente del tamaño y extensión del tumor.

IIIC1 Metástasis de ganglios linfáticos pélvicos solamente.

IIIC2 Metástasis de ganglios linfáticos para aórticos.

IV El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado (probado por biopsia) a la mucosa de la vejiga o el recto. (Un edema ampolloso, como tal, no permite que un caso se asigne a la Etapa IV).

IVA extendido a órganos pélvicos adyacentes.

IVB propagación a órganos distantes (10).

Observado que la principales diferencias de la clasificación FIGO 2009 al FIGO 2018 se encuentran en la división el estadio clínico IB en IB1 Carcinoma invasivo ≥ 5 mm de profundidad de invasión estromal y <2 cm en su mayor dimensión, IB2 Carcinoma invasivo ≥ 2 cm - <4 cm en su mayor dimensión y IB3 Carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su mayor dimensión , así como la división del estadio clínico IIIC en IIIC1 Metástasis de ganglios linfáticos pélvicos solamente IIIC2 Metástasis de ganglios linfáticos para-aórticos este último siendo clasificado como Estadio clínico IVB en el FIGO 2009.



El tratamiento se basa en la estadificación clínica (FIGO) (9), La presentación con enfermedad metastásica distante (IVB) es rara, se informa en aproximadamente el 2% de los casos.

La supervivencia global a 5 años fue del 5,1% para el estadio IVA y del 10,5% para el estadio IVB (4), los pacientes con solo metástasis en los ganglios linfáticos tenían una tasa de supervivencia global a los 5 años del 40,5%; para aquellos con solo metástasis de ganglios linfáticos para aórticos; 24.8% para aquellos con metástasis linfógenas, 6.1% para aquellos con metástasis hematógenas; y 0% para aquellos con metástasis diseminadas (5).

Actualmente el método de tratamiento para los pacientes con cáncer cervicouterino estadio clínico IVB es paliativo con diferentes opciones entre las que se encuentran radioterapia paliativa a dosis de 30Gy a 45Gy a pelvis, quimioterapia con agentes palatinados solos o en combinación con vinorelbine o Paclitaxel a diferentes dosis, no dejando en claro el papel del tratamiento con braquiterapia, sin una indicación de manejo quirúrgico. todas estas modalidades de tratamiento pueden ser otorgadas solas o en combinación según el caso individualizado del paciente y criterio del grupo multidisciplinario a los pacientes con estadio clínico del cáncer cérvico uterino IVB se podría ofrecer participación en ensayos clínicos, dado que no existe un tratamiento estándar en estos grupo de pacientes (8,9,10).

Para el tratamiento del cáncer cervicouterino IVB. Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 refieren que la radioterapia (RT) se dirige a sitios de afectación tumoral conocida o sospechada. La RT se dirige a la pelvis con o sin la región para aórtica. (10).

El papel de la radioterapia en pacientes con un cuello uterino intacto (es decir, aquellos que no se someten a cirugía), superiores a estadios clínicos IB2. el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales en riesgo generalmente se tratan con radioterapia externa definitiva a una dosis de aproximadamente 45 Gy (40–50 Gy).

El volumen de la radioterapia externa dependería del estado ganglionar según lo determinado quirúrgicamente o radiográficamente y el campo de radioterapia debe de abarcar ganglios para aórticos. El tumor cervicouterino primario se impulsa, usando braquiterapia, con un tratamiento adicional de 30 a 40 Gy utilizando la guía de imagen 3D preferida o al punto A en dosis equivalente de braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) o braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR), para una dosis total de punto A de 80 Gy para tumores cervicales de pequeño volumen o ≥ 85 Gy para tumores cervicales de mayor volumen.



Para tumores muy pequeño médicamente inoperables de IA1 o IA2, se pueden considerar dosis biológica equivalente a 2 centímetros cúbicos de tejido (EQD2) de 75–80 Gy. Los ganglios involucrados no resecados pueden ser evaluado para aumentar con 10 a 15 Gy adicionales de radioterapia externa altamente conformada.

Al usar la guía de imagen 3D para radioterapia externa se debe tener cuidado para excluir o limitar severamente el volumen de tejido normal incluido en las regiones de dosis alta.

La braquiterapia es un componente crítico de la terapia definitiva para todos los pacientes con cáncer cervical primario que no son candidatos para la cirugía.

Para la mayoría de los pacientes con cáncer de cuello uterino que reciben radioterapia externa con quimioterapia concomitante con platinos, (cisplatino de un solo agente o carboplatino si es intolerante a cisplatino) se administra durante el tiempo de la radioterapia externa. Se obtienen resultados óptimos cuando se completa el tratamiento dentro de las 8 semanas. (10,11).

Actualmente no existe un papel para la profilaxis extendida radioterapia de campo extendido a región aórtica en cáncer cervical localmente avanzado. (10,11).

Cuando existe afección a ganglios para-aórticos involucrados, quimioterapia y radioterapia concomitante debe ser usado. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) puede usarse en tales pacientes para reducir la toxicidad rectal y vesical. (10,11, 12).

EL uso de quimio radioterapia curativa es factible en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IVB que presentan metástasis a ganglios para-aórticos y ganglionares supraclaviculares con un promedio de 59.4 Gy para las áreas supraclaviculares y 50.4 Gy para la pelvis y ganglios para aórticos, seguido de 30 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis más 6 ciclos con quimioterapia basada en platinados simultáneo a la radioterapia. Con una toxicidad tardía aceptable y altas tasas de respuesta (13,14).

Un plan de manejo debe considerar que la duración media de supervivencia con enfermedad metastásica distante es de aproximadamente 7 meses. La quimio radiación concomitante puede tener una mejor respuesta que la quimioterapia sistémica con periodo libre de enfermedad y supervivencias global del 69% y 57%, respectivamente, informados en pacientes con ganglios para aórticos positivos y supraclaviculares ganglios linfáticos (15).



A pesar de las tasas de respuesta son limitadas, el cisplatino ha sido la estándar quimioterapia utilizada en el contexto de enfermedad metastásica distante (12,16).

Dadas las bajas tasas de respuesta al cisplatino solo después de la quimio radiación concomitante, La evidencia reciente apoya el uso de dobletes de platino que sobre cisplatino solo, aunque con beneficios muy modestos en las tasas de respuesta (19,20).

En enfermedad metastásica (EC IVb) el tratamiento con quimioterapia sistémica es el indicado, teniendo diferentes esquemas de quimioterapia como son (15, 16,22).

- Cisplatino: 50mgs /m², mas paclitaxel 170- 175 mg/m² cada 21 días por seis ciclos.
- Carboplatino a AUC 5 más paclitaxel 170-175 mg/m² cada 21 días por seis ciclos.
- Cisplatino 50 mg/m² día 1 más vinorelbine 25mg/m² días 1, 8 y 15 cada 21 días por seis ciclos
- Paclitaxel 80 mg/m² días 1,8 y 15 cada 28 días, especialmente en pacientes frágiles y geriátricos (14,15).

El uso de cisplatino en la quimioterapia contra el cáncer está limitado por la resistencia adquirida o intrínseca de las células al fármaco (18 .19, 20,22).

También ha tenido éxito en estos casos. Pacientes con un estado funcional según el Grupo de Oncología Cooperativa del Este de los Estados Unidos (ECOG) el estado funcional de 0 a 2 puede considerarse para el tratamiento paliativo sistémico quimioterapia. Donde sea factible, a estos pacientes se les podría ofrecer participación en ensayos clínicos, especialmente cuando el intervalo para la recaída es menor de 12 meses (21,22, 23).



5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se requiere de pautas de tratamiento claras que tengan un impacto directo en las pacientes de cáncer cérvico uterino estadio clínico IV B, sobre todo a las pacientes con afección ganglionar para- aórtico dado al cambio de la última edición de la clasificación FIGO 2018 donde se clasifican como estadio clínico IIC2 por lo que no existe suficiente evidencia sobre cuál es el beneficio de cada una de las modalidades de tratamiento, sobre todo en este grupo de pacientes que en los

últimos años fueron tratadas como estadio clínico IVB sin evaluar las diferentes localizaciones, y de esta forma determinar, cuál es la mejor modalidad de tratamiento para pacientes con cáncer cérvico uterino estadio clínico IVB en sus diferentes localizaciones que tenga un impacto positivo en la sobrevida global y tiempo de progresión .

6. JUSTIFICACIÓN.

Dado que el hospital general de México es uno de los centros más grandes de referencia en nuestro país, se cuenta con gran cantidad de pacientes con cáncer cervicouterino estadio clínico IVB. Además se cuenta con el servicio de radioterapia externa, braquiterapia, y quimioterapia por lo cual es factible llevar a cabo el proyecto de investigación, el cual determinará cuál de los tratamientos utilizados actualmente, demuestra mayor beneficio en sobrevida y tiempo de progresión en las pacientes con cáncer cervico uterino IVB. De esta manera se podrá generar conocimiento que mejore la atención de este tipo de pacientes, mejorando la calidad de la atención en la institución, en referencia a los cambios de la calificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2018).



7. HIPÓTESIS.

El tratamiento combinado de radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia en pacientes con cáncer cervico uterino EC IVB, brinda una mayor sobrevida y retrasa el tiempo de progresión.

8. OBJETIVOS.

8.1 Objetivo general:

Valorar la mejor estrategia de tratamiento en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IVB, que demuestre un impacto positivo en la sobrevida global y en el tiempo de progresión.

8.2 Objetivo específico:

A) Comparar la sobrevida global y tiempo de progresión en las pacientes con cáncer cervico uterino estadio IVB de acuerdo a las siguientes variables de tratamiento:

- a) Radioterapia externa
- b) Quimioterapia
- c) Radioterapia externa + Quimioterapia
- d) Radioterapia externa + Quimioterapia + Braquiterapia

B) Identificar la respuesta a los diferentes tratamientos (antes mencionados) en las pacientes con cáncer cervicouterino estadio IVB FIGO 2009 vs FIGO 2018

9. METODOLOGÍA.

9. 1. Tipo y diseño de estudio

- Observacional, transversal, retrospectivo y comparativo.



9.2. Población

- Se revisarán los expedientes de pacientes con el diagnóstico de cáncer cervicouterino estadio IV B que ya fueron tratadas en el servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" durante el periodo del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018.

Se iniciará el presente estudio al contar con la aprobación del Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes, y contará con una duración hasta la presentación de resultados de 3 meses.

9.3. Tamaño de la muestra

- Se determinó mediante el método de diferencia de medias para muestras pareadas, aquí no se tienen **cuatro tratamientos diferentes** con una hipótesis de 2 colas, con un tamaño de muestra del efecto D- cohen de 0.2 (16) con una potencia del 80% y una confiabilidad del 95%.

Con la fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

- La estimación de este tamaño de muestra se determinó mediante el software estadístico G power versión 3.1.9.2. y la siguiente formula.
- n = Tamaño de muestra buscado.
- N = Tamaño de la población o Universo = 141 expedientes.
- Z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC) = 1.96.
- e = Error de estimación máximo aceptado = 0.04.
- p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito) = 0.5.
- q = (1 - p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado = 0.5.
- Bajo estas circunstancias el tamaño de muestra queda en 141 expedientes



9.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

- Criterios de inclusión:

- Expedientes de paciente femenino, de 18 años a 90 años con diagnóstico de Cáncer cervicouterino por reporte histopatológico, estadio IVB, tratadas en la unidad de oncología durante el período: 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2018, que cuenten con archivo físico y digital en el sistema de planeación de Radioterapia externa y Braquiterapia ECLIPSE MR de cada sesión de tratamiento.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento solo con Radioterapia externa a pelvis, dosis de 45-50 Gray en 25 Fracciones
- Pacientes que hayan recibido tratamiento solo con Quimioterapia.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia externa a pelvis, dosis de 45-50 Gray en 25 Fracciones más quimioterapia
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia externa a pelvis, dosis de 45-50 Gray en 25 Fracciones más tratamiento con braquiterapia y quimioterapia.

- Criterios de exclusión:

- No haber recibido alguna de las cuatro modalidades de tratamiento siguientes:
- Pacientes que hayan recibido tratamiento solo con Radioterapia externa a pelvis, dosis de 45-50 Gray en 25 Fracciones
- Pacientes que hayan recibido tratamiento solo con Quimioterapia.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia externa a pelvis, dosis de 45-50 Gray en 25 Fracciones más quimioterapia
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia externa a pelvis, dosis de 45-50 Gray en 25 Fracciones más tratamiento con braquiterapia y quimioterapia.
- Abandono de alguna de las modalidades de tratamiento
- No contar con expediente completo en archivo y en el sistema de planeación de Radioterapia externa y Braquiterapia ECLIPSE MR



9.5. Definición de las variables:

- Variable Independiente:

Variable	Definición Conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de la intervención.	Años	Cuantitativa: Discreta.	Número.
Estadio clínico:	Infiltración tumoral a los tejidos, que presenta la paciente al diagnóstico. (*a)	Tamaño tumoral en centímetros he invasión a órganos en tomografía	Cualitativa: Ordinal.	Estadio clínico: IVB: IVB visceral único IVB visceral múltiple IVB ganglionar para orático IVB ganglionar distante
Radioterapia externa	Administración de Radioterapia externa a pelvis o para aórticos	Dosis: 45- 50 Gy en 25 fracciones.	Cualitativa: Nominal.	0: Si 1: No
Quimioterapia concomitante	Administración de quimioterapia a base de cisplatino concomitante con la Radioterapia externa	Cisplatino a dosis de 40 mg/m ²	Cualitativa: Nominal.	0: Si 1: No
radioterapia con braquiterapia	Administración de Radioterapia externa a pelvis previo a braquiterapia	Dosis: 45- 50 Gy en 25 fracciones más braquiterapia Dosis 30Gy	Cualitativa: Nominal.	0: Si 1: No
Quimioterapia paliativa	Administración de quimioterapia a base de cisplatino sola		Cualitativa: Nominal.	0: Si 1: No
Radioterapia paliativa	Administración de Radioterapia externa sola	Dosis: 20-30 Gy en 5-10 fracciones	Cualitativa: Nominal.	0: Si 1: No



- Variable dependiente:

Las variables dependientes de salida serán sobrevida global y el tiempo de progresión.

Variable	Definición Conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Sobrevida global	Periodo de tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento a la muerte	Meses	Cuantitativa.	Número.
Tiempo de progresión	Periodo de tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento al progreso de la enfermedad	Meses	Cuantitativa.	Número.

9.6. Procedimiento

- Se recolectarán los expedientes clínicos y los archivos digitales del sistema ECLIPSE MR de las pacientes atendidas en el servicio de Oncología en el periodo de 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018.

Se valorarán los expedientes dependiendo de los criterios de inclusión y en caso de no cumplir con estos, se excluirán.

Se creará una hoja de recolección de datos personales (ANEXO 4), epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos específica para esta revisión.

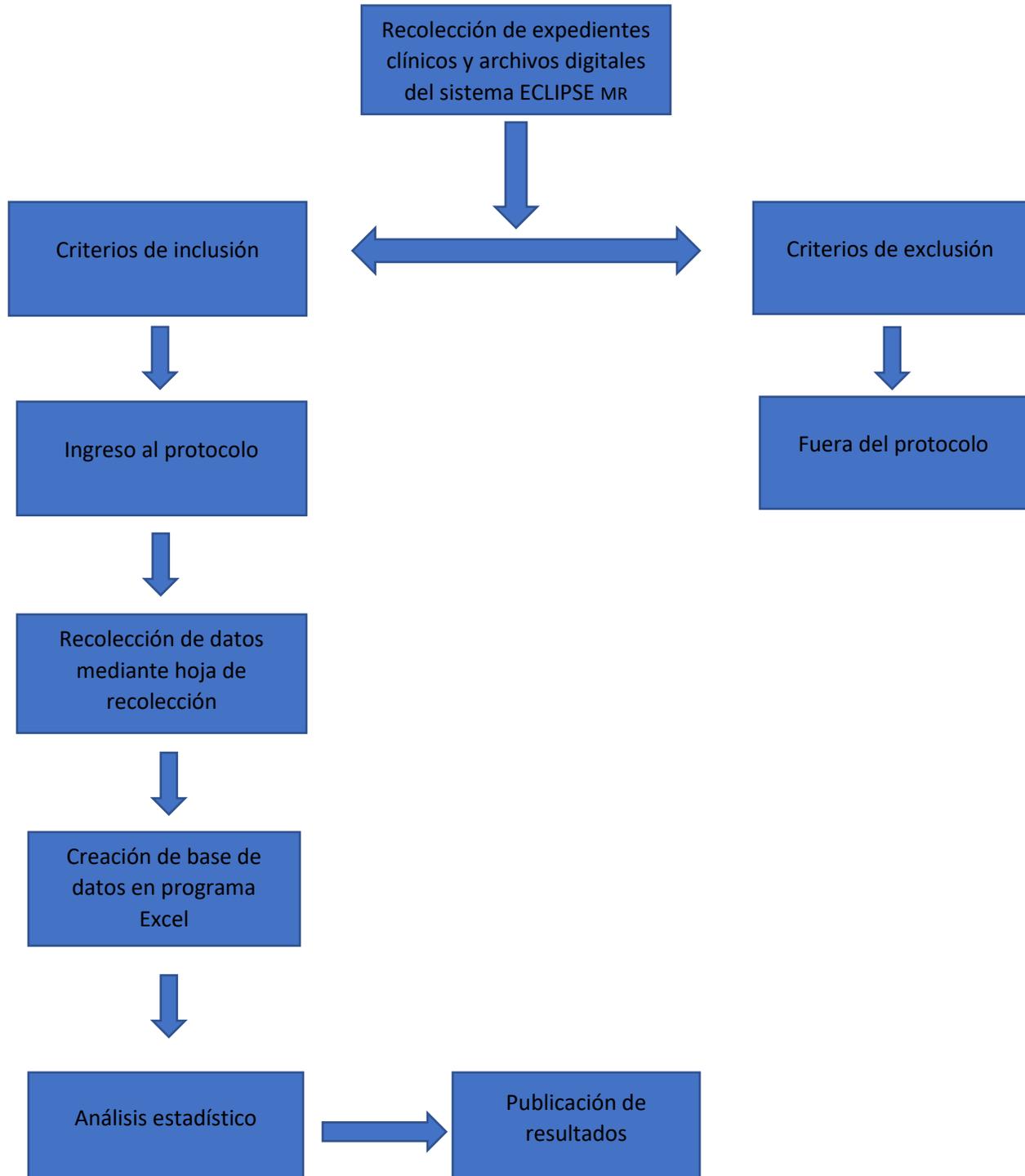
Se creará una base de datos a través del programa Excel.

Se valorará el periodo el periodo de progresión y la sobrevida global de cada una de las variables.

- Finalmente, se redactarán los resultados y conclusiones para fines investigativos.



Flujograma.





9.7. Análisis estadístico:

En el programa de Microsoft Excel 2019, se registrarán los datos arrojados de la revisión del expediente, con posterior análisis en el programa estadístico SPSS-25 análisis mide una respuesta binaria para cada variable se realizará con el modelo de Cox para expresar la función de riesgo de muerte λ en función del tiempo t de cada una de las variables, así como su representación gráfica con tablas de kaplan meier.

Se representarán los parámetros en tablas estadísticas y gráficas para luego discutir y analizar el resultado de sobrevida global, así como el tiempo de progresión con las diferentes modalidades de tratamiento y localización EC IVB, para llegar a una conclusión.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDAD	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020
Búsqueda de información y revisión de la literatura.								
Elaboración de marco teórico.								
Presentación del protocolo y aceptación del Comité de Investigación								
Colecta de datos de variables.								
Análisis de datos								
Presentación de resultados y conclusiones.								



11. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Se tomarán en cuenta para la realización del estudio la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong, septiembre de 1989. En donde se establece: es misión del médico salvaguardar la salud de las personas.

Su conocimiento y conciencia están dedicados al cumplimiento de esta misión. La finalidad de la investigación biomédica que implica a personas debe ser la de mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

Ya que se trata de un estudio con carácter retrospectivo, donde no se realizará ninguna intervención clínica en el paciente, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación este proyecto cumple criterios para ser considerado sin riesgo por lo que no es necesario solicitar consentimiento informado específico por parte del paciente.

12. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Este estudio se usará como tesis para la obtención de título de una especialidad; las aplicaciones de los resultados del presente estudio será aplicado en la atención clínica de las pacientes de cáncer cérvico uterino EC IVB en el servicio de oncología del hospital General de México, así como el generar líneas de investigaciones futuras, para el mejor manejo de este grupo de pacientes, así como la publicación de éste en una revista científica de impacto que conduzca a la generación de nuevas guías de manejo.



13. RESULTADOS.

Se analizó un total de 193 expedientes de pacientes con el diagnóstico de cáncer cérvico uterino EC IVB de enero 2015 a diciembre del 2018 tratadas en el servicio de oncología del Hospital General de México, de los cuales se descartaron un total de 52 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión, para dar un total de 141 pacientes para su análisis, con un seguimiento de 30 a 60 meses.

CASOS	# PACIENTES
total	141
excluidas	52
EDAD	AÑOS
promedio	52.96875
Max	88
min	23
media	51
ECOG	# PACIENTES
0	16
1	27
2	23
3	75
EC IVB FIGO (2009)	# PACIENTES
G Para-aórticos	126
G distales	9
visceral único	3
visceral múltiple	4
TX	# PACIENTES
RT, QT, BQT	49
RT, QT	86
RT	4
QT	2

Tab1. Características de los pacientes.



De los 141 pacientes se determinaron sus características, así como su tratamiento resumido en la (tabla 1); con una media de edad de 51 años siendo la mínima de 23 años y la máxima edad de 88 años, con un promedio 52.9 años de edad; así como un estado funcional ECOG. se subdividió a los pacientes según su sitio de afección, de acuerdo a criterios FIGO 2009 en IVB por afección a ganglios para-aórticos con 126 pacientes (89.3 %); IVB por ganglios distales con 9 pacientes (6.38%); IVB por viscerales únicos con 3 pacientes (2.12%); IVB por viscerales múltiples 4 pacientes (2.8%). Así como el tratamiento recibido, con radioterapia externa a dosis de 4,500 cGy a 5,000 cGy más quimioterapia con cisplatino a dosis de 40 mg/m² de 3 a 5 ciclos más braquiterapia a dosis de 3,000 cGy con un total 49 pacientes (34.75%); Tratadas con radioterapia externa a dosis de 4,500 cGy a 5,000 cGy más quimioterapia con un total de 86 pacientes; con cisplatino a dosis de 40 mg/m² de 3 a 5 ciclos sin braquiterapia con 86 pacientes (69.9%); Tratadas solo con radioterapia paliativa a dosis de 3,000 cGy a 4,500 cGy con 4 pacientes (2.4%) ; y tratadas solo con quimioterapia paliativa con 2 pacientes (1.4%).

Se analizo la sobrevida global en meses, en general para el estadio clínico IVB (fig1), con una sobrevida media de 30,43 meses, con un mínimo de 3 meses y máximo de 60 meses; a 24 meses la sobrevida global fue de 79 pacientes (56.02%) a 36 meses de 69 pacientes (48.93%) y 60 meses de 37 pacientes (26.36%) (tabla 2) con intervalo de confianza del 95% (fig2).

SG	%	#
24 MESES	56.02%	79
36 MESES	48.93%	69
48 MESES	31.02%	44
60 MESES	26.24%	37

Tabla 2. sobrevida global en porcentaje a 24,36,48,60 meses.

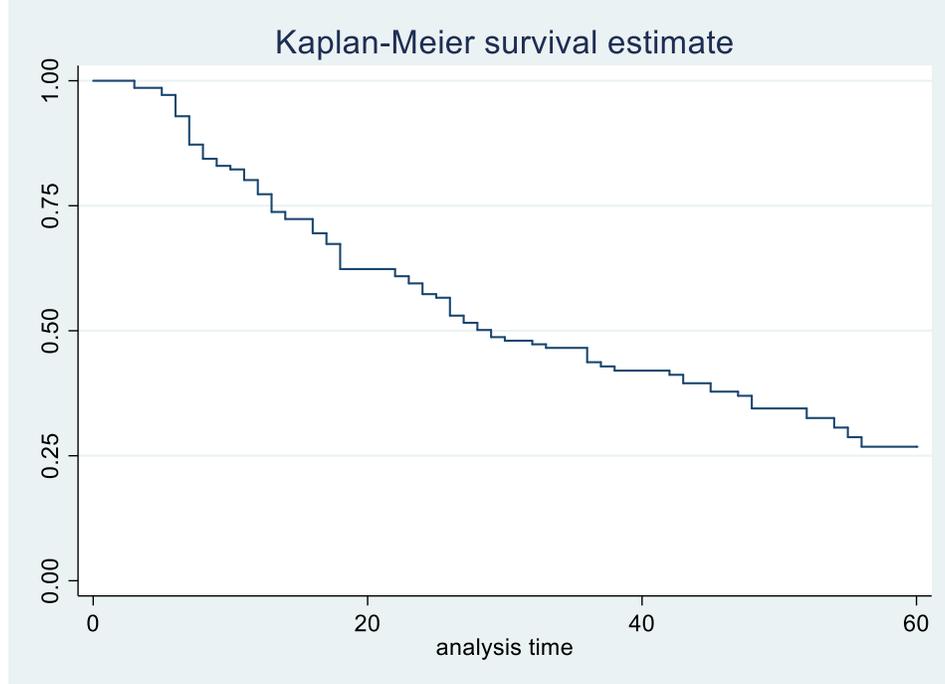


Fig1: sobrevida global EC IVB en meses.

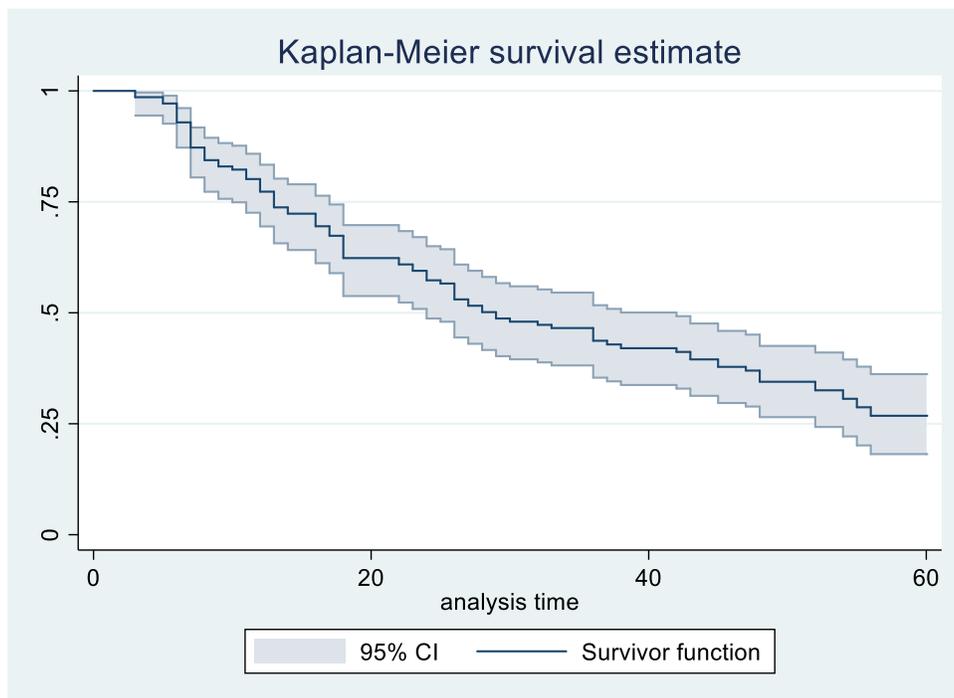


Fig. 2: Supervivencia Global con intervalo de confianza 95%.



Al analizar la sobrevida global de las pacientes según su sitio de afección, según criterios FIGO 2009 en el estadio clínico IVB (tabla 3); la sobrevida global del EC IVB por afección a ganglios para-aórticos a 24 meses fue de 74 pacientes (58.7%), a 36 meses 62 pacientes (49.2%), a 48 meses de 53 pacientes (43.08%) y a 60 meses de 36 (28.8%) ; sobrevida global del EC IVB por ganglios distales a 24 meses fue de 7 pacientes,(77.7%), a 36 meses de 4 pacientes (44.4%) sin sobrevivientes a 48 y 60 meses ; sobrevida global del EC IVB por viscerales único a 24 meses se 1 paciente (33%) sin sobrevivientes a 36 ,48,60 meses ; sobrevida global IVB por viscerales múltiples a 24 y 36 meses fue de 25 % sin sobrevivientes a 48 y 60 meses.

IVB	#	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Ganglionar para-aórticos	126	74 (58.7%)	62 (49.20%)	53 (43.08%)	36 (28.8%)
Ganglionar distales	9	7(77.7%)	4 (44.44%)	0	0
visceral único	3	1 (33%)	0	0	0
visceral múltiple	4	1 (25%)	1 (25%)	0	0

Tabla 3. sobrevida global en porcentaje según FIGO IVB (2009) por sitio de afección.

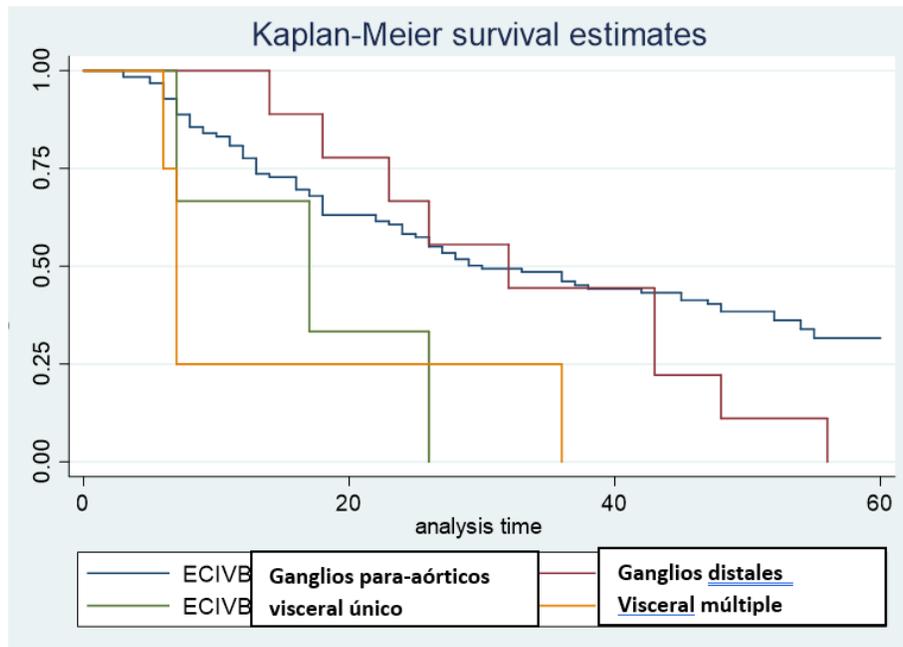


Fig3. Sobrevida global por pacientes según su sitio de afección, según criterios FIGO 2009 en estadio clínico IVB.



Al realizar el análisis de sobrevida global por tipo de tratamiento al cual fueron asignados las pacientes según su tratamiento con radioterapia externa más quimioterapia más braquiterapia presentaron una sobrevida global a 24 meses de 42 pacientes (85.7%) a 36 meses de 40 pacientes (81.6%), a 48 meses 32 pacientes (65.3%) y a 60 meses de 29 pacientes (59.1%); Las pacientes tratadas con radioterapia externa a más quimioterapia la sobrevida global a 24 meses fue de 38 pacientes (44.18%), a 36 meses de 23 pacientes (26.74%) a 48 meses 13 (15.11%) y a 60 meses de 0; La sobrevida global para las pacientes tratadas solo con radioterapia a 24 meses 2 (50%) a 36 y 48 meses de una 1 paciente (25%) y 60 meses de 0, la sobrevida global al grupo de pacientes tratadas solo con quimioterapia sola a 24 meses 1 (50%) y de 36,48,60 de 0 pacientes.

TX	#	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
RT, QT, BQT	49	42 (85.7%)	40(81.6%)	32 (65.3%)	29 (59.1%)
RT, QT	86	38 (44.18%)	23 (26.74%)	13 (15.11%)	0
RT	4	2 (50%)	1(25%)	1(25%)	0
QT	2	1 (50%)	0	0	0

Tabla4. Sobrevida global por tipo de tratamiento a 24, 36, 48, 60 meses.

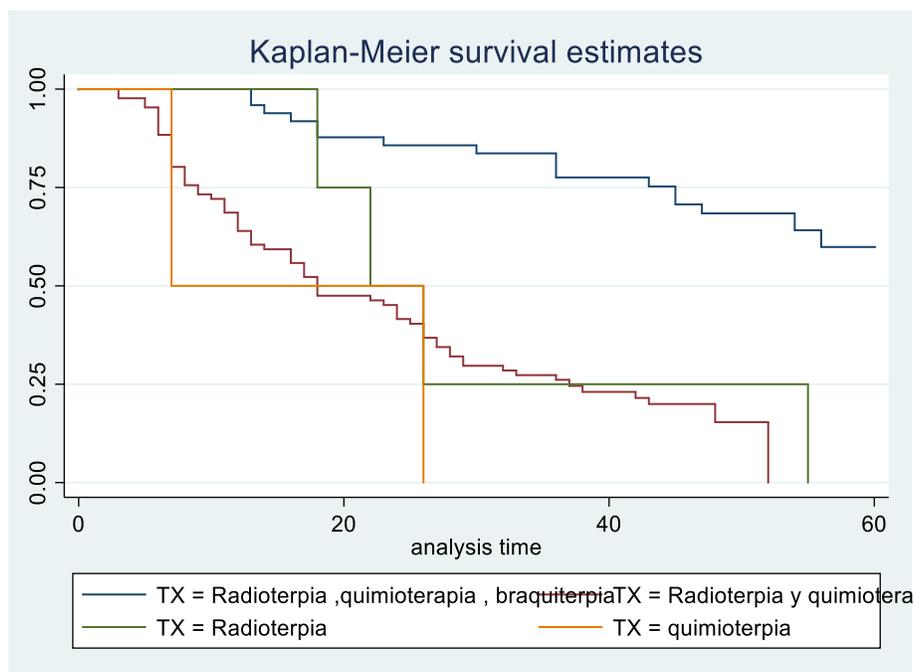


Fig4. sobrevida global por modalidad de tratamiento.



Debido a la heterogeneidad de la muestra y a los cambios en la clasificación FIGO del 2018 en la que los pacientes que las pacientes con enfermedad a ganglios para-aórticos se clasifican como estadio clínico IIIC2 por lo que fueron aleatorizadas de manera independiente para su análisis por medio de modelo de regresión de COX según a la modalidad de tratamiento a pacientes tratadas con radioterapia externa a dosis ente 4,500 cGy a 5,000 cGy más quimioterapia con cisplatino a dosis de 40 mg/m² de 3 a 5 ciclos más braquiterapia a dosis de 3,000 cGy, Vs a pacientes tratadas con otra modalidades de tratamiento obteniendo en el modelo que las pacientes con estadio clínico IVB por afección de ganglios para-aórticos no tratadas con tienen HR: 6.8 de morir en comparación de pacientes que si recibieron el tratamiento con radioterapia externa más quimioterapia y braquiterapia ; Esta diferencia es estadísticamente significativa con un p-value <0.05.

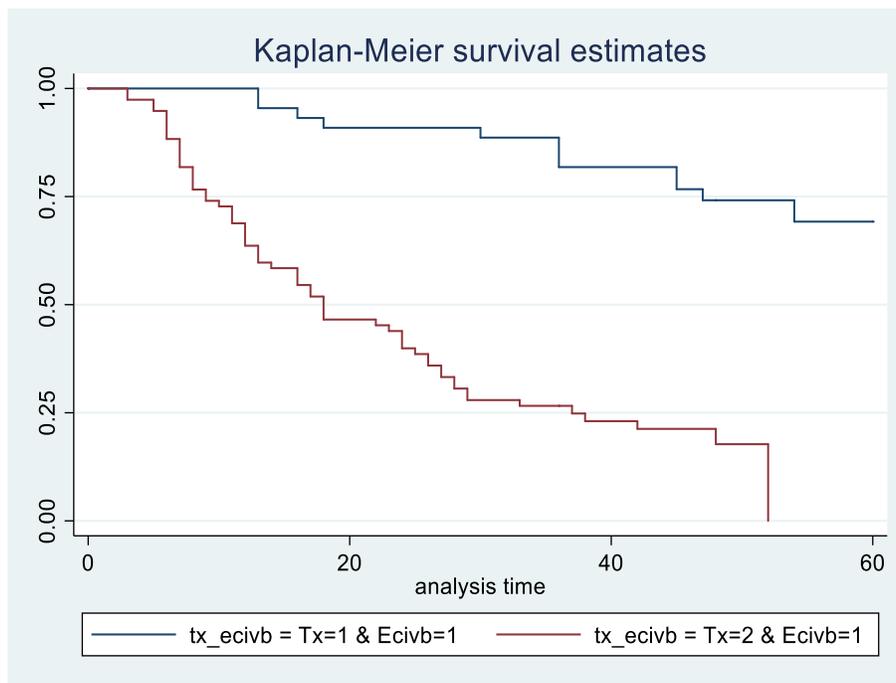


Fig5. mortalidad en pacientes EC IVB por afección a ganglios para-aórticos tratadas con radioterapia externa + QT+BQT (TX1) vs otras modalidades de tratamiento (TX2).



No. of subjects =	121	Number of obs =	121
No. of failures =	74		
Time at risk =	3762		
Log likelihood =	-299.4691	LR chi2(2) =	45.79
		Prob > chi2 =	0.0000

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
EDAD	.9972318	.0085596	-0.32	0.747	.9805955 1.01415
tx_ecivb	6.747634	2.276271	5.66	0.000	3.483407 13.0707

Fig6. modelo COX en pacientes EC IVB por afección de ganglios para-aórticos no tratadas con RT, QT, BQT tienen Has Ratio 6.8 de morir p-value <0.05.

Se realizó el análisis del tiempo de progresión en meses para todas las pacientes estadio clínico IVB de las 141 pacientes, 106 presentaron progresión. El tiempo promedio de progresión fue de 21.4 meses con un mínimo de 3 meses y máximo de 60 meses (fig7). También se valoró el tiempo de progresión a 12, 24, 36, 48 y a 60 meses (Tab.5). Con progresión a 12 meses presentaron progresión 65 pacientes (46.09%), a 24 meses 95 pacientes (67.37%), a 36 meses 101 pacientes (71.63%), a 48 meses 105 pacientes (74.46%), a 60 meses 106 (75.17%), y no presentaron progresión 35 pacientes (24.8%), con un intervalo de confianza de 95% (fig. 8).

TP	%	#
12 meses	46.09%	65
24 meses	67.37%	95
36 meses	71.63%	101
48 meses	74.46%	105
60 meses	75.17%	106
Sin progresión	24.8%	35

Tab5. tiempo de progresión a 12,24,36,48,60 meses.

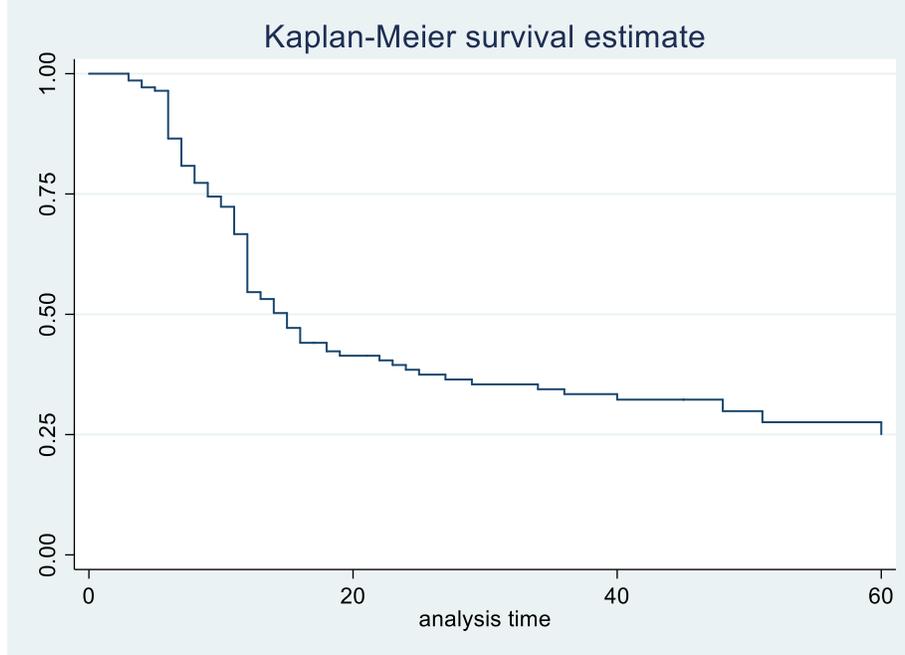


Fig7. tiempo libre de progresión en meses.

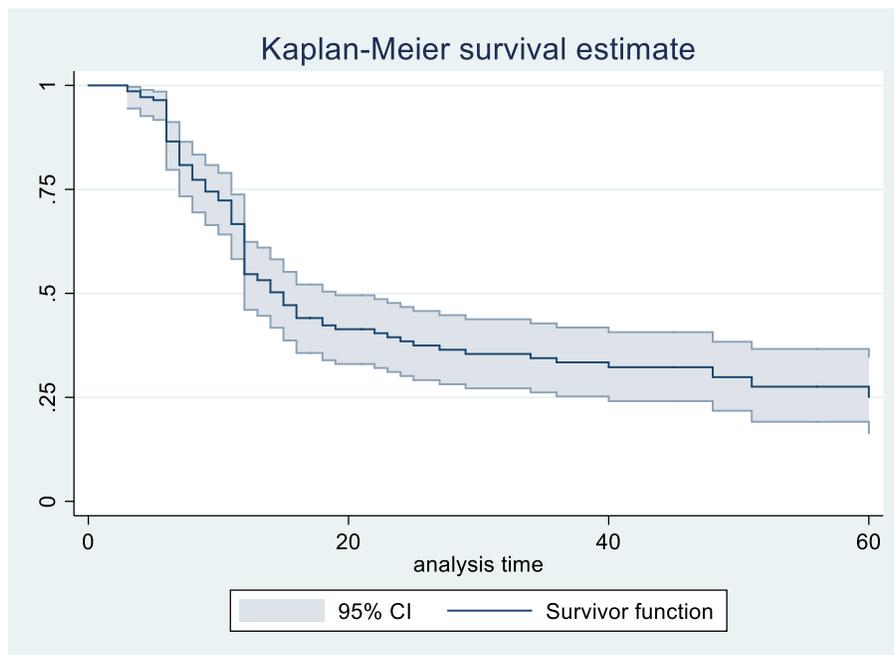


Fig8. intervalo de confianza del 95% para el tiempo de libre progresión.



Se realizó el análisis del tiempo de progresión en meses por pacientes según su sitio de afección de acuerdo a criterios FIGO 2009 en el estadio clínico IVB (tabla 6), el tiempo de progresión del estadio clínico IVB por afección a ganglios para-aórticos la media de progresión fue de 26.69 meses, a los 12 meses 49 pacientes (38.88%) presentaron progresión, a 24 meses de 80 pacientes (69.84%), a 48 meses de 91 pacientes (72.22%), a 60 meses 93pacientes (73.80%) y no presentaron progresión 33 pacientes (26.19%);

el tiempo de progresión en pacientes con estadio clínico IVB por afección a ganglios distales presentó un media de progresión 15.8 meses, a los 12 meses presentaron progresión 6 pacientes (66.67%), a 24 meses 8 pacientes (88%) y 36 meses 9 pacientes (100%); el tiempo de progresión en pacientes estadio clínico IVB con afección visceral única, presentó una media de progresión a 3.6 meses a los 12 meses presentaron progresión en 2 pacientes (66.66%) y a 24 meses 3 pacientes (100%); el tiempo de progresión en estadios clínicos IVB con afección visceral múltiple a 12 meses fue de 3 pacientes (75%) y 24 meses(100%).

Columna1	#	TP	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	sin prg.
Ganglios para aórticos	126	26.69	49 (38.88%)	80 (63.49%)	88(69.84%)	91(72.22%)	93(73.80%)	33 (26.19%)
G distales	9	15.8	6 (66,67%)	8 (88%)	9(100%)	-----	-----	0
visceral único	3	3.6	2(66.66%)	3 (100%)	-----	-----	-----	0
visceral múltiple	4	3	3 (75.00%)	4(100%)	-----	-----	-----	0

Tabla 6. tiempo de progresión en meses por pacientes según su sitio de afección según criterios FIGO 2009, en 12,24,36,48, y 60 meses.

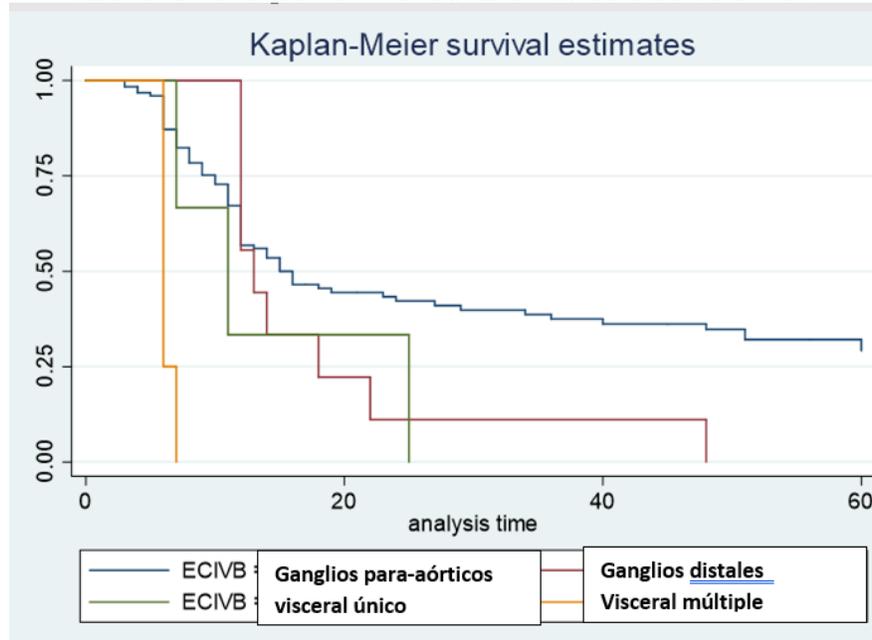


Fig9. Tiempo libre de progresión en meses por pacientes según su sitio de afección según criterios FIGO 2009, en 12,24,36,48, y 60 meses.

Se realizó el análisis del tiempo de progresión en meses por pacientes según su sitio de afección según tratamiento recibido (Tab7); en el grupo de pacientes tratados con radioterapia externa, más quimioterapia, y braquiterapia la media de progresión fue de 13.81 meses, a los 12 meses 6 pacientes (12.24%) presentaron progresión, a los 24 meses 13 pacientes (26.5%), a los 36 meses 14 pacientes (28.57%), a los 48 meses 17 pacientes (34.69%), a los 60 meses 19 (38.77%), no presentaron progresión 30 pacientes (61.22%). Del grupo solo tratadas con radioterapia externa y quimioterapia presentaron una media de progresión de 12.06 meses, a los 12 meses presentaron progresión 53 pacientes (61.62%) a los 24 meses 80 pacientes (93.62%), a los 36 meses 83 pacientes (93.2%), a los 48 meses 86 pacientes (96.62%), no presentaron progresión 3 pacientes (3.37%); del grupo solo tratada con radioterapia externa presentaron una media de progresión de 25.5 meses, a los 12 meses presentaron progresión 1 paciente (25%), a los 24 meses 3 pacientes (50%), a los 48 meses 4 pacientes (100%); a los pacientes del grupo solo tratados con quimioterapia presentaron una media de progresión de 11 meses a los 12 meses presentaron progresión 1 paciente (50%), y a los 24 meses 2 pacientes (100%).

TX	#	TP	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	sin prg
RT, QT, BQT	49	13.81	6 (12.24%)	13 (26.5%)	14 (28.57%)	17 (34.69%)	19 (38.77%)	30 (61.22%)
RT, QT	86	12.06	53 (61.62%)	80 (89.88%)	83(93.2%)	86 (96.62%)	86 (96.62%)	3 (3.37%)
RT	4	25,5	1 (25%)	2 (50%)	3(75%)	4 (100%)	-----	0
QT	2	11	1 (50%)	2(100%)	-----	-----	-----	0

Tab7. Tiempos de progresión por tipo de tratamiento a 12,25,36,48,60 meses.

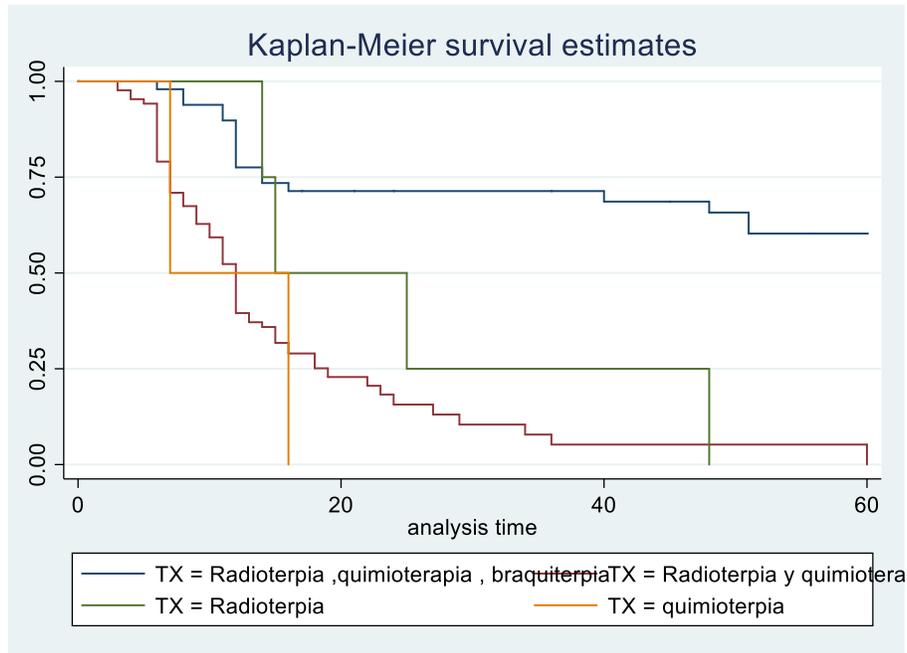


Fig10. Tiempos libre progresión por tipo de tratamiento en meses.

Debido a la heterogeneidad de la muestra y a los cambios en la clasificación FIGO del 2018, en el cual los pacientes con enfermedad a ganglios para-aórticos se clasifica con estadio clínico IIIC2 por lo que fueron aleatorizadas de manera independiente para su análisis por medio de modelo de regresión de COX por modalidad de tratamiento, a pacientes con afección a ganglios para-aórticos tratadas con radioterapia externa a dosis de 4,500 cGy a 5,000 cGy más quimioterapia con cisplatino a dosis de 40 mg/m² de 3 a 5 ciclos más braquiterapia a dosis de 3,000 cGy, Vs a pacientes tratadas con otra modalidades de TX obteniendo en el modelo que las pacientes con estadio clínico IVB por afección de ganglios para-aórticos no tratadas con radioterapia externa más quimioterapia y más braquiterapia tienen HR: 7 de presentar progresión en comparación a las pacientes que si recibieron el tratamiento con radioterapia externa más quimioterapia y braquiterapia; Esta diferencia es estadísticamente significativa con un p-value <0.05.

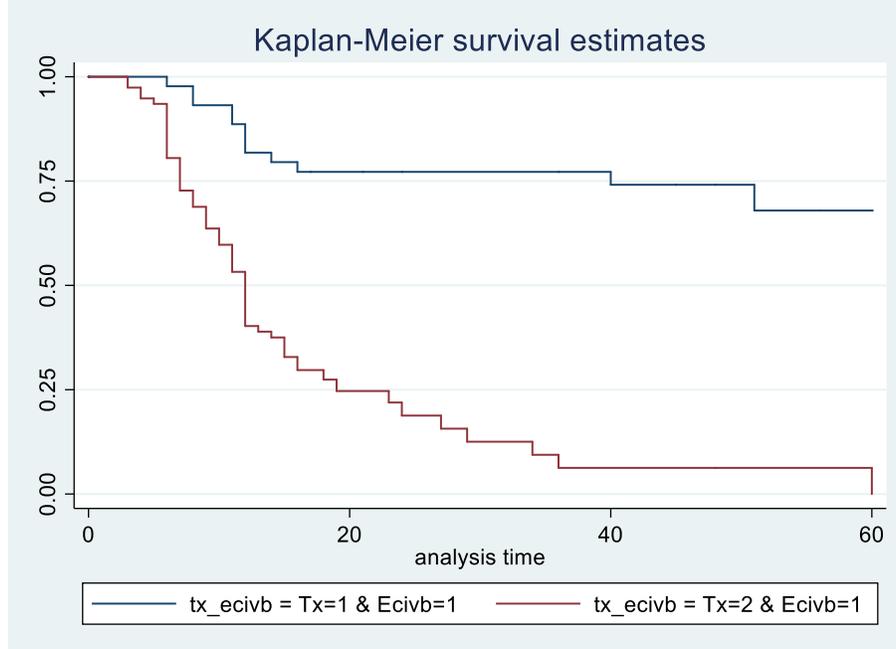


Fig11. Periodo libre de progresión en pacientes EC IVB por afección a ganglios para-aórticos tratadas con radioterapia externa + QT+BQT vs otras modalidades de tratamiento.

No. of subjects =	121	Number of obs =	121
No. of failures =	74		
Time at risk =	2701		
Log likelihood =	-298.34791	LR chi2(2) =	44.97
		Prob > chi2 =	0.0000

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
EDAD	1.000559	.0082978	0.07	0.946	.984427 1.016955
tx_ecivb	6.999819	2.393284	5.69	0.000	3.581421 13.68101

Fig12. Modelo de regresión de COX con tiempo de progresión en meses en paciente EC IVB por ganglios para-aórticos no tratadas con RT, QT, BQT. HR: 7 de progresión p-value <0.05.



14. CONCLUSIÓN.

De los 141 expedientes revisados con cáncer cérvico uterino estadio clínico IVB tratadas de enero 2015 a diciembre del 2018 tratadas en el servicio de oncología del Hospital General de México la mayor parte presentaban afección a ganglios para-aórticos con 126 (89.3 %) siendo la presentación más común dentro del grupo de pacientes con la mejor sobrevida global superior a las demás sitios de afección con una sobrevida a 5 años del 28.8% de sobrevida global versus a las demás localizaciones en donde a 5 años se presentó 0% de sobrevida global, y en cuestión del periodo libre de progresión a 5 años del 26.19% en pacientes con afección a ganglios para aórticos y del 0 % a 5 años para otras localizaciones por lo cual el estadio clínico FIGO (2009) IVB por afección a ganglios para aórticos es de buen pronóstico lo que justifica el cambio de clasificación FIGO 2018 en el que se clasifica como IIIC2.

En cuestión del tratamiento se las pacientes con enfermedad a ganglios para-aórticos se fueron aleatorizadas de manera independiente para su análisis observando que las pacientes tratadas con radioterapia externa más quimioterapia y braquiterapia, Vs a pacientes tratadas con otra modalidades de tratamiento tienen un HR: 6.8 (p-value <0.05) de morir, y con un HR: 7 (p-value <0.05) de presentar progresión en comparación de pacientes que si recibieron el tratamiento con radioterapia externa más quimioterapia y braquiterapia siendo este el mejor estándar de tratamiento en pacientes con afección a ganglios para aórticos.

En cuestión del tratamiento en todos los grupos de cáncer cérvico uterino IVB (2009) sin importar su localización la sobrevida global en los pacientes tratados con radioterapia externa más quimioterapia más braquiterapia presentaron una sobrevida global a 5 años meses 59.1% VS a otras modalidades de tratamiento con una sobrevida global a 5 años del 0%; en cuestión al periodo libre de progresión a 5 años fue del 61.22% en pacientes tratados con radioterapia externa más quimioterapia más braquiterapia vs a otras modalidades de tratamiento en el cual el periodo libre de progresión a 5 años fue del 3.37%. siendo superior el tratamiento con radioterapia externa más quimioterapia más braquiterapia con impacto en la sobrevida global y el periodo libre de progresión en todos los paciente con EC FIGO IVB .

Por lo que el tratamiento con la modalidad completa con radioterapia externa más quimioterapia más braquiterapia impacta de manera favorable a la sobrevida global y al periodo libre de enfermedad en todos los pacientes con EC FIGO IVB con mayor impacto en la sobrevida global y en el periodo libre de progresión en pacientes con FIGO IVB (2009) con afección ganglios para aórticos , por lo que el mejor tratamiento es: radioterapia



externa más quimioterapia más braquiterapia sobre todo en pacientes FIGO IVB (2009) o FIGO IIC2 (2018) con afección ganglios para aórticos.

15. DISCUSIÓN.

Dado que el cáncer cérvico uterino en estadio clínico FIGO IVB (2009) se trata de manera rutinaria de forma paliativa con el uso de radioterapia o quimioterapia sin tomar en cuenta las características individuales de cada paciente como; enfermedad ganglionar par aórtica, ganglionar distante, si exista afección a órganos distantes ya se única y o múltiple. dado que cada una de estas variables impactan de manera diferente la sobrevida global, así como su periodo libre de progresión es necesario valorar la mejor estrategia de tratamiento en este grupo de pacientes que demuestre un impacto positivo en la sobrevida global y en el tiempo de progresión. Y no tratar a todas las pacientes con las mismas estrategias de tratamiento, dado que cada una de las modalidades de tratamiento tienen un impacto diferente en la sobrevida y en el tiempo de progresión se requieren la realización de estudios, que identifiquen las mejores estrategias en este grupo de pacientes y a si dictar normas y guías de tratamiento que tomen en cuanta estas variables.



16. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Marth, C, Landoni, F, Mahner, S, et al; European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv72, correction can be found in Ann Oncol 2018 Oct 1;29(Supplement_4)
- 2) Wiperman J, Neil T, Williams T. Cervical Cancer: Evaluation and Management. Am Fam Physician. 2018 Apr 1;97(7):449-454
- 3) What global protection against women's cancers?, Coebergh JW1. Lancet. 2011 Oct 22;378(9801):1442-4. Epub 2011 Sep 14.
- 4)Special Focus on Stage IV Cervical Cancer Patients: A Decade Experience Espenel S, Oncology. 2019;97(3):125-134.
- 5) Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer : One cause, two diseases. Cancer. 2017 Jun 15;123(12):2219-2229.
- 6) Huh WK 1. Human papillomavirus infection: a concise review of the natural history Obstet Gynecol. July 2009; 114 (1): 139-43.
- 7) Koh W, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cáncer de cuello uterino. Versión 3.2019. En: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).
- 8) International federation of Gynecology and Obstetrics: Staging announcement. FIGO staging of gynecologic cancers; cervical and vulva. Int J Gynecol Cancer 5:319, 1995.
- 9) Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4.Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Pecorelli S1.
- 10)Haie-Meder C, R Potter, E Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image
- 11)based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005;74:235-245.



- 12) Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;100:116-123.
- 13) Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D imagebased treatment planning in cervix
- 14) Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2018). Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 22–36.
- 15) Lim KC, Howells RE, Evans AS. The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales. *BJOG*. 2004;111:1444–1448.
- 16) Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113–3119.
- 17) Kim, J.-Y., Kim, J.-Y., Kim, J. H., Yoon, M. S., Kim, J., & Kim, Y. S. (2012). Curative Chemoradiotherapy in Patients With Stage IVB Cervical Cancer Presenting With Paraortic and Left Supraclavicular Lymph Node Metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 84(3), 741–747.
- 18) Sakurai H, Mitsuhashi N, Takahashi M, Akimoto T, Muramatsu H, Ishikawa H, et al. Analysis of recurrence of squamous cell carcinoma of the cervix after definitive radiation therapy alone: recurrence patterns, latent periods and prognosis. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50: 1136-1144.
- 19) Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G, Pectasides E. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34: 603–613
- 20) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4649–4655.
- 21) Dueñas-González A, Cetina L, Coronel J, Martínez-Baños D. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer. *Drugs*. 2010;70(4):403-432.



- 22) Kartalou M, Essigmann JM. Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutat Res.* 2001; 478: 23–43.
- 23) J.EifelMD Chemoradiotherapy in the Treatment of Cervical Cancer *Seminars in Radiation Oncology* Volume 16, Issue 3, July 2006, Pages 177-185.
- 24) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Cancer Research and Treatment, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 205-216.
- 25) Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v3.0 [Internet] Bethesda: National Cancer Institute; [accessed November 1, 2012].
- 26) Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, Wang LH, Yin WB, Gu XZ, et al. Influence of the number of metastatic lymph nodes in the survival of patients with resected thoracic esophageal cancer
- 27) curative and the value of radiotherapy: report of 549 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 82-90.
- 28) Lee SH, Lee SH, Lee KC, Lee KB, Shin JW, Park CY, et al. Chemotherapy radiation therapy for patients with cervical cancer and supraclavicular lymph node involvement. *J Gynecol Oncol.* 2012; 23: 159-167.
- 29) Usami T, Takahashi A, Matoda M, et al. Review of Treatment and Prognosis of Stage IVB Cervical Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(7):1239-1245.



17. ANEXOS.

ANEXO 1. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO FIGO (INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS).

Categoría T (Tumor)	Estadio FIGO	Criterio
TX		Tumor primario no puede ser evaluado
T0		No evidencia de tumor primario
T1	I	Carcinoma cervical confinado a el útero
T1a	IA	Carcinoma invasivo diagnosticado solamente por microscopía, Invasión estromal con una profundidad máxima de 5.0 mm medida desde la base del epitelio y una extensión horizontal de 7.0 mm o menos. La afectación del espacio vascular, venoso o linfático, no afecta a la clasificación
T1a1	IA1	Invasión estromal de 3.0 mm o menos en profundidad y 7.0 mm o menos en extensión horizontal
T1a2	IA2	invasión estromal de mas de 3.0 mm y no mas de 5.0 mm, con una extensión horizontal de 7.0 mm o menos
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que T1a/IA2. Incluye todas las lesiones visibles macroscópicamente, incluso aquellas con invasión superficial.
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible de 4.0 cm o menos en su mayor dimensión
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible de mas de 4.0 cm en su mayor dimensión
T2	II	Carcinoma cervical que invade mas allá del útero pero no a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina
T2a	IIA	Tumor sin invasión a parametrios
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible de 4.0 cm o menos en su mayor dimensión
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible de mas de 4.0 cm en su mayor dimensión
T2b	IIB	Tumor con invasión a parametrios



T3	III	Tumor que se extiende a la pared lateral de la pelvis y/o que afecta al tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal
T3a	IIIA	Tumor que afecta al tercio inferior de la vagina pero no se extiende hasta la pared pélvica
T3b	IIIB	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal
T4	IV	Tumor que invade la mucosa de la vejiga o el recto.

N (Ganglios linfáticos)	FIGO	Criterio
Nx		Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0		No presenta metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N0(i+)		Células tumorales aisladas en ganglios linfáticos regionales no mayores de 0.2 mm
N1		Ganglios linfáticos regionales con metástasis

M (Metástasis)	FIGO	Criterio
M0		No metástasis a distancia
M1	IVB	Metástasis a distancia (incluyendo diseminación peritoneal o afectación de ganglios linfáticos supraclaviculares, mediastinales o a distancia; pulmón; hígado; o hueso)

ANEXO 2 . ETAPAS DEL CANCER CERVICOUTERINO.

T,N,M	GRUPO
T1A1, cualquier N, M0	IA1
T1A2, cualquier N, M0	IA2
T1b1, cualquier N, M0	IB1
T1b2, cualquier N, M0	IB2
T2a1, cualquier N, M0	IIA1
T2a2, cualquier N, M0	IIA2
T2b, cualquier N, M0	IIB
T3a, cualquier N, M0	IIIA



"SOBREVIDA Y TIEMPO DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO IVB DE ACUERDO A DIFERENTES MÉTODOS DE TRATAMIENTO"



T3b, cualquier N, M0	IIIB
T4, cualquier N, M0	IVA
Cualquier T, M1	IVB

. **Etapas Clínicas de Cáncer cervicouterino.** (Beth AE, Olawaiye AB, Bermudez A, et al. Chapter 52: Cervix Uteri. En Amin MB, Edge SB, Greene FI, et al. AJCC. American joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. Eighth Edition. Chicago: Springer; 2017. p. 649-659) (18).

ANEXO 3 : ALGORITMOS NCCN 2020



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2020

Cervical Cancer

NCCN Evidence Blocks™

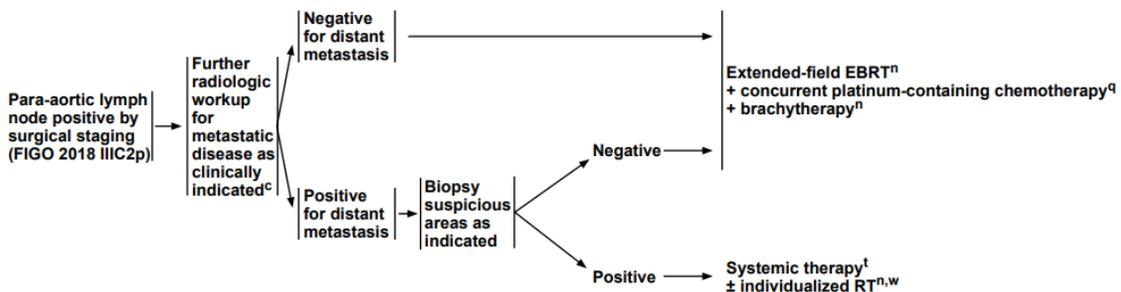
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SURGICAL NODE STATUS
(ALSO SEE [CERV-6](#))

PRIMARY TREATMENT

Pelvic lymph node positive and para-aortic lymph node negative by surgical staging (FIGO 2018 IIIC1p)

Pelvic EBRTⁿ
 + concurrent platinum-containing chemotherapy^q
 + brachytherapyⁿ
 (category 1)





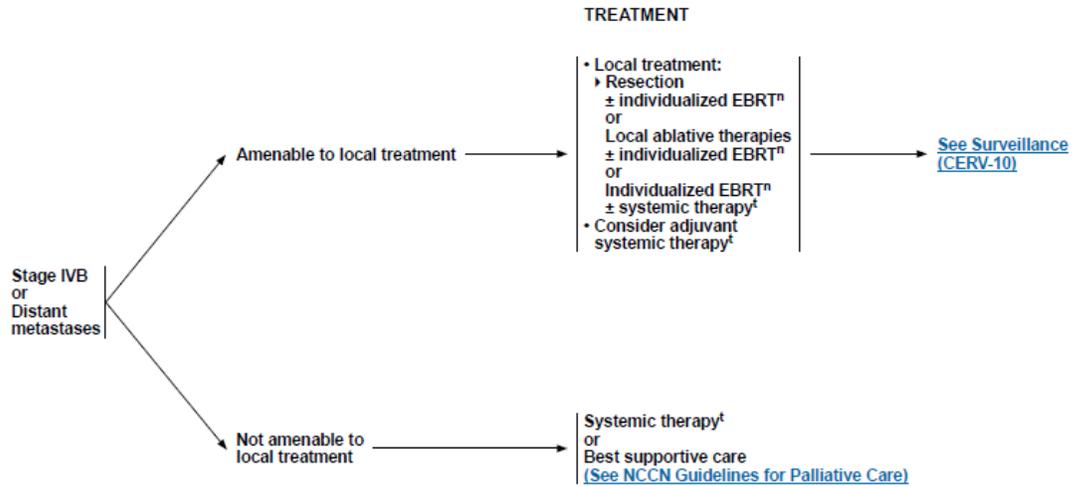
"SOBREVIDA Y TIEMPO DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO IVB DE ACUERDO A DIFERENTES MÉTODOS DE TRATAMIENTO"

Facultad de Medicina



NCCN Guidelines Version 1.2020
Cervical Cancer
NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



ANEXO 4: Hoja de recolección de datos.

EXPEDIENTE	NOMBRE	EDAD	ECOG	EC IVB POR LOCALIZACIÓN GANGLIONAR PARA-AÓRTICOS	EC IVB POR LOCALIZACIÓN GANGLIONAR DISTAL	EC IVB POR LOCALIZACIÓN VISCERAL ÚNICA	EC IVB POR LOCALIZACIÓN VISCERAL MÚLTIPLE

RADIOTERAPIA EXTERNA	RT CON QT CONCOMITANTE MAS BRAQUITERAPIA	QUIMIOTERAPIA PALIATIVA	QUIMIOTERAPIA PALIATIVA	SOBREVIDA GLOBAL EN MESES	TIEMPO DE PROGRESIÓN EN MESES