



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO-ONCOLOGÍA

**“ÍNDICE DE MASA CORPORAL COMO PREDICTOR DE
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL CRÓNICA INDUCIDA POR
RADIOTERAPIA DURANTE EL TRATAMIENTO DE CÁNCER
CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. JOSUÉ BADI KURI RAMOS

DRA. SANDRA ILEANA PÉREZ ÁLVAREZ

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO,

2023



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.

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO	1
1. Introducción.	1
2. Epidemiología.	1
3. Factores de riesgo.	1
4. Patogénesis e histopatología	2
5. Estadificación	2
6. Tratamiento	3
7. Toxicidad por RT	4
I. JUSTIFICACIÓN	6
II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
III. HIPÓTESIS	6
IV. OBJETIVOS	6
1. Objetivo general	6
2. Objetivo secundario	7
V. MATERIAL Y MÉTODOS DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	7
1.1. Metodología.	7
1.2 Delineación de volúmenes.	8
1.3 Técnica de tratamiento-arreglo de campos	8
1.4 Planificación y dosimetría	8
1.5 Seguimiento	8
VI. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	8
1. Criterios de inclusión.	9
2. Criterios de exclusión.	9
3. Criterios de eliminación.	9
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
VIII. ASPECTOS ÉTICOS	10
IX. RESULTADOS	10
X. DISCUSIÓN	17
XI. CONCLUSIONES	18
XII. REFERENCIAS	18

I. MARCO TEÓRICO

1. Introducción.

El cáncer cervicouterino (CaCu) es el tercer cáncer ginecológico más común y la tercera causa de muerte en mujeres en los Estados Unidos [1]. A pesar de tener una incidencia y mortalidad más baja que el cáncer uterino y el ovárico, el CaCu sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en países subdesarrollados ya que no cuentan con programas de detección y prevención oportuna. Los tipos histológicos más comunes del cáncer cervicouterino son las células escamosas (70%) y el adenocarcinoma (25%) [2]. El virus del papiloma humano está asociado en el 99% de los casos [3].

2. Epidemiología.

En el 2020 se reportó una incidencia de 604,000 casos y 342,000 muertes en todo el mundo [4]. Alrededor del 84% de los casos de cáncer cervicouterino fueron en regiones de bajos recursos [5].

En países de bajos recursos el CaCu fue el segundo cáncer más común (15.7 por 100,000 mujeres) y la tercera causa más común de muerte (8.3 por 100,000 mujeres). En América Central, el cáncer cervicouterino es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer [6].

Las tasas de mortalidad e incidencia a nivel mundial dependen de la creación de programas de detección oportuna contra este cáncer y de la vacunación contra el virus del papiloma humano, que son más comunes en países desarrollados.

Los riesgos acumulados tanto para desarrollar cáncer cervicouterino y la mortalidad en el 2012 globalmente en las mujeres de 74 años fueron en países desarrollados (0.9% incidencia/0.3% mortalidad), y en países subdesarrollados (1.6% incidencia/0.9% mortalidad) [5].

La media de edad al momento del diagnóstico en los Estados Unidos del 2014 al 2016 fue de 50 años. La incidencia ajustada por edad en EU en mujeres con edad menor a los 20 años fue 0.1 por 100,000, en mujeres de 20 a 34 años fue de 1.3 por 100,000 y de 35 a 54 fue de 2.2 por 100,000 [7].

3. Factores de riesgo.

Uno de los factores de riesgo relacionados con la infección por virus del papiloma humano es el inicio de la vida sexual temprana. El riesgo es 1.5 veces mayor en mujeres de 18 a 20 años y 3 veces más en menores de 18 años, comparadas con las mujeres que inician su vida sexual a los 21 años o más [8]. Otros factores incluyen: Inmunosupresión, antecedente oncológico de cáncer vaginal o vulvar, antecedente de infección de transmisión sexual, parejas sexuales de alto riesgo y múltiples parejas sexuales [9].

Los factores de riesgo no relacionados con el VPH son: nivel socioeconómico bajo por el limitado acceso de programas de detección oportuna [10], el uso de anticonceptivos orales; en algunos estudios se ha sugerido una fuerte asociación con el adenocarcinoma, otros estudios encontraron un riesgo similar para el carcinoma de células escamosas [11]. Otro de los factores no vinculado al VPH es el fumar cigarrillos, asociado con mayor riesgo de carcinoma de células escamosas, no así para el adenocarcinoma [9].

4. Patogénesis e histopatología

Para el desarrollo de esta neoplasia es necesaria la infección del virus del papiloma humano, el cuál puede detectarse en el 99% de los casos [3]. Existen alrededor de 40 subtipos de VPH identificados, de los cuales 15 son oncológicos, y de estos, los subtipos 16 y 18 se han reportado en el 70% de todos los cánceres cervicouterinos [12]. Los pasos para el desarrollo del cáncer cervicouterino son:

- Infección por un subtipo oncológico del virus del papiloma humano en la zona de transformación cervical.
- Infección persistente del VPH.
- Infección viral a precáncer secundaria a una progresión clonal de células epiteliales.
- Invasión y desarrollo de carcinoma a través de la membrana basal.

Los subtipos histológicos más comunes en nuestro país son los siguientes:

- Carcinoma de células escamosas (70-75%).
- Adenocarcinoma (20-25%).
- Adenoescamoso (5%).

5. Estadificación

La estadificación del cáncer cervicouterino tradicionalmente se ha realizado clínicamente. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) continúa utilizando este método de estadificación por ser más accesible a mujeres de bajos recursos [13]. La estadificación se realiza al momento del diagnóstico y esta no se modifica independientemente de la recurrencia y es fundamental para determinar qué tipo de terapia se realizará.

La novena versión del sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) se publicó en 2021, sin embargo, para este tema se utilizará la estadificación FIGO 2018 y se describe en la tabla 1 [14]:

Tabla 1. Estadificación FIGO 2018

Etapa I: carcinoma estrictamente confinado al cuello uterino
●IA – : diagnosticada solo por microscopía, con una profundidad máxima de invasión <5 mm
-IA1: ≤3 mm de profundidad
-IA2: >3 mm y ≤5 mm de profundidad

<ul style="list-style-type: none"> •IB – Invasión más profunda >5 mm pero limitada al cuello uterino -IB1: >5 mm de profundidad y ≤2 cm de mayor dimensión -IB2: >2 cm y ≤4 cm en su mayor dimensión -IB3: >4 cm en su mayor dimensión
<ul style="list-style-type: none"> •IB – Invasión más profunda >5 mm pero limitada al cuello uterino -IB1: >5 mm de profundidad y ≤2 cm de mayor dimensión -IB2: >2 cm y ≤4 cm en su mayor dimensión -IB3: >4 cm en su mayor dimensión
Etapa II: Invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica
<ul style="list-style-type: none"> •IIA – afectación limitada a los dos tercios superiores de la vagina sin afectación parametrial -IIA1: ≤4 cm en su mayor dimensión -IIA2: >4 cm en su mayor dimensión
•IIB – Compromiso parametrial pero no hasta la pared pélvica
Etapa III: afecta al tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta a los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos
•IIIA: afecta el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica
•IIIB: extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que se sepa que se debe a otra causa)
<ul style="list-style-type: none"> •IIIC: afecta a los ganglios linfáticos pélvicos/paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor -IIIC1: solo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos -IIIC2: metástasis en ganglio paraaórtico
•IVA: Invasión de vejiga, recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera
•IVB: Metástasis a distancia

La enfermedad localmente avanzada se compone de varios estadios de la clasificación previamente descrita: EC IB3, II, III y IVA.

6. Tratamiento

El CaCu, en México, se diagnostica en etapas localmente avanzadas (IIA – IIIC2) en hasta el 70% de los casos. A partir de 1999 se estableció el uso de la quimio-radioterapia concomitante a base de platinos como primera línea de tratamiento con un beneficio en supervivencia global del 12%. [15]

A pesar de que el tratamiento de quimio-radioterapia concomitante es el estándar de tratamiento, tiene un alto índice de toxicidad gastrointestinal (GI) y genitourinaria (GU) tanto agudas como crónicas. En el Instituto Nacional de Cancerología hasta el 51% de las pacientes tratadas con esta modalidad desarrollaron toxicidad gastrointestinal o genitourinaria. La proctitis crónica se presentó clínicamente en 32%, confirmada por colonoscopia en 77% de ellas, y siendo grado 3-4 en 10% [16]

En nuestra población de mujeres mexicanas, la obesidad, es un problema importante de salud, además, del poco acceso a técnicas de intensidad modulada por parte de los centros de tratamiento especializado.

Derivado de esto, se han propuesto el uso de técnicas conformadas, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la arcoterapia volumétrica modulada (VMAT), ya que los datos obtenidos por el histograma dosis-volumen (DVH) ayudan en gran manera para la información sobre la dosis administrada al intestino durante la radioterapia, las cuales reducen la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria hasta un 20%, de igual manera el contorno de la bolsa intestinal de acuerdo al atlas del Grupo de Oncología de Radioterapia es un método útil para la evaluación de la bolsa intestinal [5] Se considera que uno de los factores predictores de toxicidad gastrointestinal es el índice de masa corporal (IMC) o la pérdida de peso de hasta el 5% durante el tratamiento, a pesar de tratamientos de intensidad modulada. [17]

Sin embargo, la poca evidencia que existe es solo el registro del peso en un solo punto del tratamiento, con mayor frecuencia antes del tratamiento concomitante [18,19], por lo que se necesitan más estudios longitudinales del cambio de peso durante el tratamiento.

7. Toxicidad por RT

La toxicidad gastrointestinal aguda es un problema común para las pacientes con CaCu que se someten a quimiorradioterapia concomitante. La toxicidad gastrointestinal aguda clínicamente significativa ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes, lo que afecta negativamente la calidad de vida y representa un impedimento potencial importante para el tratamiento con quimioterapia. Muchos estudios indican que la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una estrategia prometedora para reducir la toxicidad GI en pacientes tratados con RT pélvica. La IMRT reduce la dosis intestinal en comparación con los planes de RT pélvica convencional y se ha asociado con una menor toxicidad gastrointestinal aguda y crónica en comparación con la RT convencional en estudios retrospectivos. Se ha reportado que el volumen de intestino que recibe 45 Gy (V45) es un factor importante que influye en la probabilidad de toxicidad GI aguda.

La toxicidad se valoró usando las escala de la RTOG (tabla 2) y RTOG modificada (tabla 3), así como la escala de Vienna (tabla 4).

Tabla 2. Escala de toxicidad inducida por radiación

Grado	Aguda (<90 días)	Crónica (>90 días)
1	2-3 evacuaciones/día, molestias rectales sin requerimiento de medicamento.	Hasta 5 evacuaciones/día, poca mucosidad o sangrado rectal.
2	4-6 evacuaciones/día, evacuaciones nocturnas, calambres intestinales moderados, diarrea + requerimiento de medicamentos para el dolor.	>5 evacuaciones/día, diarrea moderada, excesivo moco rectal o sangrado intermitente.
3	7-9 evacuaciones/día, incontinencia, calambres severos, diarrea + requerimiento	Obstrucción rectal o sangrado que requiera intervención quirúrgica

	de medicamentos para el dolor.	
4	Obstrucción, perforación, fístulas, sangrado que requiere transfusión, dolor que requiera intervención quirúrgica para descompresión.	Necrosis rectal, perforación o fístula.
5	Muerte	Muerte

Tabla 3. Escala de toxicidad inducida por radiación modificada

Grado	Definición	Descripción
1	Leve y autolimitado	Mínimo sangrado infrecuente, secreción de moco claro, disconfort rectal sin requerimiento de analgesicos, heces sueltas sin requerimiento médico.
2	Manejo conservador, estilo de vida sin afectarse	Sangrado rectal intermitente, sin requerimiento regular de toallas, eritema en el revestimiento rectal en proctoscopia, diarrea con requerimiento de medicamento
3	Severo, altera el estilo de vida	Sangrado rectal con uso regular de toallas y mínima intervención quirúrgica dolor rectal con uso de narcóticos, ulceración rectal
4	Potencialmente mortal y discapacitante	Obstrucción intestinal, formación de fístulas, sangrado que requiera hospitalización, requerimiento de intervención quirúrgica

Tabla 4. Clasificación de neoplasias epiteliales gastrointestinales de Vienna

Categoría	Diagnóstico	Manejo clínico
1	Negativo para neoplasia	Seguimiento opcional
2	Indefinido para neoplasia	Seguimiento
3	Neoplasia de mucosa de bajo grado <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma de bajo grado - Displasia de bajo grado 	Resección endoscópica o seguimiento
4	Neoplasia de mucosa de alto grado <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma/displasia de alto grado - Carcinoma invasivo (in-situ) - Sospecha de carcinoma invasor - Carcinoma intramucoso 	Resección local endoscópica o quirúrgica

5	Invasión de la submucosa por carcinoma	Resección quirúrgica
---	--	----------------------

I. JUSTIFICACIÓN

Se ha reportado una tasa de toxicidad GI G3 con el uso de técnicas conformadas del 18.6% con un IMC de <18.5 kg/m², 4% con IMC 18.5-24.9 kg/m², y 4.2% con IMC >25 kg/m² con seguimiento a 5 años, considerando el IMC, el DVH y el cambio de peso como factores de riesgo para toxicidad GI G3 tardías, así como el tabaquismo, sin diferencias en cuanto a desenlaces oncológicos. [20]

Por lo tanto, este estudio tiene por objetivo determinar cómo las variaciones en el IMC afectan el perfil de toxicidad en pacientes tratadas con radioterapia conformal (3D) e IMRT/VMAT.

Con la finalidad de identificar factores asociados con mayor toxicidad intestinal. Y posiblemente mejorar la selección de pacientes que deban ser tratadas con técnicas más conformadas para mejorar la tolerancia y toxicidad de ellas.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El IMC mayor a 20, se asocia con mayor toxicidad crónica gastrointestinal en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas con quimio-radioterapia definitiva?

III. HIPÓTESIS

Un índice de masa corporal ≥ 20 se asocia con incremento del 20% en la toxicidad gastrointestinal crónica grado 2 o más en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados con quimio-radioterapia definitiva.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Correlacionar la toxicidad gastrointestinal clínica grado 2 o más en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratadas con quimio-radioterapia definitiva de acuerdo al índice de masa corporal.

2. Objetivo secundario

Describir la frecuencia y grado de toxicidad gastrointestinal de forma global, de acuerdo al índice de masa corporal y la técnica de radioterapia utilizada.

Comparar la toxicidad gastrointestinal grado 2 o más en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratadas con quimio-radioterapia definitiva de acuerdo al índice de masa corporal y la técnica de radioterapia.

Determinar la supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal y el período libre de toxicidad gastrointestinal según el índice de masa corporal.

Determinar la utilidad del índice de masa corporal con predictor de toxicidad gastrointestinal en pacientes con obesidad y CaCu localmente avanzado tratadas con quimio-radioterapia concomitante definitiva con técnica 3D y modulada,

Identificar factores asociados con desarrollo de toxicidad gastrointestinal crónica grado 2 o más.

Correlacionar el índice de masa corporal y el desarrollo de toxicidad gastrointestinal con la supervivencia global.

Determinar las pacientes que se beneficiarán de un tratamiento de intensidad modulada.

V. MATERIAL Y MÉTODOS DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

1.1. Metodología.

Estudio retrospectivo, longitudinal, comparativo y analítico de casos y controles de pacientes con CaCU tratado con radioterapia definitiva o adyuvante durante el período 2014-2021 en el INCan. Se incluyeron pacientes tratadas con IMRT o VMAT y se buscaron 2 pares para cada paciente que cumplieran con misma edad, histología, estadio, modalidad, esquema y dosis de radioterapia.

Descripción general del estudio:

- a. Se identificaron mediante el uso del expediente electrónico a las pacientes con diagnóstico histopatológico de CaCU que hayan recibido tratamiento con RT definitiva o adyuvante de junio 2014 a diciembre 2021.
- b. Se realizó una revisión del expediente físico, electrónico e imágenes. Se incluyeron las pacientes con CaCU con confirmación histológica tratadas con QT/RT definitiva e información disponible para su estadificación.
- c. Se revisó el expediente INCANET y se recopilieron los antecedentes, datos clínicos en cuanto a tratamiento, reportes de estudios de imagen y de patología, realizando un llenado de base de datos.

- d. Posterior al llenado de la base de datos se realizó análisis estadístico mediante el Software IBM SPSS Statistics versión 28, realizando correlación entre el peso e índice de masa corporal, la técnica y otros factores con los desenlaces en toxicidad crónica.

1.2 Delineación de volúmenes.

En la tomografía de simulación se realizó el contorno de la bolsa intestinal y se realizó la medición del panículo adiposo anterior, posterior, izquierdo y derecho.

La bolsa intestinal fue delineada de acuerdo con las pautas del atlas del Grupo de Oncología de Radioterapia por un radio-oncólogo y revisada por un segundo radio-oncólogo.

1.3 Técnica de tratamiento-arreglo de campos

Técnica 3D-CRT: se realizó el arreglo de campos con campos anteroposteriores y dos campos laterales para la pelvis y para el volumen para-aórtico se realizaron campos anteroposteriores solamente.

VMAT/IMRT: se realizó planificación inversa con arreglo de 5 a 9 campos coplanares o no coplanares (IMRT) o arcos isovolumétricos completos o de 360° (VMAT) por parte del departamento de física médica.

1.4 Planificación y dosimetría

El volumen que recibe 45 Gy (V45) y la dosis máxima (Dmax) de la bolsa intestinal se analizaron frente a la toxicidad del paciente.

1.5 Seguimiento

Se valoró el peso, talla e IMC antes y al término del tratamiento. Todas las pacientes fueron evaluadas al término del tratamiento y cada 3 y 6 meses. En dichas consultas se evaluó la toxicidad gastrointestinal con la escala de la RTOG y RTOG modificada, así como colonoscopia en caso de ser necesario.

VI. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

1. Criterios de inclusión.

Mujeres ≥ 18 años con diagnóstico confirmado de carcinoma cérvico uterino localmente avanzado; estadio clínico IIA – IVA por FIGO 2018; con histologías epidermoide, adenocarcinoma o adenoescamoso; tratadas con quimio-radioterapia definitiva, con técnicas 3D, IMRT o VMAT; con tomografía de simulación disponible en sistema ECLYPSE; con seguimiento mayor a 1 año y registro de IMC antes del inicio de RT y al final del tratamiento.

2. Criterios de exclusión.

Mujeres menores de 18 años; pacientes tratadas con radioterapia paliativa; pacientes que no completen el tratamiento por ausentismo y/o progresión; pacientes sin seguimiento posterior a tratamiento con radioterapia; etapa clínica 0 por FIGO 2018; pacientes con enfermedad metastásica por FIGO 2018 M1.

3. Criterios de eliminación.

Expedientes con información incompleta o confusa.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en el programa IBM SPSS versión 28, en la cual se registró la información obtenida del archivo clínico y se codificó numéricamente para su posterior análisis.

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas (continuas y discretas) se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, como medias y desviaciones estándar. Por otro lado, las variables cualitativas se describieron mediante proporciones. Antes de evaluar las variables, se realizaron pruebas de normalidad para elegir el método apropiado de evaluación.

Para evaluar la significancia estadística de la toxicidad gastrointestinal crónica en relación a cada variable, se utilizó la prueba T de Student de dos colas para variables con distribución paramétrica y la prueba de Wilcoxon para variables con distribución no paramétrica.

El análisis univariado de variables cualitativas (nominales y categóricas) se realizó mediante un análisis de Chi-cuadrado (χ^2) de dos colas. En caso de que la distribución fuera no paramétrica, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística para determinar el riesgo de cada variable encontrada como relacionada con un aumento de riesgo para la toxicidad gastrointestinal crónica.

El umbral de significancia estadística se estableció en un nivel del 5% ($p < 0.05$).

Además, se obtuvo un análisis de supervivencia global, supervivencia cáncer específica, supervivencia libre de enfermedad/progresión y supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal crónica mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

El análisis se realizó mediante el uso de la herramienta de análisis estadístico IBM SPSS Statistics versión 28.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

Todas las pacientes contaron con un consentimiento informado para el tratamiento con radiación ya sea en la modalidad de 3D-CRT o IMRT/VMAT.

El presente estudio se realizó de acuerdo a las condiciones éticas, dispuesto en la ley general de salud, en materia de investigación y salud.

El estudio se apegó a lo dispuesto en los principios dispuestos en la declaración de Helsinki; esta investigación se categorizó con un riesgo mínimo. Este estudio no requiere un consentimiento informado diseñado especialmente ya que los procedimientos realizados son tratamientos médicos establecidos que se realizan internacionalmente.

Adicionalmente la recolección de información para el presente análisis fue de naturaleza retrospectiva y cuenta con autorización por el comité de investigación, sin necesidad de aprobación de un consentimiento informado ni del comité de ética (No. 2022/052).

IX. RESULTADOS

Se revisaron 2167 expedientes electrónicos de pacientes con cáncer de cérvix tratadas con radioterapia. Se identificaron 20 pacientes tratadas con IMRT o VMAT (grupo de casos) que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y que fueron tratadas en el departamento de radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología (INCan). Se identificaron 46 pacientes pacientes pares tratadas con técnica conformal (grupo de controles). Se analizó el expediente de las 66 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (casos y controles).

Se identificaron 66 pacientes con CaCu tratadas con QT/RT definitiva o adyuvante seguida de braquiterapia con una edad promedio de 50 años. En la tabla 5 se muestran las características clínico-patológicas de las pacientes. Al diagnóstico el estadio FIGO 2018 fue I en 14 pacientes (22.6%), II en 11 (16.7%), III en 32 (48.5%), IV en 3 (4.5%). La histología más frecuente fue carcinoma epidermoide en 51 pacientes (77.3%), adenocarcinoma en 12 (18.2%), carcinoma adenoescamoso 1 (1.5%) y neuroendocrino 1 (1.5%).

Tabla 5. Características clínico-patológicas

Características	Grupo total	Grupo IMRT/VMAT	Grupo 3DCRT	p
-----------------	-------------	-----------------	-------------	---

Edad en años, media + DE	50 ± 11.519	52.4 ± 12.6	48.96 ± 11.0	0.690
Estadio				0.0954
- Estadio I	14 (22.6%)	5 (25%)	8 (17.4%)	
- Estadio II	11 (16.7%)	3 (15%)	9 (19.6%)	
- Estadio III	32 (48.5%)	9 (45%)	23 (50%)	
- Estadio IV	3 (4.5%)	1 (5%)	2 (4.3%)	
- No etapificable	5 (7.6%)	2 (2%)	4 (8.7%)	
Histología				0.817
- Epidermoide	51 (77.3%)	16 (80%)	35 (77.8%)	
- Adenocarcinoma	12 (18.2%)	4 (20%)	8 (17.8%)	
- Carcinoma adenoescamoso	1 (1.5%)	0	1 (2.2%)	
- Tumor neuroendocrino	1 (1.5%)	0	1 (2.2%)	
Grado de diferenciación				0.309
- Grado 1	1 (1.5%)	1 (5%)	0	
- Grado 2	55 (83.3%)	17 (85%)	38 (86.4%)	
- Grado 3	8 (12.1%)	2 (10%)	6 (13.6%)	
IMC, media ± DE				
- Inicial	28.7 ± 5.15	29.07 ± 4.37	28.64 ± 5.50	0.559
- Al término	26.7 ± 5.47	27.35 ± 4.22	26.55 ± 5.95	0.290
Pérdida de peso, media ± DE	4.5 ± 4.95	3.75 ± 5.83	4.98 ± 4.55	0.290
Diámetro AP, media ± DE				
- Antero-posterior	23.1 ± 3.98	22.76 ± 2.71	23.34 ± 4.44	0.321
- Transversal	35.3 ± 4.83	36.02 ± 3.58	35.10 ± 5.30	0.298
Paniculo, media (rango)				
- Anterior	2.9 ± 0.98	2.84 ± 0.82	3.00 ± 1.05	0.398
- Posterior	3.4 ± 1	3.39 ± 0.98	3.47 ± 1.02	0.719
- Lateral izquierdo	8.7 ± 2.60	8.63 ± 2.32	8.85 ± 2.74	0.258
- Lateral derecho	8.9 ± 2.42	8.92 ± 2.02	8.91 ± 2.61	0.140

El tratamiento fue con RT definitiva en 29 pacientes (43.9%) y adyuvante en 35 (53%), con una dosis media de 48 Gy. Adicionalmente 5 pacientes (7.6%) recibieron QT neoadyuvante, 56 (84.8%) QT concomitante (tabla 6).

Tabla 6. Descripción de tratamiento

Características	Grupo total	Grupo VMAT	Grupo 3DCRT	p
QT neoadyuvante				
- Número de ciclos	1 ± 0.34	0	4 ± 2	N/A
QT concomitante				
- Número de ciclos	1 ± 0.53	4 ± 1	4 ± 1	0.514

Radioterapia				
- Adyuvante	35 (53%)	13 (65%)	22 (47.8%)	
- Definitiva	29 (43.9%)	5 (25%)	24 (52.2%)	
Dosis de radioterapia media ± DE	48 ± 3.73	49.5 ± 4.26	47.70 ± 3.38	0.714
Dosis intestinal, media ± DE				
- V45 Gy	16 ± 11.46	8.78 ± 7.73	19.36 ± 11.40	0.15
- Dmáximo	51 ± 2.84	52.55 ± 3.27	50.96 ± 2.53	0.913

En 26 pacientes (39.4%) se presentó toxicidad crónica gastrointestinal (tabla 7) o genitourinaria (tabla 8); en 26 (39.4%) proctitis crónica y en 7 (10.6%) con cistitis crónica. La proctitis fue documentada por clínica en 26 pacientes (39.4%) y por colonoscopia en 18 pacientes (27.3%), siendo el más frecuente grado 3 en 7 pacientes (10.6%), grado 2 en 4 pacientes (6.1%) y grado 4 en 4 pacientes (6.1%).

Tabla 7. Toxicidad gastrointestinal crónica

Toxicidad	Grupo total	Grupo VMAT	Grupo 3DCRT	p
Proctitis crónica por clínica (RTOG)				0.321
- Ausente	40 (60.6%)	10 (50%)	30 (65.2%)	
- Grado 1	20 (30.3%)	9 (45%)	11 (23.9%)	
- Grado 2	4 (6.1%)	1 (5%)	3 (6.5%)	
- Grado 3	2 (3%)	0	2 (4.3%)	
Proctitis crónica por clínica (RTOG modificada)				0.415
- Ausente	40 (60.6%)	10 (50%)	30 (65.2%)	
- Grado 1	22 (33.3%)	9 (45%)	13 (28.3%)	
- Grado 2	4 (6.1%)	1 (5%)	3 (6.5%)	
Proctitis crónica por colonoscopia				0.217
- Ausente	3 (4.5%)	2 (20%)	1 (9.1%)	
- Grado 1	3 (4.5%)	1 (10%)	2 (18.2%)	
- Grado 2	4 (6.1%)	3 (30%)	1 (9.1%)	
- Grado 3	7 (10.6)	4 (40%)	3 (27.3%)	
- Grado 4	4 (6.1%)	0	4 (36.4%)	
Fístula recto-vaginal	1 (1.5%)	0	1	0.441

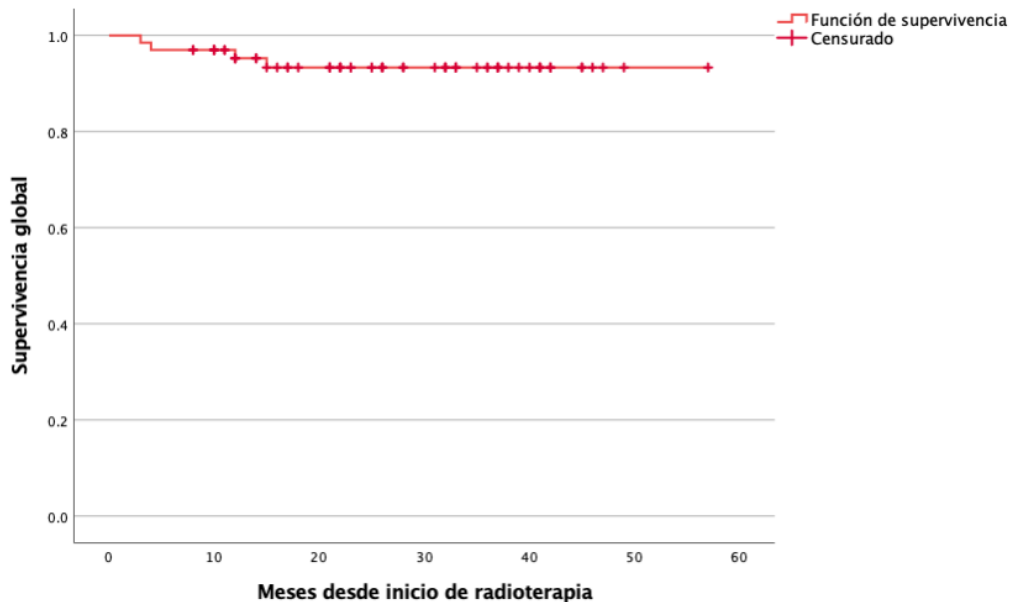
Tabla 8. Toxicidad urinaria crónica

Toxicidad	Grupo total	Grupo VMAT	Grupo 3DCRT	p
-----------	-------------	------------	-------------	---

Grado de cistitis crónica por clínica RTOG				0.444
- Ausente	57 (86.4%)	16 (84.2%)	41 (89.1%)	
- Grado 1	3 (4.5%)	1 (5.3%)	2 (4.3%)	
- Grado 2	2 (3%)	1 (5.3%)	1 (2.2%)	
- Grado 3	1 (.5%)	1 (5.3%)	0	
- No especificado	2 (3%)	0	2 (4.3%)	
Grado de cistitis crónica por cistoscopia				0.053
- Ausente	2 (3%)	0	2 (66.7%)	
- No especificado	5 (7.6%)	4 (100%)	1 (33.3%)	

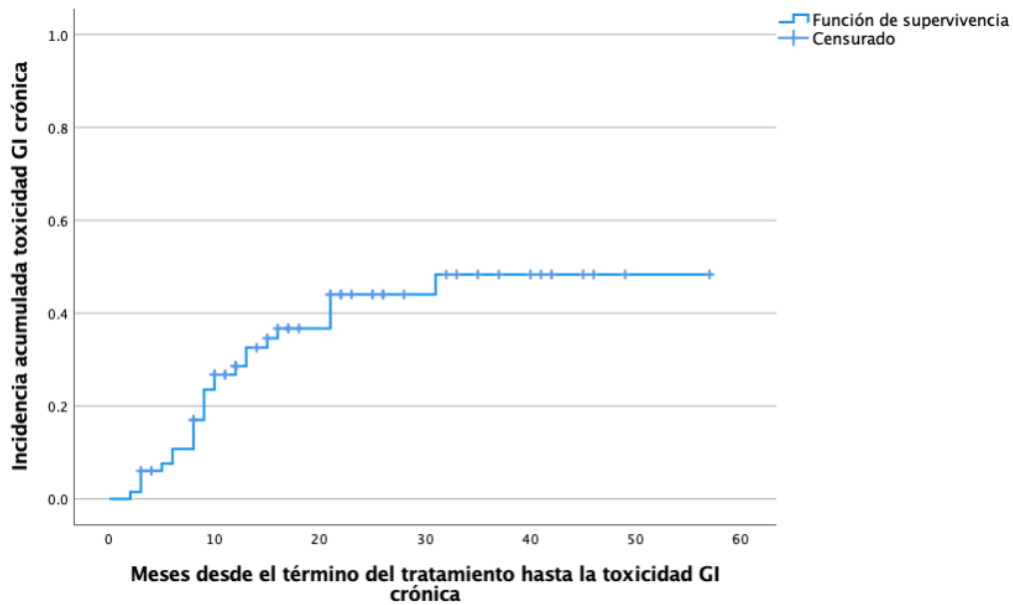
Con una mediana de seguimiento de 26 meses (3-57 meses) desde el inicio de la radioterapia hasta el último seguimiento, 60 pacientes (90.9%) se encontraban vivos y sin enfermedad. La supervivencia global a 12 y 24 meses fue de 95.2% y 93.3%, respectivamente (gráfica 1).

Gráfica 1. Supervivencia global del grupo



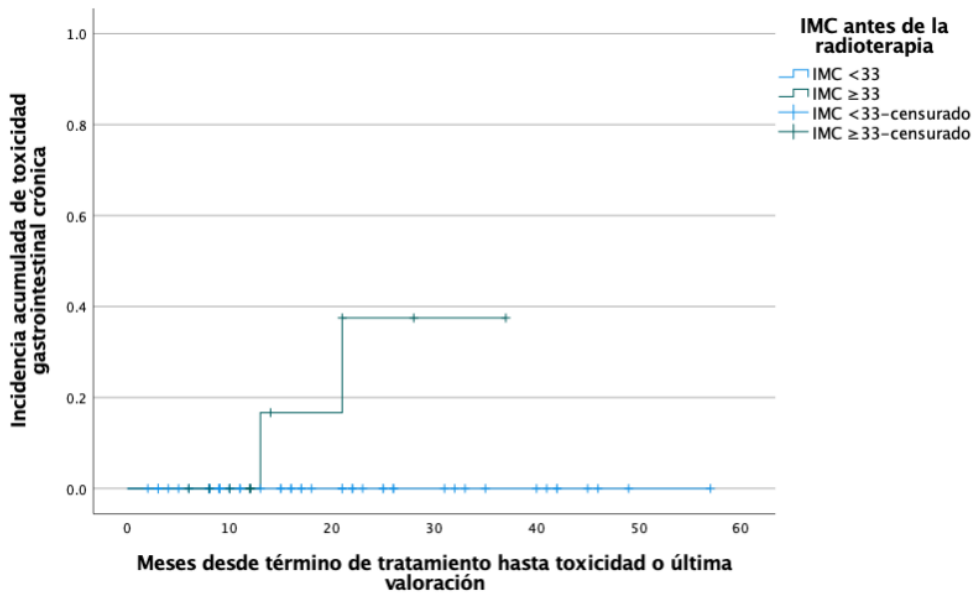
La mediana de meses desde el término del tratamiento hasta el desarrollo de la toxicidad gastrointestinal y urinaria crónica fue de 9 y 10 meses, respectivamente. En la gráfica 2 se presenta la incidencia acumulada de toxicidad GI crónica. La supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal crónica a 12 y 24 meses fue de 71.9% y 56.2%, respectivamente.

Gráfica 2. Incidencia acumulada de toxicidad gastrointestinal crónica



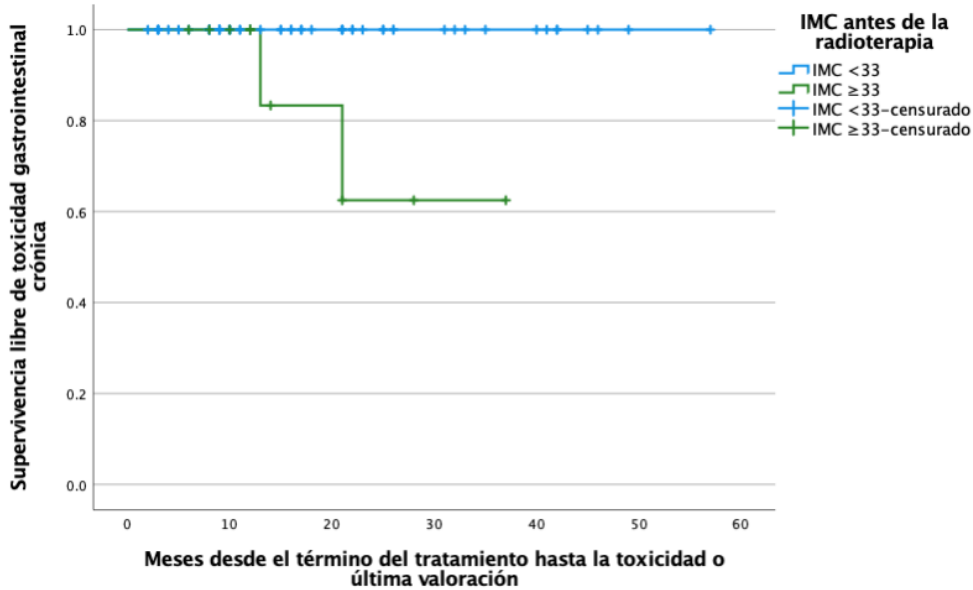
En la gráfica 3 se muestra la incidencia acumulada de toxicidad gastrointestinal crónica según el IMC (<33 vs ≥ 33 kg/m²). La incidencia en el grupo con IMC < 33kg/m² fue de 0%.

Gráfica 3. Incidencia acumulada de toxicidad gastrointestinal crónica según IMC



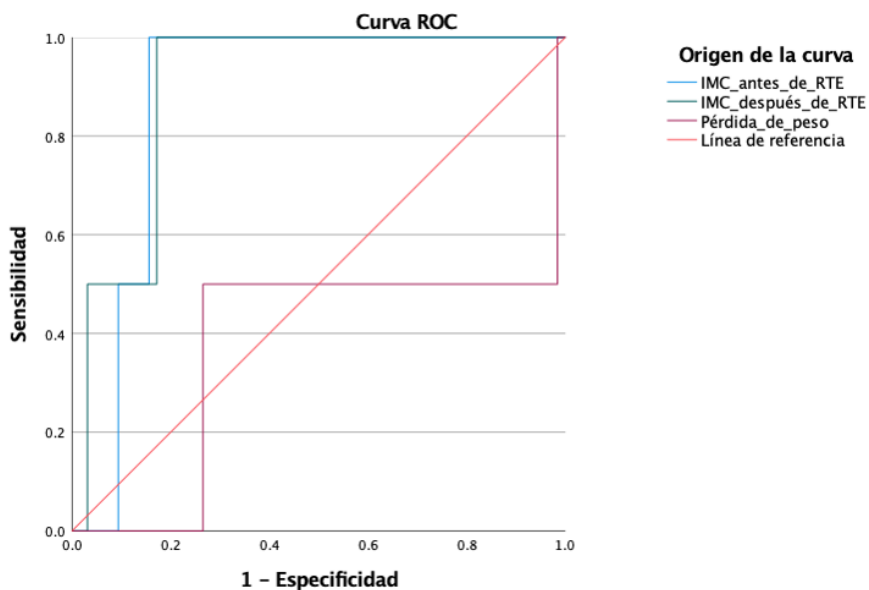
La supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal a 12 meses (gráfica 4) fue de 100% en el grupo con IMC <33kg/m² y de 62.5% en el grupo con IMC ≥33kg/m².

Gráfica 4. Supervivencia libre de toxicidad gastrointestinal crónica según IMC



La curva de ROC que asocia el IMC antes de la radioterapia, IMC después de la radioterapia y la pérdida de peso durante la radioterapia con el grado de proctitis por clínica según RTOG (0-2 versus 3-4) se muestra en la gráfica 5. Un IMC ≥33 antes de la radioterapia tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 84% para el desarrollo de toxicidad gastrointestinal clínica grado 3-4.

Gráfica 5. Curva ROC de asociación de IMC antes de la radioterapia con el grado de proctitis clínica según la RTOG.



En el análisis univariado (tabla 9), el IMC ≥ 33 kg / m² antes de la radioterapia se asoció con mayor grado de proctitis por clínica de acuerdo con RTOG (p=0.018) y proctitis por clínica grado ≥ 3 según la RTOG (p=0.002). Sin embargo, el IMC ≥ 33 kg / m² después de la radioterapia no se asoció de forma significativa con mayor grado de de proctitis u otra toxicidad crónica.

Tabla 9. Análisis univariado entre índice de masa corporal y toxicidad gastrointestinal crónica

Variable	IMC ≥ 33 kg/m ² antes de RT	IMC ≥ 33 kg/m ² al término RT
Toxicidad gastrointestinal (ausente vs presente)	p=0.859	p=0.843
Proctitis clínica (ausente vs presente)	p=0.859	p=0.843
Grado de proctitis clínica según RTOG (ausente, 0, 1, 2, 3 vs 4)	p=0.018	p=0.287
Grado de proctitis clínica según RTOG (0-2 vs 3-4)	p=0.002	p=0.066
Grado de proctitis clínica según RTOG modificada (ausente, 0, 1, 2, 3 vs 4)	p=0.547	p=0.704
Proctitis documentada en endoscopia	p=0.364	p=0.544

Grado de proctitis por colonoscopia (ausente, 1, 2, 3 vs 4)	p=0.636	p=0.672
Grado de proctitis por colonoscopia (0-2 vs 3-4)	p=0.314	p=0.156
Fístula rectovaginal	p=0.635	p=0.729
Cistitis clínica	p=0.777	p=0.335
Grado de cistitis clínica según RTOG (ausente, 0, 1, 2, 3 vs 4)	p=0.608	p=0.894
Vivo o muerto	p=0.331	p=0.477

X. DISCUSIÓN

El estudio se realizó en base a resultados de estudios previos que informan que el IMC se ha asociado a toxicidad GI grave tardía. [18,19] No se ha estudiado el efecto del IMC y el cambio de peso durante el tratamiento con radioterapia en pacientes con tratamiento ya sea 3DCRT o IMRT.

Los resultados del presente estudio determinaron que las pacientes con un IMC ≥ 33 kg / m² tienen más riesgo de toxicidad GI cuando se tiene en cuenta los factores dosimétricos. Sin embargo, las limitaciones de este estudio como la naturaleza retrospectiva del estudio podrían subestimar la incidencia de la toxicidad. Además, el número de pacientes incluidos con tratamiento IMRT/VMAT limita la extrapolación de resultados. Por lo tanto, una cohorte más grande sería más adecuada para sacar una conclusión definitiva.

Varios estudios previos han establecido la dosis de restricción para la bolsa intestinal para prevenir toxicidad gastrointestinal aguda. Sin embargo, en nuestro centro y en el país la mayoría de las pacientes tienen sobrepeso u obesidad, por lo que se deberían considerar diferentes dosis de restricción.

Otro aspecto a considerar es que el contorno de la bolsa intestinal fue realizado y valorado por un sólo radio-oncólogo, por lo que la magnitud del movimiento de los órganos pélvicos podría ser considerable y, por lo tanto, podría ser necesario dar un margen más grande al PTV, para garantizar la cobertura. La verificación diaria guiada por imagen puede reducir los márgenes de tratamiento, sin embargo, en nuestra institución, dado el gran volumen de pacientes que son tratadas diariamente esto resulta poco práctico y difícil de realizar.

El efecto del IMC en las pacientes con CaCU tratadas con radioterapia sigue siendo poco conocido. Kizer et al, utilizaron 404 pacientes con CaCu localmente avanzado que recibieron radioterapia principalmente modalidad 3DCRT, con una mediana de seguimiento de 47.2 meses. Reportaron tasas de SG a 5 años del 68% con sobrepeso, 60% con peso normal y 33% con bajo peso. Clark et al. reportó que las pacientes con sobrepeso y bajo peso tenían peor SG. A diferencia de estos

estudios, en este estudio con un tamaño de muestra más pequeño reveló que tener un peso mayor de los normal no se asoció con una menor SG.

XI. CONCLUSIONES

El IMC ≥ 33 kg / m² antes de recibir radioterapia se asoció con un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal crónica G3-4, ya sea con modalidad 3DCRT, IMRT o VMAT de manera definitiva o adyuvante. Se necesita investigación futura sobre el desarrollo de un enfoque estandarizado y estructurado para mejorar la relación terapéutica para la atención de pacientes con cáncer cérvico-uterino localmente avanzado con obesidad.

XII. REFERENCIAS

1. SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2019, vol. 69, no 1, p. 7-34.
2. RATES, Relative Survival. SEER cancer statistics review 1975-2004. *Bethesda, MD: NIH*, 2007.
3. WALBOOMERS, Jan MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*, 1999, vol. 189, no 1, p. 12-19.
4. SUNG, Hyuna, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, vol. 71, no 3, p. 209-249.
5. TORRE, Lindsey A., et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015, vol. 65, no 2, p. 87-108.
6. WHO, ICO. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Cancers in Kenya. Summary Report*, 2010, vol. 2010.
7. TORRE, Lindsey A., et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*,
8. SEER Cancer Stat Facts: Cervix Uteri Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
9. INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *International journal of cancer*, 2007, vol. 120, no 4, p. 885-891.
10. YOO, Wonsuk, et al. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PLoS one*, 2017, vol. 12, no 2, p. e0172548.
11. GREEN, J., et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20–44 years: the UK National Case–Control Study of Cervical Cancer. *British journal of cancer*, 2003, vol. 89, no 11, p. 2078-2086.

12. SCHIFFMAN, Mark, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *The lancet*, 2007, vol. 370, no 9590, p. 890-907.
13. JEMAL, Ahmedin, et al. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2011, vol. 61, no 2, p. 69-90.
14. BHATLA, Neerja, et al. Cancer of the cervix uteri. *International journal of gynecology & obstetrics*, 2018, vol. 143, p. 22-36.
- 18 KIZER, Nora T., et al. The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy. *Cancer*, 2011, vol. 117, no 5, p. 948-956.
19. LAAN, J. J., et al. Socioeconomic status as an independent risk factor for severe late bowel toxicity after primary radiotherapy for cervical cancer. *Gynecologic oncology*, 2017, vol. 147, no 3, p. 684-689.
20. LEE, Jie, et al. The effect of body mass index and weight change on late gastrointestinal toxicity in locally advanced cervical cancer treated with intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2018, vol. 28, no 7.