



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI**

TÍTULO:

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y DESENLACES ONCOLÓGICOS EN PACIENTES
CON RECURRENCIA LOCAL DE CÁNCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO
TRATADAS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

QUE PRESENTA:

DRA. ANA KARINA LEPE LEMUS

TUTOR DE TESIS:

**DR. ALVAR JOSÉ VACÍO OLGUÍN
CIRUJANO ONCÓLOGO**



Ciudad Universitaria, CD. MX febrero 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informamos que la Dra. Ana Karina Lepe Lemus, residente de la subespecialidad en Ginecología Oncológica ha concluido la escritura de su tesis **“Características clínico-patológicas y desenlaces oncológicos en pacientes con recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas en el Hospital de Oncología CMN SXXI”** con número de registro del proyecto R-2023-3602-051, por lo que otorgamos la autorización y defensa de la misma.

Dr. Gerardo Durán Briones

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Patricia Pérez Martínez

Jefe del Departamento de Educación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Alvar José Vacío Olguín

Asesor
Cirujano Oncólogo Titular de la especialidad de Cirugía Oncológica (Adultos)
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Ana Karina Lepe Lemus

Residente de Ginecología Oncológica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Martes, 14 de noviembre de 2023**

Doctor (a) Alvar José Vacio Olguín

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características clínico-patológicas y desenlaces oncológicos en pacientes con recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas en el Hospital de Oncología CMN SXXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3602-051

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Agradecimientos:

*A mis padres: **Armando** y **Fanny** por darme la vida, la fortaleza, los valores, las enseñanzas y todo el amor incondicional, sobre todo les agradezco por darme una infancia llena de maravillosos recuerdos, son mi mayor motivación día con día para ser una mejor persona y médico, les agradezco por cuidarme en cada momento de mi vida aun estando lejos, sin ustedes esto no sería posible, son mis ángeles a quienes anhelo volver a ver y poder celebrar de nuevo juntos. Los amo mucho.*

*A los mejores hermanos mayores: **Armando**, **Mauricio** y **Alberto**, quienes han realizado un excelente trabajo al cuidarme y apoyarme en cada decisión personal y profesional de mi vida, son excelentes seres humanos: inteligentes, líderes, fieles, trabajadores, honrados y amables, son mi ejemplo para seguir y siempre estaré orgullosa de ser su hermana, este logro es para y por ustedes, los amo infinitamente.*

*A mi compañero de vida, el mejor colega, mi mejor amigo: **Alex**, te agradezco por ser paciente aún en momentos difíciles, por apoyarme, creer en mí, amarme, cuidarme y sobre todo por crecer y compartir tu vida conmigo, estoy muy orgullosa de ti, que la vida nos permita más momentos juntos.*

*A mis **maestros** desde el inicio de esta vida llamada residencia, les agradezco infinitamente su tiempo, paciencia y dedicación, cada uno guarda un lugar muy especial en mi corazón, me llevo grandes recuerdos y anécdotas.*

*A mis **pacientes** por enseñarme y darme toda su confianza.*

Índice

Resumen.....	1
Marco teórico.....	1
Justificación.....	9
Planteamiento del problema.....	10
Pregunta de investigación.....	10
Objetivos.....	11
Materiales y métodos.....	12
Cronograma de actividades.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	30
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	34
Anexos.....	38

Resumen

Introducción. El cáncer cervicouterino es uno de los principales problemas de salud en el mundo, se estima que en el 2020 ocurrieron 341,831 defunciones por este padecimiento. La recurrencia es la proliferación tumoral después del tratamiento primario y su presentación es la principal causa de mortalidad relacionada en cáncer cervicouterino. A pesar de la relevancia de la enfermedad, en México contamos con descripciones limitadas sobre el tratamiento de la enfermedad recurrente en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado.

Metodología. Se estudiaron expedientes de pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado, obteniéndose características clínico-patológicas, tiempos de diagnóstico, tiempo de recurrencia y supervivencia global, considerando la muerte como última fecha o el último día de consulta registrado.

Resultados. Encontramos 101 expedientes con los criterios de selección. Las pacientes presentaron una edad promedio de 46.3 ± 9 años al diagnóstico, la comorbilidad más frecuente la hipertensión arterial. El 43.6% de las pacientes presentó recurrencia, y de esta fracción, el 6.8% presentó progresión. La sobrevida global fue de 31.5 ± 14.4 meses, el periodo libre de recurrencia de 19.9 ± 25.5 meses y la supervivencia libre de progresión de 8.7 ± 8.2 meses. El análisis de K-M log-Rank para la aparición de recurrencia, no mostró diferencias en el tipo de tratamiento primario mientras que si arrojó diferencias significativas para la progresión. El análisis Cox-reg arrojó HR=1.03 (0.867 a 1.22), HR=1.54 (0.801 a 2.86) y HR= 1.13 (0.489 a 2.14) [Estimado (IC 95%)] para la etapa clínica, el grado histológico y el tamaño del tumor, respectivamente.

Conclusión. De los 101 expedientes analizados 43.6% recurrieron, no encontramos diferencias en los gráficos K-M para la recurrencia dependiendo del tratamiento, pero sí lo encontramos para la progresión. El análisis de la recurrencia no mostró relación con el grado histológico, el tamaño del tumor o la estadificación del tumor.

Palabras clave: Cáncer cervicouterino localmente avanzado, recurrencia, sobrevida global, tiempo libre de recurrencia, tiempo libre de progresión.

Summary

Introduction. Cervical cancer is one of the most important diseases over the world, it is estimated that in 2020 there were 341,831 deaths by this condition. Recurrence is tumor growth after primary treatment and its presentation is the main cause of mortality related to cervical cancer. Despite the relevance of this disease, in Mexico the description of the clinical, recurrence and output of patients with locally advanced cervical cancer is scarce.

Methodology. The records of patients with locally advanced cervical cancer were studied, diagnostic time, recurrence time and overall survival were obtained, considering date of last register or confirmed death.

Results. 101 files were included. Patients have an average age of 46.3 ± 9 years, the most frequent comorbidity was high blood pressure. In 43.6% of patients, recurrence was registered, of this fraction of patients, 6.8% registered progression. Overall survival was 31.5 ± 14.4 months, recurrence free survival was 19.9 ± 25.5 and progression free survival 8.7 ± 8.2 months. Analysis of Kaplan-Meier log-rank for recurrence, shown no significant differences for treatment variable, while, this analysis for progression shown a statistically difference. Cox monovariate analysis calculate Hazard Ratios, HR=1.03 (0.867 a 1.22), HR=1.54 (0.801 a 2.86) and HR= 1.13 (0.489 a 2.14) [estimate (IC 95%)], for clinical stage, histological grade and tumor size, respectively.

Conclusion. 101 analyzed files shown a 43.3% of recurrence, with not significant differences of Kaplan-Meier according with treatment for recurrence, it was shown a significant difference for progression in Kaplan-Meier. Monovariate analysis shown that recurrence was not related to histological grade, tumor size or FIGO stage.

Key words: Locally advanced cervical cancer, recurrence, overall survival, recurrence-free survival, progression free survival.

Marco teórico

Epidemiología

El cáncer cervicouterino es la cuarta causa más común de cáncer en la mujer a nivel mundial después del cáncer de mama, colorrectal y pulmón y la tercera causa en México.(1,2) Se estimaron 604 127 casos nuevos y 341 831 muertes por esta patología de acuerdo con las estadísticas de GLOBOCAN 2020 y es en los países de bajos y medianos recursos donde ocurren más del 80% de los casos nuevos. (1,3) A menudo se diagnostica en edad productiva, con un promedio de 49 años, lo que impacta desfavorablemente la calidad de vida.(4)

Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante es la infección persistente por Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58), otros factores de riesgo importantes son el tabaquismo, paridad, inicio de relaciones sexuales a temprana edad, número de parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales y pacientes con inmunosupresión. (2,4,5)

La histología más común es el carcinoma de células escamosas representando un 80% y el adenocarcinoma en 15%, otras histologías poco comunes son carcinoma adenoescamoso, sarcomas y tumores neuroendocrinos. La vía de diseminación más común es la extensión directa en el tejido circundante, seguido de la vía linfática a ganglios pélvicos y paraaórticos y la vía hematógena hacia sitios distantes como pulmón, hígado y tejido óseo. (2,5)

Tamizaje

El cáncer cervicouterino es altamente prevenible y fácil de tratar si se detecta a tiempo, la fácil accesibilidad del cérvix a la exploración física y métodos diagnósticos como la citología cervical y colposcopia ha permitido el aumento de detección temprana en países desarrollados y esto aumenta con los programas de vacunación contra VPH, la OMS ha lanzado una iniciativa para ampliar esta prevención y el cribado que en las últimas décadas ha disminuido drásticamente los índices de mortalidad e incidencia principalmente en Estados Unidos.(1,4,6)

Como se mencionó anteriormente la principal causa de cáncer cervicouterino es la infección por VPH de alto riesgo, el 71% ocasionado por VPH 16 y 18 y el otro 19% por VPH 31, 33, 45, 52 y 58, estas infecciones son comunes y la mayoría presentan regresión en un lapso de 2 años, sin embargo, el 10% de las infecciones son persistente ocasionando posteriormente una lesión precursora

denominada Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 2 o 3 que pueden progresar a cáncer invasor. Con el conocimiento anterior las recomendaciones de prevención son: 1) vacunación contra VPH a todas las niñas de 9 – 14 años, antes del inicio de actividad sexual, dos dosis de separadas de seis meses, 2) iniciar el tamizaje con citología cervical a partir de los 25 años, si el resultado es normal, se puede realizar cada tercer año y 3) todas las mujeres de 30 – 49 años sean examinadas al menos una vez para detectar lesiones precancerosas y en su caso dar tratamiento oportuno.(2,7)

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La clínica puede pasar desapercibida en estadios tempranos u ocasionar sangrado postcoital o intermenstrual, en estadios avanzados el sangrado transvaginal puede ser abundante o fétido asociado a dolor pélvico y síntomas urinarios o intestinales.(4)

La exploración física inicial puede presentarse con una citología anormal, una colposcopia con lesión acetoblanca sospechosa o evidenciar un tumor exofítico y sangrante, que en todos los casos es necesario la confirmación histopatológica.(6) En la enfermedad microinvasiva el diagnóstico histopatológico se hace mediante examen microscópico de una biopsia en cono por LEEP o conización con bisturí frío, en la enfermedad invasiva las lesiones visibles son factibles de tomar biopsia en sacabocados.(2)

Al contar con el reporte de patología es necesario determinar pruebas de función renal y hepática, biometría hemática y estudios de imagen necesarios con la finalidad de agregar información adicional que nos permita otorgar el mejor tratamiento inicial. (5)

Estadificación

La estadificación del cáncer cervicouterino es clínica de manera inicial y nos podemos apoyar de métodos de imagen y patológicos de acuerdo con la actualización propuesta por FIGO 2018 (*tabla 1*), de acuerdo con el estadio se determina el mejor tratamiento primario.(2,5)

Con lo anterior podemos dividir el cáncer cervicouterino en:

- Enfermedad microinvasiva (EC IA1 y IA2)
- Enfermedad invasiva temprana (EC IB1, IB2 y IIA1)
- Enfermedad invasiva localmente avanzada (EC IB3, IIA2, IIB – IVA)
- Enfermedad metastásica (EC IVB)

Tabla 1. Estadificación FIGO 2018.

Estadio	Descripción
I	Carcinoma limitado al cuello uterino (se debe descartar la extensión al cuerpo uterino)
IA	Carcinoma diagnosticado solo por microscopia, con invasión del estroma \leq 5 mm de profundidad*
IA1	Invasión del estroma $<$ 3 mm de profundidad
IA2	Invasión del estroma \geq 3 mm y $<$ 5 mm de profundidad
IB	Invasión medida \geq 5 mm (mayor que el estadio IA) con lesión limitada al cuello uterino.
IB1	Lesiones $<$ 2 cm en su dimensión máxima
IB2	Lesiones \geq 2 y $<$ 4 cm en su dimensión máxima
IB3	Lesiones \geq 4 cm de diámetro máximo
II	Extensión más allá del útero pero no hasta la pared pelviana o el tercio inferior de la vagina
IIA	Limitado hasta los 2/3 superiores de la vagina; sin compromiso parametrial evidente
IIA1	Lesión $<$ 4 cm de diámetro máximo
IIA2	Lesión \geq 4 cm de diámetro máximo
IIB	Compromiso parametrial pero no hasta la pared de la pelvis
III	Extensión a la pared pelviana y/o que compromete el tercio inferior de la vagina y/o provoca hidronefrosis o un riñón no funcionante
IIIA	Extensión al tercio inferior de la vagina pero no a la pared pelviana
IIIB	Extensión a la pared pelviana y/o hidronefrosis, o un riñón no funcionante (salvo que se sepa que se debe a otra causa)
IIIC†	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y de la extensión del tumor (con el agregado de las letras r y p)†
IIIC1	Solo metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos
IIIC2	Metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos
IV	Extensión más allá de la pelvis verdadera o compromiso clínico de la mucosa vesical o rectal comprobado con biopsia
IVA	Diseminación a los órganos pelvianos adyacentes
IVB	Propagación a órganos distantes

Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad, puede incluir cirugía paliativa o quimio radioterapia concomitante. (2,5,8)

En estadios avanzados (EC IB3, IIA2, IIB – IVA) el estándar de tratamiento indicado en guías de NCCN, FIGO y ESMO es la quimio radioterapia concomitante definitiva, que consiste en tratamiento sistémico a base de cisplatino semanal (dosis de 40mg/m²) por 5 – 6 ciclos asociado a radioterapia pélvica externa con dosis de 45 – 50 Gy e idealmente seguido de braquiterapia con dosis de 30-40 Gy, demostrando tasas de supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y

recurrencia local o a distancia más favorables, disminuyendo hasta en un 50% el riesgo de muerte. La adición de braquiterapia permite un mejor control locoregional. (2,5,8)

Seguimiento

Posterior al tratamiento primario el seguimiento es de suma importancia para controlar la morbimortalidad asociada a las terapias administradas y detectar la recurrencia local y/o a distancia de las pacientes. Las visitas y examen clínico se deben realizar cada 3 meses durante los primeros dos años y posteriormente cada 6 meses los próximos 3 años y posteriormente anual.(5)

Enfermedad recurrente

La recurrencia se define como el crecimiento tumoral después de un tratamiento primario o de la completa regresión, en un periodo libre de enfermedad mayor a 6 meses.(9,10) Las tasas de recurrencia en cáncer cervicouterino dependen del estadio y pueden alcanzar hasta ~60%, el riesgo de recurrencia está en proporción del tamaño tumoral, por ejemplo, aquellas pacientes con un tumor <2cm tienen un riesgo de 1.2-10% en comparación con aquellas pacientes con un tumor >2cm o con metástasis ganglionares puede alcanzar un riesgo de 17-74%. La enfermedad recurrente confiere un peor pronóstico con tasas de supervivencia global a 5 años de tan solo 13% y es la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer cervicouterino. La recurrencia se presenta hasta en el 80% de las pacientes en los primeros tres años (mediana de 7 – 36 meses).(9,11)

El patrón de recurrencia se divide en pélvica, extrapélvica o combinada, la pélvica a su vez incluye recurrencia central (en la línea media que se origina en el cuello o la vagina después de la terapia primaria o la cúpula vaginal después del tratamiento quirúrgico) o periférica (que incluye la invasión de la pared pélvica). Los sitios de recurrencia extrapélvica más comunes son los ganglios paraaórticos, ganglio supraclavicular y pulmones. Las pacientes con recurrencia central son potencialmente curables, si existe enfermedad extensa o metastásica, la paciente se asigna a mejores cuidados de soporte. (9,12)

La clínica de la recurrencia depende del sitio de la recurrencia y puede incluir dolor abdominopélvico, sangrado transvaginal, linfedema de miembros pélvicos, tos entre otros. La enfermedad recurrente generalmente se sospecha en el examen clínico o estudios de imagen y siempre se debe corroborar con estudio histopatológico. (13)

Manejo de la enfermedad recurrente

La enfermedad recurrente como se mencionó representa un desafío médico y depende principalmente del estadio, tratamiento primario y el periodo libre de enfermedad, de acuerdo con las guías internacionales éstas se pueden dividir en cirugía con intento curativo, radioterapia o quimioterapia paliativa.(9)

1. Cirugía

En las pacientes con enfermedad en estadios tempranos (EC IB1, IB2, IIA1) que fueron tratadas con cirugía radical y presentan recurrencia local central se pueden tratar de manera quirúrgica con intención curativa, la Red Nacional Integral del Cáncer propone como categoría 1 la exenteración pélvica o radioterapia. (5,9,12,14–16)

Las pacientes que presentan una recurrencia local central que han recibido radioterapia previa pueden ser candidatas a tratamiento quirúrgico del tipo exenteración pélvica si la recurrencia es aislada, no involucra la pared pélvica, sin evidencia de diseminación intraperitoneal y el tamaño de la recurrencia es menor de 3 cm, asociado o no a radioterapia intraoperatoria. La exenteración pélvica ofrece la única posibilidad de curación en pacientes con enfermedad recurrente.(14,15)

En el caso de pacientes con evidencia de recurrencia central menor a 2 cm y bien seleccionadas se puede realizar histerectomía radical con tasas razonables de supervivencia de 62% a 3 años, aunque con mayor riesgo de complicaciones, principalmente la presencia de fístulas presente en el 48% de las pacientes.(16)

Hockel y colaboradores han propuesto un tercer procedimiento quirúrgico denominado resección endopélvica extendida lateralmente, esta operación se caracteriza por la inclusión del sistema de vasos ilíacos internos, la parte endopélvica del músculo obturador interno, los músculos coccígeos, iliococcígeo y pubococcígeo con tasas de supervivencia a 5 años de 55% en una cohorte de 21 pacientes.(9)

1.1 Exenteración pélvica

La exenteración pélvica fue descrita por primera en 1948 por Alexander Brunschwig consistía en una histerectomía radical con extirpación de la vejiga (exenteración anterior) y/o del recto (exenteración posterior), o de ambos (exenteración total) con colostomía terminal e implantación ureteral bilateral en el colon por encima de la colostomía (“colostomía húmeda”) que se utilizaba en el contexto paliativo para pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con altas tasas de

morbimortalidad, posteriormente en 1990 Magrina y Chiva ofrecieron una mejor definición de la extensión al dividirlo en: a) Tipo I supra elevadores, b) tipo II infra elevadores y c) tipo III vulvectomía.(14–16)

Actualmente con las mejoras en el tratamiento oncológico, técnicas quirúrgicas y anestésicas y el mejor cuidado posoperatorio, la exenteración pélvica con procedimiento reconstructivo tiene tasas de mortalidad perioperatoria de 1 – 10% y supervivencia a 5 años de 21- 73%, dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran: fístulas, complicaciones de herida quirúrgica, estenosis ureterales, obstrucción intestinal, por lo que suele representar la única opción con intención curativa y debido a su complejidad rara vez se realiza en todas las instituciones de salud.(14)

2. Radioterapia

Las opciones disponibles en el campo de la radioterapia para la enfermedad recurrente son: teleterapia, braquiterapia y radioterapia intraoperatoria.(9)

La teleterapia está indicada en aquellas pacientes que recibieron histerectomía primaria sin radioterapia adyuvante con adecuado control local y tasas de supervivencia a 5 años de 6 – 77%. Generalmente se utilizan dosis de 50 – 60 Gy. (9,10)

Las pacientes que recibieron radioterapia como terapia primaria tienen hasta el 70% de presentar recurrencia en algún momento de su seguimiento. La re-irradiación es un concepto poco estudiado en la literatura principalmente por el riesgo de toxicidad y comorbilidad que esto representa principalmente para los órganos de riesgo como intestino delgado, intestino grueso, recto, médula ósea y vejiga, sin embargo, se puede tener como opción de acuerdo con la dosis administrada en la terapia primaria. Por lo anterior casi es imposible la re-irradiación y debe manejarse en el contexto paliativo. Actualmente para las pacientes que recibieron radioterapia (\pm quimioterapia) primaria, el tratamiento quirúrgico con intento curativo (exenteración) más la radioterapia intraoperatoria (IORT) se considera la opción de primera línea, lo anterior permite la exposición directa del área de riesgo y la movilización de los tejidos normales fuera del campo de radiación.(10)

La braquiterapia de alta dosis es el tipo de braquiterapia en el que se insertan agujas o catéteres directamente en el tumor o volumen de interés, actualmente basado en imágenes mejorando el área objetivo con tasas de respuesta de 60% y supervivencia a 2 años de 40%. La dosis total debe alcanzar 20 – 30 Gy. (9,10)

Recientemente se ha propuesto como tratamiento adicional a las pacientes a quienes se les realiza histerectomía radical para recurrencia central de manera intraoperatoria con tasas de control local de 80% y tasas de supervivencia a 3 años de 54%.⁽¹²⁾

El seguimiento posterior en estas pacientes es importante para descartar toxicidad aguda (diarrea, disuria, fatiga, mielosupresión, irritación de la piel, sangrado vaginal) o crónica (enteritis, fístulas u obstrucción, estenosis vaginal, cistitis).

3. Tratamiento sistémico

La enfermedad recurrente que no se puede tratar con cirugía o radioterapia se trata con quimioterapia paliativa, desde la década de los ochenta, múltiples estudios fase III del Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) han tratado de analizar la toxicidad y eficacia de los esquemas dobles de quimioterapia en el cáncer cervicouterino avanzado o recurrente, el estudio GOG 204 describe el agente óptimo con cisplatino y paclitaxel con una discreta ventaja estadística en tasa de respuesta, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, para este punto la necesidad de estudiar terapias dirigidas y biológicas era necesaria, el mejor conocimiento del agente causal VPH permitió reconocer que las oncoproteínas virales E6 y E7 desregulan el punto de control del ciclo celular al inactivar p53 y pRb respectivamente y esto a su vez conducen a la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por lo que la neovascularización es importante en la patogénesis del cáncer cervicouterino y es hasta el 2014 que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y de acuerdo con los resultados del estudio GOG 240, está indicado el uso de doblete de quimioterapia con platino asociado a un anticuerpo monoclonal inhibidor de VEGF bevacizumab en la enfermedad recurrente o metastásica, el análisis final de dicho estudio demostró una separación continua de las curvas de supervivencia a favor de bevacizumab con una mejora en la supervivencia global de 17 meses vs 13 meses (HR = 0,71; IC del 98 % = 0,54–0,95) y PLE (HR = 0,67, IC del 95 % = 0,54–0,82). Los riesgos y beneficios de la adición de bevacizumab a la quimioterapia deben discutirse exhaustivamente con la propia paciente, teniendo en cuenta la mayor probabilidad de formación de fístulas.^(7,13)

En los últimos años la inmunoterapia en el cáncer ha permitido un panorama prometedor en distintas patologías y tiene como objetivo sensibilizar el sistema inmunológico del paciente para atacar a las células cancerosas. Apuntar a la vía de muerte celular programada se ha abordado en estudios fase III, en la última actualización 2022 de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) se ha aprobado el uso de Pembrolizumab (KEYNOTE 158) en cuyos tumores dieron positivo

para PD-L1, más quimioterapia asociada o no a bevacizumab, en la enfermedad recurrente o metastásica con una tasa de respuesta general del 12 %.(17)

Aquellos con metástasis a distancia son incurables y se les debe ofrecer quimioterapia paliativa o participar en ensayo clínico.(9)

Como se describió anteriormente el manejo de la enfermedad recurrente en cáncer cervicouterino es un desafío, principalmente en pacientes que recibieron quimio radioterapia concomitante definitiva, actualmente continúa en investigación la terapia dirigida, prometedora en un futuro pero de difícil acceso en nuestro medio, por lo que determinar la respuesta y supervivencia posterior al tratamiento de la recurrencia local de las opciones que tenemos disponibles y el impacto que este manejo tiene en la supervivencia es de suma importancia para la toma de decisiones diaria, lo que justifica el presente estudio.

Justificación

El cáncer cervicouterino sigue siendo un problema de Salud Pública en países de bajos y medianos recursos donde las tasas de detección en estadios localmente avanzados continúan siendo altas (~80%), con tasas de mortalidad de 341 831/año, el tratamiento estándar primario de acuerdo a las guías de NCCN en estas pacientes es la quimio radioterapia concomitante definitiva, sin embargo hasta el 60% presentaran recurrencia local y/o a distancia en los primeros 3 años de seguimiento, ocasionando un peor pronóstico oncológico con supervivencia global posterior aproximada de 16 – 18 meses, las opciones terapéuticas son limitadas y están determinadas principalmente por las características clínicas y patológicas iniciales así como la terapia previa otorgada, además reflejan un desafío para los médicos oncólogos tratantes.

Actualmente hay información limitada sobre el tratamiento de la enfermedad recurrente a nivel local en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado que recibieron quimio radioterapia concomitante como terapia primaria a pesar de ser una situación común en el seguimiento de estos pacientes.

En el servicio de tumores ginecológicos del Hospital de Oncología de CMN SXXI, al ser un centro de referencia recibe un alto número de pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado lo cual nos permite contar con una cohorte adecuada para conocer las características clínico - patológicas asociadas a recurrencia local, así mismo lo anterior nos permitirá conocer la supervivencia global y periodo libre de progresión de acuerdo con las opciones de tratamiento otorgadas que se encuentran disponibles en nuestra institución, estos resultados se pueden utilizar en la práctica clínica diaria para ayudar en la toma de decisiones y puede ayudar a futuras investigaciones.

Planteamiento del problema

El cáncer cervicouterino localmente avanzado (EC IB3, IIA2, IIB-IVA) continúa siendo un problema ginecológico importante en nuestro país, el tratamiento estándar de acuerdo con guías internacionales es la quimio radioterapia concomitante, debido a esto, las pacientes que presentan durante su seguimiento recurrencia local tienen opciones de tratamiento limitadas y se reservan de acuerdo con el tipo de tratamiento primario, el intervalo libre de enfermedad y estado funcional, en general representan un mal pronóstico a corto y mediano plazo en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Se ha inferido que las características clínico-patológicas de la enfermedad inicial contribuyen a estos desenlaces, por lo que se propone realizar un estudio en nuestro hospital que lo demuestre de manera objetiva.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el impacto de las características clínico-patológicas en las pacientes que presentaron recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas en el Hospital de Oncología CMN SXXI?

Objetivos

Objetivo principal:

1. Conocer las características clínico-patológicas de las pacientes con recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas en el Hospital de Oncología CMN SXXI de enero de 2017 a diciembre de 2021.

Objetivos secundarios:

2. Evaluar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión posterior al manejo de recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas en el Hospital de Oncología CMN SXXI de enero de 2017 a diciembre de 2021.
3. Conocer qué tratamiento se otorgó a las pacientes que presentaron recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado en el Hospital de Oncología CMN SXXI de enero de 2017 a diciembre de 2021.

Hipótesis alternativa

Conocer las características clínico - patológicas de las pacientes con recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado nos permite predecir los resultados oncológicos.

Hipótesis nula

Conocer las características clínico - patológicas de las pacientes con recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado son independientes a los resultados oncológicos.

Materiales y métodos

a. Diseño y tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal que incluirá la revisión de los expedientes de todas las pacientes con diagnóstico de recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas en el Hospital de Oncología CMN SXXI de enero de 2017 a diciembre de 2021, con seguimiento de 2 años.

b. Universo de trabajo

Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado atendidas en el servicio de Tumores ginecológicos del Hospital de Oncología CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social que durante su seguimiento presentaron recurrencia local documentada por biopsia del periodo comprendido entre enero de 2017 a diciembre de 2021.

c. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 70 años.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado (EC IB3, IIA2, IIB – IVA).
- Recurrencia local corroborada por estudio histopatológico.
- Estado funcional ECOG 0-2
- Pacientes a las que se administró quimio-radioterapia como tratamiento primario.

d. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino metastásico (EC IVB).
- Pacientes con recurrencia a distancia.
- Pacientes embarazadas o lactando.

e. Criterios de eliminación

- Pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado que fallecieron antes del inicio de tratamiento de recurrencia local.

f. Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento.	Edad cumplida en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer cervicouterino.	Independiente	Cuantitativa continua	Número en años
Estado funcional	Valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía.	Fue diseñada por ECOG y validada por la OMS.	Independiente	Cualitativa ordinal	0. 0 1. 1 2. 2
Tipo histológico	Neoplasia invasora dependiente del epitelio del cérvix	Carcinoma primario invasor del cérvix de acuerdo con la clasificación de la OMS	Dependiente	Nominal	0. Epidermoide 1. Adenocarcinoma 2. Otro
Grado histológico	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio.	Descripción histológica basada en la evaluación del grado de diferenciación.	Dependiente	Ordinal	0. Grado 1 1. Grado 2 2. Grado 3
Estadio clínico	Grado de extensión del cáncer determinado mediante clínica y estudios de imagen.	Estadio clínico determinado por la clasificación FIGO 2018.	Independiente	Cualitativa ordinal	0. IB3 1. IIA2 2. IIB 3. IIIA 4. IIIB 5. IIIC1 6. IIIC2 7. IVA
Tamaño del tumor al diagnóstico	Extensión en su diámetro máximo del tumor cervical al examen físico.	Diámetro máximo del tumor en centímetros previo a tratamiento primario.	Independiente	Cuantitativa discreta	0. 4-6 cm 1. >6-7 cm 2. >7cm

Tratamiento primario	Tipo de tratamiento primario recibido para cáncer cervicouterino	Modalidad de tratamiento primario recibido para cáncer cervicouterino localmente avanzado.	Independiente	Cualitativa nominal	0. Cirugía 1. Radioterapia 2. Quimioterapia 3. QT/RT concomitante
Recurrencia local	Documentación histopatológica de recurrencia local de cáncer cervical	Documentación histopatológica de recurrencia local posterior a tratamiento primario	Dependiente	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí
Tamaño de la recurrencia	Extensión en su diámetro máximo de la recurrencia al examen físico o por imagen.	Diámetro máximo de la recurrencia en centímetros.	Independiente	Cuantitativa discreta	0. <2cm 1. 2-4 cm 2. > 4 cm
Periodo libre de recurrencia	Pacientes afectados por la enfermedad primaria que se encuentran con vida hasta la recurrencia.	Número de meses hasta la presencia clínica o radiológica de recurrencia.	Dependiente	Cuantitativa continua	Número en meses
Tratamiento de la recurrencia local	Tipo de tratamiento recibido posterior a documentar recurrencia local.	Modalidad de tratamiento recibido posterior a documentar recurrencia local.	Independiente	Cualitativa nominal	0. Cirugía 1. Radioterapia 2. Quimioterapia 3. Antiangiogénico 4. Terapia blanco
Supervivencia global	Pacientes afectados por la enfermedad recurrente que se encuentran con vida hasta el momento de la última consulta registrada o fecha de defunción.	Periodo transcurrido en meses desde el manejo de la recurrencia hasta la muerte o última consulta registrada.	Dependiente	Cuantitativa continua	Número en meses

Supervivencia libre de progresión	Pacientes con recurrencia local que se mantienen estables después del inicio de tratamiento.	Número de meses transcurridos desde el manejo de la recurrencia hasta la documentación de crecimiento o falla de tratamiento.	Dependiente	Cuantitativa continua	Número en meses
--	--	---	-------------	-----------------------	-----------------

g. Análisis estadístico

Los datos se registrarán en la hoja de recolección de datos, después se realizará una base de datos de Microsoft Excel y posteriormente se analizarán estadísticamente con IBM SPSS Statistics. Se utilizarán estadísticas descriptivas para las características de los pacientes y se presentarán en frecuencias y porcentajes, así mismo se utilizarán estadísticas descriptivas estándar para resumir los datos: las variables continuas mediante la media con desviación estándar o la mediana con rango intercuartílico.

La recurrencia se midió a partir de la fecha del fin de tratamiento primario hasta la fecha de recaída de la enfermedad confirmada por reporte histopatológico. La supervivencia global se definió como el tiempo en meses entre la fecha de diagnóstico por biopsia de la recurrencia local y la fecha de la muerte o el último día visto en la consulta externa, la supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo en meses entre la fecha de diagnóstico por biopsia de recurrencia local y la fecha de documentación de empeoramiento de la enfermedad documentado por imagen. Se estimarán las tasas de las variables supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) mediante el método de Kaplan –Meier, se contrastaron las variables con prueba de Log Rank asumiendo diferencia estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Las asociaciones entre las características clínico-patológicas de los pacientes y los desenlaces oncológicos en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión se evaluarán utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox univariable y multivariable y se describirán mediante cocientes de riesgo con intervalos de confianza (IC) del 95% junto con la significación estadística.

h. Consideraciones éticas

1. El protocolo tiene en cuenta los principios especificados en normatividad nacional vigente en materia de investigación para la Salud, está apegado a los principios emanados de la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, el código de Nuremberg y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente, así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
2. De acuerdo a la Ley General de Salud en México y el Reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social se considera al presente estudio como sin riesgo toda vez que la información para este estudio se obtendrá del expediente clínico y electrónico; por lo que este proyecto de investigación está clasificado en categoría I, debido a que no se registraran datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, por lo cual no es necesario la firma de consentimiento informado, se pide de manifiesto el respeto de la persona, la vida, la seguridad y todos los derechos de quienes integran la unidad de investigación. Se protegerán los datos recabados, garantizando la privacidad de las participantes, identificando a las pacientes con un número de folio en la base de datos con candados de seguridad y con códigos que solo serán resguardados por el investigador principal en computadora personal con contraseña.
3. Se solicitará la evaluación y autorización al Comité de Ética e Investigación de la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social antes de ponerlo en práctica.

i. Recursos humanos, materiales y financiamiento

1. Recursos humanos. Se dispone de dos investigadores: la Dra. Ana Karina Lepe Lemus responsable directo de la estructuración, recopilación de datos, redacción y análisis de los resultados. El Dr. Alvar José Vacío Olgún investigador principal que ha participado en la planeación, asesoría, estructuración y análisis del protocolo.
2. Recursos físicos. Se dispone de un escritorio con silla, 1 computadora con hardware, software para la estructuración de la base de datos y su análisis final.

3. Recursos financieros. No se requerirán recursos financieros adicionales para el desarrollo de este proyecto salvo los requeridos para la compra de material de oficina que incluye hojas blancas, lápices, plumas, hojas de papel bond blancas, dicho material fue proporcionado por el investigador principal.
4. Recursos hospitalarios. Se requerirá la solicitud a la autoridad correspondiente en el departamento de archivo clínico para la revisión de expedientes clínicos y electrónicos.

Cronograma de actividades

	Junio – Julio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Noviembre 2023 - enero 2024	Febrero 2024
Diseño del protocolo de investigación	X					
Revisión del protocolo por asesor		X				
Ajuste al protocolo de acuerdo con recomendaciones del asesor			X			
Presentación del protocolo al comité local de investigación				X		
Recolección de datos					X	
Análisis de los resultados					X	
Redacción final de manuscrito						X

Resultados

El análisis de los expedientes arrojó que 101 pacientes cumplieron con nuestros criterios de selección para cáncer cervicouterino localmente avanzado (EC IB3, IIA2 – IVA), por lo que esto representa nuestro universo de trabajo.

La caracterización sociodemográfica de las pacientes mostró que la edad promedio al diagnóstico fue de las pacientes fue de 46.3 años y el histograma de frecuencia visualmente muestra una distribución normal, los límites de edad encontrados fueron 25 y 68 años (Figura 1).

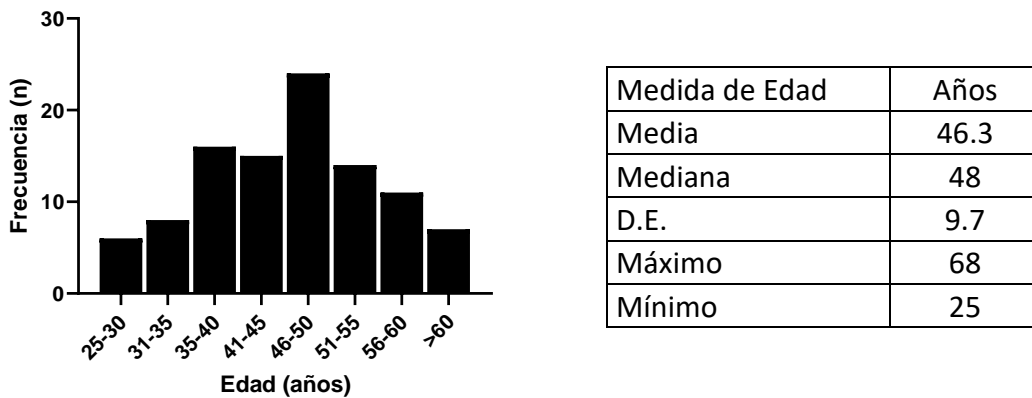
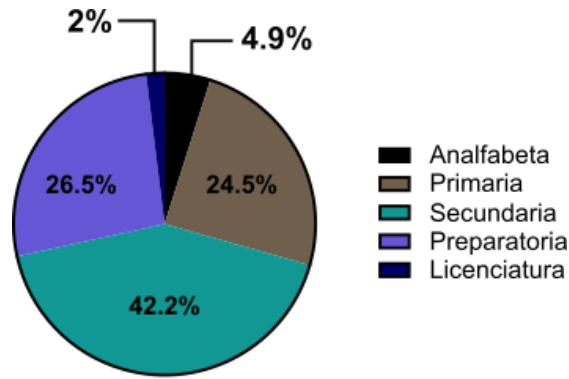


Figura 1. Distribución de las pacientes por edad. Del lado izquierdo se muestra el histograma de frecuencias de edad y del lado derecho las medidas de tendencia central y dispersión de estos mismos datos.

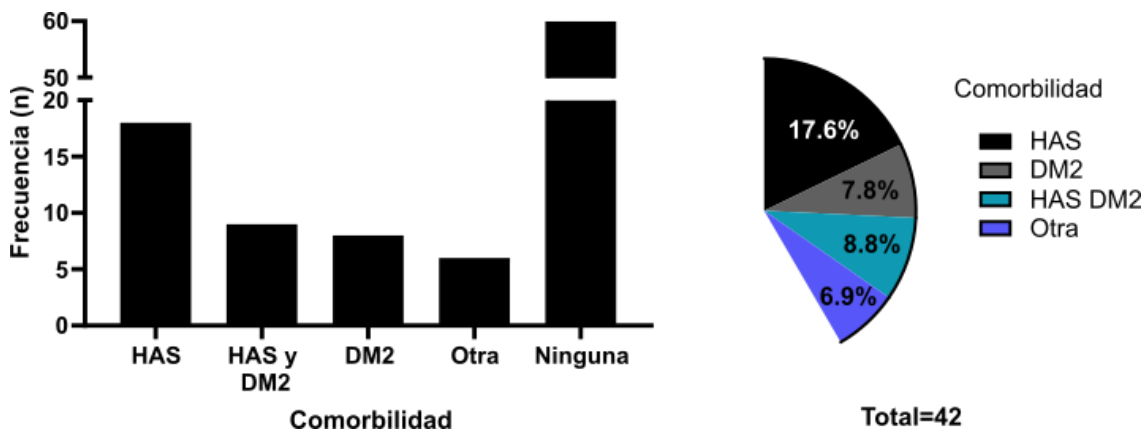
La escolaridad de las pacientes fue principalmente nivel secundaria en el 42.2% de las pacientes, seguido de nivel medio-superior (26.5%), aunque un porcentaje muy cercano presentó nivel primaria (24.5%) y un muy bajo porcentaje de ellas tuvieron nivel analfabeta o licenciatura (Figura 2).



Total=101

Figura 2. Distribución de las pacientes de acuerdo con la escolaridad.

La mayoría de las pacientes no presentaban comorbilidades, así el 42% de las pacientes tuvo alguna comorbilidad, de ellas, las más frecuentemente hallada fue la hipertensión arterial y el 16.6% de las pacientes presentó diabetes mellitus tipo 2 acompañada o no de hipertensión arterial (Figura 3). Adicional a las comorbilidades, buscamos la frecuencia de fumadoras y no fumadoras, en esta búsqueda encontramos que 74 de las pacientes reportaron ser fumadoras (73.3%) y el resto no.



Total=42

Figura 3. Comorbilidades encontradas en los expedientes de las pacientes en estudio. Del lado izquierdo se muestra la frecuencia de las comorbilidades y del lado derecho la distribución por porcentaje de las pacientes con comorbilidades. HAS=Hipertensión arterial sistémica, DM2=Diabetes mellitus tipo 2.

Una vez diagnosticado cáncer cervicouterino por biopsia, clínicamente o con ayuda de estudios de imagen, se realiza una estadificación del tamaño del tumor en su diámetro máximo, el estado

ganglionar y/o la presencia de afectación a vejiga o recto, esta se realiza a través del uso de la escala FIGO 2018 (International Federation of Gynecology and Obstetrics) y encontramos que la mayor parte de las pacientes se encontraban en el estadio IIB, el cual corresponde a una propagación del cáncer al parametrio; seguido del estadio IIIC1, caracterizado por la extensión del cáncer a los ganglios pélvicos cercanos. La distribución de las pacientes de acuerdo con la progresión del tumor se muestra en la Figura 5.

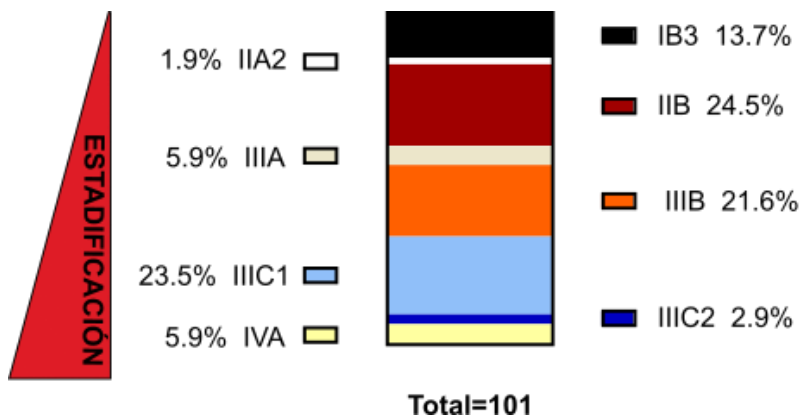


Figura 4. Distribución de las pacientes de acuerdo con la escala FIGO. La progresión del cáncer se representa de arriba hacia abajo, cada color del rectángulo corresponde a alguna de las etapas clínicas FIGO, las cuales se muestran a un lado del color con su correspondiente porcentaje de pacientes.

Una de las consideraciones previas al tratamiento primario del cáncer es medir la calidad de vida del paciente en relación con su enfermedad, para ello se utiliza la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), este valor también es de utilidad pronóstica. El 62.7% de las pacientes eran asintomáticas y desarrollaban sus actividades y trabajo diario de manera normal (ECOG 0), el 36.3% de las pacientes tenían problemas en realizar trabajos arduos, aunque el resto de sus actividades cotidianas eran normales (ECOG 1) y solo una de ellas presentaba síntomas tales que le obligaban a reposar en cama durante parte del día (ECOG 2) (Figura 5).

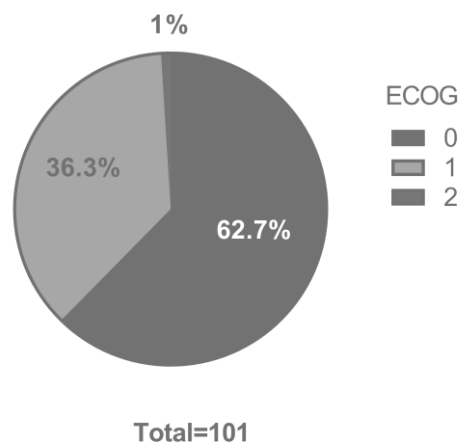


Figura 5. Niveles en la escala ECOG en las pacientes de estudio.

El análisis histológico del tumor arrojó que la mayoría de las pacientes tuvieron un tumor tipo epidermoide en el 84% de las pacientes y el grado histológico más frecuente fue el 2 en el 69.6% de las pacientes (Tabla 2).

Tabla 2. Grado y tipos histológicos encontrados en las pacientes estudiadas.

		n	%
Tipo histológico	Epidermoide	86	84.3%
	Adenocarcinoma	13	12.7%
	Otro	3	2.9%
Grado histológico	1	0	0.0%
	2	71	69.6%
	3	31	30.4%

Cabe señalar que de nuestro universo de trabajo (101 pacientes), treinta y dos ellas fueron diagnosticadas inicialmente como etapas tempranas (menores a IB2) por lo que se realizó tratamiento quirúrgico primario del tipo histerectomía radical tipo Querleu Morrow C1 con linfadenectomía pélvica bilateral (HQMC1 + LPB), doce de estas pacientes (37.5%) presentaron recurrencia pélvica central. Como factores pronósticos para recurrencia en estas pacientes buscamos intencionadamente en el reporte definitivo de patología el tamaño del tumor y la presencia de: invasión al estroma cervical, el estatus de los márgenes quirúrgicos (radial y vaginal), infiltración linfovascular, células cancerosas en el parametrio y afectación ganglionar en linfa pélvica. Para aquellas pacientes que desde el diagnóstico se clasificaron como localmente avanzados y por lo tanto se manejaron con tratamiento del tipo QT/RT estándar o no estándar, se tomaron en cuenta como factores pronósticos: el tamaño del tumor a la exploración física y la presencia de

invasión linfovascular en la biopsia cervical. La distribución de las pacientes de acuerdo con estos parámetros se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores pronósticos de acuerdo con el reporte de patología y exploración física, hallados en las pacientes.

	Si		No		NA
	N	%	n	%	n(%)
Invasión cervical	1	1.0%	21	20.8%	79 (78.2%)
Márgenes	14	13.9%	16	15.8%	71 (70.3%)
ILV	0	0.0%	30	29.7%	71 (70.3%)
Parametrios	17	16.8%	10	9.9%	74 (73.3%)
Linfática pélvica	11	10.9%	15	14.9%	75 (74.2%)
TAMAÑO DEL TUMOR					
4-6cm [n(%)]		6-7cm [n(%)]		>7cm [n(%)]	
92 (91.1%)		7 (91.1%)		2	

ILV=Infiltración linfovascular, NA= No aplica.

Como se mencionó previamente, el tratamiento inicial de las pacientes se realiza considerando el estadio clínico. Los tratamientos iniciales pueden ser quirúrgicos (en etapas tempranas menores a IB2) y principalmente con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) concomitante en localmente avanzados, a dosis estándar (esquema estándar: 50 Gy en 25 fracciones con 5 ciclos de cisplatino semanal) o no estándar (cualquier otro esquema de tratamiento), la descripción de este tratamiento en las pacientes se muestra en la Tabla 4. De manera global, hallamos que más de la mitad de las pacientes, el 60.8% de ellas, tuvieron un tratamiento combinado QT/RT (concomitante), con el 91.2% de todas las pacientes recibiendo dosis estándar, de manera interesante encontramos que 16 pacientes (15.7%) no recibieron tratamiento inicial principalmente por presentar lesión renal aguda o anemia.

Tabla 4. Características del tratamiento inicial de las pacientes.

	Variable	n	%
Tratamiento inicial	Cirugía (HQMC1+LPB)	32	31.4%
	Radioterapia	4	3.9%
	Quimioterapia	4	3.9%
	QT/RT	62	60.8%
Dosis	Estándar	93	91.1%
	No estándar	7	6.9%

Recibió QT/RT	Si	86	84.3%
	No	16	15.7%
Motivo	Anemia	5	31.3%
	Lesión renal aguda	5	31.3%
	Estado funcional	2	12.5%
	Extemporánea	2	12.5%
	Complicación postquirúrgica	2	12.5%

Como parte del tratamiento en aquellas pacientes diagnosticadas inicialmente como etapas tempranas que se llevaron a evento quirúrgico primario del tipo histerectomía radical tipo Querleu Morrow C1 con linfadenectomía pélvica bilateral (HQMC1 + LPB) se administra un tratamiento adyuvante si la paciente cumple criterios de riesgo mayor para recurrencia (margen positivo, ganglios positivos o parametrios positivos) o criterios de riesgo intermedio para recurrencia (invasión linfovascular, tamaño tumoral mayor a 4 cm o invasión al estroma cervical), la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento adyuvante concomitante que incluyó quimioterapia (QT), radioterapia (RT) y braquiterapia (BT) en el 73.3% de las pacientes. La mayoría de las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante posterior a cirugía no desarrollaron complicaciones (59.4%) y de las pacientes que desarrollaron complicaciones, la más frecuente fueron las complicaciones gastrointestinales representadas en su mayoría por oclusión intestinal.

Tabla 5. Características del tratamiento adyuvante inicial de las pacientes.

TRATAMIENTO ADYUVANTE		
TIPO DE TRATAMIENTO	n	%
QT	5	5.0%
RT	6	5.9%
BT	0	0.0%
QT RT	2	2.0%
RT BT	2	2.0%
QT RT BT	74	73.3%
NA	12	11.9%
Ninguno	1	1.0%
CICLOS		
	n	%
Estándar	92	91.1%
No estándar	7	6.9%
COMPLICACIONES		
	n	%
Gastrointestinal	17	16.8%
Hematológica	12	11.9%
Renal	8	7.9%
Otra	3	3.0%
Ninguna	60	59.4%

NA=No aplica, QT=Quimioterapia, RT=Radioterapia, BT=Braquiterapia.

Respecto a las recurrencias después del primer tratamiento, el análisis de los expedientes arrojó que el 43.6% de las pacientes tuvieron recurrencia del cáncer, además, estas 44 pacientes fueron sometidas a un segundo esquema de tratamiento en base al tratamiento inicial y el periodo libre de enfermedad con el objetivo de eliminar la recurrencia, sin embargo, 3 de ellas (que representan el 6.8% de las primeras recurrentes) presentaron un segundo evento de recurrencia (Figura 6).

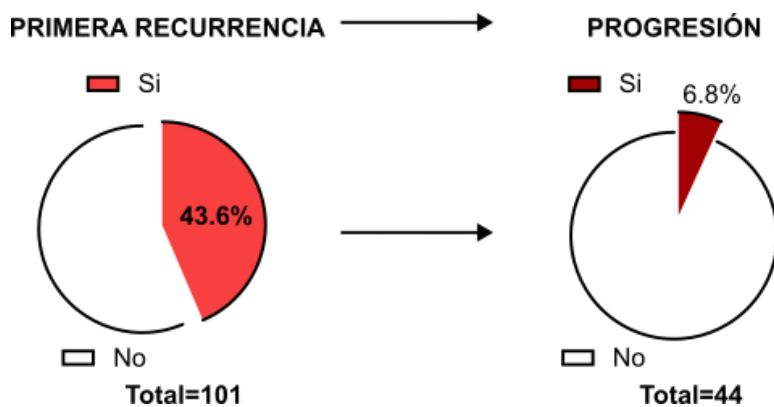


Figura 6. Porcentaje de pacientes que desarrollaron recurrencia después del primer tratamiento (izquierda) y del segundo tratamiento (derecha). El porcentaje del desarrollo de segunda recurrencia está basado en la cantidad de pacientes que desarrollaron una primera recurrencia (n=44).

Como se mencionó anteriormente la recurrencia se puede clasificar en central o periférica, nuestro objeto de estudio es la recurrencia central. Podemos observar que el sitio más frecuente de recurrencia central en nuestro estudio fue la pelvis diagnosticada en el 38.6% de las pacientes con recurrencia, seguido de la cúpula vaginal en 29.5%, así mismo, el síntoma principal fue determinado por la paciente como dolor pélvico en 16 pacientes que corresponde al 36.6%.

El tratamiento establecido en la mayoría de las pacientes (77.2%) fue a base de quimioterapia (QT) con cisplatino como monodroga con 5 ciclos establecido como tratamiento estándar, otros tratamientos considerados no estándar son a base de menos ciclos por mala tolerancia o toxicidad hematológica del tipo anemia o monodroga con gemcitabine. Las pacientes que fueron candidatas a cirugía (n=4) se realizó una exenteración pélvica (2 totales, 1 anterior y 1 posterior) presentando complicaciones quirúrgicas en el 50% a razón de fuga con desmantelamiento de conducto ileal y sangrado. Las características clínicas y patológicas, así como el tratamiento de las pacientes que presentaron recurrencia central se describen en la Tabla 6 y 7.

Tabla 6. Características clínicas de las pacientes con recurrencia central

Recurrencia central (n=44)		
Síntoma	n	%
Asintomática	6	13.60%
Dolor	16	36.36%
Sangrado	22	50.00%
Sitio de la recurrencia		
Pelvis	17	38.63%
Cúpula	13	29.54%
Ganglionar	14	31.81%
Tamaño de la recurrencia		
<2 cm	1	2.27%
2-4 cm	31	70.45%
>4 cm	12	27.70%
Tratamiento		
Cirugía	4	9.09%
Re-irradiación	4	9.09%
Quimioterapia	34	77.27%
Bevacizumab	1	2.27%
Terapia blanco	1	2.27%

Tabla 7. Características del tratamiento adyuvante posterior a documentación de recurrencia central de las pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado.

CICLOS	n	%
Estándar	19	43.1%
No estándar	25	56.8%
COMPLICACIONES	n	%
Gastrointestinal	5	11.3%
Hematológica	15	34.0%
Renal	10	22.7%
Otra	5	11.3%
Ninguna	9	20.4%

Como vimos en la Figura 6, el 56.4% de las pacientes no tuvieron recurrencia, con ello calculamos que la supervivencia global mediana fue de 31.4 ± 14.4 meses, el periodo libre de recurrencia fue de 19.9 ± 25.5 meses y la supervivencia libre de progresión de 8.7 ± 8.2 meses (Figura 7).

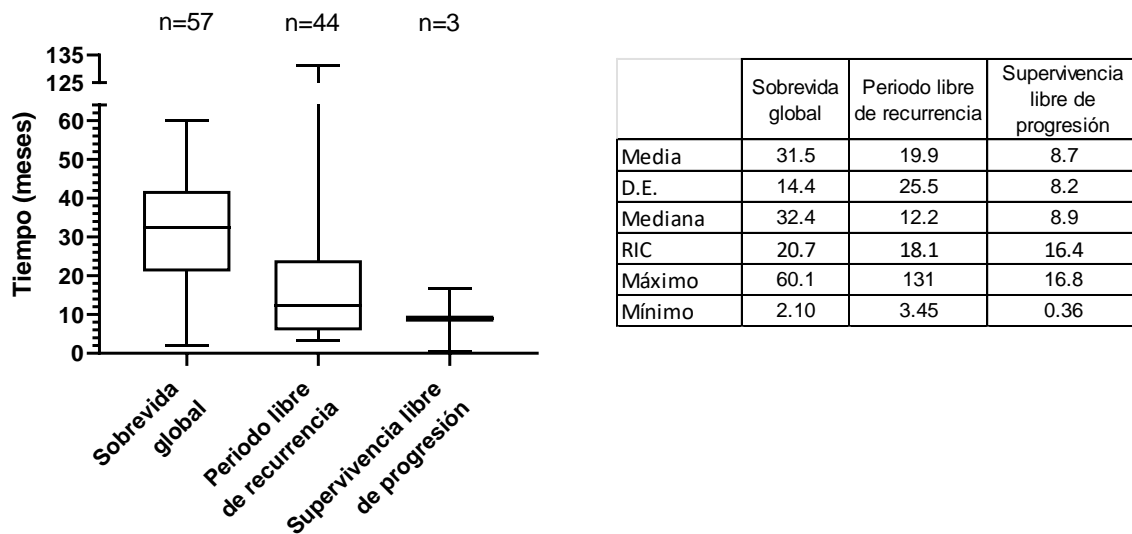


Figura 7. Sobrevida global, periodo libre de recurrencia y supervivencia libre de progresión de acuerdo con los expedientes analizados.

De acuerdo con los datos obtenidos, realizamos un análisis de probabilidad de recurrencia, a través de un gráfico de Kaplan-Meier, consideramos la “censura” de los valores de acuerdo con la última consulta registrada y el tiempo de aparición de la primera recurrencia es la variable para la función de probabilidad de recurrencia (Figura 8). Como vemos el comportamiento global del universo de pacientes, después de los 115 meses (9.58 años), la probabilidad de recurrencia es cercana al 50%, también es remarcable que contamos con solo 2 pacientes con seguimiento después de 115 meses, es por ello por lo que la probabilidad cae hasta un valor de 0.

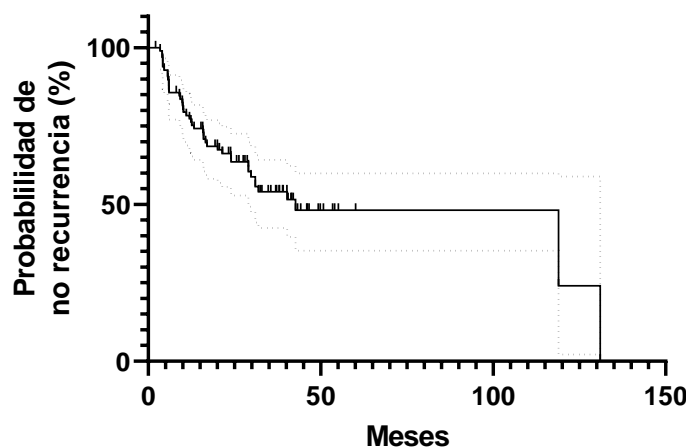


Figura 8. Gráfico de Kaplan-Meier de toda la población de estudio. Las líneas punteadas muestran los IC 95% de los valores, cada línea vertical indica el valor de tiempo desde el fin del primer tratamiento hasta la última consulta registrada de un paciente.

Realizamos un análisis log-Rank para determinar si los comportamientos de los gráficos Kaplan-Meier (KM) son diferentes de acuerdo con el tratamiento primario administrado, aunque gráficamente parece que existen diferencias entre los gráficos (Figura 9), obtuvimos un valor de $P=0.3265$ con el análisis log-Rank, por lo que la diferencia entre el comportamiento de las curvas no es estadísticamente significativa.

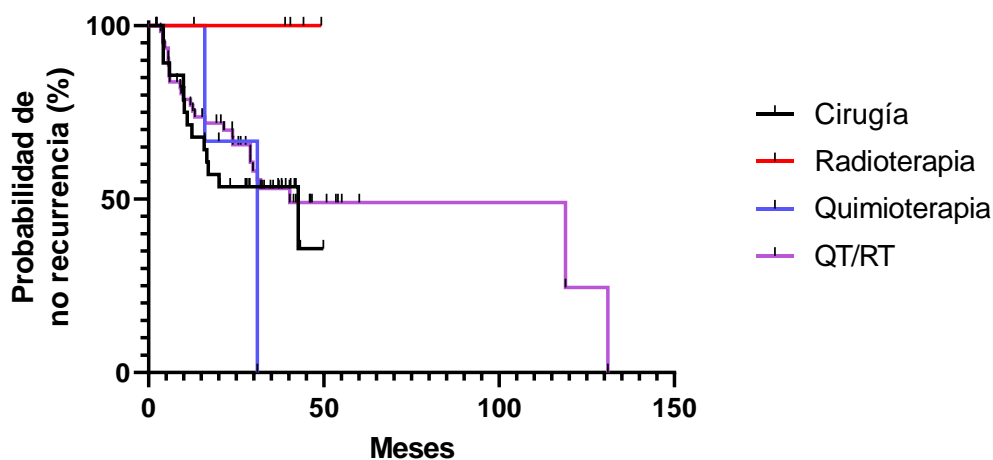


Figura 9. Gráficos de Kaplan-Meier de recurrencia de cáncer cervicouterino, agrupando las pacientes de acuerdo con el tipo de tratamiento.

Con las pacientes que presentaron recurrencia ($n=44$), que tuvieron un segundo tratamiento y seguimiento analizamos el comportamiento de los gráficos Kaplan-Meier de acuerdo con el tratamiento administrado para tratar la recurrencia. La mayor parte de ellas fueron tratadas con quimioterapia ($n=35$), 4 de ellas con radioterapia, 4 con cirugía y 1 con angiogénicos. El análisis de los gráficos arrojó un valor de $P=0.0074$ mostrando diferencias significativas entre los grupos, con ello podemos especular que el tratamiento de cirugía y angiogénico tiene una menor probabilidad de no progresión respecto al tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

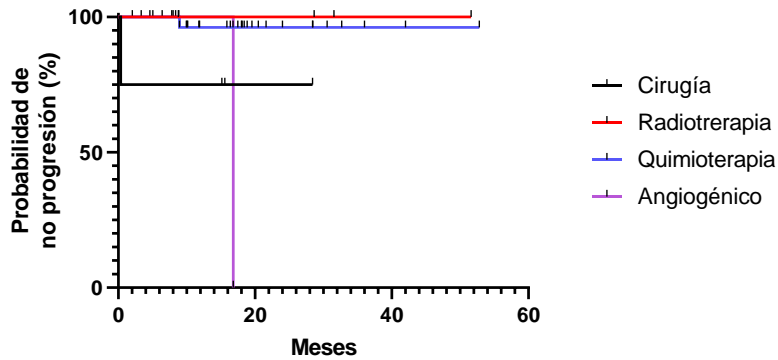


Figura 10. Gráficos de Kaplan-Meier de progresión de cáncer cervicouterino, agrupando las pacientes de acuerdo con el tratamiento administrado después de la recurrencia.

Finalmente realizamos un análisis de la distribución de las pacientes con o sin recurrencia de acuerdo con: 1. La etapa clínica 2. El tamaño del tumor (4-6 cm, >6-7 cm o >7cm) y 3. Grado histológico (Tabla 6). No encontramos diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron recurrencia en los 3 parámetros analizados. También se realizó un análisis Cox univariado, obteniendo las relaciones de riesgo (Hazard Ratio; HR) HR=1.03 (0.867 a 1.22), HR=1.54 (0.801 a 2.86) y HR= 1.13 (0.489 a 2.14) [Estimado (IC 95%)] para la etapa clínica, el grado histológico y el tamaño del tumor, respectivamente.

Tabla 8. Análisis de la distribución de pacientes con recurrencia de acuerdo con la etapa clínica, grado histológico o tamaño del tumor.

Etapa clínica	Recurrencia		P
	No	Si	
IB3	4	10	0.0972*
IIA2	1	1	
IIB	13	12	
IIIA	4	2	
IIIB	12	10	
IIIC1	19	4	
IIIC2	1	2	
IVA	3	3	
Grado histológico			
1	43	28	0.2723**
2	14	16	
Tamaño del tumor			
4-6 cm	52	40	>0.999*
>6-7cm	5	2	
>7cm	0	2	

*Prueba de Chi cuadrada **Prueba exacta de Fisher.

Discusión

El cáncer cervicouterino es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres, lamentablemente en países de bajos y medianos recursos como México, ésta enfermedad continúa diagnosticándose en etapas avanzadas hasta en el 80%.(18,19) Se considera que el cáncer cervicouterino localmente avanzado es el que presenta una etapa clínica IB3, IIA2 – IVA, lo que disminuye la posibilidad de ser tratado inicialmente con cirugía debido a la alta tasa de recurrencias y morbimortalidad asociada al tratamiento multimodal por lo que se prefiere la administración de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) concomitante ± braquiterapia (BT) definitiva.(20)

En nuestro estudio encontramos que solo 11 pacientes (10.9%) tenían algún registro en el archivo electrónico >5 años después del fin del tratamiento, lamentablemente con estos datos no podemos calcular la sobrevida a 5 años ya que desconocemos si el desenlace de la paciente fue la defunción.

En un metaanálisis Green y cols. han demostrado que el tratamiento concomitante de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en estadios avanzados es el tratamiento con la mayor tasa de supervivencia a 5 años, la cual oscila entre 30% y 80%,(21) en el estudio mencionado el quimioterapéutico más utilizado fue el cisplatino es por ello que se ha establecido como el agente de quimioterapia de elección en estas situaciones.

Por otra parte, aquellas pacientes diagnosticadas en un estadio aparentemente temprano inicial y posterior a cirugía se estableció un cáncer cervicouterino localmente avanzado que ameritaron tratamiento adyuvante por factores de riesgo intermedio o alto para recurrencia, algunos estudios como el de Dueñas-González han evaluado el uso de terapia adyuvante para mejorar los resultados oncológicos en el tratamiento de cáncer de cervicouterino y demostraron que de manera general mejora la supervivencia global y periodo libre de enfermedad.(22) Sin embargo, una revisión sistemática más reciente mostró que existe evidencia muy limitada que soporte el uso de terapia adyuvante como eficaz para mejorar específicamente la sobrevida global en etapa localmente avanzada (23)(24). En nuestro estudio encontramos que el 86% de los pacientes recibieron un manejo concomitante con QT y RT posterior a cirugía, esto significa que ya contaban con factores de alto riesgo per se para recurrencia por lo que no tuvo impacto estadístico en los análisis univariados y multivariados.

Las pacientes analizadas en nuestro estudio presentaron recurrencia del cáncer en el 43.6%, un estudio Canadiense en el cual analizaron 780 mujeres con cáncer cervical en estadio FIGO I-IV

determinó recurrencia en 180 pacientes, lo que corresponde al 23.1% de las pacientes, considerando que más del 50% de nuestras se encontraban en estadio III es muy probable que los porcentajes de pacientes con recurrencia sean semejantes, de hecho las proporciones de la histología de los tumores es muy semejante en ambos estudios.

En relación a la tasa de complicaciones, una revisión sistemática y metaanálisis, describió que hasta el 46% de pacientes que recibieron quimioradioterapia desarrollaron algún grado de toxicidad con efectos secundarios severos (grado 3) a la terapia, el artículo citado reporta toxicidad hematológica de manera más frecuente, seguidos de efectos gastrointestinales, en pacientes tratadas con quimio radiación definitiva, en pacientes tratados únicamente con radioterapia la toxicidad más frecuente resultó en el tracto gastrointestinal. (25) En nuestro trabajo encontramos que cerca del 60% de las pacientes tuvieron un reporte de complicación secundaria al tratamiento, siendo la complicación gastrointestinal del tipo oclusión intestinal la más frecuente, por lo tanto, estos datos tienen proporciones muy semejantes a lo reportado en el trabajo de Kirwan y cols. (25) y en estudios más recientes como en el publicado por Alfrink y cols. (26)

Por último, en nuestro estudio la sobrevida global fue calculada en 31.5 meses promedio, el periodo libre de recurrencia en 19.9 meses promedio y la supervivencia libre de progresión en 8.7 meses. Un estudio retrospectivo reciente el cual evaluó pacientes entre el 2000 y 2018, que incluyó a 200 pacientes y calculó la sobrevida global en 104.4 meses y el periodo libre de progresión en 96.8 meses, la disparidad entre estos valores y los encontrados en nuestro trabajo pueden ser explicadas debido a dos cosas, la primera es el tiempo de seguimiento de las pacientes y la segunda es que el 39% de las pacientes presentaron un grado I en la escala de FIGO. (27)

El análisis de la etapa clínica, el grado histológico y el tamaño del tumor, inesperadamente no mostró diferencias significativas en la aparición de recurrencia. Se ha estudiado los factores relacionados con la recurrencia y se ha encontrado que el tumor del diámetro es un factor relacionado a la aparición de recurrencia, sin embargo, este factor se ha determinado para diámetros menores a 4cm y el riesgo aumenta en diámetros mayores a 4cm y en nuestro universo de estudio, las pacientes presentaron únicamente tumores mayores a 4cm. (28).

El análisis log-Rank de los gráficos KM mostró que no encontramos diferencias entre las curvas para evaluar los desenlaces oncológicos del cáncer, lo cual indica que, de acuerdo con nuestros datos, la probabilidad de recurrencia no cambia entre los tratamientos iniciales en relación con factores clínico patológicos en pacientes con enfermedad localmente avanzada, sin embargo, se observa una

mayor probabilidad de recurrencia en aquellas pacientes que sólo reciben tratamiento unimodal con radioterapia, este hecho es interesante ya que la mayoría de los trabajos evalúan el riesgo de recurrencia con terapia concomitante y no el impacto de omitir tratamientos radicales por causa secundaria (principalmente anemia severa y elevación de creatinina) que impide la administración de tratamiento estándar. Con todo ello, podemos sugerir el análisis de parámetros bioquímicos y realizar un análisis posterior en el cual se indague oportunidades de tratamiento para disminuir factores de riesgo que impiden administrar terapia estándar, como por ejemplo mejorar niveles de hemoglobina o detección oportuna de lesión renal al momento del diagnóstico inicial.

En contraste con la probabilidad de recurrencia, los gráficos de probabilidad de progresión mostraron diferencias significativas en las curvas respecto al tratamiento previo, por lo cual podemos decir que el tratamiento con quimioterapia al momento de la recurrencia es significativamente mejor que el antiangiogénico, la re-irradiación y la cirugía, sin embargo, el escenario para contrastar estos datos es semejante a las curvas de recurrencia previamente mencionados.

Conclusiones

El análisis de 101 expedientes de pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas en el Hospital de Oncología de CMN SXXI mostró una edad promedio de las pacientes de 46.3 años. El grado de estudios más frecuente fue secundaria en el 42% de nuestra población y el 41% presentaba alguna comorbilidad, principalmente hipertensión arterial.

La distribución del tumor de acuerdo con la escala de FIGO arrojó que la mayoría de las pacientes se encontraban en un estadio IIIC1 (23.5%), seguido de IIB (24.5%) y IIIB (21.6%) y la mayoría de las pacientes con un ECOG 0 (62.7%) seguido de ECOG 1 (36.3%). El tipo histológico más frecuente fue el epidermoide con el 84.3% de los casos y el adenocarcinoma en el 12.7%; el grado histológico tipo 2 resultó el más frecuente en el 69.6%, no encontramos tumores con grado histológico 0 y el tamaño del tumor en su mayoría osciló entre 4 y 6cm.

El tratamiento inicial más frecuente fue la quimioradioterapia a dosis estándar y el 87% de las pacientes que se realizó HQMC1 + LPB recibió tratamiento adyuvante con ciclos estándar, el 40.6% de los pacientes desarrolló alguna complicación al tratamiento siendo las complicaciones gastrointestinales (oclusión intestinal) las más frecuentes.

De todas las 101 pacientes, el 43.6% presentó recurrencia y los promedios de sobrevida global, periodo libre de recurrencia y supervivencia libre de progresión fueron de 31.5, 19.9 y 8.7 meses, respectivamente. Los gráficos de Kaplan-Meier para la recurrencia, no arrojaron diferencias significativas en el comportamiento de las curvas de los tratamientos con cirugía, radioterapia, quimioterapia o quimioterapia radioterapia concomitante, sin embargo, el análisis KM de la progresión si arrojó diferencias significativas entre tratamientos a favor de la quimioterapia.

El análisis de la distribución de recurrencia de acuerdo con la escala FIGO del tumor, el grado histológico o el tamaño del tumor, no arrojó diferencias significativas, de igual modo, el análisis Cox univariado no mostró relaciones de riesgo para recurrencia con estas variables, sin embargo, la terapia unimodal en específico con radioterapia en aquellas pacientes que no se administró quimioterapia por anemia o lesión renal aguda tienen mayor probabilidad de presentar recurrencia.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. mayo de 2021;71(3):209–49.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Intl J Gynecology & Obste*. octubre de 2021;155(S1):28–44.
3. Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. febrero de 2018 [citado el 7 de febrero de 2024];19(2). Disponible en: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.319>
4. Wipperman J, Neil T, Williams T. Cervical Cancer: Evaluation and Management. *afp*. el 1 de abril de 2018;97(7):449–54.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. [citado el 7 de febrero de 2024]. NCCN Guidelines. Cervical Cancer. Disponible en: <https://www.nccn.org/login>
6. Sawaya GF, Smith-McCune K, Kuppermann M. Cervical Cancer Screening: More Choices in 2019. *JAMA*. el 28 de mayo de 2019;321(20):2018–9.
7. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. enero de 2019;393(10167):169–82.
8. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *JGO*. octubre de 2016;2(5):311–40.
9. Leitao MM, Chi DS. Recurrent cervical cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. abril de 2002;3(2):105–11.

10. Shen Z, Qu A, Jiang P, Jiang Y, Sun H, Wang J. Re-Irradiation for Recurrent Cervical Cancer: A State-of-the-Art Review. *Current Oncology*. el 25 de julio de 2022;29(8):5262–77.
11. Cibula D, Dostálek L, Jarkovsky J, Mom CH, Lopez A, Falconer H, et al. Post-recurrence survival in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. febrero de 2022;164(2):362–9.
12. Adiga D, Eswaran S, Pandey D, Sharan K, Kabekkodu SP. Molecular landscape of recurrent cervical cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. enero de 2021;157:103178.
13. Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer – State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecologic Oncology*. marzo de 2018;148(3):609–21.
14. Li L, Ma SQ, Tan XJ, Zhong S, Wu M. Pelvic Exenteration for Recurrent and Persistent Cervical Cancer. *Chinese Medical Journal*. el 5 de julio de 2018;131(13):1541–8.
15. Ter Glane L, Hegele A, Wagner U, Boekhoff J. Pelvic exenteration for recurrent or advanced gynecologic malignancies – Analysis of outcome and complications. *Gynecologic Oncology Reports*. mayo de 2021;36:100757.
16. Zhang X, Chen Z, Chen J, Wang J, Wang Y, Zhu J. Surgery followed by concurrent radiochemotherapy as treatment for patients with locally recurrent cervical cancer. *Transl Cancer Res TCR*. octubre de 2021;10(10):4365–74.
17. Liu MC, Tewari KS. Current and emerging immunotherapies for recurrent cervical cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. febrero de 2022;20(2):108–15.
18. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet Global Health*. el 1 de febrero de 2023;11(2):e197–206.
19. Momenimovahed Z, Mazidimoradi A, Maroofi P, Allahqoli L, Salehiniya H, Alkatout I. Global, regional and national burden, incidence, and mortality of cervical cancer. *Cancer Rep (Hoboken)*. el 21 de diciembre de 2022;6(3):e1756.

20. Musunuru HB, Pifer PM, Mohindra P, Albuquerque K, Beriwal S. Advances in management of locally advanced cervical cancer. *Indian J Med Res.* agosto de 2021;154(2):248–61.
21. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* el 8 de septiembre de 2001;358(9284):781–6.
22. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* el 1 de mayo de 2011;29(13):1678–85.
23. Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusrivithaya S, Supawattanabodee B. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* el 3 de diciembre de 2014;2014(12):CD010401.
24. Liu H, Ma X, Sun C, Wu M, Xu Z, Zhou S, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:997030.
25. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol.* septiembre de 2003;68(3):217–26.
26. Alfrink J, Aigner T, Zoche H, Distel L, Grabenbauer GG. Radiochemotherapy and interstitial brachytherapy for cervical cancer: clinical results and patient-reported outcome measures. *Strahlenther Onkol* [Internet]. el 31 de enero de 2024 [citado el 15 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00066-023-02196-1>
27. Sait KH, Anfinan N, Sait H, Shamrani H, Sait M. Overall and progression-free survival in endometrial carcinoma: A single-center retrospective study of patients treated between 2000–2018. *Ann Saudi Med.* septiembre de 2023;43(5):315–28.

28. Ma GF, Lin GL, Wang ST, Huang YY, Xiao CL, Sun J, et al. Prediction of recurrence-related factors for patients with early-stage cervical cancer following radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. *BMC Womens Health*. el 31 de enero de 2024;24(1):81.
29. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. el 15 de noviembre de 1995;76(10 Suppl):1948–55.

Anexos

Anexo 1. Estadificación FIGO 2018.

IIA2	Lesión \geq 4 cm de diámetro máximo
IIB	Compromiso parametrial pero no hasta la pared de la pelvis
III	Extensión a la pared pelviana y/o que compromete el tercio inferior de la vagina y/o provoca hidronefrosis o un riñón no funcionante
IIIA	Extensión al tercio inferior de la vagina pero no a la pared pelviana
IIIB	Extensión a la pared pelviana y/o hidronefrosis, o un riñón no funcionante (salvo que se sepa que se debe a otra causa)
IIIC†	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y de la extensión del tumor (con el agregado de las letras r y p)†

[/www.msmanuals.com/es-mx/profesional/ginecologia-y-obstetricia/tumores-ginecológicos/cancer-de-cuello-uterino?query=cervical+cancer](http://www.msmanuals.com/es-mx/profesional/ginecologia-y-obstetricia/tumores-ginecológicos/cancer-de-cuello-uterino?query=cervical+cancer) 1

23, 11:48 Cáncer de cuello uterino - Ginecología y obstetricia - Manual MSD versión para profesionales

Estadio	Descripción
IIIC1	Solo metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos
IIIC2	Metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos
IIA2	Lesión \geq 4 cm de diámetro máximo
IIB	Compromiso parametrial pero no hasta la pared de la pelvis
III	Extensión a la pared pelviana y/o que compromete el tercio inferior de la vagina y/o provoca hidronefrosis o un riñón no funcionante
IIIA	Extensión al tercio inferior de la vagina pero no a la pared pelviana
IIIB	Extensión a la pared pelviana y/o hidronefrosis, o un riñón no funcionante (salvo que se sepa que se debe a otra causa)
IIIC†	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y de la extensión del tumor (con el agregado de las letras r y p)†
IIIC1	Solo metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos
IIIC2	Metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos
IV	Extensión más allá de la pelvis verdadera o compromiso clínico de la mucosa vesical o rectal comprobado con biopsia
IVA	Diseminación a los órganos pelvianos adyacentes
IVB	Propagación a órganos distantes

Anexo 2. Escala ECOG

Estado de actividad de la Escala ECOG	
0	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
2	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerto.

Anexo 3. Hoja de recolección de datos

Protocolo: “Características clínico-patológicas y desenlaces oncológicos en pacientes con recurrencia local de cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas en el Hospital de Oncología CMN SXXI”

Folio _____

Edad _____

<p>1. Características clínicas y patológicas:</p> <p>Fecha de diagnóstico inicial: _____</p> <p>Tipo histológico: Epidermoide _____ Adenocarcinoma _____ Otro _____</p> <p>Grado histológico G1 _____ G2 _____ G3 _____</p> <p>Estadio clínico inicial IB3 _____ IIA2 _____ IIB _____ IIIA _____ IIIB _____ IIIC1 _____ IIIC2 _____ IVA _____</p> <p>Estado funcional ECOG 0 _____ ECOG 1 _____ ECOG 2 _____</p>	<p>Tamaño del tumor inicial (cm) _____</p> <p>Manejo inicial Cirugía _____ Quimioradioterapia concomitante _____</p> <p>Presentó complicaciones: Sí _____ No _____</p> <p>Cuál (es): _____</p> <p>Fecha de fin de tratamiento inicial _____</p> <p>2. Desenlaces oncológicos:</p> <p>Recurrencia local Sí _____ No _____</p> <p>Fecha de toma de biopsia _____</p> <p>Tamaño del tumor en la recurrencia (cm) _____</p>	<p>Manejo en la recurrencia Quirúrgico _____ Radioterapia _____ Quimioterapia _____</p> <p>Presentó complicaciones: Sí _____ No _____</p> <p>Cuál (es): _____</p> <p>Supervivencia global (SG) posterior a tratamiento de recurrencia Fecha de última consulta _____ Fecha de defunción _____ Meses _____</p> <p>Supervivencia libre de progresión (SLP): Fecha de consulta: _____ Meses: _____</p>
--	--	---