



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**DIFERENCIA EN PRONÓSTICO ENTRE HISTOLOGÍAS
EN CÁNCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS
TEMPRANAS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. DAVID CANTÚ DE LEÓN

DIRECTOR DE TESIS

MÉXICO, D.F.

2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

I.	Datos de participante	3
II.	Síntesis de proyecto	4
III.	Marco teórico	5
IV.	Planteamiento del problema	10
V.	Objetivos del proyecto	11
VI.	Hipótesis del proyecto	12
VII.	Material y métodos	13
VIII.	Consideraciones éticas	18
IX.	Resultados	19
X.	Discusión	25
XI.	Anexos	28
XII.	Bibliografía	29

I. DATOS DE PARTICIPANTES

Investigador principal

Nombre	Dr. Efraín Cruz Rodríguez
RFC:	CURE820424
Nacionalidad:	Mexicana
Cargo:	Médico residente
Teléfono particular	44 41 17 61 85
Teléfono de oficina	NA
Dirección de correo electrónico	ecruzrd@hotmail.com
Nivel máximo de estudios:	Postgrado
Disciplina	Quirúrgica
Especialidad	Ginecología Oncológica
Categoría y nivel:	Médico residente
Adscripción	Ginecología oncológica

Asesor

Nombre:	David F. Cantú de León
RFC:	CALD680302T84
Cargo:	Subdirector de Investigación Clínica
Nivel máximo de estudios:	Doctorado
Disciplina:	Medicina
Especialidad:	Ginecología Oncológica
Categoría y nivel:	Investigador en Ciencias Médicas "D"
Adscripción:	Dirección de Investigación

II. SÍNTESIS DEL PROYECTO

Diferencia en pronóstico entre histologías en cáncer cervicouterino en etapas tempranas

Introducción.

En el mundo el cáncer cervicouterino (CaCU) es el cuarto cáncer más común en mujeres, con una incidencia en el 2012 de 527,624 casos y una mortalidad de 265,672. El 85% ocurre en países en vías de desarrollo. En México, el CaCU ocupa el segundo lugar en incidencia después del cáncer de mama, con una incidencia y mortalidad de 13,960 y 4,769 casos respectivamente.¹

La histopatología más común es el carcinoma de células escamosas (CCE) en un 70%, seguido del adenocarcinoma con un 15 a 20%.^{2,3}

El pronóstico según el tipo histológico en CaCU es controversial. Mientras algunos estudios han mostrado supervivencias similares entre histologías, otros sugieren que el adenocarcinoma presenta menor supervivencia.^{4,5,6}

La incidencia del adenocarcinoma se ha incrementado en los últimos 40 años, siendo en la década de los setenta del 5 al 10%, y actualmente del 20% de los CaCU.³ Los posibles factores asociados a este incremento son la prevalencia del virus de papiloma humano (VPH) 18, exposición a estrógenos y la mejora en métodos de tamizaje para tratar lesiones pre invasoras en CCE.^{2,7,8}

Actualmente, las pacientes con CaCU con histologías adenocarcinoma y adenoescamosa reciben el mismo tratamiento que aquellas con CCE.⁹ Sólo existen estudios retrospectivos que analizan el pronóstico por histología en pacientes tratadas quirúrgicamente o con radioterapia.^{5,6,10,11,12,13} Katanyoo y cols. reportaron que pacientes con CaCU localmente avanzado tratadas con radioterapia, el adenocarcinoma mostró una respuesta menor, y se asoció con mayor recurrencia comparado con CCE.¹⁰ Otros autores como Lee YY. Y cols. muestran que pacientes con adenocarcinoma cervicouterino que eran tratadas quirúrgicamente, en etapas clínicas tempranas tienen un pronóstico más pobre.¹¹ Lee y cols. no muestran diferencia en la supervivencia entre distintos tipos histológicos.¹⁴

El objetivo de nuestro estudio es comparar el pronóstico de los diferentes tipos histológicos en CaCU en etapas tempranas tratadas quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

III. MARCO TEÓRICO

Antecedentes del cáncer de cérvix.

En el mundo el cáncer cervicouterino (CaCU) es el cuarto cáncer más común en mujeres, con una incidencia en el 2012 de 527,624 casos y una mortalidad de 265,672. El 85% ocurre en países en vías de desarrollo. Ocupa el cuarto lugar en mortalidad después del cáncer de mama, el cáncer colorectal y el cáncer de pulmón. El CaCU ocupa el 12% en incidencia entre todas las neoplasias malignas, y el 7.5% de mortalidad por cáncer específica. El 85% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo. En México, el CaCU ocupa el segundo lugar en incidencia después del cáncer de mama, con una incidencia y mortalidad de 13,960 y 4,769 casos respectivamente.¹

El virus del papiloma humano (VPH), es el agente etiológico más conocido en el desarrollo del CaCU. La persistencia del VPH de alto riesgo es el principal agente causal de esta neoplasia.¹⁵ Otros cofactores etiológicos involucrados en la adquisición del VPH y la malignización son el inicio temprano de la vida sexual, el tener compañeros sexuales de riesgo, múltiples parejas sexuales, la multiparidad, el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales, y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).¹⁶ Estos factores incrementan el riesgo de progresión a una lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG). Sin embargo, hay estudios que muestran datos contradictorios si realmente estos factores de riesgo incrementan la persistencia del virus.¹⁷ El factor que si se conoce muy bien es la inmunodeficiencia, sobre todo en mujeres infectadas por VIH, ya que este llega a incrementar el riesgo de persistencia por VPH en todas las edades.¹⁸

El subtipo de VPH 18 parece mostrar una asociación mayor con el adenocarcinoma cervicouterino, en algunas series registran cerca del 50 – 58% de éstos y solo el 15 al 185 en carcinoma de células escamosas. Fumar está fuertemente asociado con carcinoma de células escamosas, pero aparentemente se encuentra menos asociado a adenocarcinoma. El adenocarcinoma ha sido fuertemente asociado con otros factores de riesgo más comúnmente vistos en cáncer endometrial, como nuliparidad y obesidad.¹⁶

Después de la infección por VPH, la lesión evoluciona a una lesión intraepitelial cervical (lesión pre invasora), la cual progresa hasta convertirse en cáncer in situ y posteriormente invasor cuando las células malignas atraviesan la membrana basal en un plazo de tiempo que va de 1 a 20 años.¹⁹ El tumor se mantiene confinado a la pelvis durante mucho tiempo, con un patrón de diseminación ordenado. Por extensión directa se disemina fuera del cuello uterino a través de los ligamentos de fijación como los parametrios o los ligamentos uterosacros y proliferan asimismo hacia el conducto endocervical y endometrio o de forma distal hacia la vagina. En etapas más avanzadas infiltra la vejiga y el recto. La diseminación ganglionar es un evento también ordenado en la mayoría de las veces, primero a los ganglios para cervicales, parametriales, parauretrales, obturatrices hipogástricos, iliacos externos e iliacos comunes. Cuando estos estén afectados la diseminación es hacia los ganglios inguinales, presacros y paraaórticos; y finalmente a ganglios mediastinales y supraclaviculares.²⁰ La diseminación hematogena es propia de las etapas avanzadas.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 2009, estableció que la estadificación de cáncer cervicouterino debe ser clínica. Recordando que el cáncer cervicouterino es una neoplasia que se encuentra principalmente en países en vías desarrollo y por los pocos recursos.²¹ La estadificación se basa en la revisión de la biopsia cervical o cono biopsia, así como la revisión clínica de las pacientes afectadas (Cuadro 1).

Cuadro 1. Estadificación cervical FIGO 2009	
EC I	Confinado al cérvix
Ia	Identificada microscópicamente. Limitada a invasión menor a 5mm de profundidad y 7 de extensión.
Ia1	Invasión no mayor a 3mm y extensión no mayor a 7 mm.
Ia2	Invasión mayor a 3mm pero no mayor a 5mm y extensión no mayor a 7 mm
Ib	Lesión clínica confinada al cérvix
Ib1	Lesión no mayor a 4cm
Ib2	Lesión mayor a 4cm
EC II	Afección a tercio superior de vagina o parametrios sin llegar a pared pélvica
IIa 1	Afección del tercio superior de vagina. < 4 cm,
IIa 2	Afección del tercio superior de vagina. > 4 cm.
IIb	Afección parametrios sin llegar a pared pélvica
EC III	Involucro del tercio inferior de vagina, parametrios hasta pared pélvica , hidronefrosis o Insuficiencia renal
IIIa	Involucro del tercio inferior de vagina
IIIb	Parametrios hasta pared pélvica , hidronefrosis o Insuficiencia renal
EC IV	Extensión fuera del tracto reproductor
IVa	Involucro de mucosa rectal o vaginal
IVb	Metástasis a distancia

Virus de Papiloma Humano y cáncer de cérvix.

Uno de los descubrimientos científicos más importantes en los pasados 30 años fue la relación de causalidad entre el VPH y el desarrollo de CaCU, el cual fue llevado a cabo por el grupo de investigadores de Harald zur Hausen. Una década después se encontró que el HPV tipo 16 y posteriormente el tipo 18 eran los responsables de cerca del 70% de los casos de CaCU a nivel mundial. Por su descubrimiento en la causalidad del VPH y el CaCU, el Dr. zur Hausen recibió el Premio Nobel en medicina en el 2008.²²

El VPH pertenece a la familia de los Papillomaviridae, el cual tiene diversos huéspedes tanto animales como en humanos, éstos se caracterizan por tener alta afinidad a las mucosas y epitelios, causando una proliferación epitelial en el sitio de infección. Existen más de 100 tipos de virus de papiloma humano identificados, y al menos 40 infectan los genitales. Estos los podemos dividir en virus de bajo o alto riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas. primeros de relacionan con verrugas genitales y lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) mientras que los segundos con lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) y el CaCU así como en cánceres orofaríngeos.^{22 23}

El genoma del virus consiste en 8000 pares de bases de ADN de forma circular de doble cadena: Existen 8 marcos de lectura abiertas (MLA) y una región reguladora. Los genes son designados como E o L de acuerdo a su expresión temprana o tardía en el epitelio; tempranos (E1-E7) y tardíos (L1-L2). El VPH tiene una cubierta proteica que protege el ADN viral, compuesta por 72 capsómeros hechos de proteínas codificadas de los MLAs L1 y L2 que sirven de protección e interacción con las proteínas del hospedero. Los MLAs tempranos codifican proteínas para la replicación, regulación y proliferación celular. En las LIEAG y en el carcinoma, las proteínas codificadas de las MLA E1 y E2 son desbaratadas al momento de ser integrado el ADN viral en el genoma de las células epiteliales, resultados una no regulación en la sobreexpresión de las proteínas E6 y E7. La sobreexpresión de E6 promueve la degradación de la proteína reguladora p53 por medio de la vía mediada por ubiquitina, resultando en una progresión del ciclo celular, previniendo la apoptosis y dejando replicar células transformadas. Así mismo, la oncoproteína E7 se une y promueve la degradación del gen de retinoblastoma (RB) resultando una disrupción en la vía regulatoria del ciclo celular la ciclina Rb D/p16^{INK4a}. Estos dos sucesos promueven la inmortalización y el potencial oncológico de la célula.²⁴

Factores pronóstico y tratamiento en cáncer de cérvix.

Con la finalidad de brindar tratamiento se divide el cáncer cervicouterino en etapas tempranas, (IA - IB1 y IIA1), etapas localmente avanzadas (IB2 -IVA sin incluir IIA1), y la etapa metastásica o IVB. En etapas tempranas el tratamiento es principalmente quirúrgico. Estas etapas a su vez las dividimos en etapas micro invasoras (IA1 y IA2) y no micro invasoras (IB1 y IIA1). En etapas micro invasoras, el tratamiento consiste en la histerectomía extrafacial, y se realiza linfadenectomía pélvica bilateral (LPB) dependiendo del estatus de la permeación linfovascular (PLV).²⁵ En estas etapas se ha visto que la afección parametrial es menor al 1%, así como el

porcentaje de presencia de permeación vascular y de afección ganglionar es de 8.3% y 3% respectivamente, con una tasa de recurrencia de 1.6% a 5 años.²⁶ En CaCU con etapas IB1 y IIA1, el tratamiento quirúrgico consiste en realización de histerectomía radical con LPB. En un estudio aleatorizado realizado por Fabio Landoni et al. se demostró que la supervivencia global (SG) y el periodo libre de enfermedad eran similares en pacientes tratadas con histerectomía radical modificada vs radioterapia definitiva.²⁷ Brewster y cols. estudiaron 1039 pacientes con cáncer cervicouterino en etapas IB1-IIa, las pacientes que fueron sometidas a cirugía tuvieron una SG a 5 años de 84% contra las que fueron sometidas a radioterapia con una SG a 5 años de 69% ($p=0.001$).²⁸ Otro estudio que tomó los resultados de 4,885 pacientes del Registro Epidemiológico de Estados Unidos y que tenían cáncer cervicouterino en etapas IB1-IIA, encontró que a las que se les realizó histerectomía radical tenían una disminución en la mortalidad de un 59%, comparándolas con las que se les dio radioterapia definitiva ($p=0.0001$).²⁹

Debemos recordar los factores de riesgo patológicos de recurrencia para la administración de tratamiento adyuvante. Se considera pacientes con factores de riesgo intermedio aquellas que tengan como hallazgos patológicos la presencia de tumores mayores de 4 cm, con PLV y que invadan más de 1/3 del estroma; a estas pacientes se les debe administrar radioterapia y braquiterapia adyuvante.²¹ Las pacientes de alto riesgo de recurrencia, son aquellas que tienen como hallazgos patológicos ganglios linfáticos con metástasis, márgenes positivos y afección parametrial; y por lo tanto se beneficiarán de la radioterapia y quimioterapia concomitante, como tratamiento adyuvante.²¹ En el estudio GOG-92 se analizaron los factores de riesgo intermedio y de qué forma la radioterapia adyuvante otorgaba un beneficio. Se analizaron 277 pacientes llevadas a histerectomía radical con PLV, invasión profunda al estroma y tumores voluminosos y se compararon 137 pacientes a las cuales no se les administró radioterapia contra 140 pacientes que si se les dio radioterapia, encontrando una reducción del 44% de recurrencia, con un periodo libre de enfermedad (PLE) del 88% en pacientes radiadas contra un 79% en las que no fueron radiadas ($p=0.008$).³⁰ En pacientes con riesgo alto de recurrencia, Peters et al. evaluó la necesidad de radioterapia concomitante con quimioterapia en 268 pacientes en etapas IA2, IB y IIA que fueron sometidas a histerectomía radical con LPB y que tuvieran ganglios linfáticos positivos, parametrios afectados y márgenes positivos, encontrando que las pacientes se les dio la radioterapia concomitante con quimioterapia tenían una mayor SG (HR 1.96; $p=0.007$) y un mayor PLE (HR 2.01; $p=0.003$) en comparación con las pacientes que solo recibieron radioterapia adyuvante.³¹

La AJCC menciona a la afección ganglionar, como el factor de riesgo más importante en CaCU; en estadios clínicos IB la probabilidad de afección ganglionar pélvica es de 20% aproximadamente.³² Delgado y cols. encontraron que las pacientes en etapas tempranas y operadas de histerectomía radical con LPB y que tenían afección ganglionar tenían una mayor tasa de recurrencias en comparación con las que no (74.4% contra 85.6%, $p=0.04$).³³ Otro estudio, encontró que la afección ganglionar es un factor pronóstico para la recurrencia en pacientes con CaCU en etapas tempranas (Hazard Ratio (HR) 3.1; intervalo de confianza (IC) 95% 1.55-6.24; $p=0.001$).³⁴ Shinichi Togami y cols. encontraron que en pacientes con etapas IA2 a IIB con afección ganglionar tenían menor SG (61% contra 94%, $p=0.0001$) y menor PLE (46 % contra 92%, $p=0.0001$)

en comparación con las que no tenían afección ganglionar. Así mismo, en el análisis multivariable, encontró una relación entre la afección ganglionar y la afección parametrial (Odds ratio(OR), 3.37; IC 95% 1.31-9.0; p=0.01) y un tamaño tumoral mayor de 2 cm (OR, 4.93; IC 95% 1.31-9.0; p=0.005).³⁵ Ditto y cols. encontraron que la presencia de ganglios pélvicos o para-aórticos positivos eran factores pronósticos para la SG (HR 3.01, IC 95% 1.78-5.08, p=<0.001) y el PLE (HR 2.83, IC 95% 1.70-4.70, p=<0.001). Incluso, se ha visto una relación entre la cantidad de ganglios pélvicos afectados y una disminución en la SG, disminuyendo hasta un 62% si hay un ganglio afectado, 36% si hay dos ganglios afectados y un 20% si hay tres.³⁶ En pacientes con etapas IB2 a IVA, la recomendación de tratamiento es la administración de radioterapia concomitante con quimioterapia y braquiterapia.³⁷

Existe controversia del tipo histológico como un factor pronóstico independiente para la supervivencia. Aunque como comentamos previamente, algunos estudios no muestran diferencias en la supervivencia entre adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. La mayoría de éstos ha mostrado que el adenocarcinoma tiene un peor pronóstico con 10 -20% en diferencias en tasas de supervivencia global.³⁸ Pero los factores pronósticos para supervivencia, más importantes bien demostrados son el estadio clínico y el estado ganglionar.

Se han reportado diferentes patrones de diseminación entre adenocarcinoma y cáncer de células escamosas. Algunos estudios muestran que los sitios de recurrencia para el cáncer de células escamosas son los ganglios linfáticos, mientras que el adenocarcinoma parece diseminarse por vía hematógena. Existe también una alta tasa de metástasis a ovario en el adenocarcinoma comparado con carcinoma de células escamosas.³⁹ La frecuencia de enfermedad a distancia es mayor en adenocarcinoma, con una tendencia mayor para carcinomatosis intraabdominal y metástasis hematógenas. El tamaño del tumor parece ser un factor pronóstico importante, siendo un crecimiento endofítico el mostrado por el adenocarcinoma. Tumores mayores de 4 cm han mostrado peor pronóstico en comparados con carcinoma de células escamosas.³⁸

Una posible explicación para el peor pronóstico de mujeres con adenocarcinoma es la baja sensibilidad a que muestran a la radioterapia. Eifel y cols. Reportaron peor pronóstico en pacientes con adenocarcinomas en etapas clínicas IB, comparándolas contra la misma etapa en carcinoma de células escamosas, cuando fueron tratadas con radioterapia; así también una tasa mayor de recurrencia después de la radioterapia.³⁸

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO)

El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más frecuente de cáncer cervicouterino después del carcinoma de células escamosas. Actualmente no existe diferencia en la estrategia de tratamiento para las pacientes con ambos tipos histológicos de cáncer cervicouterino con etapas clínicas tempranas.

Existen numerosos estudios que sugieren peor pronóstico para pacientes con cáncer cervicouterino con histología adenocarcinoma comparados con el carcinoma de células escamosas.

Nuestro estudio compara el pronóstico de los diferentes tipos histológicos en CaCU en etapas tempranas tratadas quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

V. OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo general

Comparar el pronóstico de los diferentes tipos histológicos (adenocarcinoma, células escamosas y adenoescamoso) en CaCU en etapas tempranas tratadas quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

Objetivos particulares

1. Conocer las características clínico-patológicas de las pacientes con CaCU y los diferentes tipos histológicos, en etapas tempranas tratadas quirúrgicamente.
2. Comparar la SG en pacientes con diferentes histologías de carcinoma cervicouterino en etapas clínicas tempranas tratadas quirúrgicamente.
3. Comparar el PLE en pacientes con diferentes histologías de carcinoma cervicouterino en etapas clínicas tempranas tratadas quirúrgicamente.
4. Identificar los factores pronóstico en las diferentes histologías en pacientes con cáncer cervicouterino que influyen en la SG y el PLE.

VI. HIPÓTESIS DEL PROYECTO

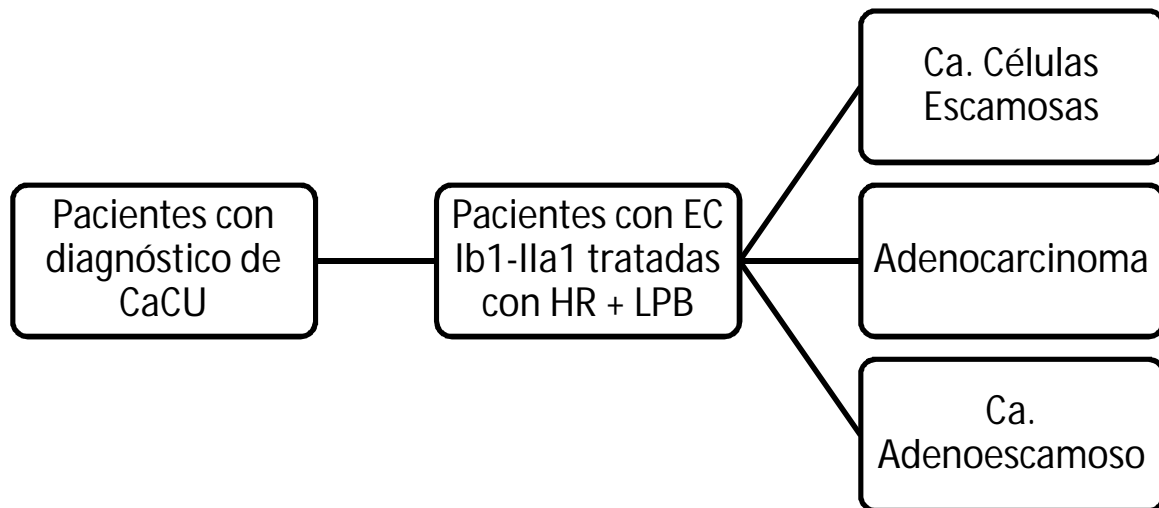
El cáncer cervicouterino de tipo histológico adenocarcinoma, tiene peor pronóstico en la supervivencia libre de recurrencia y en la supervivencia global, comparado con la histología de células escamosas y adenoescamoso en pacientes con etapas clínicas tempranas que reciben tratamiento quirúrgico.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de investigación

Casos y control

Universo a estudiar y tamaño de muestra



Muestra

Tamaño de la muestra

Se tomó de manera arbitraria, a pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino del periodo de Enero de 2005 a Diciembre de 2013. Un total de 219 pacientes de las cuales se excluyeron 17 pacientes por contar con criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de CaCU con histología confirmada de CCE, adenocarcinoma, adenoescamoso.
- Pacientes en etapas tempranas (IA1 - IIA1) acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia 2009 y tratadas quirúrgicamente con histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral.

Criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer cervicouterino con histología de células claras y neuroendócrinos.
- Pacientes con cáncer no cervicouterino,
- Pacientes con carcinoma cervicouterino in situ,
- Pacientes con carcinoma cervicouterino etapa clínica localmente avanzada;
- Pacientes con dobles primarios.
- Pacientes que presentaron ganglios paraaórticos positivos en el reporte de patología.

Criterios de eliminación

- Pacientes con expedientes incompletos.

Pacientes seleccionadas

De las pacientes seleccionadas, todas fueron llevadas a histerectomía radical (RH) y linfadenectomía pélvica bilateral (LPB). Según el reporte de patología, se categorizaron las pacientes por grupos de riesgo. El grupo de alto riesgo incluye pacientes con ganglios pélvicos positivos, invasión parametrial y margen vaginal positivo. El grupo de riesgo intermedio incluye pacientes con invasión estromal mayor de 1/3 de profundidad, invasión linfovascular (ILV), o diámetro tumoral mayor de 4 cm. Las pacientes de bajo riesgo son las que no se incluyeron en alguno de los grupos anteriores. Las pacientes con uno o más factores de riesgo alto recibieron adyuvancia con quimioterapia y radioterapia concomitante (QT/RT) y braquiterapia; las pacientes con dos o más factores de riesgo intermedio se enviaron solo a radioterapia (RT) y braquiterapia. La radioterapia consistió en 1.8 Gy en días 1-5 de cada semana, para un total de 28 fracciones, con una dosis total de 50.4 Gy de radiación externa a campo pélvico convencional. La braquiterapia se brindó en alta o baja tasa de dosis, a razón de 24 a 35 Gy. Se individualizó ésta, según la paciente.

Los esquemas de quimioterapia concomitante se basaron en cisplatino o gemcitabina, se ofrecieron de 4 a 6 ciclos. La selección del agente de quimioterapia y el esquema se basó de acuerdo a la preferencia del médico. Los pacientes tuvieron un seguimiento de aproximadamente cada 3 o 4 meses los primeros 2 años, de 6 meses los siguientes 3 años, posteriormente anuales.

Procedimientos a realizar

Previa autorización por el Comité de Investigación y Ética, los expedientes se obtuvieron de la base de datos del archivo electrónico del Instituto Nacional de Cancerología del departamento de Ginecología Oncológica. Se realizó una recolección de los expedientes que cumplieron con las características descritas en los criterios de inclusión.

Métodos y análisis de datos

Variables:

Edad (variable cuantitativa discreta)
Edad menor o igual a 40 años/ mayor a 40 años (variable cualitativa dicotómica)
Etapa clínica IA1/IB1/IIA1 (variable cualitativa nominal)
Histología Epidermoide/adenocarcinoma/adenocarcinoma/ (variable cualitativa nominal)
Tamaño de tumor (variable cuantitativa continua)
Permeación linfovascular presente/ausente (variable cualitativa dicotómica)
Invasión estromal positiva/negativa (variable cualitativa dicotómica)
Márgenes positivos/negativos (variable cualitativa dicotómica)
Parametrios positivos/negativos (variable cualitativa dicotómica)
Afección ganglionar presente/ausente (variable cualitativa dicotómica)
Adyuvancia Recibió/No recibió (variable cualitativa dicotómica)
Tipo de adyuvancia RT/Q/RT/ BT/ Ninguna (Variable cualitativa dicotómica)
Recurrencia presente/ausente (variable cualitativa dicotómica)
Tipo de recurrencia Local/Regional/ Distancia/ Ausente (Variable cualitativa dicotómica)
Supervivencia global (variable cuantitativa continua)
Periodo libre de enfermedad (variable cuantitativa continua)

Se realizó análisis estadístico descriptivo incluyendo de tendencia central según la variable. Se hizo comparación de las variables utilizando T de students para las variables cuantitativas y Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher para las cualitativas. Se calculó la SG y PLE con método de Kaplan Meier y se compararon con prueba de log-rank.

Se realizó análisis univariado y multivariado para analizar factores de riesgo con método de Cox. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística. Se utilizó el programa estadístico SPSS (Versión 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología de México (número de aprobación CI/216/15) de acuerdo a los estatutos de la Declaración de Helsinki.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

No aplica ya que se utilizarán expedientes del archivo tanto clínico como de expediente electrónico, lo cual hace que el proyecto sea de nulo riesgo para los pacientes. Se mantendrá la confidencialidad de los datos de los individuos incluidos en el análisis y en las futuras publicaciones de los resultados.

Acuerdos para indemnización a los pacientes participantes por daños potenciales derivados del estudio

No aplica ya que se trata de un estudio retrospectivo.

Ingresos para investigadores:

No existen ingresos, es un protocolo de iniciativa de los investigadores

El estudio se conducirá de acuerdo con lo señalado en:

El Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología de México (número de aprobación CI/216/15) de acuerdo a los estatutos de la Declaración de Helsinki.

IX. RESULTADOS

Se obtuvieron 219 pacientes de los cuales se eliminaron 17 debido a que presentaban otra histología (2), carcinoma in situ (2), sin reporte de cáncer (1), que presentaron ganglios paraaórticos positivos en el reporte de patología (2), o expedientes incompletos (10).

De los 202 expedientes obtenidos, 131 (64%) presentaron CCE, 57 (28.2%) adenocarcinoma y 14 (6.9%) adenoescamoso. En la tabla 1 se muestran las características clínicas y de tratamiento. De las pacientes con CCE, la mediana de edad fue de 50a (22a – 82a); la EC IB1 se presentó en un 108 Casos (82.4%), 6 pacientes (4.6%) presentaron recurrencia local y una (0.8%) recurrencia regional; no se presentó ninguna recurrencia a distancia. En las pacientes con adenocarcinoma, la mediana de edad fue de 46a (27a – 75a); la EC IB1 se presentó en un 52 Casos (91.2%), una paciente (1.8%) presentó recurrencia a distancia; no se presentó ninguna recurrencia loco regional; Y en las pacientes con adenoescamoso, la mediana de edad fue de 47a (30a – 76a); las etapas clínicas se presentaron así: EC IA1 2 pacientes (14.3%), EC IB1 12 pacientes (85.7%), una paciente (7.1%) presentó recurrencia a distancia; no se presentó ninguna recurrencia loco regional, en las pacientes con éste tipo histológico. Al momento de comparar los grupos de estudio, no se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa.

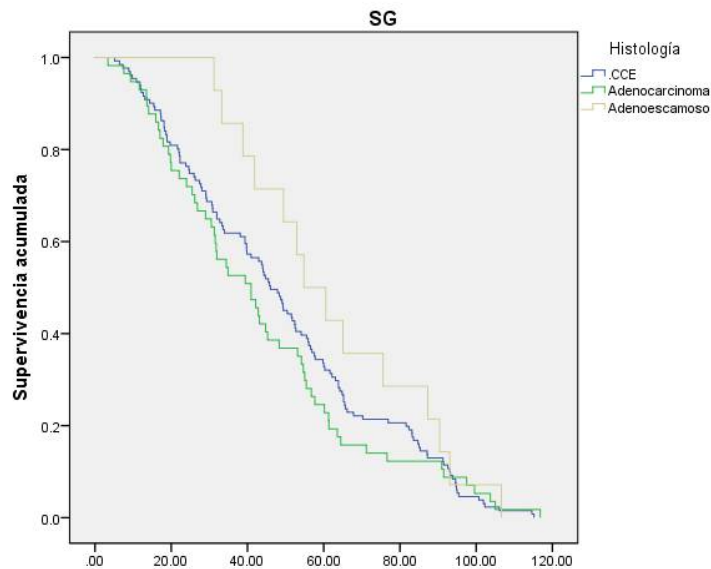
Tabla 1. Características clínicas y terapéuticas de las pacientes.				
Histología	CCE	Adenocarcinoma	Adenoescamoso	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
	131 (64.9)	57 (28.2)	14 (6.9)	
Edad (años)	50* (22-82)**	46* (27-75)**	47* (30-76)**	0.063
IMC				
≤25	34 (26.0)	19 (33.3)	5 (35.7)	0.461
>25-≤30	62 (47.3)	19 (33.3)	5 (35.7)	
>30	35 (26.7)	19 (33.3)	4 (28.6)	
EC				
- Ia1	17 (13)	4 (7)	2 (14.3)	0.534
- Ib1	108 (82.4)	52 (91.2)	12 (85.7)	
- Ila1	6 (4.6)	1 (1.8)	0	
Tipo de cirugía				
- HR2	57 (43.5)	23 (40.4)	3 (21.4)	0.27
- HR3	74 (56.5)	34 (59.6)	11 (78.6)	
# ganglios	18* (1-45)**	20* (5-48)**	22* (10-38)**	0.399
Adyuvancia	59 (45)	19 (33)	8 (57)	0.187
Tipo de adyuvancia				
- QT/RT	22 (16.8)	8 (14)	0	0.073
- RT	32 (24.4)	11 (19.3)	8 (57.1)	
- BT	5 (3.8)			
Recurrencia				
- Local	6 (4.6%)	0	0	0.093
- Regional	1 (0.8%)	0	0	
- Distancia	0	1 (1.8%)	1 (7.1%)	
n: número de pacientes; IMC: índice de masa corporal; EC: etapa clínica; HR: histerectomía radical; QT/RT: quimioterapia y radioterapia concomitante con braquiterapia; RT: radioterapia y braquiterapia; BT: braquiterapia sola.				
*mediana				
** valor mínimo y máximo				

En la tabla 2 se comparan las características patológicas de los tres histologías. En pacientes con CCE, la mediana de tamaño tumoral fue de 1.5 cm (0.1cm a 7 cm), con 12 pacientes (9.2%) con márgenes positivos y 5 pacientes (3.8%) con parametrios positivos, así como 12 pacientes (9.2%) con Ganglios positivos. En pacientes con adenocarcinoma, la mediana de tamaño tumoral fue de 1.4 cm (0.4cm a 4.5cm), con 2 pacientes (3.5%) con márgenes positivos y 2 pacientes (3.5%) con parametrios positivos, así como 3 pacientes (5.3%) con ganglios positivos. En cuanto a histología adenoescamoso, la mediana de tamaño tumoral fue de 1.5 cm (0.3cm a 3.5 cm), con 1 paciente (7.1%) con márgenes positivos y sin pacientes con parametrios, ni ganglios positivos. No se encontró una diferencia estadística en cuanto al tamaño tumoral, márgenes, parametrios y ganglios. Se encontró una diferencia significativa en la invasión estromal ($p=0.04$), en los grupos la invasión a 2/3 del estroma cervical en adenocarcinoma; 18/57; 31.6%, CCE; 33/131,25.2%; Adenoescamoso; 9/14; 64.3%, y la invasión del estroma a 3/3 en adenocarcinoma; 10/57; 17.5%, CCE; 31/131; 23.7%, Adenoescamoso; 1/14; 7.1%. Además se encontró diferencia significativa en la presencia de ILV ($p=0.04$).En el Grupo de adenocarcinoma; 10/ 57; 17.5%, CCE; 47/131; 35.9%, Adenoescamoso; 5/14; 35.7%.

Tabla 2. Características patológicas de las pacientes.				
Histología	CCE	Adenocarcinoma	Adenoescamoso	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
TT (cm)	1.5* (0.1-7.0)**	1.4* (0.4-4.5)**	1.5* (0.3-3.5)**	0.356
Invasión estroma				
- 1/3	67 (51.1)	29 (50.9)	4 (28.6)	0.04
- 2/3	33 (25.2)	18 (31.6)	9 (64.3)	
- 3/3	31 (23.7)	10 (17.5)	1 (7.1)	
ILV presente	47 (35.9)	10 (17.5)	5 (35.7)	0.04
Márgenes positivos	12 (9.2)	2 (3.5)	1 (7.1)	0.397
Parametrios positivos	5 (3.8)	2 (3.5)	0	0.759
Ganglios positivos	12 (9.2)	3 (5.3)	0	0.353
TT: tamaño tumoral; ILV: invasión linfovascular.				
*mediana				
** valor mínimo y máximo				

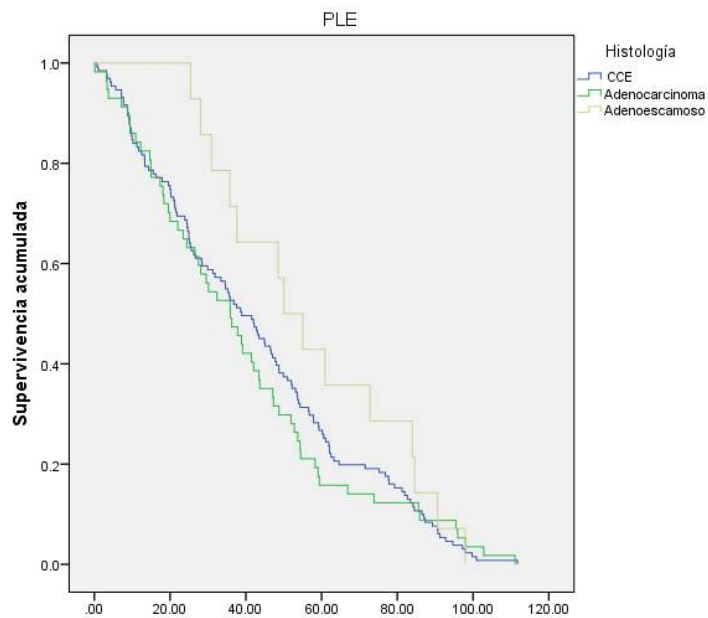
La SG de toda la muestra a 5 años fue de 81.3 %, la media fue de 48.79 meses. Para CCE, la SG a 5 años fue de 49.29 meses, para los adenocarcinomas fue de 44.17 meses y para los adenoescamosos fue de 62.92 meses. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la comparación de las tres histologías ($p= 0.353$); confirmándose al comparar cada una de las histologías por separado (ECC vs adenocarcinoma, $p=0.50$; ECC vs adenoescamoso, $p=0.26$; adenocarcinoma vs adenoescamoso, $p=0.13$) (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia global en pacientes con cáncer cervicouterino según histología. Carcinoma células escamosas versus adenocarcinoma; $p=0.50$. Carcinoma células escamosas versus adenoescamoso; $p=0.26$. Adenocarcinoma versus adenoescamoso; $p=0.13$.



El PLE de toda la muestra a 5 años fue de 71.3 %, la media fue de 42.78 meses. Para ECC, el PLE a 5 años fue de 42.68, para los adenocarcinomas fue de 39.43 y para los adenoescamosos fue de 57.28. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la comparación de las tres histologías ($p=0.422$); confirmando al comparar cada una de las histologías por separado (ECC vs adenocarcinoma, $p=0.68$; ECC vs adenoescamoso, $p=0.68$; adenocarcinoma vs adenoescamoso, $p=0.20$) (Figura 2).

Figura 2. Periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer cervicouterino según histología. Carcinoma células escamosas versus adenocarcinoma; $p=0.68$. Carcinoma células escamosas versus adenoescamoso; $p=0.68$. Adenocarcinoma versus adenoescamoso; $p=0.20$.



Los factores de riesgo que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado para el PLE fueron edad mayor de 40 años (HR 0.551; IC 95% 0.379-0.8, p= 0.002), HR Tipo III (HR 0.305; IC 95% 0.223-0.417, p= 0.000), así como la recurrencia local (HR 0.284; IC 95% 0.146-0.552, p: 0.000). Los cuales fueron factores independientes consistentes para el periodo libre de enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis univariado para periodo libre de enfermedad.			
	No de pacientes.	Análisis univariado	
		HR (95% IC)	P
Edad (años)			
- ≤ 40	35 (17.3%)	1	
- > 40	167 (82.7%)	0.551 (0.379-0.8)	0.002
IMC			
- < 30	144 (71.3%)	1	
- ≥ 30	58 (28.7%)	0.796 (0.585-1.082)	0.145
Histología			
- CCE	131 (64.9%)	1	
- Adenocarcinoma	57 (28.2%)	1.386 (0.79 -2.407)	0.246
- Adenoescamoso	14 (6.9%)	1.477(0.821-2.657)	0.193
EC			
- Ia1	23 (11.4%)	1	
- Ib1	172 (85.2%)	0.689 (0.295-1.608)	0.389
- IIa1	7 (3.5%)	0.704 (0.329-1.506)	0.365
Tipo de cirugía			
- HR 2	83 (41.1%)	1	
- HR 3	119 (58.9%)	0.305 (0.223-0.417)	0.000
TT			
- < 2 cm	137 (67.8%)	1	
- 2 - 4 cm	52 (25.7%)	1.797 (1.011-3.194)	0.46
- > 4 cm	13 (6.4%)	1.984 (1.070-3.677)	0.30
Invasión al estroma			
- 1/3	100 (49.5%)	1	
- 2/3	60 (29.7%)	0.999 (0.691-1.448)	0.999
- 3/3	42 (20.8%)	1.028 (0.685-1.542)	0.895
ILV			
- Ausente	140 (69.3%)	1	
- Presente	62 (30.7%)	1.148 (0.85-1.55)	0.367
Márgenes			
- Negativos	187 (92.6%)	1	
- Positivos	15 (7.4%)	0.991 (0.571-1.72)	0.975
Parametrios			
- Negativos	195 (96.5%)	1	
- Positivos	7 (3.5%)	1.249 (0.586-2.66)	0.565
Ganglios			
- Negativos	187 (92.6%)	1	
- Positivos	15 (7.4%)	1.022 (0.603-1.731)	0.936
Adyuvancia			
- No	116 (57.4%)	1	
- BT	46 (22.8%)	0.771 (0.514-1.156)	0.209
- RT	10 (5%)	0.718 (0.449-1.146)	0.165
- QT/RT	30 (14.9%)	0.694 (0.334-1.442)	0.328

IMC: índice de masa corporal, EC: etapa clínica; HR: histerectomía radical; TT: tamaño de tumor; ILV: invasión linfovascular; BT: braquiterapia sola; RT: radioterapia y braquiterapia sola; QT/RT: quimioterapia y radioterapia concomitante y braquiterapia.

Los factores de riesgo que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado en la SG fueron edad mayor de 40 años (HR 0.599, IC95% 0.413-0.869, p= 0.007), HR III (HR 0.282, IC95% 0.206-0.387, p= 0.000) . Los cuales fueron factores independientes consistentes para la supervivencia global (Tabla 4)

Tabla 4. Análisis univariado para sobrevida global.				
	No de pacientes.	Análisis univariado		
		HR (95% IC)	P	
Edad (años)				
- ≤ 40	35 (17.3%)	1		
- > 40	167 (82.7%)	0.599 (0.413-0.869)	0.007	
IMC				
- ≤ 30	144 (71.3%)	1		
- > 30	58 (28.7%)	1.298 (0.955-1.764)	0.096	
Histología				
- CCE	131 (64.9%)	1		
- Adenocarcinoma	57 (28.2%)	1.374(0.791-2.387)	0.259	
- Adenoescamoso	14 (6.9%)	1.534 (0.852-2.761)	0.154	
EC				
- Ia1	23 (11.4%)	1		
- Ib1	172 (85.2%)	0.741 (0.317-1.730)	0.488	
- Ila1	7 (3.5%)	0.687 (0.321-1.471)	0.334	
Tipo de cirugía				
- HR 2	83 (41.1%)	1		
- HR 3	119 (58.9%)	0.282 (0.206-0.387)	0.000	
TT				
- < 2 cm	137 (67.8%)	1		
- 2 - 4 cm	52 (25.7%)	1.722 (0.970-3.058)	0.63	
- > 4 cm	13 (6.4%)	1.774 (0.959-3.281)	0.68	
Invasión al estroma				
- 1/3	100 (49.5%)	1		
- 2/3	60 (29.7%)	1.074 (0.743-1.553)	0.704	
- 3/3	42 (20.8%)	1.109 (0.740-1.664)	0.616	
ILV				
- Ausente	140 (69.3%)	1		
- Presente	62 (30.7%)	1.098 (0.812-1.484)	0.545	
Márgenes				
- Negativos	187 (92.6%)	1		
- Positivos	15 (7.4%)	0.904 (0.531-1.539)	0.711	
Parametrios				
- Negativos	195 (96.5%)	1		
- Positivos	7 (3.5%)	1.139 (0.534-2,48)	0.737	
Ganglios				
- Negativos	187 (92.6%)	1		
- Positivos	15 (7.4%)	0.992 (0.586-1.682)	0.977	
Adyuvancia				
- No	116 (57.4%)	1		
- BT	46 (22.8%)	0.876 (0.585-1.312)	0.520	
- RT	10 (5%)	0.659 (0.412-1.055)	0.083	
- QT/RT	30 (14.9%)	0.616 (0.288-1.318)	0.212	
Recurrencia				
- No	193 (95.5%)	1		
- Local	6 (3%)	0.608 (0.318-1.164)	0.133	
- Regional	1 (0.5%)	0.448 (0.189-1.061)	0.068	
- Distancia	2 (1%)	1.924 (0.416-8.889)	0.402	

IMC: índice de masa corporal, EC: etapa clínica; HR: histerectomía radical; TT: tamaño de tumor; ILV: invasión linfovascular; BT: braquiterapia sola; RT: radioterapia y braquiterapia sola; QT/RT: quimioterapia y radioterapia concomitante y braquiterapia.

X. DISCUSION

En este estudio encontramos que el adenocarcinoma cervicouterino no se asoció con un peor pronóstico en la supervivencia, tanto global como en periodo libre de enfermedad, en pacientes con cáncer cervicouterino en etapas clínicas tempranas (IA1 – IIA1) las cuales fueron llevadas a histerectomía radical tipo II, o tipo III con linfadenectomía pélvica con o sin tratamiento adyuvante.

En nuestro estudio, observamos que la histología adenoescamoso presenta más de la mitad invasión del estroma, comparado con las otras histologías, lo que puede ser la causa de que reciban tratamiento adyuvante con radioterapia. Un estudio realizado por Lee y cols. Los pacientes con histología adenoescamosa tuvieron un mayor porcentaje de invasión estromal (más de la mitad invasión del estroma) que aquellos con Adenocarcinoma (65,8 vs. 41,4%, $p = 0,008$).⁴⁰ En nuestro estudio la histología de CCE tiene mayor ILV comparado con adenocarcinoma y adenoescamoso; Lo cual difiere del estudio realizado por Lee y cols. en el que la tasa de ILV fue más frecuente, en el grupo de adenoescamoso que en el grupo de adenocarcinoma (36,8 vs. 19,5%, $p = 0,020$).⁴⁰

Como ya mencionamos la mayoría de los estudios en los que se compara la histología adenocarcinoma con histologías como epidermoide o adenoescamoso, son estudios retrospectivos, Algunos estudios apoyan la idea de que el adenocarcinoma tiene un peor pronóstico en supervivencia;^{38,4,5} pero en estos se incluye la histología adenoescamosa en la de adenocarcinoma, la primera puede cursar con un peor pronóstico que Adenocarcinoma. En nuestro estudio comparamos, por separado, tres tipos histológicos de cánceres cervicouterinos.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, según las características de las pacientes, en nuestro estudio, observamos que puede haber una diferencia de acuerdo al tipo histológico, aunque no fue estadísticamente significativa, con una tendencia a que la histología epidermoide recurre en su mayoría de manera loco regional y las histologías adenocarcinoma como adenoescamoso recurren en su mayoría a distancia. Esto concuerda con lo ya reportado en otros estudios, donde se demuestran tasas mayores de recurrencia a distancia en el tipo histológico adenocarcinoma.^{38,14} En cuanto a lo reportado en la literatura de mayores tasas de diseminación ovárica en histología adenocarcinoma; en nuestro estudio no se tuvo registro de alguna pieza de cualquier histología con diseminación ovárica.³⁹

Los factores de riesgo que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado para el PLE fueron edad mayor de 40 años (HR 0.551; IC 95% 0.379-0.8, $p = 0.002$); En un estudio realizado por Huang y cols. comparaba los resultados del tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino etapas clínicas IB-IIIB, con histologías de CCE, Adenocarcinoma/ Adenoescamoso, tratadas con HR y RT adyuvante o QT/RT. Analizaron factores pronósticos, en el

análisis multivariado; encontrando entre otros, a la edad menor de 40 años como factor pronóstico independiente asociado con peor PLE (HR 2.865; IC 95% 1.23-6.66, p= 0.014).⁴¹

En nuestro estudio la mayor radicalidad de la cirugía, en este caso la HR Tipo III influyó significativamente en la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.305; IC 95% 0.223-0.417, p= 0.000), Esto difiere con lo reportado por Landoni y cols. en un estudio en el que comparaba HR Tipo II contra HR Tipo III, en pacientes con CaCU EC IB y IIA. En el cual reporta un 24% de recurrencias en las pacientes a las que se les realizó HR Tipo II y un 26% a las que se les realizó HT Tipo III; sin tener una diferencia estadísticamente significativa.⁴²

En nuestro estudio no hay diferencia en la supervivencia global según el tipo histológico, en las pacientes con cáncer cervicouterino en etapas tempranas que se sometieron a tratamiento quirúrgico con o sin tratamiento adyuvante. Estudios reportan que las histologías adenocarcinoma y adenoescamosos cervicouterinos tienen peor pronóstico que el tipo epidermoide cuando se trata con Radioterapia solo, comparada con quimio radioterapia concomitante adyuvante en pacientes de grupo de alto riesgo en etapas clínicas tempranas que van a histerectomía radical y esta diferencia desaparece cuando reciben primero quimioterapia en adición a radioterapia.⁴³

Los factores de riesgo que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado en la SG fueron edad mayor de 40 años (HR 0.599, IC95% 0.413-0.869, p= 0.007), Un estudio Danes, que evaluó el edo. Socioeconómico y la supervivencia en pacientes con CaCU; Realizado por Ibfelt y cols. reporta relaciones significativas en la supervivencia, entre la edad y el estado de convivencia (P <0,0001), la edad y el ingresos económicos (p <0,0001). Las mujeres de 60 años que viven sin pareja tuvieron un HR de 1.60 (IC 95% 1.29-1.98) sobre las que cohabitan con mujeres. El efecto de ingresos disminuyó en los grupos de mayor edad. El HR de ingreso para las categorías de edad fueron <40 años (HR, 1.92; IC 95% 0.70-5.31), 40-60 años (HR, 1,69; 1,40 a 2,05), 60-80 años (HR, 1,55; 1.11 a 2.19) y ≥ 80 años (HR, 1,36; 0,49 a 3,76).⁴⁴ Estos resultados analizan la edad relacionándola con la convivencia marital ya que las pacientes con mayor edad que viven solas pueden tener influencia en relaciones no maritales; y la relación de edad con el ingreso, con lo que ya conocemos acerca de las pacientes con cánceres cervicouterinos tienden a presentar estado socioeconómico bajo. Esto junto con otros factores puede influenciar la supervivencia.

En nuestro estudio el otro factor pronóstico estadísticamente significativo para SG fue el Histerectomía radical tipo III (HR 0.282, IC95% 0.206-0.387, p= 0.000). Que como lo mencionamos previamente en el estudio realizado por Landoni y cols. El tipo de cirugía radical (HR tipo II contra HR tipo III), no influye significativamente en la supervivencia global de las pacientes con CaCU EC operables. La supervivencia global a 5 años fue del 81 y el 77%, respectivamente, en el grupo de pacientes a las que se les realizó HR tipo II e HR tipo III.⁴² En nuestro estudio la radicalidad sí influye en SG, estadísticamente aunque el estudio de Landoni no distingue entre los distintos tipos histológicos para esta neoplasia.

Algunos estudios que reportan supervivencias similares entre histologías adenocarcinoma y epidermoide, tienen muestras de pacientes pequeñas, e incluyen etapas clínicas tempranas como IA y tumores IB1 menores de 2 cm sin mostrar diferencias en supervivencia.^{14,45} Puntos fuertes del estudio: Grupos de pacientes homogéneos, Con el conocimiento de grupos de riesgo y tratamiento estandarizados, Es un estudio generador de hipótesis; y es el primero en México, que compara el pronóstico de las pacientes con cáncer cervicouterino en etapas operables, con estas tres histologías distintas; Sirve para conocer el comportamiento de la neoplasia en nuestra población. Puntos débiles: Primero que es un estudio retrospectivo, con una muestra pequeña; que sólo se realizó en una sola institución.

CONCLUSIÓN:

En nuestro estudio encontramos que a las pacientes con Cáncer cervicouterino en etapas clínicas operables, con histologías de epidermoide, adenocarcinoma y adenoescamoso; La histología, no es un factor pronóstico en los resultados de PLE y SG, ya que tienen PLE y SG similares, probablemente porque son etapas clínicas tempranas, que son llevadas a cirugía y reciben tratamiento adyuvante.

XII. ANEXOS

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M PD, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Lyon, Fr Int Agency Res Cancer. 2013;11: <http://globocan.iarc.f>.
2. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):97-105. doi:10.1006/gyno.2000.5826.
3. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis. *J Women's Heal*. 2012;21(10):1031-1037. doi:10.1089/jwh.2011.3385.
4. Kleine W, Rau K, Schwoeerer D, Pfliederer a. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol*. 1989;35(2):145-149. doi:10.1016/0020-7292(90)90994-V.
5. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, et al. Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(5):464-467. doi:10.1053/ejso.1999.0923.
6. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):289-293. doi:10.1006/gyno.2000.5935.
7. Katki H a., Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):663-672. doi:10.1016/S1470-2045(11)70145-0.
8. Katki H a., Wentzensen N. How might HPV testing be integrated into cervical screening? *Lancet Oncol*. 2012;13(1):8-10. doi:10.1016/S1470-2045(11)70334-5.
9. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2004 National Cancer Institute. 2005:1975-2004.
10. Katanyoo K, Sanguanrungririkul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):292-296. doi:10.1016/j.ygyno.2012.01.034.
11. Lee YY, Choi CH, Kim TJ, et al. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):439-443. doi:10.1016/j.ygyno.2010.11.022.
12. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer*. 2010;102(12):1692-1698. doi:10.1038/sj.bjc.6605705.
13. Ioffe OB HM. The Uterine Cervix. *Princ Pract Surg Pathol Cytopathol*. 2006;(Box 97):542-595.

-
14. Lee KB, Lee JM, Park CY, Lee KB, Cho HY, Ha SY. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(4):1569-1573. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00628.x.
 15. Dahlström LA, Ylitalo N, Sundström K, et al. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2010;127(8):1923-1930. doi:10.1002/ijc.25408.
 16. Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):303-315. doi:10.1093/jnci/djj067.
 17. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Osler M, Iftner T. Persistence of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. *J Med Virol*. 2010;82:616-623. doi:10.1002/jmv.
 18. Squamous L, Moscicki A, Hills N, et al. Risks for Incident Human Papillomavirus in Young Females. *Jama*. 2012;285(23):2995-3002.
 19. Steenbergen RDM, De Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol*. 2005;32. doi:10.1016/j.jcv.2004.11.019.
 20. Bader A a., Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6). doi:10.1016/j.ajog.2007.09.053.
 21. Lea JS, Lin KY. Cervical Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39:233-253. doi:10.1016/j.ogc.2012.02.008.
 22. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382:889-899. doi:10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
 23. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401:70-79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
 24. Kanda T, Kukimoto I. Human papillomavirus and cervical cancer. *Uirusu J Virol*. 2006;56(2):219-230. doi:10.2222/jsv.56.219.
 25. Rob L, Robova H, Chmel R, Komar M, Halaska M, Skapa P. Surgical options in early cervical cancer. *Int J Hyperth*. 2012;28:489-500. doi:10.3109/02656736.2012.675116.
 26. Raspagliesi F, Ditto A, Solima E, et al. Microinvasive squamous cell cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(3):251-261. doi:10.1016/S1040-8428(03)00130-6.
 27. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. *Randomised Study of Radical Surgery versus Radiotherapy for Stage Ib-IIa Cervical Cancer*. Vol 350. 1997. doi:10.1016/S0140-6736(97)02250-2.
 28. Brewster WR, Monk BJ, Ziogas A, Anton-Culver H, Yamada SD, Berman ML. Intent-to-treat analysis of stage Ib and IIa cervical cancer in the United States: Radiotherapy or surgery 1988-1995. *Obstet Gynecol*. 2001;97:248-254. doi:10.1016/S0029-7844(00)01117-0.

-
29. Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.015.
 30. Sedlis a, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177-183. doi:10.1006/gyno.1999.5387.
 31. Peters W a., Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-1613. doi:10.1097/00006254-200008000-00017.
 32. Doi:10.1001/jama.2010.1525. EJACSMJJAMA 2010;304:1726. No Title.
 33. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. In: *Gynecologic Oncology*. Vol 38. ; 1990:352-357. doi:10.1016/0090-8258(90)90072-S.
 34. Suprasert P, Charoenkwan K, Khunamornpong S. Pelvic node removal and disease-free survival in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116:43-46. doi:10.1016/j.ijgo.2011.08.001.
 35. Togami S, Kamio M, Yanazume S, Yoshinaga M, Douchi T. Can Pelvic Lymphadenectomy be Omitted in Stage IA2 to IIB Uterine Cervical Cancer? *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1072-1076. doi:10.1097/IGC.000000000000163.
 36. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol*. 1984;23:455-459. doi:10.3109/02841868409136048.
 37. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. Vol 11. ; 2013:320-343.
 38. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995;59(1):38-44. doi:10.1006/gyno.1995.1265.
 39. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):234-237. doi:10.1111/j.1525-1403.2006.00065.x.
 40. Lee J-Y, Lee C, Hahn SK, et al. A Comparison of Adenosquamous Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix after Radical Hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest*. 2015:0-5. doi:10.1159/000369387.
 41. Huang YT, Wang CC, Tsai CS, et al. Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):420-427. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.013.

-
42. Landoni F, Maneo a, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol*. 2001;80(1):3-12. doi:10.1006/gyno.2000.6010.
 43. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. *Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared with Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy after Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix*. Vol 18. 2000. doi:10.1097/00006254-200008000-00017.
 44. Ibfelt EH, Kjær SK, Høgdall C, et al. Socioeconomic position and survival after cervical cancer: influence of cancer stage, comorbidity and smoking among Danish women diagnosed between 2005 and 2010. *Br J Cancer*. 2013;109(9):2489-2495. doi:10.1038/bjc.2013.558.
 45. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):132-141. doi:10.1016/j.ygyno.2007.03.009.