



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

“Tamaño del tumor como factor pronóstico de recurrencia en cáncer cervicouterino etapa IB1 posterior a tratamiento quirúrgico con histerectomía radical”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA
(ADULTOS)

PRESENTA:

Dra. Avigail Soveida Velasco Morales

TUTORES:

Dr. Odilón Félix Quijano Castro M en C.
UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dr. Rodolfo Rivas Ruíz M en C.
Centro de Adiestramiento y Capacitación en Investigación; Centro Médico Nacional
Siglo XXI.

Ciudad Universitaria, CD. MX, Noviembre de 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Avigail Soveida Velasco Morales

Dr. Odilón Félix Quijano Castro M en C
Asesor clínico

Dr. Rodolfo Rivas Ruíz M en C
Asesor metodológico

Dr. Francisco Gallegos Hernández
Profesor titular

Dr. Gabriel González Ávila M en C
Director de educación e investigación en salud



Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS
 HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **01/08/2016**

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"Tamaño del tumor como factor pronóstico de recurrencia en cáncer cervicouterino etapa IB1 posterior a tratamiento quirúrgico con histerectomía radical"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3602-33

ATENTAMENTE

DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

Índice:

1. Título.....	5
2. Resumen.....	5
3. Marco teórico.....	5
4. Justificación.....	12
5. Pregunta de investigación.....	12
6. Hipótesis.....	12
7. Planteamiento del problema.....	12
8. Objetivos.....	13
8.1. General.....	13
8.2. Específicos.....	13
9. Material y métodos.....	13
9.1. Población.....	13
9.2.- Diseño de estudio.....	13
9.3. Universo de trabajo.....	14
9.4. Ubicación espacio temporal.....	14
10. Criterios de selección.....	14
10.1 Criterios de inclusión.....	14
10.2 Criterios de exclusión.....	14
10.3 Criterios de eliminación.....	14
10.4 Criterios de no inclusión.....	14
11. Plan de análisis estadístico.....	14
11.1 Tamaño de muestra.....	14
11.2 Análisis descriptivo.....	15
11.3 Bivariado.....	15
11.4 Modelo multivariado.....	15
12. Definición de variables.....	16
13. Consideraciones éticas.....	18
14. Resultados.....	18
15. Discusión.....	31
16. Conclusiones.....	32
17. Cronograma.....	33
18. Anexos.....	34
18.1 Hoja de recolección de datos.....	34
18.2 Definición de abreviaturas por orden alfabético.....	37
18.3 Estatificación Federación internacional de ginecoobstetricia.....	38
19. Bibliografía.....	39

1. Título:

“Tamaño del tumor como factor pronóstico de recurrencia en cáncer cervicouterino etapa IB1 posterior a tratamiento quirúrgico con histerectomía radical”

2. Resumen:

Introducción: El cáncer cervicouterino es la primera causa de muerte por patología maligna entre las mujeres en México, el tratamiento en etapas tempranas es quirúrgico. La decisión posterior al manejo quirúrgico ha sido evaluada con base en el análisis de grupos de riesgo siendo el tamaño tumoral uno de los principales factores pronóstico para la integración de estos grupos en el presente estudio se propone que la presencia del tamaño tumoral como factor pronóstico de recurrencia es determinante en la toma de decisiones para establecer el manejo adyuvante o la vigilancia.

Objetivo: Determinar si el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente de recurrencia en pacientes con cáncer de cérvix etapa IB1 posterior a tratamiento con histerectomía radical.

Material y métodos: Se analizaron expedientes de 73 pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino etapa IB1 que fueron tratadas con histerectomía radical en la UMAE hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI de enero 2008 a octubre del 2015. Se analizaron factores pronóstico clínico y patológico para determinar el impacto de ellos en el periodo libre de enfermedad (recurrencia) y la supervivencia global. Se realizó análisis estadístico descriptivo utilizando mediana y los rangos intercuartiles. Se realizó comparación de grupos en el estado basal considerando la variable recurrencia como parámetro de referencia para lo cual fue utilizada U de Mann y Withney para las variables cuantitativas y Chi² para las variables cualitativas. El análisis bivariado se realizó mediante el uso de curvas de supervivencia de Kaplan y Meier, las variables que mostraron significancia estadística se sometieron a análisis multivariado de Cox.

Resultados: Al realizar el análisis de supervivencia, se observó que de las variables independientes analizadas, la invasión linfovascular tuvo significancia estadística con una mediana de supervivencia de 53.46 meses (IC 95% 43.5- 63.42) en el grupo de recurrencia, y de 62.01 meses (IC 95% 57.71-66.31) meses en el grupo sin recurrencia con una p= 0.025 con significancia estadística. Al analizar la edad se observó que las mujeres de <50 años, tuvieron una mediana de sobrevida de 53.08 (44.15-62.01) meses contra aquellas ≥ 50 años que mostraron medianas de supervivencia de 59.55 meses (IC 95% 56.88-62.22) con una p= 0.007 también con significancia estadística. El análisis multivariado de Cox demostró una Exp(B) para ILV de 4.159 (IC 95% 1.073-16.113) y para la edad 9.910 (IC 95% 1.254-78.29). Lo que demuestra que la edad e invasión linfovascular son factores pronostico independientes que impactan en el periodo libre de enfermedad.

Conclusiones: En el presente estudio, el tamaño de tumor no presenta significancia estadística para recurrencia de la enfermedad esto podría explicarse por el tamaño de muestra el cual no fue alcanzado, encontrándose la ILV y la edad como variables independientes de recurrencia con significancia estadística. Asumimos que la continuidad del estudio y el alcanzar el tamaño de la muestra podría apoyar la hipótesis alterna y aportar mayor información sobre los factores que en el presente trabajo resultaron de impacto pronóstico.

Beneficios: se determinó si el tamaño del tumor era un factor pronóstico independiente de recurrencia.

Producto: Tesis de especialidad y/o publicación en revista indexada

Palabras clave: Cáncer Cervicouterino invasor, Etapa IB1, Histerectomía Radical, Tamaño del Tumor, Recurrencia, Factores Pronóstico.

3. Marco teórico:

El cáncer cervicouterino es la primera causa de muerte por patología maligna entre las mujeres en México. La organización mundial de la salud reporta que el cáncer cervicouterino representa el 12% del total de todos los cánceres del mundo, ocupando el segundo lugar en neoplasias malignas en el sexo femenino después del cáncer de mama. (20)

En el 2008 el RHPNM (Registro histopatológico de neoplasias malignas) se registraron 539, 530 defunciones por cáncer, de los cuales, 34, 204 fueron por neoplasias malignas en mujeres, 4,028 casos correspondieron a cáncer cervicouterino con una tasa de 14 por 100 000 mujeres. La tasa de defunción en relación al total de defunciones en el 2008 para fue del 0.7, y del 11.8 con respecto al total de tumores malignos femeninos, representando así en promedio el 16% de las muertes por tumores en mujeres. (19)

Dentro de los factores de riesgo para su presentación se encuentran: inicio de vida sexual a temprana edad, múltiples parejas sexuales, infección por virus de papiloma humano de alto riesgo (16 y 18), multiparidad (más de 5 partos), infecciones de transmisión sexual, tabaquismo, infección por virus de inmunodeficiencia humana, un bajo nivel socioeconómico y nunca haberse realizado la prueba de Papanicolaou. (3)

En cuanto a la etiología, se atribuye hasta en un 80-90% (20) a la presencia de VPH, los de alto riesgo identificados: 16 y 18 presentes hasta en 80% de los casos de cáncer cervicouterino, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58, y los de bajo riesgo: 6, 11, 42, 43 y 44 (asociados estos últimos a lesiones benignas o condilomas). (1)

Una vez presente el virus puede manifestarse como una lesión intraepitelial de bajo o alto grado, que puede ser progresiva a un cáncer invasor hasta en un 40%, o mantenerse subclínico o latente, las lesiones pueden ser multifocales en el cérvix o bien ser multicéntricas, afectando diferentes áreas del tracto genital inferior. (2)

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide (91.5%), seguido del adenocarcinoma (3.7%) y el carcinoma adenoescamoso (1.7%).

La unión escamo columnar es el sitio donde se unen el epitelio columnar del endocervix y el escamoso del ectocervix, se presenta metaplasia durante los años reproductivos que corresponden al reemplazo de epitelio columnar por escamoso, delineando una zona circular irregular de anchos variables que corresponde a la zona de transformación, y es el sitio de nacimiento del cáncer cervicouterino. (2)

La neoplasia al invadir la membrana basal infiltra el estroma, y en relación directa a la profundidad alcanza estructuras adyacentes; como lo son vasos linfáticos y sanguíneos, desarrollándose por estos metástasis ganglionares, hematógenas a distancia principalmente

a pulmón, hueso e hígado, y por invasión directa fuera del cérvix a parametrios, ligamentos uterosacros, hacia el conducto endocervical, a vagina y a órganos pélvicos adyacentes.

La diseminación ganglionar se presenta de manera ordenada, primero a ganglios paracervicales, parametriales (21%) y de modo secuencial a lo parauretrales, obturatrices (26%), hipogástricos, iliacos externos (43%), iliacos comunes, y de estos inguinales, presacros, paraaórticos, mediastínicos y supraclaviculares. (21)

Dentro de las neoplasias, el cáncer cervicouterino reúne los criterios requeridos para realizar tamizaje (prueba de escrutinio) para su identificación en la población asintomática, así la prueba de Papanicolaou posee una sensibilidad del 78% y especificidad del 96-99%, con un valor predictivo positivo de 79%, los lineamientos de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana para la detección oportuna de cáncer comprende (3):

Realizar el estudio en mujeres entre los 25-64 años de edad, o a cualquier edad si la mujer lo solicita. Las mujeres con dos citologías anuales consecutivas negativas se requiere repetir la detección cada 3 años. (3)

El cuadro clínico; esta en relación a la extensión de la enfermedad, las lesiones precursoras o carcinoma in situ suelen ser asintomáticas, las invasores de acuerdo a su progresión pueden presentar hemorragia transvaginal (postcoital), intermestrua o posmenopáusica, flujo seroso o serosanguinolento maloliente, ataque al estado general, adenopatías supraclaviculares, inguinales, edema de miembros inferiores, mal olor por necrosis tumoral, presentación de fistulas, hematuria, hematoquesia, dolor pélvico, dolor en territorio de nervio ciático, dolor lumbar, obstrucción vascular o ureteral con síndrome urémico, pérdida de peso y anemia.

Durante la exploración física se debe realizar exploración ginecológica bimanual, y recto-vaginal cuidadosa, para determinar localización de tumor, tamaño del mismo, y valorar la extensión del mismo a parametrios, vejiga y/o recto. A la colposcopia se puede ver una pequeña lesión ulcerada, hasta la clásica lesión exofítica o endofítica.

El diagnóstico una vez realizadas historia clínica y examen físico completo, ante un papanicolaou anormal; lesión intraepitelial de bajo grado y atipia en epitelio escamoso de significado incierto, o atipia en epitelio glandular de significado incierto, lesión intraepitelial de alto grado, se procede a realizar la colposcopia. Esta se realiza con ácido acético, la cual deberá ser satisfactoria; observándose toda la zona de transición y toda la lesión acetoblanca de existir esta, la cual se someterán a biopsia dirigida. En caso de adenopatías palpables se toma citología por aspiración con aguja fina. En estadios avanzados se complementa con pruebas de función hepática, TAC o RM, (22) si por estos últimos se sospecha extensión vesical o rectal se complementa con cistoscopia y/o colonoscopia. (4)

Los factores pronósticos patológicos definen a los pacientes en grupos de riesgo, bajo, intermedio y alto, luego del manejo quirúrgico, ayudando a definir el tipo de tratamiento adyuvante que se requiere de acuerdo a el grupo. (5)

La cirugía para la etapa IB1 consistente en realizar histerectomía radical la cual puede ser tipo II o tipo III. La histerectomía radical modificada o tipo II consiste en realizar ligadura de la arteria uterina en el cruce con el uretero, se retira el útero con el parametrio es seccionado a la mitad al igual que lo uterosacros, junto con 1-2 cm de vagina. En la histerectomía radical o tipo III se remueve el útero con el tercio superior de la vagina, con todo el parametrio y el uterosacro, y se liga la arteria uterina en su origen. (23)

Lo anterior en relación a la extensión de la histerectomía, asociado a linfadenectomía pélvica bilateral. (24)

El cáncer cérvicouterino de etapa temprana en estadio IB tiene un pronóstico relativamente favorable con una proporción de curación cercana al 80 a 90% posterior a tratamiento oncológico. (5)

La cirugía radical y la radioterapia producen una proporción de curación equivalente en cáncer cérvix uterino en etapa temprana, la primera es seleccionada en pacientes operables en etapa IB1 basado en el corto curso de tratamiento, con oportunidad de preservación ovárica y mejor función sexual post-tratamiento.

La cirugía primaria es exitosa, sin embargo, varios factores pronóstico han sido asociados con un riesgo incrementado de recurrencia y mortalidad. Cuando uno o más de estos factores se observa en el reporte de patología, la sobrevida para pacientes con tumores IB1 cae de 80-90% a 50-70%. Esto ha llevado al uso de adyuvancia posterior al tratamiento quirúrgico para mejorar el pronóstico en pacientes con factores de riesgo. (5)

Samlal y cols, estudiaron 196 pacientes con cáncer cervicouterino IB-IIA tratadas con histectomía radical y linfadenectomía pélvica sin ganglios comprometidos, el análisis multivariable informo que los factores pronóstico de recurrencia fueron: tipo histológico adenocarcinoma (p:0.003) fracción de penetración en estroma cervical (p: 0.01) e infiltrado estromal de tipo inflamatorio (p:0.04). El intervalo libre de enfermedad a 5 años en el grupo de pacientes sin factores de riesgo fue del 97%, con un factor de riesgo 98%, y con dos factores de riesgo 81%, respectivamente. La recurrencia en la mayoría fue en pelvis. (6)

Roman y cols, hicieron un estudio prospectivo con 105 pacientes, con cáncer cervicouterino escamocelular IA2, IB, IIA tratadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. El análisis multivariado evidencio que el tamaño tumoral (p: 0.01), profundidad de invasión estromal (p: 0.04) e invasión linfovascular (p:0.01) emergieron como factores significativos de metástasis ganglionares. (7, 24)

Creasman y cols, hicieron revisión de la literatura médica para evaluar el rol del factor de invasión linfovascular como factor pronóstico, los estudios fueron evaluados usando análisis multivariado, se incluyeron 25 estudios con 6500 pacientes, que informaron metástasis ganglionares como factor pronostico en el 91% de los estudios, al igual que

volumen tumoral en el 62%, y solamente en 12% se encontró invasión linfovascular como factor pronostico independiente. (8)

Kamelle y cols, informaron retrospectivamente la experiencia de 86 pacientes con cáncer cervicouterino IB2 tratados con histerectomía radical, linfadenectomía pélvica y para-aórtica, la mediana de seguimiento fue de 25 meses se observó disminución en sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tumores de ≥ 6 cm comparado con tumores de < 6 cm (p: 0.08), la sobrevida libre de enfermedad fue de 62% para aquellos con invasión linfovascular y de 93% para los que no (p: 0.002). En el análisis multivariado el único factor independiente significativo de recurrencia fue invasión linfovascular (p= 0.03). (9)

Fuller y cols. Revisaron resultados de 431 pacientes con cáncer cervicouterino IB2 y IIA tratados con histerectomía radical. En los pacientes con ganglios negativos, hubo correlación entre incremento de profundidad de invasión del tumor en el estroma cervical y recurrencia que fue altamente significativa (p= 0.001), los pacientes con presencia de invasión vascular linfática tuvieron una sobrevida a 5 años de 63%, ascendiendo a 83% en pacientes sin la invasión. (p= <0.004). Sin embargo al realizarse estratificación por estado ganglionar, se eliminó el efecto pronóstico de invasión linfovascular en sobrevida, indicando que el valor predictivo de este factor en sobrevida creció solamente por su asociación con metástasis ganglionar. En cambio el factor de tamaño tumoral cervical se correlacionó inversamente con sobrevida y tiempo de recurrencia. (10)

Havrilesky y cols, reportaron resultados de 72 pacientes con cáncer de cérvix IB2 tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. En el análisis multivariado los factores que se asociaron a disminución de sobrevida global fueron: raza no caucásica, edad, invasión tercio externo de pared cervical e invasión linfovascular. (11)

Shorge y cols, reportaron resultados de 171 pacientes con cáncer cérvix IB-IIA sin ganglios pélvicos comprometidos tratados con cirugía radical, factores de riesgo de recurrencia fueron invasión linfovascular y grado histológico, siendo el primero, el más importante (p=0.003). (12)

El GOG, realizo un estudio prospectivo randomizado, participaron 35 instituciones, reclutando 1125 pacientes entre 1981 a 1984, se evaluaron 732 pacientes con carcinoma escamo celular cervicouterino etapa I que fueron tratados con histerectomía radical, linfadenectomía pélvica, para-aórtica y citología peritoneal. El intervalo libre de enfermedad se correlacionó fuertemente con invasión tumoral en profundidad, tanto en milímetros (p <0.0001) como en fracción de invasión (p= <0.001). El intervalo libre de enfermedad a 3 años fue 94.6% para invasión estromal ≤ 5 mm, 86% para 6-10mm, 75.2% para 11-15mm, 71.5% para 16-20mm, y 59% para ≥ 21 mm. En términos de fracción el intervalo libre de enfermedad también se correlaciono significativamente (p= 0.0001) con el tamaño tumoral clínico. El intervalo libre de enfermedad a 3 años en pacientes con tumores ocultos, ≤ 3 cm y >3 cm fue de 94.6%, 85.5% y 68.4% respectivamente. La invasión linfovascular también se correlaciono con sobrevida libre de enfermedad (p=0.0001) a 3 años que fue de 77% para aquellos con invasión linfovascular y 88.9% para aquellos sin invasión linfovascular. En el análisis multivariado los factores pronostico independientes fueron tamaño tumoral clínico, invasión vascular linfática e invasión

tumoral en profundidad. Se asignó puntaje de riesgo relativo de recurrencia a estos tres factores pronóstico pudiendo realizar una sub clasificación en 3 grupos: pacientes con bajo riesgo (7.5-40 puntos), riesgo intermedio (40-120 puntos) o alto riesgo (<120 puntos). (13,14)

Tratamiento de pacientes con factores de riesgo intermedio: Sedlis y cols, informaron en el GOG #92, estudio prospectivo randomizado multicentrico fase III diseñado para determinar si la radioterapia pélvica postoperatoria luego de histerectomía radical y linfadenectomía pélvica podría disminuir recurrencia y mortalidad en pacientes con cáncer etapa I sin ganglios comprometidos y con 2 a 3 de los siguientes factores de riesgo: tumor de gran volumen, invasión estromal en profundidad y presencia de invasión linfovascular. Se reclutaron 277 pacientes se hicieron dos grupos, uno con radioterapia adyuvante con 137 pacientes y el grupo de seguimiento con 140 pacientes. La radioterapia fue externa con equipos de megavoltaje a dosis de 46 a 50.4Gy sin braquiterapia. La proporción libre de recurrencia a 2 años fue de 88% en el grupo de radioterapia versus 79% en el grupo de seguimiento. En el grupo de observación el 27.9% de las pacientes desarrolló recurrencias, siendo 19.3% locales y 7.1% a distancia. En el grupo de radioterapia el 15.3% presento recurrencias, siendo 13.1% locales y 2.2% a distancia ($p= 0.019$). Hubo únicamente dos recurrencias aisladas en cúpula en el grupo radiado vs 8 en el grupo en observación. El grupo de radioterapia tuvo efectos adversos grado 3 a 5 comparado con 2.1% en el grupo en observación. (15, 26)

Dentro de la literatura identificada que describe a los pacientes de alto riesgo, podemos citar los siguientes:

Berman y cols, describen a 97 pacientes con cáncer de cérvix en etapa IB a IIB con ganglios pélvicos metastásicos tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelvica con o sin radioterapia postoperatoria, se observó aumento progresivo de recurrencia a mayor número de ganglios comprometidos ($p<0.05$). Una tercera parte de los pacientes con un ganglio positivo recurrió, mientras que asciende a 70% con ≥ 3 ganglios positivos a los 5 años. (16)

Tratamiento de pacientes con factores de alto riesgo: el estudio reportado por Peters y cols. informaron el estudio intergrupo 0107 (GOG 109/SWOG 8797/RTOG 91-12) multicéntrico prospectivo randomizado fase III, incluyo pacientes con cáncer de cérvix IA2, IB o IIA sometidos a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica con factores de alto riesgo (ganglios pelvianos histológicamente confirmados, invasión parametrial o márgenes quirúrgicos positivos) fueron randomizados a radioterapia pélvica o radioterapia pélvica asociada a quimioterapia (4 ciclos de cisplatino y 5 fluoracilo cada 21 días). Sobrevida libre de progresión estimada a 4 años en el grupo de tratamiento combinado fue 80% versus 63% ($p= 0.003$) en pacientes con radioterapia externa exclusiva. La sobrevida global estimada a 4 años fue de 81% y 71% ($p= 0.003$) para radioquimioterapia y radioterapia exclusiva respectivamente. El análisis multivariado mostro que tamaño tumoral fue el único factor pronostico estadísticamente significativo para sobrevida libre de progresión ($p= 0.05$) y sobrevida global ($p= 0.03$). Tanto las recurrencias pelvianas como extrapelvianas fueron menos frecuentes en aquellos pacientes que recibieron quimiorradioterapia, sin diferencias en el patrón de recurrencia entre los dos brazos. Hubo

más efectos adversos grado 4 en el grupo de radioquimioterapia comparados con el grupo de radioterapia externa exclusiva, principalmente hematológica. (17).

En un análisis de subgrupo del estudio anterior, con el objetivo de identificar factores clínico patológicos que predijeran la recurrencia, se evaluaron 243 mujeres, 116 recibieron radioterapia adyuvante, y 127 radioterapia con quimioterapia concomitante, se concluye en análisis univariado, que las mujeres que más se beneficiaron del tratamiento multimodal en relación a la RT aislada fueron aquellas con tumores $> 2\text{cm}$ (beneficio absoluto de supervivencia en 5 años del 19%, 77% vs 58% respectivamente) y con \geq dos ganglios linfáticos comprometidos (beneficio absoluto de supervivencia en 5 años del 20%, 75 vs 55% respectivamente). En contrapartida el beneficio absoluto de la supervivencia en 5 años fue menor para aquellas con tumores $\leq 2\text{ cm}$ o con solamente un ganglio linfático pélvico comprometido fue solamente del 5% (82 vs 77%) y 4% (83 vs 79%), respectivamente. (18)

Por todo lo anterior se puede considerar que la recurrencia de la enfermedad se deben a un conjunto de múltiples factores interrelacionados, y que la asociación de más de 1 de los factores de riesgo, llevan a un mayor riesgo de recurrencia, siendo necesarios los sistemas de etapificación pronóstica que definen a los pacientes con riesgo similar de recurrencia de acuerdo a factores patológicos, clasificándose en grupos de riesgo, lo que ayuda a la comparación de resultados, restringiendo el tratamiento postoperatorio a grupos de intermedio y alto riesgo donde los beneficios son mayores que las potenciales complicaciones.

Palabras clave: Cáncer Cervicouterino invasor, Etapa IB1, Histerectomía Radical, Tamaño del Tumor, Recurrencia, Factores Pronóstico.

4. Justificación:

- A lo largo del tiempo la etapa temprana de cáncer de cérvix (IB) ha sufrido modificaciones que ha generado la subdivisión en IB1 y IB2, ello como resultado del impacto que el tamaño del tumor muestra como factor pronóstico en la recurrencia y supervivencia. En la unidad no existe evidencia e información que determine si el tamaño del tumor influye como factor pronóstico de recaída. Si bien el manejo de la etapa IB1 que constituye la población de estudio, es tratada inicialmente con histerectomía radical, aproximadamente un 30% de las pacientes requieren manejo adyuvante con radioterapia, esta condición muchas veces genera la duda si el solo tamaño tumoral es suficiente para decidir el manejo adyuvante por ser un factor pronóstico independiente o si necesariamente deben considerarse otros factores relacionados. Por tanto, el presente estudio plantea analizar y determinar si el tamaño del tumor es un factor pronóstico independiente de recurrencia y su efecto como factor único o asociado a otras variables potencialmente confusoras; de resultar con peso pronóstico independiente, ayudaría a determinar la necesidad o no de adyuvancia en este grupo de pacientes de manera argumentativa.

5. Pregunta de investigación:

¿Es tamaño del tumor determinado histopatológicamente un factor pronóstico independiente, predictor de recurrencia en cáncer de cérvix etapa IB1 posterior a tratamiento con histerectomía radical?

6. Hipótesis:

Existe diferencia del 10 por ciento o mayor en cuanto a recurrencia en el grupo de pacientes con cáncer de cérvix cuando se comparan los grupos con base en el tamaño del tumor.

H0 = El tamaño del tumor no se relaciona con la recaída.

Ha = El tamaño del tumor se relaciona con la recaída hasta en un 10% cuando la diferencia en diámetro es de intervalos hasta 1 cm (Los que presenten tamaños entre 1 cm o más en los grupos; mostraran una diferencia en recaída de hasta un 10%).

Por lo tanto se busca una mejoría (delta) en la predicción de la recaída, usando el tamaño tumoral como predictor de hasta un 10%.

El presente estudio pretende determinar que existe una diferencia en recurrencia dependiente del tamaño tumoral posterior al tratamiento con histerectomía radical al comparar los grupos por tamaño tumoral.

7. Planteamiento del problema:

El cáncer de cérvix invasor es una neoplasia que representa un problema de salud pública, en el momento actual se divide en 2 grupos: la enfermedad temprana (etapa IA y IB1) y la locorregionalmente avanzada (etapas IB2 a IVA). Dentro del grupo de enfermedad temprana el manejo quirúrgico muestra ser curativo asociado o no a radioterapia adyuvante.

Bajo este abordaje de manejo el tamaño tumoral es utilizado para la toma de decisiones en conjunto con la invasión linfovascular, invasión estromal, para administrar o no radioterapia adyuvante. Se considera que el tamaño tumoral es el principal factor determinante de recurrencia y ha sido utilizado para establecer grupos de riesgo, para estratificar a los pacientes y diferenciar quien requiere y quien no el manejo adyuvante, sin embargo, no ha sido analizado el efecto pronóstico en la recurrencia con base en la estratificación por tamaño del tumor y el impacto pronóstico de esta variable como factor independiente.

8. Objetivos.

8.1 General

Determinar si el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente de recurrencia en pacientes con Cáncer de cérvix etapa IB1 posterior a manejo con histerectomía radical.

8.2. Objetivos específicos:

- Identificar factores pronóstico clínicos e histopatológicos que influyen en la recurrencia de la enfermedad en la etapa IB1.
- Determinar la supervivencia y PLE en esta población.

9. Material y métodos.

9.1 Población:

- Se revisaron los expedientes de pacientes con cáncer cervico-uterino etapa IB1 y que fueron tratadas con histerectomía radical y que contaban con reporte de patología en la UMAE oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de enero de 2008 al octubre de 2015 (se estableció que el periodo de estudio no representaba un sesgo ya que los abordajes de manejo quirúrgico –histerectomía radical- y etapificación no han cambiado en ese periodo de tiempo y desde 1999, a partir de este año tampoco se ha modificado los esquemas de adyuvancia).
- Se registraron del expediente clínico: la edad, etapa, volumen tumoral medido histopatológicamente, invasión estromal y linfovascular, margen quirúrgico, estado ganglionar, grado y tipo histológico, momento de la recaída, tiempo de seguimiento, manejo de recaída, tipo de histerectomía radical y morbilidad quirúrgica.
- Los datos fueron obtenidos del expediente clínico.

9.2.- Diseño:

Tipo de diseño: Cohorte, Descriptivo, comparativo.

Tipo de estudio: Observacional.

Tipo de seguimiento: Longitudinal.

Direccionalidad: retrolectivo.

Tipo de análisis: Comparativo.

9.3. Universo de trabajo:

Fueron consideradas todas las pacientes con cáncer cervicouterino con estadio IB1 tratadas con histerectomía radical de enero del 2008 a octubre del 2015.

9.4. Ubicación espacio temporal

El estudio fue realizado en pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix etapa IB1 diagnosticado y tratado en la UMAE oncología CMN XXI (Servicios de ginecología oncológica y radio oncología) de enero del 2008 a octubre del 2015. Todas ellas contaron con expediente clínico y reporte histopatológico.

10. Criterios de selección:

10.1 Criterios de inclusión:

- Paciente con diagnóstico de Cáncer de cérvix con etapa IB1 FIGO.
- Cualquier histología.
- Tratadas en el servicio de ginecología oncológica y radio oncología de la UMAE Oncología CMN XXI.
- Con expediente clínico y reporte de patología.
- Manejo inicial con histerectomía radical (tipo II o III).

10.2 Criterios de exclusión.

- Etapa clínica de cáncer cervicouterino diferente a la IB1.
- Etapa IB1 tratada inicialmente con radioterapia.

10.3 Criterios de eliminación:

- Cambio de diagnóstico histológico en reporte de patología (primario de endometrio).

10.4 Criterios de no inclusión:

- Dobles primarios metacrónico.
- Tratados fuera de la unidad.
- Etapa IB1 tratada con histerectomía menos que radical (simple).

11. Plan de análisis estadístico:

11.1 Tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de muestra: Se realizó el cálculo esperando identificar (P1-P2) 10% o más de diferencia entre las proporciones de pacientes estratificados por grupos con diferencia según el tamaño del tumor de hasta 1 cm, considerando un poder del 80% y un alfa de 0.5%. Por lo que se usó la fórmula de diferencia de proporciones.

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2 \pi_1 (1 - \pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1 (1 - \pi_1) + \pi_2 (1 - \pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Lo que resultó en un tamaño de muestra de 320 pacientes. Se consideró necesario determinar el cálculo del tamaño de muestra para dar fortaleza al estudio evitando de esta manera los errores tipo I y II. Y, la diferencia de proporciones del 10% fue considerada con base en lo reportado en la literatura lo que fue utilizado para la determinación del tamaño de muestra con base en la fórmula de diferencia de proporciones como se establece. Esta diferencia se consideró clínicamente significativa. En el presente estudio no se alcanzó el tamaño de muestra lo que se declara para efecto de dar continuidad en lo sucesivo con el objetivo de hacer nuevas y mejores generalizaciones.

11.2 Análisis descriptivo (Tabla 1, 2a y 2b)

Se realizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo variable a estudiar. Resultando que la población presento libre distribución por lo que se aplicaron como medidas de tendencia central la mediana y los rangos intercuartiles. Para variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia y porcentajes. Para la comparación de los grupos en el estado basal se utilizó la U de Mann y Withney para las variables cuantitativas y para las variables cualitativas, frecuencia, porcentaje y Chi². De esta manera se estratifico la población de estudio para determinar en el estado basal si los grupos eran comparables y se aplicaron medidas de impacto de acuerdo al tipo de distribución; para variables cuantitativas U de Mann y Withney y para variables cualitativas Chi² de Pearson y medianas con sus intervalos de confianza del 95%.

11.3 Bivariado (Tabla 3)

Se realizó análisis bivariado para determinar el efecto de las variables independientes sobre la variable dependiente o desenlace mediante el uso de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier determinando a la vez el riesgo relativo con sus intervalos de confianza de 95%.

11.4 Modelos multivariados (Tabla 4).

Las variables clínicas que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado fueron sometidas a análisis multivariado con modelo de regresión de Cox, donde la variable Y (dependiente) o de desenlace es recurrencia y las (independientes) X, predictoras o potencialmente confusoras significativas fueron edad e invasión linfovascular. El peso de cada variable predictiva se reportó mediante curvas de supervivencia y los resultados de significancia se reportaron mediante Exp (B) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

12. DEFINICION DE VARIABLES:

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional de la variable.	Unidad de medida.
Recaída	Dependiente Cualitativa Dicotómica	Recurrencia de la enfermedad documentada después de un periodo libre de enfermedad, posterior al termino del tratamiento.	Sin actividad tumoral: Sin evidencia clínica, radiológica o confirmación histopatológica de enfermedad Con actividad tumoral: Confirmación histopatológica de recaída mediante la toma de biopsia o por imagen.	0= Ausente 1= Presente
Tiempo de Recaída	Dependiente Cuantitativa Continua	Tiempo que transcurre entre la conclusión del tratamiento logrando respuesta clínica completa y el momento en que se confirma la recaída.	Tiempo comprendido de la fecha de la cirugía al momento del diagnóstico de recaída, documentado por biopsia o por imagen, registrado en las notas médicas y la fecha del reporte histopatológico.	Meses.
Tamaño del tumor	Independiente Cuantitativa Continua.	Tamaño del tumor cervical medido en cm en el reporte de patología.	Tamaño del tumor para determinar diámetros, medianas y rangos.	Tamaño reportado en: - cm - Medianas - Rangos.
	Independiente Ordinal. Cualitativa		Tamaño del tumor estratificado cm en el reporte de 0.1-1 cm; 1.1-2; 2.1-3, 3.1-4 para evaluar el poder pronóstico con base en grupos de riesgo.	Tamaño reportado en grupos: 1= 0.7cm-1cm 2=1.1-2cm 3=2.1-3cm 4=3.1-4cm
Edad	Independiente Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta el momento de ingresar al estudio expresado en años	Edad de la paciente al momento del diagnóstico.	Años

Invasión linfovascular	Independiente Cualitativa dicotómica	Infiltración del cáncer a los vasos sanguíneos o a sistema linfático.	Determinación de infiltración neoplásica al espacio linfático o vascular en pieza quirúrgica reportado en el estudio de patología.	0= ausente 1= Presente
Tipo histológico	Independiente Cualitativa ordinal	Tipo de estructura microscópica que presenta el tumor considerando epidermoide, adenocarcinoma y adenoescamoso.	Histología evaluada histopatológicamente en el reporte de patología.	1.Epidermoide 2.Adenocarcinoma 3. Mixto 4. Otros
Grado de diferenciación	Independiente Cualitativa Ordinal	Clasificación otorgada por el patólogo después de evaluar la estructura microscópica del tumor.	Grado de diferenciación celular determinado en base a criterios histológicos según OMS y reportado en el expediente clínico	Grado 1=1 2= 2 3= 3
Limite quirúrgico	Independiente Cualitativo Ordinal	Borde de tejido de la pieza quirúrgica, que corresponde al margen de resección.	Positivo: Neoplasia en sitio del margen vaginal. Negativo: Sin neoplasia a 1 cm o más del margen vaginal. Cercano: Neoplasia a menos de 1 cm del margen vaginal.	0= Negativo 1= Positivo 2= Cercano
Ganglios linfáticos	Independiente Cualitativa Dicotómica	Órgano linfoide, de forma nodular, que se encuentra en el sistema linfático cuya función es filtrar la linfa y madurar los linfocitos.	Positivo: Ganglios Infiltrados por neoplasia. Negativos: Ganglios sin neoplasia.	0= Negativos 1= Positivos
Invasión estromal	Independiente Cualitativa Ordinal	Infiltración neoplásica del tejido conjuntivo adyacente (estroma) por contigüidad.	Profundidad medida en tercios tomada del expediente clínica	1= 1/3 2= 2/3 3= 3/3
Tipo de histerectomía radical	Independiente Cualitativa Dicotómica	Extirpación quirúrgica del útero con base en la clasificación de PIVER.	Histerectomía radical modificada o tipo II. Histerectomía radical o tipo III.	1= Tipo II 2= Tipo III

Manejo adyuvante	Independiente Cualitativa Dicotómica	Tratamiento complementario al quirúrgico, que puede consistir en teleterapia y/o braquiterapia, y/o quimioterapia	Tratamiento oncológico administrado posterior a la histerectomía radical.	0=No 1=SI
---------------------	--	--	---	------------------

13. Consideraciones éticas:

Al tratarse de un estudio de diseño observacional y no experimental y, de acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación publicada el 06 de enero de 1987 y reformada DOF 02-04-2014 que considera un estudio sin riesgo (revisión de expedientes) por lo que sólo se determina por el investigador (es) el uso de identificadores y la confidencialidad de los datos de la pacientes sujetos de estudio. En el análisis del protocolo se sigue y cumple los criterios de validez científica, epidemiológica, social y ética todo ello con base en los fundamentos de las Pautas éticas internacionales de CIOMS publicadas en 2002, Informe Belmont, Código de Nuremberg y Declaración de Helsinki.

14. Resultados.

Características de la población de estudio

Se revisaron los expedientes de pacientes postoperadas de histerectomía radical, con diagnóstico preoperatorio de cáncer cervicouterino IB1 registrados en las libretas de programación del servicio de gineco oncología y de la base de datos de la jefatura de quirófono del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social de enero 2008 a octubre del 2015. Se encontró un total de 96 casos registrados con diagnóstico preoperatorio ya comentado, se excluyeron 23 casos debido a que en el reporte definitivo de patología correspondían a cáncer cervicouterino en etapa menor (IA1 o IA2) o mayor a IB1, o cambio a cáncer de endometrio, quedando para el análisis 73 casos que cumplieron, los criterios de selección.

La edad promedio fue de 50 años (RIQ 41.5-58). Se dicotomizó a la población en menores y mayores o igual a 50 años, correspondiendo 36 casos (49.3%) al primer subgrupo, y a 37 (50.7%) casos en el segundo. (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población en estudio. (pacientes con cáncer de cérvix etapa IB1 FIGO tratadas con histerectomía radical).	
	N=73
Variable	Mediana (RIQ)
Edad años	50 (41.5-58)
Tamaño del tumor cm	2 (1.1-3)
No. de ganglios pélvicos disecados	13 (10-17.5)
No. ganglios paraaorticos disecados	0 (0-1)
No. de ganglios totales positivos	0.00 (0-0)
PLE meses	30 (16-48.5)

Tiempo de seguimiento meses	31 (20-50)
Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población en estudio. (pacientes con cáncer de cérvix etapa IB1 FIGO tratadas con histerectomía radical).	
	Frecuencia (%)
Edad (años)	
< 50	36 (49.3)
≥ 50	37 (50.7)
Tamaño tumor (cm)	
0.7-1	40 (54.8)
1.1-2	28 (38.4)
2.1-3	2 (2.7)
3.1-4	3 (4.1)
ILV	
Ausente	45 (61.6)
Presente	28 (38.4)
Margen vaginal	
Negativo	70 (95.9)
Positivo	3 (4.1)
Invasión estromal	
1/3	30 (41.1)
2/3	18 (24.7)
3/3	25 (34.2)
Limite quirúrgico	
Negativo	65 (89)
Positivo	6 (8.2)
Estrecho (<1cm)	2 (2.7)
Parametrio	
Negativo	69 (94.5)
Positivo	4 (5.5)
Ganglios pélvicos	
Negativos	63 (86.3)
Positivos	10 (13.7)
Ganglios para aórticos	
Negativos	73 (100)
Positivos	0 (0)
Histología	
Epidermoide	43 (58.9)
Adenocarcinoma	29 (39.7)
Mixto	1 (1.4)
Grado	
Bien diferenciado	13 (17.8)
Moderadamente diferenciado	49 (67.1)
Indiferenciado	11 (15.1)
Histerectomía	

Piver II	25 (34.2)
Piver III	48 (65.8)
Abordaje	
Abierto	64 (87.7)
Laparoscópico	7 (9.6)
Laparoscópico, conversión	2 (2.7)
Morbilidad quirúrgica	
Ausente	57 (78.1)
Presente	16 (21.9)
Tipo de morbilidad	
Ninguna	57 (78.1)
Lesión vascular	2 (2.7)
Fistula ureteral	5 (6.8)
Fistula vesicovaginal	3 (4.1)
Sangrado >2000ml	3 (4.1)
Otros	3 (4.1)
Adyuvancia	
No	41 (56.2)
Si	32 (43.8)
Modalidad de Adyuvancia	
RT+ BQT	9 (12.3)
RT externa	9 (12.3)
BQT (sola)	2 (2.7)
RT+QT concomitante	12 (16.4)
Campos RT externa	
Caja	28 (38.4)
Pala	2 (2.7)
No	43 (58.9)
Braquiterapia	
Alta tasa	17 (23.3)
Baja tasa	1 (1.4)
No	55 (75.3)
Recaída	
Ausente	63 (86.3)
Presente	10 (13.7)
Estado de salud	
Viva sin AT	60 (82.2)
Viva con AT	2 (2.7)
Perdida con AT	8 (11)
Perdida sin AT	3 (4.1)
Sitio de recaída	
Sin recaída	63 (86.3)
Local	3 (4.1)
Local+ regional	3 (4.1)

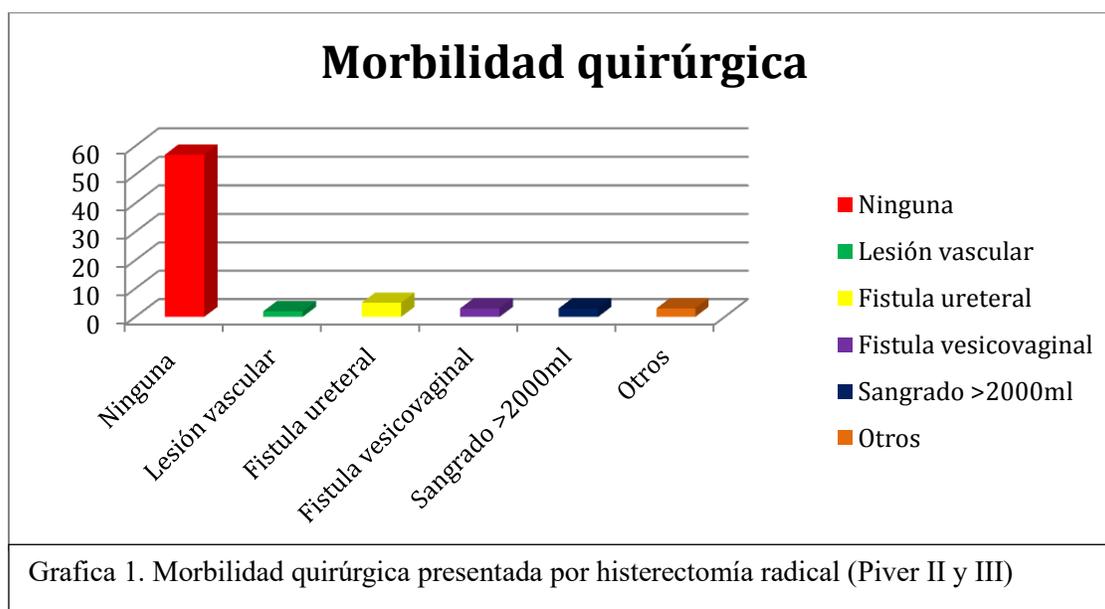
Distancia	1 (1.4)
Local + distancia	2 (2.7)
Locorregional + distancia	1 (1.4)
Manejo de la recurrencia	
Radioterapia	1 (1.4)
QT paliativa	1 (1.4)
QT+RT concomitante	5 (6.8)
QT+Reirradiación	1 (1.4)
Nada	2 (2.7)

TIPO DE CIRUGIA:

De la población estudiada 25 (34.2%) fueron tratados con histerectomía radical modificada (Piver II) y 48 (65.8%) histerectomía radical (Piver III). De acuerdo al abordaje quirúrgico 64 (87.7%) pacientes el abordaje fue abierto, 7 pacientes (9.6%) laparoscópico, 2 pacientes (2.7%) laparoscópico con conversión del procedimiento a abordaje abierto.

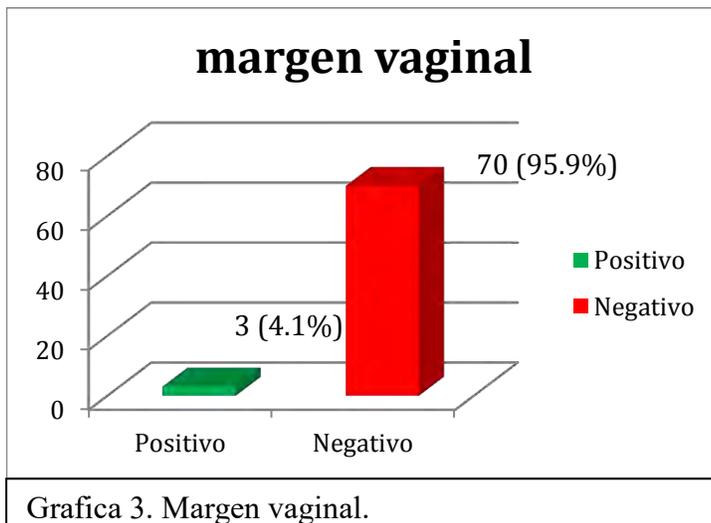
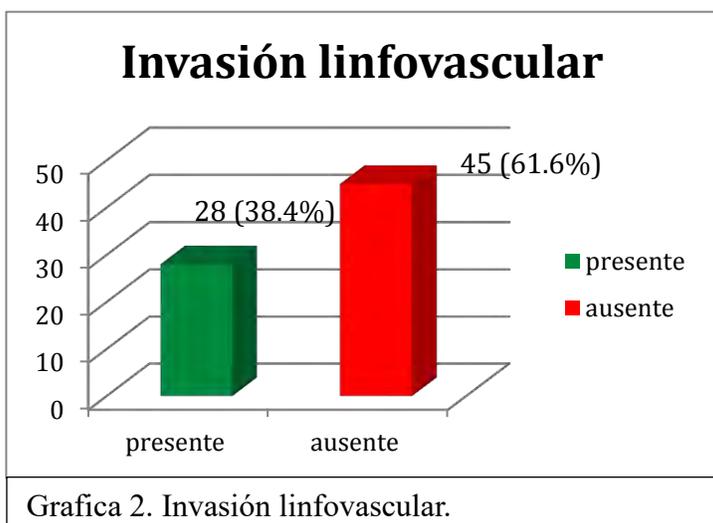
COMPLICACIONES QUIRURGICAS:

De las 73 pacientes, 57 (78.1%) no tuvieron morbilidad asociada a procedimiento quirúrgico. Los pacientes que presentaron morbilidad por el procedimiento quirúrgico fueron 16 (21.9%) pacientes, las cuales se distribuyen de la siguiente manera: la complicación más frecuente fue fistula ureteral en 5 (6.8%), siguiendo en frecuencia fistula vesicovaginal en 3 (4.1%), sangrado transoperatorio > 2000 ml en 3 (4.1%), otros 3 (4.1%) distribuidos de la siguiente manera 1 lesión de mesenterio de apéndice cecal que requirió la realización de apendicectomía, y dos con sangrado postquirúrgico que requirió reexploración quirúrgica. En 2 pacientes (2.7%) se presentó lesión vascular de arteria hipogástrica, con sangrado de 2000ml y 2800. (Grafica 1.)

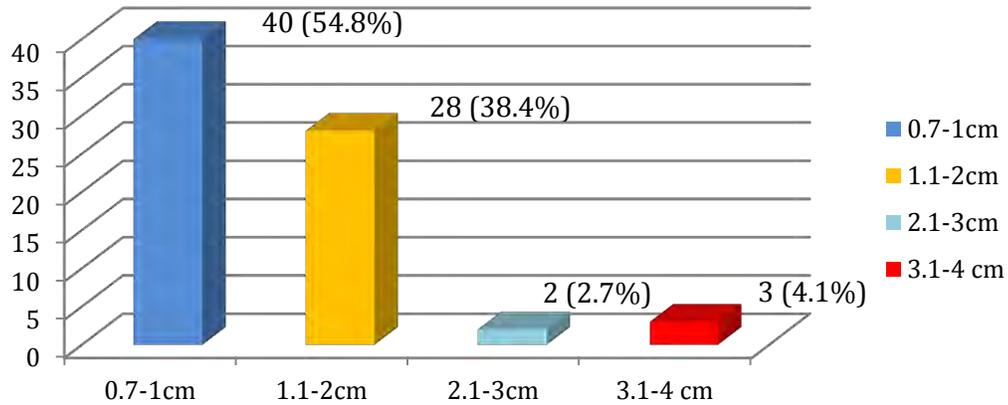


REPORTE DE PATOLOGIA.

Todas las pacientes contaron con biopsia confirmatoria de cáncer cervicouterino invasor en forma preoperatoria. La histología más frecuente encontrada correspondió a carcinoma epidermoide en 43 (58.9%) pacientes, seguida de adenocarcinoma en 29 (39.7%), adenoescamoso en 1 (1.4%). El grado de diferenciación fue moderado en 49 (67.1%) casos, bien diferenciado en 13 (17.8%) casos y e indiferenciado con 11 (15.1%). La mediana del tamaño tumoral fue de 2 cm (RIQ 1.1-3). Se estratifico la población de la siguiente forma: 0.7-1 cm en 40 (54.8%) casos, 1.1 -2cm en 28 (38.4%), 2.1-3 cm en 2 (2.7%) y 3.1-4cm en 3 (4.1%) casos, observando un predominio de los tumores menores de 2 cm con 68 (93.1%) casos contra 5 (6.8%) de más de 2 cm. La invasión linfovascular presente fue en 28 (38.4%) casos y ausente en 45 (61.6%). El margen vaginal fue negativo en 70 casos (95.9%) y positivo en 3 (4.1%). La invasión estromal reportada en tercios mostro tercio interno en 30 (41.1%), tercio medio en 18(24.7%) y tercio externo o profundo en 25 (34.2%). El limite quirúrgico fue negativo en 65 (89%), positivo 6 (8.2%), estrecho en 2 (2.7%) casos. El margen fue positivo en 4 (5%) y negativo en 69 (94.5%). El número de ganglios linfáticos pélvicos resecados mostro una mediana de 13 (RIQ=10-17.5) ganglios disecados, para aórticos de 1.03 (RIQ=0-1) con un mínimo de 0 y máximo 8. Esta disección en 35 (47.94%) pacientes fue reportada la disección para aórtico y en 38 pacientes no. El número de pacientes con ganglios pélvicos positivos fue de 10 (13.7%) casos y negativos en 63 (86.3%). En cuanto al número total de ganglios positivos juntando la disección pélvica y para aórtica se presentó como máximo 6 ganglios positivos.

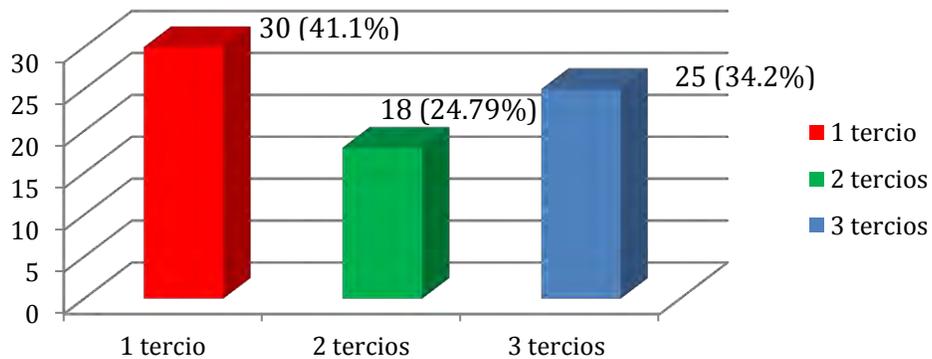


Estratificación del tamaño de tumor



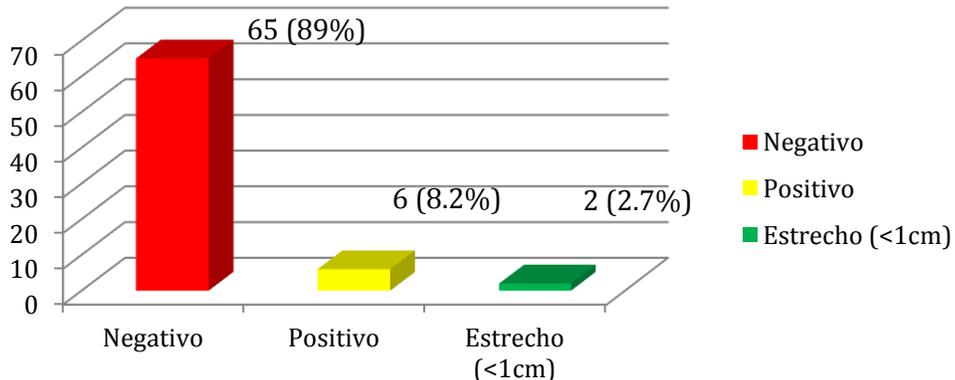
Grafica 4. Grupos por tamaño de tumor.

Invasión estromal

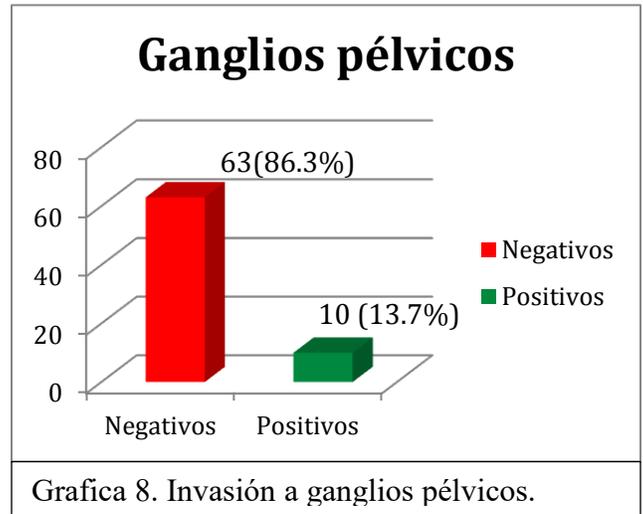
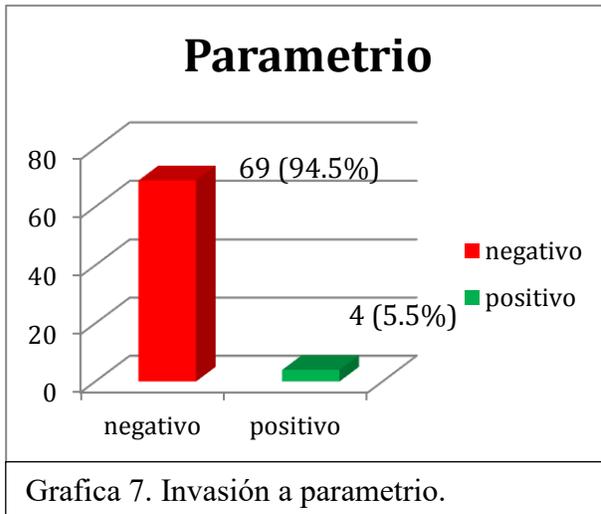


Grafica 5. Invasión estromal, dividido en tercios.

Limite Quirúrgico



Grafica 6. Limite quirúrgico.



TRATAMIENTO ADYUVANTE

Analizando los 73 casos con el reporte de patología se clasifican a las pacientes en subgrupos de bajo, intermedio y alto riesgo para recurrencia, siendo 32 (43.8%) enviadas a adyuvancia y 41 (56.2%) casos no. La modalidad de adyuvancia en orden descendente de frecuencia otorgada en las 32 pacientes que lo ameritaron fue la siguiente; 12 (16.4%) quimioterapia y radioterapia concomitante; 9(12.3%) casos radioterapia externa con braquiterapia; 9 (12.3%) radioterapia externa; y dos (2.7%) casos braquiterapia sola.

RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD.

Con respecto a la recaída de los 73 casos analizados, esta se presentó en 10 (13.7%) casos, siendo los sitios de recurrencia en orden descendente de frecuencia los siguientes: local 3 (4.1%), locorregional 3 (4.1%), local + distancia 2 (2.7%), locorregional + distancia 2 (2.7%) y solo en 1 (1.4%) caso a distancia. Cabe mencionar que todas las recurrencias locales correspondientes a la vagina se confirmaron con biopsia, las locorregionales por la exploración física y estudios de imagen como lo fue la tomografía axial computarizada con medio de contraste, y las distales por estudio de imagen (TAC). El periodo libre de enfermedad mostro una mediana de 30 meses (RIQ=16-48.5), para el grupo de pacientes con recaída la mediana fue de 10 meses (rangos mínimo 4 y máximo 48 meses). El tiempo de seguimiento en las pacientes con recaída fue de 20 meses (13-52) y para el grupo sin recurrencia de 37 meses. Del total de las pacientes con recaída 8 fueron tratadas y 2 no. El esquema de tratamiento administrado fue: quimioterapia y radioterapia concomitante a 5 (6.8%); 1 (1.4%) recibió radioterapia externa; 1 (1.4%) quimioterapia paliativa; y 1 (1.4%) quimioterapia con reirradiación. La mediana de edad de las pacientes con recurrencia fue de 47 (30-50) contra 51 (24-73) para las pacientes sin recaída.

Tabla 2a. Características de la población en el estado basal y su comparación de acuerdo a la condición clínica de recaída vs no recaída con variables cuantitativas.

Variable	Con recaída N=10 (13.7 %) Mediana (mínimos y máximos)	Sin recaída N= 63 (86.3%) Mediana (mínimos y máximos)	P*
Edad (años)	47 (30-50)	51(24-76)	0.006
Tamaño (cm)	1.95 (0.7-3.5)	2 (0.7-4)	0.965
Numero de ganglios totales positivos	0	0 (0-6)	0.389
Numero de ganglios pélvicos disecados	11 (8-50)	13 (2-44)	0.485
Numero de ganglios paraaorticicos disecados	1 (0-8)	0.00 (0-7)	0.631
PLE (meses)	10 (4-48)	37 (4-69)	0.019
Tiempo de seguimiento (meses)	21 (13-52)	37 (4-69)	0.330
P* U de Mann y Withney			

Tabla 2b. Características de la población y su comparación de acuerdo a la condición clínica de recaída vs no recaída con variables cualitativas durante mediana de seguimiento 30 meses.

Variable	Con recaída N=10 (100 %)	Sin recaída N= 63 (100%)	P*
Edad			
< 50 años	9 (90)	25 (
≥ 50 años	1 (10)	36(
ILV			
Ausente	3(30)	42(66.66)	0.027
Presente	7(70)	21(33.33)	
Margen vaginal			
Negativo	9 (90)	61 (96.82)	0.312
Positivo	1 (10)	2 (3.17)	
Invasión a estroma			
1/3	3 (30)	27 (42.85)	0.743
2/3	3 (30)	15 (23.80)	
3/3	4 (40)	21 (33.33)	
Limite quirúrgico			
Negativo	8 (80)	57 (90.47)	0.304
Positivo	1 (10)	5 (7.93)	
Estrecho	1 (10)	1 (1.58)	
Ganglios pélvicos			
Negativos	10 (100)	53 (84.12)	0.175
Positivos	0 (0)	10 (15.87)	
Ganglios para aórticos			
Negativos	10 (100)	63 (100)	0
Positivos	0	0	
Histología			
Epidermoide	8 (80)	35 (55.55)	0.338
Adenocarcinoma	2 (20)	27 (42.85)	
Mixto	0 (0)	1 (1.58)	

Grado			
Bien diferenciado	0 (0)	13 (20.63)	0.281
Moderadamente diferenciado	8 (80)	41 (65.07)	
Indiferenciado	2 (20)	9 (14.28)	
Parametrio			
Negativo	10 (100)	59 (93.65)	0.412
Positivo	0 (0)	4 (6.34)	
Histerectomía			
Piver II	3 (30)	22 (34.92)	0.761
Piver III	7 (70)	41 (65.07)	
Abordaje quirúrgico			
Abierto	8 (80)	56 (88.88)	0.426
Laparoscópico	2 (20)	5 (7.93)	
Laparoscópico-conversión	0 (0)	2 (3.17)	
Morbilidad			
Ausente	6 (60)	51 (80.95)	0.137
Presente	4 (40)	12 (19.04)	
Tipo de morbilidad			
Lesión vascular	0 (0)	2 (3.17)	0.089
Fistula ureteral	1 (10)	4 (6.34)	
Fistula vesicovaginal	2 (20)	1 (1.58)	
Sangrado >2000ml	1 (10)	2 (3.17)	
Otros	0 (0)	3 (4.76)	
Ninguna	6 (6)	51 (80.95)	
Adyuvante			
No	8 (80)	33 (52.38)	0.102
Si	2 (20)	30 (47.61)	
Modalidad de adyuvancia			
Sin adyuvancia	8 (80)	33 (52.38)	0.515
RT+ BQT	0 (0)	9 (14.28)	
RT externa	1 (10)	8 (12.69)	
BQT (sola)	0 (0)	2 (3.17)	
RT+QT concomitante	1 (10)	11 (17.46)	
Campos de RT externa			
Sin RT	8 (80)	35 (55.55)	0.331
Caja	2 (20)	26 (41.26)	
Pala	0 (0)	2 (3.17)	
Braquiterapia			
Sin braquiterapia	9 (90)	46 (73.01)	0.505
Alta tasa	1 (10)	16 (25.39)	
Baja tasa	0 (0)	1 (1.58)	
Estado en última consulta			
Viva sin AT	0 (0)	60 (95.23)	0.000
Viva con AT	2 (20)	0 (0)	
Perdida con AT	8 (80)	0 (0)	
Perdida sin AT	0 (0)	3 (4.76)	
P* Chi ² de Pearson			

SEGUIMIENTO

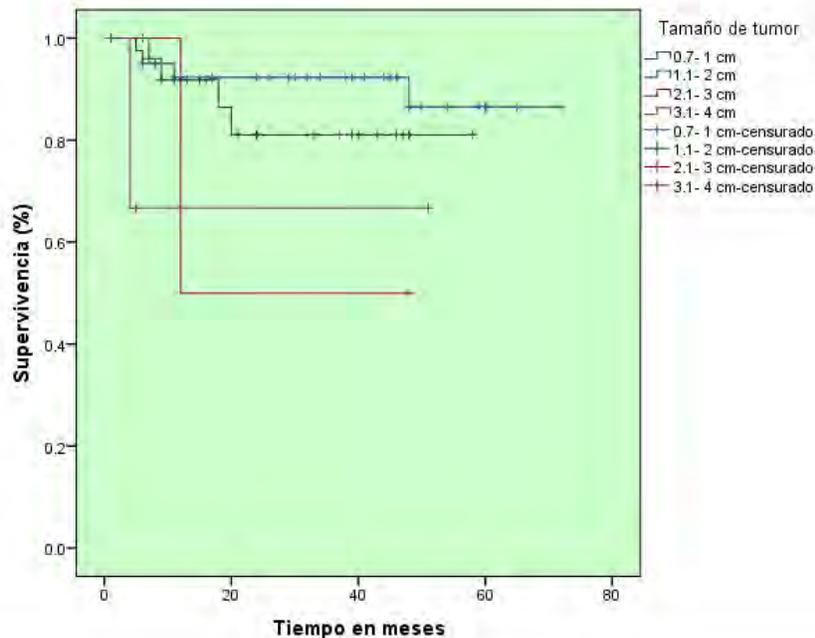
El tiempo de seguimiento en las 73 pacientes tuvo una mediana de 31 meses (RIQ: 20-50). Se realizó subgrupos de acuerdo al estado de salud en la última consulta otorgada siendo la distribución de la siguiente manera; viva y sin actividad tumoral 60 (82.2%) casos; viva con actividad tumoral 2 (2.7%); perdida con actividad tumoral 8 (11%); perdida sin actividad tumoral 3 (4.1%).

SUPERVIVENCIA. ANALISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO.

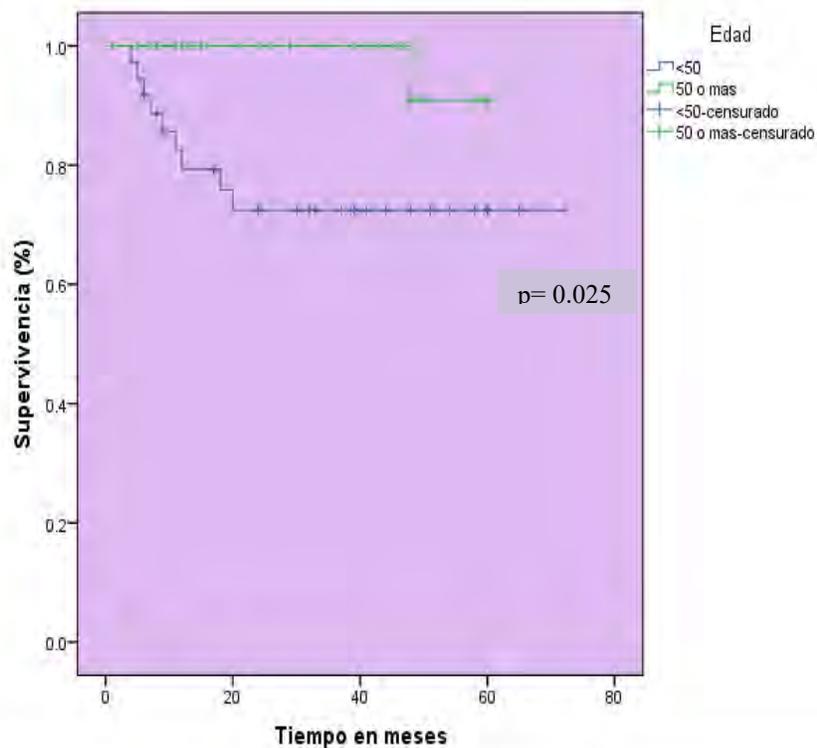
Al realizar el análisis de supervivencia, mediante análisis de Kaplan-Meier, se observó que de las variables independientes analizadas, la invasión linfovascular tuvo significancia estadística con una mediana de supervivencia de 53.46 meses (43.5- 63.42) en el grupo de recurrencia, y de 62.01 (57.71-66.31) meses en el grupo sin recurrencia con una $p= 0.025$. Al analizar la edad se observó que las mujeres de <50 años, tuvieron una mediana de supervivencia de 53.08 meses (44.15-62.01) contra aquellas ≥ 50 años que mostraron medianas de supervivencia de 59.55 meses (56.88-62.22) con una $p= 0.007$. Todas las demás variables analizadas no mostraron significancia estadística que impactara en la supervivencia independientemente de los grupos.

Tabla 3. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia		
Variable	Media en meses IC 95 %	P*
ILV n (%)		
Positivo 28 (38.4)	53.46 (43.5- 63.42)	0.025
Negativo 45 (61.6)	62.01 (57.71-66.31)	
Margen vaginal		
Positivo 3 (4.1)	16 (10.45-21.54)	0.206
Negativo 70 (95.9)	60.7(55.67-65.72)	
Invasión estromal		
1/3 30 (41.1)	59.48 (53.53-65.43)	0.648
2/3 18 (24.7)	58.22 (47.32-69.12)	
3/3 25 (34.2)	55.87 (46.82-64.92)	
Limite quirúrgico		
Negativo 65 (89)		0.245
Positivo 8 (11)		
Ganglios pélvicos		0.196
Positivos 0		
Negativos 73 (100)		
Edad (años)		
Menor de 50 36 (49.3)	53.08 (44.15-62.01)	0.007
Mayor de 50 37 (50.7)	59.55 (56.88-62.22)	
Tamaño de tumor (cm)		0.188
0.7-1 40(54.8)	62.90 (57.26-68.54)	

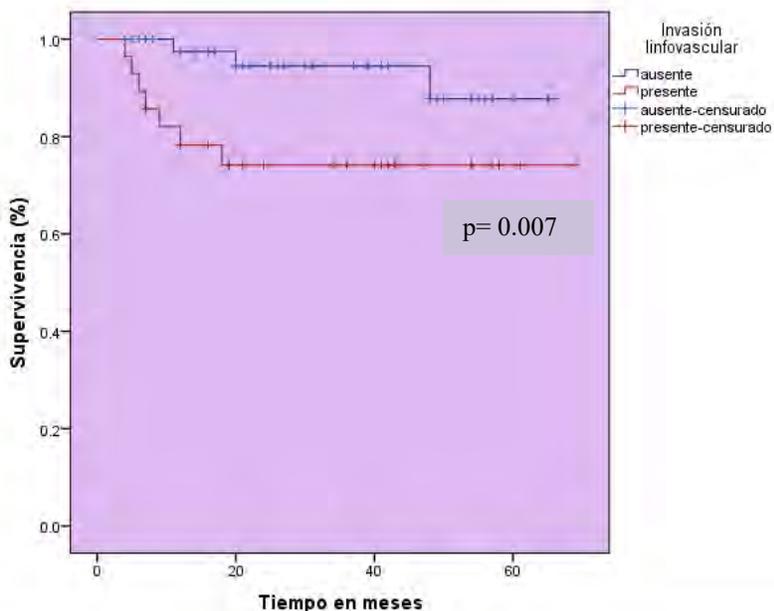
1.1-2 28(38.4)	49.80 (42.49-57.12)	
2.1-3 2(2.7)	31.00 (4.66-57.33)	
3.1-4 3(4.1)	38.00 (10.79-65.20)	
Histología		0.118
Epidermoide 43(58.9)	56.65 (49.03-64.27)	
Adenocarcinoma 30 (41.09)	61.25 (56.26-66.25)	
Grado histológico		0.272
Bien diferenciado 13(17.8)		
Moderadamente diferenciado 49 (67.1)		
Indiferenciado 11(15.1)		
Parametrio		0.425
Histerectomía		0.756
Piver II 25(34.2)	61.40 (53.34-69.45)	
Piver III 48(65.8)	56.27 (50.36-62.17)	
Adyuvancia		
No 41(56.2)	54.64 (47.61-61.68)	0.144
Si 32(43.8)	64.85 (59.30-70.40)	
IC 95%= intervalo de confianza del 95%.		
P*= significancia estadística con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier		



Grafica 9. Curva de supervivencia en relación a tamaño de tumor, se observa sin significancia estadística con $p=0.188$.



Grafica 10. Análisis bivariado Kaplan-Meier: La invasión linfovascular tuvo significancia estadística con una mediana de supervivencia de 53.46 meses (43.5- 63.42) en el grupo de recurrencia, y de 62.01 (57.71-66.31) meses en el grupo sin recurrencia con una $p= 0.025$.

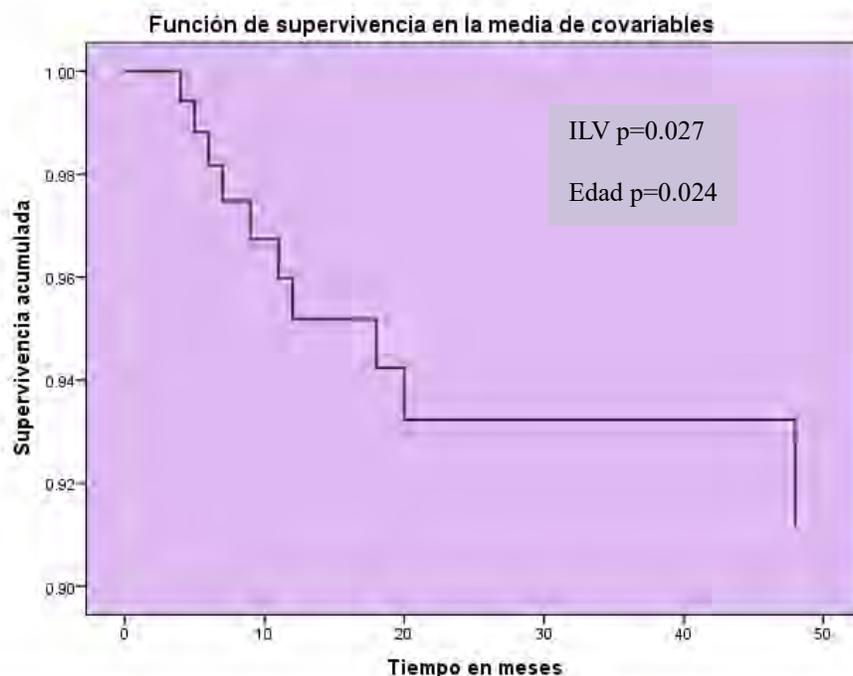


Grafica 11. Análisis bivariado de Kaplan-Meier: el grupo de <50 años, tuvieron una mediana de supervivencia de 53.08 meses (44.15-62.01) contra aquellas ≥ 50 años que mostraron medianas de supervivencia de 59.55 meses (56.88-62.22) con una $p= 0.007$.

Derivado de los resultados obtenidos con el análisis de Kaplan-Meier se realizó análisis multivariado considerando solo aquellas que mostraron significancia estadística para recurrencia: edad (n=9) e invasión linfocelular (n=7) lo que demostró mediante el análisis de Cox una Exp(B) para ILV de 4.159 (IC 95% 1.073-16.113) y para la edad 9.910 (IC 95% 1.254-78.29). Lo que demuestra que la edad e invasión linfocelular son factores pronostico independientes que impactan en el periodo libre de enfermedad.

Tabla 4. Supervivencia libre de enfermedad ajustada por las variables invasión linfocelular y edad.		
Variable	Exp (B) IC 95%	P*
ILV	4.651 (1.19-18.08)	0.027
Edad	10.866 (1.37-86.02)	0.024

Exp(B)= modelo multivariado de Cox.
P*= modelo multivariado de Cox.
IC 95%: intervalo de confianza 95%.



Grafica 12. Curva de supervivencia global ajustada por las variables independientes invasión linfocelular (n=7) y edad (n=9) que muestran significancia estadística en el análisis de Kaplan y Meier para recurrencia, se demostró mediante el análisis de Cox una Exp(B) para ILV de 4.159 (IC 95% 1.073-16.113) y para la edad 9.910 (IC 95% 1.254-78.29).

DISCUSIÓN

El manejo con terapéutico del cáncer cervicouterino invasor con histerectomía radical ofrece porcentajes de supervivencia reportados de hasta 90% a 5 años en etapa IB1. Sin embargo, la presencia de factores pronóstico adversos, disminuye la posibilidad de supervivencia hasta en 50-70 %. La identificación de estos factores pronóstico permite clasificar a las pacientes en grupos de riesgo con el objetivo primario de establecer guías de manejo que racionalicen el uso de las terapias adyuvantes; estos grupos han sido definidos como base en el desenlace, es decir periodo libre de enfermedad (recaída) y supervivencia, siendo definidos como riesgos bajo, intermedio y alto. Definidos de esta manera y constituidos por la combinación de los factores pronósticos es que se ha logrado analizar los resultados de los diferentes esquemas de manejo. Peters y cols. informaron en el estudio intergrupo 0107 (GOG 109/SWOG 8797/RTOG 91-12) multicéntrico prospectivo randomizado fase III, que pacientes con cáncer de cérvix IA2, IB o IIA tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana y clasificados como grupo de alto riesgo (con ganglios pelvianos histológicamente confirmados, invasión parametrial o márgenes quirúrgicos positivos) fueron aleatorizados para recibir tratamiento en dos brazos, radioterapia pélvica sola o radioterapia pélvica concomitante con quimioterapia (4 ciclos de cisplatino y 5 fluoracilo cada 21 días). La supervivencia en estas pacientes mediante análisis multivariado mostro que el tamaño tumoral fue el único factor pronostico con significancia estadística para predecir supervivencia libre de progresión (p= 0.05) y supervivencia global (p= 0.03) (17) Fuller y cols. reportan en su análisis de 431 pacientes con cáncer cervicouterino IB2 y IIA tratados con histerectomía radical, que el tamaño tumoral es inversamente proporcional a la supervivencia y al tiempo de recurrencia. (10) Roman y cols, en un estudio prospectivo de 105 pacientes con cáncer cervicouterino escamoso IA2, IB, IIA tratadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica, reporta en su análisis multivariado que el tamaño tumoral (p= 0.01), profundidad de invasión estromal (p= 0.04) e invasión linfovascular (p=0.01) resultaron ser factores de significancia para predecir metástasis ganglionares y recurrencia. (7,24) El GOG, realizo un estudio prospectivo aleatorizado donde se evaluaron 732 pacientes con carcinoma escamoso en etapa I quienes fueron tratados con histerectomía radical; El intervalo libre de enfermedad correlaciono significativamente con el tamaño tumoral clínico (p= 0.0001). El intervalo libre de enfermedad a 3 años en pacientes con tumores ocultos, $\leq 3\text{cm}$ y $>3\text{cm}$ fue de 94.6%, 85.5% y 68.4% respectivamente. La invasión linfovascular también correlaciono con supervivencia libre de enfermedad (p= 0.0001) a 3 años siendo de 77% para aquellos pacientes con invasión linfovascular y 88.9% para aquellos sin invasión linfovascular. En el análisis multivariado los factores pronóstico independientes fueron tamaño tumoral clínico, invasión vascular linfática e invasión tumoral en profundidad. En el presente estudio el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan y Meier y riesgos relativos, mostraron que de las variables independientes analizadas, la invasión linfovascular tuvo significancia estadística con una mediana de supervivencia de 53.46 meses (IC 95% 43.5-63.42) en el grupo de recurrencia, y de 62.01 meses (IC 95% 57.71-66.31) meses en el grupo sin recurrencia resultando una p= 0.025 estadísticamente significativa. Al analizar la edad se observó que las mujeres de <50 años, tuvieron una mediana de sobrevida de 53.08 meses (IC 95% 44.15-62.01) contra aquellas ≥ 50 años que mostraron medianas de supervivencia de 59.55 meses (IC 95% 56.88-62.22) con una p= 0.007 también con

significancia estadística. Respecto a la edad en lo reportado en la literatura Havrilesky y cols, reportaron resultados de 72 pacientes con cáncer de cérvix IB2 tratadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica, el análisis multivariado de los factores que se asociaron a disminución de supervivencia global fueron: raza no caucásica, edad, invasión tercio externo de pared cervical e invasión linfovascular. (11)

El presente estudio, no apoyo nuestra hipótesis sobre la idea de que el tamaño tumoral es un factor independiente de recurrencia en cáncer cervicouterino posterior a histerectomía radical, esto se explica tal vez porque el tamaño de muestra calculado de 320 pacientes no fue alcanzado; sin embargo, sienta las bases para dar continuidad a la inclusión de mayor número de casos lo que podría resultar en un comportamiento del tamaño del tumor similar a lo reportado en la literatura. Se observa que la invasión linfovascular y la edad se encuentran como factores independientes de recurrencia como lo reportado por Habrilesky y cols y Shorge y cols, quienes en un análisis de 171 pacientes con cáncer cérvix IB-IIA sin ganglios pelvianos comprometidos tratados con cirugía radical, la invasión linfovascular fue el factor pronóstico más importante para predecir recurrencia ($p=0.003$). (12) Kamelle y cols, reportan en un estudio de 86 pacientes con cáncer cervicouterino IB2 tratados con histerectomía radical, linfadenectomía pélvica y para-aórtica; disminución de la supervivencia en pacientes con tumores de $\geq 6\text{cm}$ comparado con tumores de $< 6\text{cm}$ ($p=0.08$), la supervivencia libre de enfermedad fue de 62% para aquellos con invasión linfovascular y de 93% para quienes no la tuvieron, ($p: 0=002$). En el análisis multivariable el único factor independiente significativo de recurrencia fue la invasión linfovascular ($p: 0.03$). (9). Estos estudios si apoyan los resultados obtenidos en el presente trabajo donde la invasión linfovascular y la edad resultaron ser significativos tanto en análisis bivariado como multivariado.

Conclusiones:

El cáncer cervicouterino ha mostrado en las últimas décadas disminución en la incidencia y la mortalidad sin embargo, sigue siendo un problema de salud pública. La enfermedad temprana ha sido analizada de manera amplia en la literatura mundial pero esta unidad no tiene información que pueda ser comparada con lo reportado en otras unidades de atención para enfermedades oncológicas y los datos obtenidos nos permiten por un lado identificar qué factores como la edad y la invasión linfovascular tienen impacto pronóstico en nuestra población de estudio diferente a lo esperado, es decir, a la consideración de que el tamaño tumoral es el principal factor pronóstico de recaída y supervivencia. Nosotros reconocemos que si bien el resultado es diferente a lo esperado, el seguimiento e inclusión de nuevos casos permitirá alcanzar el tamaño de muestra y poder obtener un hecho que pueda ser considerado como generalización lo cual no es posible en este momento.

17. Cronograma: Cronograma de actividades, a realizar año 2016.

Actividades	MARZO 2016	ABRIL 2016	MAYO 2016	AL SER ACEPTADO	AGOSTO 2016	SEPTIEMBRE 2016	OCTUBRE 2016
Elección del tema	XX						
Elaboración del protocolo de investigación		XX					
Registro del protocolo en el CLIS			XXX				
Recolección de datos					XXX		
Análisis estadístico de los datos					xxx		
Redacción de la tesis					xxx		
Envío a publicación						XXX	XXX

18. Anexos:

18.1 Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

“Tamaño del tumor como factor pronóstico de recurrencia en cáncer cervicouterino etapa Ib1 posterior a tratamiento quirúrgico con histerectomía radical”

No. de control: _____

Nombre: _____

Nss: _____

Edad al momento del diagnóstico (años): _____

Reporte de patología

No reporte pieza: _____

Histología:

- Epidermoide
- Adenocarcinoma
- Adenoescamoso
- Otro.

Grado de diferenciación:

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Indiferenciado.

Tamaño tumoral:

- 0.7-1cm
- 1.1- 2cm
- 2.1-3cm
- 3.1-4cm

Tamaño del tumor en cm: _____

Invasión linfovascular:

- Presente
- Ausente

Invasión estromal:

- 1/3
- 2/3
- 3/3

Parametrio:

positivo negativo.

Margen vaginal:

Positivo negativo.

Ganglios pélvicos:

Positivo negativo.

Ganglios para-aórticos:

Positivo negativo.

Numero de ganglios pélvicos disecados: _____

Numero de ganglios para-aórticos disecados: _____

Numero de ganglios positivos: _____

Tratamiento quirúrgico

Fecha de cirugía: _____

Histerectomía tipo: Piver II Piver III

Abordaje: abierto laparoscópico

Morbilidad quirúrgica: si No

Tipo de morbilidad:

1= lesión vascular

2= fistula ureteral

3=Fístula vesico-vaginal

4=lesión intestinal

5= linfocele

6= absceso pélvico

7=sepsis

8= otros

9= ninguno

Adyuvancia

Si No

Teleterapia: en caja en pala

Teleterapia con Braquiterapia

- Braquiterapia: alta tasa baja tasa
- Radioterapia + quimioterapia

Fecha de término de adyuvancia: _____

Evolución posterior a término de tratamiento oncológico

Fecha de última consulta: _____

Estado de última consulta: _____

- viva con actividad tumoral.
- viva sin actividad tumoral
- perdida con actividad tumoral
- perdida sin actividad tumoral.

Periodo libre de enfermedad en meses: _____

Recaída

Fecha de recaída: _____

Sitio de recaída:

- 1= local
- 2= local y regional
- 3= distancia
- 4= Local y distante
- 5= locorregional y distante

Manejo de recaída:

- 1= Cirugía
- 2= Radioterapia
- 3= quimioterapia paliativa
- 4= QT-RT concomitante
- 5= QT/ Re irradiación
- 6= nada

18.2 Definición de abreviaturas por orden alfabético.

BQT	Braquiterapia
Cacu	Cáncer cervicouterino
FIGO	Federación internacional de ginecoobstetricia
GOG	Grupo oncológico de ginecología
HTA	Histerectomía
IC	Intervalo de confianza
PLE	Periodo libre de enfermedad
RHPNM	Registro histopatológico de neoplasias malignas
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
RTOG	Grupo oncológico de radioterapia
RIQ	Rango intercuartilar
SWOG	Grupo oncológico southwest
SG	Sobrevida global
TAC	Tomografía axial computarizada
VPH	Virus papiloma humano
\geq	Mayor o igual que
$>$	Mayor que
\leq	Menor o igual que
$<$	Menor que

18.3 Estadificación Federación internacional de ginecoobstetricia.

Dividimos la enfermedad en etapa temprana y avanzada, encontrándose la estadificación de la siguiente manera:

ESTADIO I	El carcinoma está estrictamente limitado al cérvix
IA	Carcinoma invasivo identificado solo en forma microscópica. Todas las lesiones observables aun con invasión superficial, son lesiones IB. La invasión está limitada a una invasión estromal medida con un máximo de 5mm de profundidad y 7mm de amplitud
IA1	≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm en extensión superficial.
IA2	Profundidad ≤ 5 mm, extensión horizontal ≤ 7 mm, lesiones mayores deben considerarse IB1
IB	Lesión clínica confinada a cérvix o lesión preclínica mayores que el estadio IA
IB1	Lesión clínica confinada al cérvix no mayor a 4 cm
IB2	Lesión clínica confinada al cérvix mayor de 4 cm
ESTADIO II	El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino, pero no a la pared pélvica. El carcinoma compromete la vagina pero no hasta el tercio inferior.
IIA	Extensión hasta 2/3 partes superiores de la vagina
IIA1	Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm
IIA2	Lesión clínicamente visible mayor de 4 cm
IIB	Afección parametrial evidente sin llegar a pared pélvica
ESTADIO III	El carcinoma se extiende a la pared pélvica. En el examen rectal no hay espacio libre entre el tumor y la pared pélvica, o el tumor afecta el tercio inferior de la vagina, o son casos con hidronefrosis o exclusión renal, a menos que se deba a otras causas conocidas.
IIIA	No se extiende a la pared pélvica, pero alcanza el tercio inferior de la vagina.
IIIB	Extensión hasta la pared pélvica o hidronefrosis o insuficiencia del riñón o todas ellas
ESTADIO IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o clínicamente compromete la mucosa de la vejiga o recto. El edema buloso no permite asignar un estadio IV.
IVA	Diseminación a órganos adyacentes
IVB	Diseminación a órganos distantes.

16. BIBLIOGRAFIA:

1. Einstein MH, Burk RD. Persistent human papillomavirus infection: definitions and clinical implications. *Papillomavirus Rep.* 2001; 12: 119-123.
2. De Palo. *Colposcopia y patologia del tracto genital inferior.* 2ª edición Panamericana 2002.
3. Secretaria de salud México. Modificación a la Norma oficial mexicana NOM-014-SSSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de cáncer cervicouterino.
4. Coppleson M et al. *Gynecologic oncology. Fundamental principles and clinical practice.* Vol I. 2ª edición, New York: Churchill Livingstone 1992: 543.
5. Tratamiento adyuvante del cáncer cérvico uterino: factores de riesgo, indicaciones y tratamiento José A. Solís C.1, servicio de oncología, Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(1)
6. Samlal R, Van der Velden J, Ten Kate F, Schilthuis M, Hart A, Lammes F. Surgical pathologic factors that predict recurrent in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 1997; 80: 1234-40.
7. Roman L, Felix J, Muderspach L, Varkey T, Burnett A, Qian D, Morrow P. Influence of quantity of lymphovascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 220- 225.
8. Creasman W, Kohler M. Is lymphovascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncology* 2004; 92: 525-529.
9. Kamelle S, Rutledge T, Tillmanns T, Gould N, Cohn D, Wright J, Herzog T. Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply? *Gynecol Oncol* 2004; 94: 249-255.
10. Fuller A, Elliot N, Kosloff C, Hoskins W, Lewis J. Determinants of increased risk of recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 34-39.
11. Havrileski L, Leath C, Huh W., Caligaert B, Bentley R, Soper J, Alvarez S. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 429-434.
12. Schorge J, Molpus K, Koelliker D, Nikrui N, Goodman A, Fuller A. Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 31-35.
13. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Kevin BU, Creasman W, 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. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352-357.
14. Delgado G, Bundy B, Fowler J, Stehman F, Sevin B, Creasman W, Major F, DiSaia P, Zaino R. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma

- of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 314-320.
15. Sedlis A, Bundy B, Rotman M, Lentz S, Muderspach L, Zaino R. 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: 177-183.
 16. Berman M, Bergen S, Salazar H. Influence of Histological Features and Treatment on the prognosis of patients with cervical cancer metastatic to pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 127-131.
 17. Peters W, Liu P, Barrett R, Stock R, Monk B, Berek J, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Alberts D. 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: 1606-1613.
 18. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group Trial. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar; 96 (3): 721-8.
 19. Perfil epidemiológica de los tumores malignos en México. Junio 2011. D.r. © secretaria de salud subsecretaría de prevención y promoción de la salud dirección general de epidemiología.
 20. Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment. Subramanyam Dasari, Rajendra Wudayagiri , Lokanatha Valluru , *Clinica Chimica Acta* 445 (2015) 7–11.
 21. Cancer of the cervix uteri. Adriana Bermudez , Neerja Bhatla , Eric Leung, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) S88–S95.
 22. Incremental prognostic value of MRI in the staging of early cervical cancer: a prospective study and review of the literatura, Charis Bourgioti, Konstantinos Chatoupis , Alexandros Rodolakis , Aristeidis Antoniou , Chara Tzavara, Vassilis Koutoulidis , Lia Angela Mouloupoulos. *Clinical Imaging* 40 (2016) 72–78.
 23. Classification of radical hysterectomy adopted by the Gynecological Cancer Group of the European. Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008, 18, 1136–1138.
 24. Influence of Quantity of Lymph–Vascular Space Invasion on the Risk of Nodal Metastases in Women with Early-Stage Squamous Cancer of the Cervix. *Gynecologic oncology* 68, 220–225 (1998).
 25. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1144–1151.
 26. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. Chih-Ming Ho, Tsai-Yen Chien, Shih-hung Huang, Ching-Jung Wu, Bor-Yuan Shih, and Shang-Che Chang *Gynecologic Oncology* 93 (2004) 458–464