



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA
Y RADIOTERAPIA EXTERNA CONCURRENTES
SEGUIMIENTO DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA
DE DOSIS EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2019**

PRESENTADO POR

PHILL GERRY ALEGRIA CHAPIAMA

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGELICA GARCIA LARA**

**LIMA – PERÚ
2021**



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA
Y RADIOTERAPIA EXTERNA CONCURRENTES
SEGUIDO DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA
DE DOSIS EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR
PHILL GERRY ALEGRIA CHAPIAMA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

LIMA, PERÚ

2021

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción del problema	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.4 Justificación	6
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definiciones de términos básicos	26
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	29
3.1 Formulación de la hipótesis	29
3.2 Variables y su operacionalización	29
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	30
4.1 Tipos y diseño	30
4.2 Diseño muestral	30
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	32
4.4 Procesamiento y análisis de datos	32
4.5 Aspectos éticos	33
CRONOGRAMA	34
PRESUPUESTO	35
FUENTES DE INFORMACIÓN	36
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es un problema grande y creciente especialmente en los países de bajos y medianos ingresos; es el cuarto cáncer más común diagnosticado en mujeres en el mundo, con casi 530 000 casos diagnosticados, en 2012. De estos, casi el 85% se presentan en países de bajos y medianos recursos, con una tasa de mortalidad de hasta el 90 % (1).

La carga en estos países de bajos ingresos es desproporcionadamente grande, en parte, debido a la detección limitada, la falta de medidas preventivas como la vacunación contra el VPH y la confección con otros virus que predisponen a la infección por VPH, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1).

El manejo del cáncer de cuello uterino depende del estadio clínico de la enfermedad y de ciertos factores de riesgo que lo determinan, al momento del diagnóstico y con frecuencia incluye resección quirúrgica, quimioterapia, radioterapia externa y/o braquiterapia. El cáncer de cuello uterino es curable, incluso en etapas de enfermedad localmente avanzada y, por lo tanto, no se puede subestimar la importancia del tratamiento adecuado para estas etapas. Para la enfermedad localmente avanzada es decir los estadios y/o etapas IB3, IIA2, IIB, IIIA, IIIB y IVA los cuales no son operables el manejo actual consiste en quimioterapia concurrente con radioterapia externa seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis (2).

En nuestro país (Perú), cada día mueren cinco mujeres con cáncer de cuello uterino, el cual representa en un 24.1% de todas las mujeres peruanas con cáncer, mientras que en la población general representa 14.9% de todos los cánceres; siendo la tercera causa de mortalidad por cáncer en mujeres. En 2012, hubo 4636 casos y 1715 muertes por cáncer de cuello uterino (3).

Se publicó, en 2009, un estudio japonés, con el cual se encontró tasas de respuesta completa a tratamiento de cáncer de cuello uterino localmente avanzado (incluyeron los estadios clínicos IB2 al IVA) de 80% (16 de 20 pacientes), respuesta parcial del 15% (3 de 20 pacientes) y 5% (1 de 20 pacientes) progresión de

enfermedad (metástasis en un paciente). Este estudio se realizó en mujeres japonesas, la evaluación de la respuesta se realizó 3 meses después del final del tratamiento, mediante exámenes físicos e histológicos, análisis de un marcador tumoral, y diagnóstico por imagen. El tratamiento consistió en quimioterapia con cursos de cisplatino o paclitaxel, concurrente, con radioterapia externa a dosis total de 50.4 Gy / 28 fracciones, seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis a 24 Gy en cuatro fracciones (4).

Un estudio realizado en la India, en 2014, indicó una tasa de respuesta completa al manejo del cáncer de cuello uterino localmente avanzado del 88% (22 de 25 pacientes) y 12% (3 de 25 pacientes) no estaban disponibles para evaluar la respuesta a la enfermedad. En este estudio se evaluó respuestas a las seis semanas de haber culminado todo el tratamiento (quimioterapia con radioterapia externa concomitante), mediante el examen clínico, anatomía patológica e imágenes. Los pacientes tenían un estadio clínico entre IB2 hasta IIIB. La radioterapia de haz externo se administró utilizando un acelerador lineal con fotones de energía de 6 MV / 15 MV o una unidad de cobaltoterapia, la dosis fue de 50 Gy en 25 fracciones. La quimioterapia consistió en cursos de cisplatino o paclitaxel (5).

En otro estudio publicado, también en la India, en 2015, se encontró una tasa de respuesta completa al manejo de cáncer de cuello uterino localmente avanzado del 96%, para lo cual utilizó como tratamiento radioterapia externa concurrente con quimioterapia y, posteriormente, braquiterapia de alta tasa de dosis; se evaluó dicha respuesta a los tres y seis meses después (6).

Otro estudio asiático publicado, en junio del 2018, encontró una tasa de respuesta completa de 81.8% (27 de 33 pacientes). Seis (18.2%) casos tuvieron respuesta parcial o enfermedad estable. En este estudio, se evaluó la tasa de respuesta al tratamiento tres meses después del final del mismo, mediante el examen físico ginecológico, anatomía patológica y resonancia magnética pélvica (7).

Debido a que no se conocen las tasas respuestas al tratamiento de cáncer de cuello uterino localmente avanzado en nuestro país, especialmente en los pacientes del seguro social, es fundamental conocer qué pacientes tienen una respuesta clínica

completa y que pacientes tienen una respuesta clínica no completa al tratamiento que se da en el seguro social y así tener una perspectiva clara, de esta manera tratar de identificar y luego analizar ciertos factores asociados negativa o positivamente a una buena o mala respuesta.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores relacionados a las respuestas clínicas al tratamiento con quimioterapia y radioterapia externa concurrente seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, atendidos en el Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el año 2019?

1.3 Objetivos

General

Describir y analizar los factores asociados a las respuestas clínicas al tratamiento con quimioterapia y radioterapia externa concurrente seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, atendidos en el Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el año 2019.

Específicos

Describir y analizar las características sociodemográficas de los pacientes que tuvieron de respuesta clínica completa.

Describir y analizar las características sociodemográficas de los pacientes que no tuvieron respuesta clínica completa.

Describir y analizar las características clínicas de los pacientes que tuvieron de respuesta clínica completa.

Describir y analizar las características clínicas de los pacientes que no tuvieron de respuesta clínica completa.

Establecer la relación entre los factores asociados y las respuestas clínicas completas y no completas.

1.4. Justificación

En Lima y en todo el Perú, específicamente en pacientes atendidos en el seguro social, se desconocen las tasas de respuestas tratamiento actual del cáncer de cuello uterino localmente avanzados, como factores que están asociados a estas, por lo que resulta importante conocerlos, para poder tener una idea de cuan eficaz son los tratamientos que están recibiendo nuestros pacientes y qué factores están interfiriendo en estas respuestas, para, de esta manera, tratar de modificarlos en lo más posible a favor y en beneficio de nuestros pacientes asegurados.

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins es una sede de referencia de todo el país. La mayoría de los pacientes asegurados reciben el tratamiento estándar de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, que consiste en quimioterapia concurrente con radioterapia externa seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis, con fines aún curativos y o de control de enfermedad. Por lo tanto, los resultados que se obtendrán en este estudio no estarán muy lejos de la realidad, ayudarán a conocer las tasas de respuesta completa y o parcial de los pacientes, a los manejos actuales del cáncer de cuello uterino localmente avanzado, además de conocer qué factores están influyendo en estas tasas de respuestas y qué relación hay entre estos, para así tratar de eliminarlos, mantenerlos o mejorarlos con el fin de tener mejores respuestas y, por lo tanto, mejores beneficios en nuestros pacientes, especialmente de los que se manejan en el seguro social.

Una vez identificados los factores que influyen a las respuestas terapéuticas, así como sus relaciones, en otros estudios de seguimiento, a largo plazo, se podría tratar de establecer que factores influyen significativamente en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, entre otros, ya sea positiva como negativa para lograr, con el tiempo, la curación definitiva o mayor tiempo de supervivencia de nuestros pacientes asegurados.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, pues la institución donde se tomará la muestra autorizará la ejecución del presente proyecto. Además, se cuenta con el permiso del jefe del departamento de Oncología.

Este trabajo es factible, ya que se cuentan con los recursos humanos, económicos, logísticos y tecnológicos que garantizan el desarrollo de la investigación sin dificultades.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Basta T et al., en 2019, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de cuello uterino basado en las recomendaciones de la ASCO 2016; hicieron seguimiento a 1218 mujeres europeas desde el 2002 a 2014 y se encontró como resultado más importante una progresión después del tratamiento primario de 9.3% en promedio (no respuesta) (8).

En 2019, Calles L et al., elaboraron un trabajo con el objetivo de evaluar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de cuello uterino, hicieron seguimiento a 38 mujeres españolas con un promedio de edad de 55.5 años. Se encontró como resultados más importantes a los 49 meses se seguimiento promedio, 18 pacientes vivas sin enfermedad (respuesta completa), cinco estaban vivas con enfermedad (respuesta parcial) y 15 fallecidas (no respuesta) (9).

Quinn B et al., en 2019, publicaron un estudio cuyo objetivo era ver los factores pronósticos de cáncer de cuello uterino, estudiaron más de 46 000 casos, encontraron que a mayor edad peor pronóstico siendo el punto de corte 70 años, ya que tenían menor supervivencia y además los tratamientos menos agresivos estaban indicados para estas pacientes, siendo estos últimos quizás más importantes que la propia edad (26).

En 2017, Koensgen D et al., ejecutaron una Investigación con el objetivo de evaluar la tasa de respuesta clínica y patológica después de la quimioterapia con radioterapia concurrente en 44 mujeres alemanas con cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Se encontró una respuesta clínica en general de 95.2%; en particular, 13 pacientes presentaron remisión clínica completa. (31%); 27 pacientes, una remisión parcial (64.2%) y dos pacientes, una enfermedad estable (4.8%). Con respecto a las características demográficas de los pacientes, el promedio de edad fue de 48.5 años (23 a 79 años). La histología más frecuente fue carcinoma escamoso; el seguimiento se realizó cada tres meses (10).

Gemer O et al., en 2016, evaluaron en una publicación diversos factores de riesgo clínicos y patológicos que pueden reducir la tasa de tratamiento multimodal del cáncer cervical temprano. Los autores observaron que el 89% de los pacientes con tumores de dos cm o más y LVSI recibieron radioterapia y el 76% de los pacientes con tumores de dos cm o más y una profundidad de invasión mayor a 10 mm recibieron radioterapia. Sugieren que, en pacientes con cáncer cervical temprano, se debe realizar una evaluación del tamaño del tumor y LVSI antes de realizar una histerectomía radical para adaptar el tratamiento y reducir la tasa de utilización de histerectomía radical y quimiorradiación (12).

En 2016, Mazon R et al., elaboraron un estudio con el objetivo de evaluar la tasa de respuesta clínica, representada por la supervivencia, incluyeron 225 mujeres irlandesas tratados entre el 2006 a 2011. De acuerdo a la clasificación de la FIGO, el 29% fue etapa IB, 58%, etapa II; 10%, III y 3%, IVA; el 95% recibió quimioterapia y radioterapia concomitante. Un 86.7% de pacientes tuvieron buena respuesta y 13.3%, respuesta parcial. Las evaluaciones de seguimiento se realizaban cada seis a ocho semanas, con un seguimiento total promedio de 39 semanas; el promedio de edad fue 48.5 años (13).

Castelnau P et al., en 2015, publicaron un trabajo con el objetivo de evaluar la tasa de respuesta clínica, representada por la supervivencia libre de enfermedad o control local en 225 mujeres francesas con cáncer de cuello uterino; hicieron seguimiento postratamiento con cirugía, radioterapia, quimioterapia y o braquiterapia. Se encontró como resultados un 84% de control local a los tres años, específicamente por estadio clínico: 90.5% para los IB2; 85.8%, para los IIB; 50%, para los IIIA; 77.1, para los IIIB y 66.7%, para los tumores IVA. Las características demográficas de los pacientes en este estudio fueron: edad promedio de 48.5 años; el 49 % tenían un estadio clínico IIB (11).

En 2012, Lim A et al., realizaron una investigación en mujeres australianas con cáncer de cuello uterino en estadios clínicos IB1 a IVA, con un promedio de edad de 48 años (24 – 81 años). Al terminar todo el tratamiento, se evaluó las respuestas cada tres meses en el primer año luego cada cuatro meses en el segundo año y por último cada seis meses hasta los cinco años. Las evaluaciones consistían en

imágenes, examen físico y estudio anatomopatológicos. Se encontraron los siguientes resultados: la supervivencia libre de enfermedad fue de 59.4 % y 56.7% a los 24 y 48 meses de seguimiento respectivamente y la tasa de control, de 70.1 % a los dos años. En este estudio, se muestra que las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron mayor a mayor estadio clínico de la enfermedad, lo que da una perspectiva de que las respuestas clínicas van a ser mejores en pacientes en estadios clínicos iniciales (21).

Katanyoo K et al., en 2011, realizaron un trabajo con el objetivo de evaluar la tasa de respuesta clínica en 148 mujeres tailandesas con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estadios clínicos IIB - 50.7%, IIIB – 48% y IVA 1.3%). Encontraron como resultados: respuesta clínica completa de 95.9%; respuesta parcial, de 4.1%. La mediana total de tratamiento fue de 53.5 días (14).

En 2010, Mancebo G et al., evidenciaron una muestra de 69 pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado a quienes le dieron manejo consistente en quimioterapia con radioterapia externa concomitante, seguido de terapia intracavitaria con cesio 137. Todos los pacientes toleraron bien el manejo, aunque 52 presentaron efectos tóxicos. La tasa de supervivencia, a los tres años, fue de 61.8% con una media de seguimiento de 41.8 meses (24).

Macchia G et al., en 2010, evaluaron las respuestas clínico patológicas al tratamiento de cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Las pacientes tuvieron un promedio de edad de 52 años (28 – 69 años), en estadios clínicos de IB2 a IVA. La evaluación de las respuestas se basó en estudios de imágenes, examen físico y estudios anatomopatológicos. Se encontró como resultados lo siguiente: El 16% tuvo respuesta clínica completa; el 76%, respuesta clínica parcial y el 8%, progresión de enfermedad o ninguna respuesta. El 28%, respuesta patológica completa; 28%, enfermedad microscópica y el 44%, macroscópica (20).

En 2008, Cetina L et al., desarrollaron un estudio con una muestra de 59 pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, quienes recibieron quimioterapia concomitante con radioterapia externa y, posteriormente, braquiterapia. En general, el 100% de los pacientes concluyó la radioterapia externa y el 91%, la braquiterapia.

El promedio de edad fue de 62 años y se encontró como resultado que 83% de las pacientes tuvo respuesta clínica completa y el restante (17%) presentó persistencia o progresión de enfermedad (22).

Lee M et al., en 2007, hicieron una publicación en el que tuvieron como objetivo evaluar la toxicidad y las respuestas al tratamiento: 39 pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado en quienes se aplicó quimioterapia concomitante con radioterapia externa seguida de braquiterapia. La dosis de radioterapia externa fue en promedio de 50.4 Gy y de braquiterapia, 34.6 Gy.

La mediana de seguimiento fue de 27 meses; se encontró como resultados una tasa de respuesta completa de 70% y parcial de 30%, dos meses después de culminar el tratamiento. Un paciente tuvo progresión de enfermedad y cuatro pacientes desarrollaron metástasis a distancia. Unos 20 pacientes desarrollaron toxicidades de grado tres a cuatro; el 61%, hematológicas; 3%, gastrointestinales y 6% desarrollaron fistula vesicovaginal (25).

En 2006, Cetina L et al., publicaron un estudio retrospectivo, en el que se revisaron archivos de 294 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado; el 96% completó el manejo con quimioterapia más radioterapia externa concomitante seguido de braquiterapia. Se lograron respuestas clínicas en el 83% de los pacientes; 10.8%, enfermedad persistente y 6.4%, enfermedad progresiva. La mediana de seguimiento fue de 28 meses (2 – 68 meses) y la edad promedio de los pacientes, 43.8 años (26 – 68 años) (23).

Wong F et al., en 2003, desarrollaron un trabajo donde revisaron los resultados de tratamiento en mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, luego de culminar la braquiterapia, la última etapa en el manejo de estos casos. La edad de las pacientes estuvo entre 24 – 84 años en promedio 63 años. En general, el tiempo total de tratamiento fue en promedio 50 días (42 – 73 días) y se encontró como resultado que 93.4% tuvo remisión completa de la enfermedad (27).

2.2 Bases teóricas

Bases anatómicas del cuello uterino

El cuello uterino es la parte más baja del útero, tiene forma cilíndrica, compuesta de estroma y epitelio. La parte intravaginal, el ectocérvix, se proyecta hacia la vagina y está recubierta por un epitelio escamoso. La parte endocervical se extiende desde el orificio interno en la unión con el útero hasta el orificio externo que se abre hacia la vagina y está recubierto por un epitelio columnar. Casi todos los casos de carcinoma cervical se originan en la zona de transformación de la mucosa ectocervical o endocervical. La zona de transformación es el área del cuello uterino entre la unión escamo columnar vieja y nueva (15).

Detección temprana y prevención del cáncer de cervical

Actualmente, se reconoce que el cáncer de cuello uterino es un resultado de una infección crónica del tracto genital inferior por aproximadamente 15 tipos de VPH de alto riesgo, lo que se denomina la causa necesaria. De todos los casos nuevos estimados de cáncer de cuello uterino, los tipos de VPH 16 y 18 provocan el 71% de los casos; mientras que los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 el 19% de los casos (15).

Está documentado que casi el 90% de las infecciones incidentes de VPH no son detectables dentro de un período de dos años a partir de la adquisición de la infección y solo persisten en una pequeña proporción. Es discutible si el virus está completamente eliminado o si permanece latente en las células basales con el potencial de reactivación. Solo una décima parte de todas las infecciones se vuelven persistentes, y estas mujeres podrían desarrollar lesiones precancerosas cervicales. Este conocimiento ha resultado en el desarrollo de nuevas iniciativas para la prevención y detección temprana (15).

Los dos enfoques principales para el control del cáncer cervicouterino incluyen: La prevención del cáncer invasivo mediante la vacunación contra el VPH y la detección de lesiones precancerosas. La prevención y la eliminación son posibilidades potenciales, pero la tragedia es que aún no se evita a gran escala, debido a la falta de programas de intervención eficiente y eficaz (15).

Prevención primaria del cáncer cervical

El hecho de que más del 80% de las mujeres seguidas a lo largo del tiempo adquiriera al menos una infección por VPH de alto riesgo sugiere la naturaleza ubicua y refleja la facilidad de su transmisión. La prevalencia estimada de VPH de corte transversal en todo el mundo entre las mujeres sanas es de alrededor del 11.7%, con la mayor prevalencia en África subsahariana con alrededor del 24%; la prevalencia específica para cada país oscila entre el 2% y el 42% a nivel mundial (3).

La prevalencia de VPH de sección específica alcanza un pico del 25% en mujeres menores de 25 años, lo que sugiere que la infección se transmite predominantemente a través de la vía sexual después del debut sexual. Por lo tanto, la vacunación profiláctica contra el VPH como estrategia preventiva debe dirigirse a las mujeres antes del inicio de la actividad sexual y centrarse en las niñas de 10 a 14 años (3).

Prevención secundaria del cáncer cervical

Mediante la detección temprana y el tratamiento de lesiones precancerosas; incluso con el advenimiento de vacunas efectivas, la detección seguirá siendo una prioridad para la prevención del cáncer cervical durante varias décadas. La detección del cáncer cervical ha tenido éxito en la prevención del cáncer mediante la detección y el tratamiento de lesiones precursoras como la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC 2 y 3) y el adenocarcinoma in situ (AIS). Se ha encontrado que varias estrategias de detección cervical son efectivas en entornos variados. Las pruebas utilizadas incluyen ampliamente la citología convencional (prueba de Papanicolaou), en los últimos años la citología a base de líquidos y la prueba del VPH, la inspección visual con ácido acético (3).

Factores asociados al cáncer de cuello uterino

Factores virales

El cáncer de cuello se asocia etiológicamente a la infección crónica del VPH, el cual sintetiza la proteína viral E6, que inactiva las proteínas celulares p53 y Rb encargados de control de la proliferación y diferenciación celular normal; hasta la fecha se han identificado una gran variedad de serotipos del VPH y son los

responsables más frecuentes de cáncer de cuello uterino los serotipos 16 y 18. La primera zona en afectarse por la infección por VPH suele ser la zona de epitelio de transición, la cual se caracteriza histopatológicamente por una proliferación aumentada del epitelio escamoso y glandular y, posteriormente, con el paso de los años y a la ausencia de tratamiento, dicha proliferación celular se torna indefinida (3).

Factores sexuales y reproductivos

Tanto el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, la promiscuidad, la multiparidad se asocian más a las infecciones por el VPH por lo tanto al cáncer de cuello uterino (15).

Tabaco

La nicotina y los derivados de humo de tabaco provocan mayor inmunosupresión en todo el organismo; en este caso, disminuyen el moco cervical que tiene función protectora, lo que provoca mayor tendencia a la infección por VPH (15).

Factores nutricionales

Las deficiencias de vitamina A, C y ácido fólico disminuyen el sistema inmunológico; por lo tanto, mayor riesgo de infección por VPH, pero aún no están bien establecidos (15).

Anticonceptivos orales

El papel de los anticonceptivos orales en el desarrollo del carcinoma del cuello uterino no está bien establecido, ya que se confunde la correlación de este por otros agentes como la conducta sexual y la infección con VPH, principalmente (3).

Diagnóstico de cáncer de cuello uterino

El diagnóstico del cáncer de cuello uterino es clínico y patológico. El estudio clínico incluye el examen físico e imágenes; sin embargo, se confirma el diagnóstico con el estudio anatomopatológicos (15).

Historia clínica y examen físico

El síntoma más común es el sangrado vaginal y lo que provoca este, como anemia, astenia, etc. En casos avanzados puede agregarse dolor pélvico, signos y síntomas rectales y o vesicales, según compromiso de órganos y o tejidos pélvicos. Examen pélvico con espejulo y bimanual para evaluar pared lateral pélvica y extensión vaginal y tacto rectal para evaluar compromiso de parametrios (15).

Papanicolaou

Permite la detección temprana del cáncer de cuello uterino mediante el examen anual, se recomienda a todas las mujeres con vida sexual activa y o aquellas entre los 21 y 70 años de edad (15).

Colposcopia

Permite la realización de la biopsia dirigida con ácido acético o azul de metileno en caso de papanicolaou positivo y o sospechoso (15).

Conización del cérvix

Puede servir como diagnóstico y tratamiento a la vez, en caso de que no se visualice la transición o exista desacuerdo entre la citología y las biopsias o para NIC 3 o CIS (3).

Cistoscopia

Permite identificar el compromiso de la mucosa vesical. En caso de alta sospecha se confirma con biopsia (15).

Proctoscopia

Permite identificar compromiso de la mucosa rectal. En caso de alta sospecha, se confirma con biopsia (15).

Laboratorios

Deben incluir hemograma completo, grupo y factor RH, perfil de coagulación, hepático, bioquímico y fosfatasa alcalina (15).

Radiografía de tórax

Permite visualizar si lo hubiera metástasis pulmonares (15).

Tomografía de abdomen y pelvis con contraste

Para evaluar hidronefrosis, extensión locorregional y/o enfermedad a distancia; en caso de signos y o síntomas neurológicos, se debe incluir tomografía cerebral con contraste (15).

Gammagrafía ósea

No se realiza de forma rutinaria para la estadificación salvo en caso de sospecha de compromiso óseo, es decir si el paciente presenta dolor óseo y o fosfatasa alcalina elevada (15).

Resonancia magnética pélvica

Para evaluar extensión local (identifica mejor el cérvix, parametrios y mucosa rectal y/o vesical) de la enfermedad y es la mejor herramienta para los indicadores de pronóstico que la estadificación clínica mediante el sistema de estadificación de la Federación de Ginecología y Oncología (FIGO), aunque aún no está aceptada (15).

Tomografía de emisión de positrones

Permite una mejor identificación de ganglios linfáticos comprometidos; se realiza principalmente en caso de existir dudas de compromiso nodal con otros estudios de imágenes como la ecografía y tomografía (15).

Patología del cáncer de cérvix

El diagnóstico es histológico y se obtiene mediante la biopsia del tumor primario; no se inicia ningún tratamiento, si no se tiene la confirmación patológica (15).

Tipos: Carcinoma de células escamosas 80 %, adenocarcinoma 15 %, adenocarcinoma de células claras, carcinoma seroso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células vidriosas, carcinoma adenoide quístico, carcinoma basal adenoide, carcinoma de células pequeñas, carcinoma indiferenciado (15).

Estadaje FIGO del cáncer cervical 2018

El cáncer de cérvix se disemina por extensión local, vía linfática y hematológica, más frecuente por extensión local hacia el útero, vagina, parametrios, pared pélvica y órganos adyacentes, por vía linfática se extiende hacia los ganglios regionales como obturadores, iliacos externos e internos y de estos hacia los ganglios paraaórticos e inguinales, por vía hematológica se disemina hacia los pulmones, hígado, huesos, cerebro, etc. (15).

Descripción por etapa (15)

Estadio I: Se limita al cuello uterino.

IA: Lesión microscópica, con una profundidad máxima menor a cinco milímetros.

IA1: Invasión menor a tres milímetros de profundidad.

IA2: Invasión mayor o igual a tres milímetros, pero menor a cinco milímetros de profundidad.

IB: Lesión macroscópica, con una profundidad de invasión mayor o igual a cinco milímetros.

IB1: Carcinoma invasivo mayor o igual a cinco milímetros, pero menor de dos centímetros.

IB2: Carcinoma invasivo mayor o igual a dos centímetros, pero menor a cuatro centímetros.

IB3: Carcinoma invasivo mayor o igual a cuatro centímetros.

Estadio II: Invade más allá del útero, pero no se extiende al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.

IIA: Limitada a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrios.

IIA1: Carcinoma invasivo menor a cuatro centímetros.

IIA2: Carcinoma invasivo mayor o igual a cuatro centímetros.

IIB: Con compromiso parametrios, pero no llega a la pared pélvica.

Estadio III: Compromiso del tercio inferior de la vagina y / o pared pélvica y / o causa hidronefrosis o riñón no funcional y / o involucra nódulos linfáticos pélvicos y / o paraaórticos.

IIIA: Compromiso del tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.

IIIB: Compromiso de la pared pélvica y / o causa hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que se sepa que se deba a otra causa).

IIIC: Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor.

IIC1: Metástasis de ganglios linfáticos pélvicos solamente.

IIIC2: Metástasis en los ganglios paraaórticos con o sin compromiso de ganglios pélvicos.

Estadio IV: Extensión más allá de la pelvis verdadera o involucra (biopsia comprobada) la mucosa de la vejiga o el recto.

IVA: Compromiso de órganos pélvicos adyacentes.

IVB: Propagación a órganos distantes.

Radioterapia externa de la pelvis en cáncer de cuello uterino

Planificación en 2D

Posición del paciente

Usualmente en decúbito dorsal, algunas veces en decúbito ventral sobre todo en pacientes obesos, en este caso con el fin de comprimir el abdomen inferior, evitando de esta manera al intestino delgado en gran proporción (16, 17).

Inmovilización del paciente

Se pueden utilizar inmovilizadores de tobillos de tecnopor, aunque depende mucho de la cooperación del paciente (16, 17).

Campos de tratamiento

Deben incluir al tumor primario y los ganglios linfáticos regionales. Usualmente son cuatro campos:

Campo anterior

Se extiende céfalocaudalmente desde los espacios intervertebrales de L5 - S1 y L4 - L5 para los estadios tempranos y avanzados respectivamente, hasta el foramen obturador, aunque si hubiese compromiso vaginal se agrega 1.5 a dos cm más. Los campos laterales se extienden 1.5 a dos cm más allá del hueso pélvico (16) (17).

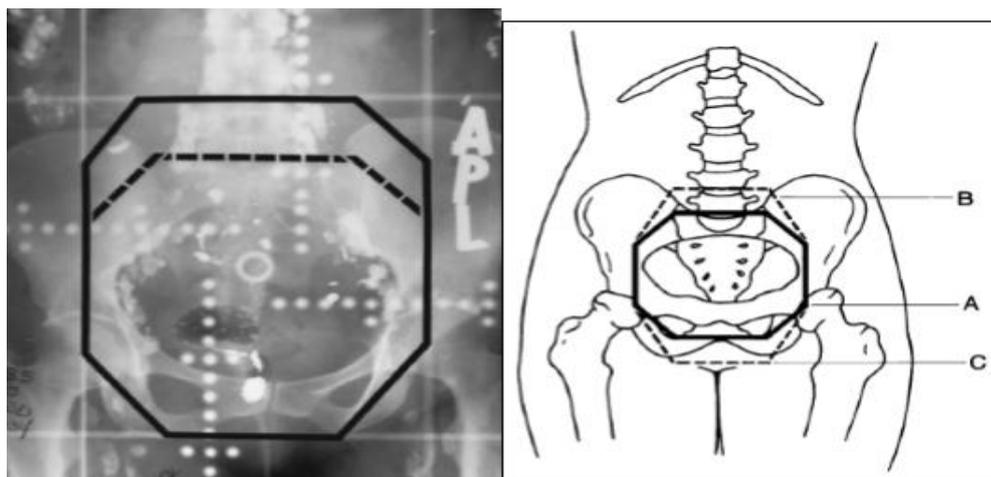


Figura 1. Campo anterior para irradiación en 2D

Campo Lateral

La misma extensión cefalocaudal que el campo anterior, el margen anterior está dado por la sínfisis del pubis y el margen posterior por el espacio intervertebral de S2 – S3 (16) (17).

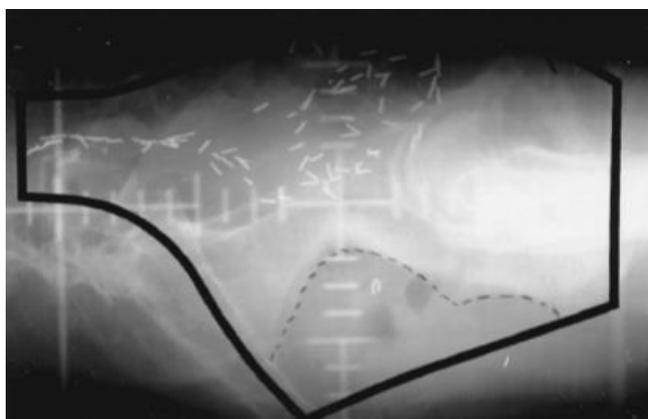


Figura 2. Campo lateral para irradiación en 2D.

Campo posterior

Imagen en espejo del campo anterior (16, 17).

Nota. Incluir dentro de los campos los ganglios paraaórticos (T2 – L1) en caso de compromiso paraaórtico y los ganglios inguinales y la vagina en caso de compromiso del tercio inferior de vagina (16, 17).

Preparación del paciente

Una hora antes de la simulación, el paciente debe tomar sustancia de contraste oral (sulfato de bario), para la localizar las asas intestinales, bloquearlas si es posible, para no incluirlas en el volumen de irradiación. Insertar tubo rectal o sustancia de contraste para diferenciar al recto (16, 17).

Planificación en 3D

Se recomienda la tomografía de simulación con cortes de 3 mm, también se puede usar resonancia magnética o una combinación de estas (16, 17).

Energías de irradiación

La energía ideal para el tratamiento del campo pélvico son los fotones de alta energía (más de 10 MV), ya que permiten una dosis más homogénea central evitando los tejidos circundantes como la vejiga y recto, al contrario de los fotones de baja energía (Co 60, 4 y 6 MV) (16, 17).

Braquiterapia

Forma parte del tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadios locales y localmente avanzados junto a la radioterapia externa; consiste en irradiación de tumor en forma directa de adentro hacia afuera, a diferencia de RTE que es de afuera hacia dentro, y colocar un dispositivo por vía vaginal (18, 19).

Planificación de la braquiterapia (18, 19)

Se realiza con radiografías ortogonales, tomografías, o resonancia, se requiere lo siguiente:

Aplicadores: Permiten la reconstrucción de la zona a irradiar, dichos aplicadores pueden ser Fletcher y ovoides, Fletcher y cilindros, Fletcher y anillos, ovoides, cilindros puros u otros personalizados.

Enema y limpieza la noche anterior del paciente.

Sedación o raquianestesia en caso paciente no tolere el dolor.

Colocación de la paciente en posición ginecológica.

Limpieza, esterilización de la región perianal, púbica y vagina.

Colocación del aplicador correspondiente dependiendo de la anatomía y o del tumor de la paciente.

Utilización de un inmovilizador del aplicador, por lo general es un brazo hidráulico.

Separar el recto del aplicador a través de un retractor rectal que se coloca entre el aplicador y recto.

Llenar la vejiga con 45 ml de cloruro de sodio al 0.9% más cinco mililitros de sustancia de contraste para observar la vejiga al realizar la tomografía de planificación y separarla lo mas que se pueda de la zona de irradiación.

Colocar un tubo rectal, para extraer el aire del recto, que podría alterar la visibilidad o poner en riesgo de irradiación dicha estructura.

Dosimetría (18, 19)

La zona de alto riesgo, es decir, donde se encuentra el tumor deber recibir al menos el 90 % de la dosis indicada entre la radioterapia externa y la braquiterapia que corresponde a 75 - 95 Gy, mientras que la zona de riesgo intermedio es decir la zona adyacente al tumor debe recibir entre 60 - 75 Gy.

El número aplicaciones varía según las características del paciente, la edad, sus comorbilidades, el estadio de la enfermedad y a la dosis recibida en la radioterapia externa; por lo general, está entre tres a seis aplicaciones en total, máximo dos a tres veces por semana.

La dosis por sesión de tratamiento también varía de acuerdo a las condiciones antes mencionadas principalmente al estadio de la enfermedad, a la dosis recibida en la radioterapia externa, por lo general varía entre cuatro y ocho Gy por sesión.

La duración del tratamiento, se recomienda no sobrepasar los 55 días, ya que a mayor tiempo se pierde la efectividad de la radiación en el control local; tampoco es recomendable recibir quimioterapia concomitante con braquiterapia, ya que aumenta la toxicidad.

Órganos de riesgo (18, 19)

Son el recto, vejiga, cabeza y cuello femoral y el intestino delgado; en caso de irradiación paraaórtica, ambos riñones y la medula espinal.

Recto

Al igual que la vejiga, el recto es un órgano de riesgo de radiación tanto en la radioterapia externa pélvica como en la braquiterapia. Se debe contornear su pared externa desde el esfínter anal hasta la primera reflexión sigmoidea. La dosis de radiación debe mantenerse en los siguientes límites: $V70 \leq 25 \%$, $V60 \leq 40 \%$, $V50 \leq 60 \%$.

Vejiga

Siempre es un órgano de riesgo tanto en radioterapia externa para irradiar un campo pélvico como cuando realizamos la braquiterapia, el límite de dosis de radiación permitida es la siguiente: $V70 < 25 \%$; $V60 < 40 \%$.

Intestino delgado

Las asas intestinales por lo general se contornean en caso de irradiar un campo pélvico; el límite de dosis máxima de tolerancia es de: $V45 < 25 \%$.

Cabezas y cuello femoral

Las cabezas y el cuello femoral se delimitan siempre que va irradiar el campo pélvico; en este caso, el límite de radiación que recomienda en estas zonas es de $V52 < 5 \%$.

Médula espinal

Por lo general, no se contornea la médula espinal, ya que no es un órgano de riesgo al irradiar la región pélvica, solo en de compromiso de ganglios paraórticos, ya que en este caso irradiamos la región paraaórtica, la dosis máxima de radiación que puede soportar la médula es de 45 - 50 Gy.

Riñones

Al igual que la médula espinal no es necesario contornearla ya que los riñones no se encuentran en la región pélvica, salvo en caso de compromiso paraaórtica, en este caso se delimita solo los riñones sin la pelvis renal. Al menos el 66% de un riñón no debería recibir radiación, $V20 < 66 \%$.

Tratamiento de cáncer de cuello uterino (15)

Se realiza principalmente mediante cirugía o radioterapia y la quimioterapia es un complemento valioso.

Manejo quirúrgico (15)

La cirugía es adecuada para estadios tempranos, la cual se puede seleccionar entre: la conización cervical, la histerectomía simple total o la histerectomía radical, según la etapa de la enfermedad y el grado de diseminación del cáncer cervical.

Manejo por estadios

Carcinoma cervical microinvasivo (15)

Estadio IA1 (15)

En este estadio, hay dos grupos de tratamiento: Los pacientes con invasión linfovascular positivo y negativo. En caso de ILV (+) se realiza linfadenectomía pélvica bilateral independientemente del tratamiento local. En mujeres en el que se quiere conservar la fertilidad, el tratamiento primario es conización cervical; en caso de obtener márgenes quirúrgicos negativos, se procede a la observación en caso de ser positivos se realiza una nueva conización cervical o traquelectomía.

En mujeres con fertilidad satisfecha o postmenopáusicas o que optan por un tratamiento más radical está indicada la histerectomía radical modificada o simple. Se puede elegir cualquier vía; es decir, abdominal, vaginal o laparoscópica.

La aplicación de la radioterapia como tratamiento primario está indicado solo en mujeres con fertilidad satisfecha más invasión linfovascular positivo; se realiza radioterapia a nivel pélvico seguido de braquiterapia vaginal.

Estadio IA2 (15)

Dado a que existe riesgo de compromiso ganglios linfáticos en estos casos, la linfadenectomía pélvica se realiza además de la histerectomía radical modificada como indicación primaria; también, se puede optar por radioterapia externa a nivel pélvico más braquiterapia vaginal. En los casos de bajo riesgo, la histerectomía

simple o la traquelectomía, con linfadenectomía pélvica o cuando la paciente desea fertilidad.

Carcinoma cervical invasivo (15)

Estadio IB1, IB2, IIA1

El tratamiento quirúrgico es la modalidad preferida. Por lo general, consistiría en una histerectomía radical modificada con linfadenectomía pélvica y paraaórtica; estos últimos en caso de ganglio centinela positivo. Las vías de la cirugía pueden ser abiertas o mínimamente invasivas; es decir, laparoscópicas o robóticas. Luego de la cirugía, si la anatomía patológica indica ganglios linfáticos, márgenes quirúrgicos y parametrios negativos, se procede a la observación del paciente o al uso de terapia adyuvante con radioterapia externa pélvica de acuerdo a ciertos criterios (invasión linfovascular, invasión de más de un tercio de profundidad del estroma cervical y tamaño del tumor mayor o igual a dos centímetros). Si la anatomía patológica nos resulta positiva, está indicada la radioterapia externa pélvica concomitante con quimioterapia.

En caso de optar por radioterapia como tratamiento primario o la paciente no es candidata para una cirugía la indicación radioterapia externa pélvica, seguida de braquiterapia vaginal.

Estadio IB3 y IIA2 (15)

Aunque es factible la cirugía como tratamiento inicial, no se recomienda para los pacientes con enfermedad en estadio IB3 y IIA2. Es bien sabido que la adición de radioterapia adyuvante a la cirugía aumenta la morbilidad y, por lo tanto, compromete la calidad de vida. Además, el tratamiento de modalidad combinada sobrecargará innecesariamente las instalaciones quirúrgicas y de radiación, que ya son inadecuadas en los países de bajos recursos. Por lo tanto, el estándar de atención para las enfermedades en estadio IB3 y IIA2 es la quimioradioterapia concomitante seguida de braquiterapia vaginal, al igual que los estadios de IIB al IVA.

Estadio IIB – IVA (15)

La quimiorradiación concurrente, seguido de braquiterapia, se considera el tratamiento estándar para pacientes con cáncer cervical localmente avanzado (LACC).

Estadio IVB (15)

El tratamiento estándar en esta etapa de la enfermedad es paliativo, por lo general con quimioterapia; en caso de metástasis óseas que provoquen dolor, metástasis cerebrales u otros específicos, la indicación es radioterapia a título paliativo.

Seguimiento postratamiento (15)

Se recomienda un seguimiento con frotis de papanicolaou cada tres meses durante dos años, luego cada seis meses durante los próximos tres años. Con un seguimiento normal a los cinco años, el paciente puede volver al programa de detección de rutina.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Criterios de la OMS (clínicos) (28, 29)

Respuesta completa: Desaparición completa de todo el tumor.

Respuesta parcial: Reducción del 50% a más del tumor.

Respuesta estable: Presencia de lesiones tumorales sin incremento superior al 25% o con reducciones inferiores al 50%.

Progresión: Aumento del 25% a más de las lesiones tumorales.

Criterios de RECIST (Imagenológicos) (30, 31)

Primer paso: Definiciones.

Lesiones no medibles: Lesiones menores a 10 mm de diámetro mayor o adenopatías con un eje corto de 10 a 15 mm, los inferiores a 10 mm no se consideran metastásicos.

Lesiones diana: Lesiones más representativas y medibles máximo dos por órgano o cinco en total.

Lesiones no diana: Lesiones no representativas pudiendo ser medibles y no medibles.

Segundo paso: Evaluación cuantitativa de las lesiones diana (Sumatoria total de las lesiones diana) y evaluación cualitativa de las lesiones no diana basales.

Tercer paso: Evaluación de las lesiones posterior al tratamiento.

Cuarto paso: Comparación imagenológica de las lesiones antes y después del tratamiento.

Quinto paso: Criterios de respuestas.

Para lesiones diana

Respuesta completa: Ausencia total de lesiones diana o adenopatías de menores de 10 mm de en su eje corto.

Respuesta parcial: Disminución del 30% a más de la suma de las lesiones diana.

Progresión de enfermedad: Aumento del 20% a más o de cinco milímetros a más de la suma total de los diámetros mayores de las lesiones diana o aparición de al menos una lesión nueva.

Enfermedad estable: Cuando no tiene condiciones para considerarla respuesta completa, parcial o progresión de enfermedad.

Para lesiones no diana

Respuesta completa: Ausencia total de lesiones no diana y marcadores tumorales en rangos normales.

Progresión de enfermedad: Presencia inequívoca de lesiones no diana existentes.

No Respuesta completa / no progresión de enfermedad: Persistencia de una o más lesiones no diana y o marcadores tumorales alterados.

2.3 Definición de términos básicos

Radioterapia: Tipo de tratamiento de algunas enfermedades especialmente oncológicas que consiste en la utilización y la aplicación de radiación ionizante (18).

Radioterapia externa: Los haces de radiación van de afuera hacia adentro; es decir, desde la piel hacia el tumor (18).

Braquiterapia: Los haces de radiación van de adentro hacia afuera, es decir desde el tumor hacia la piel a través de dispositivos denominados aplicadores (18).

Quimioterapia: Tratamiento médico de algunas enfermedades especialmente oncológicas que consisten en la aplicación de sustancias químicas al organismo (18).

Respuesta al tratamiento: Es la respuesta al tratamiento evaluado con imágenes y examen clínico a los tres, seis y doce meses después de la última sesión de braquiterapia de alta tasa de dosis.

Respuesta completa: Desaparición completa de todo el tumor evidenciado por el examen clínico y o imágenes (28, 29).

Respuesta parcial: Reducción del 50% a más del tumor evidenciado por el examen clínico y o imágenes (28, 29).

Respuesta estable: Presencia de lesiones tumorales sin incremento superior al 25% o con reducciones inferiores al 50% evidenciado por el examen clínico y o imágenes (28, 29).

Progresión de enfermedad: Aumento del 25% a más de las lesiones tumorales evidenciado por el examen clínico y o imágenes (28, 29).

Edad: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Estadio clínico del cáncer: Extensión del cáncer en el cuerpo, se basa en el tamaño del tumor, compromiso de los ganglios linfáticos y diseminación hematógica a órganos adyacentes y o distantes.

Dosis de radioterapia externa: Es la dosis de radioterapia externa en la pelvis medida en gray (Gy).

Dosis de braquiterapia: Es la dosis de radioterapia intracavitaria medida en gray (Gy).

Tiempo de espera al inicio de tratamiento: Tiempo transcurrido desde la indicación de radioterapia externa hasta el inicio de esta.

Tiempo de tratamiento: Tiempo desde que inicio la radioterapia externa hasta la última sesión de braquiterapia.

Tiempo total de tratamiento: Tiempo desde que se indicó la radioterapia externa hasta la última sesión de braquiterapia.

CCLA: Cáncer cervical localmente avanzado (15).

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada (15).

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (15).

Traquelectomía: Cirugía que consiste en extirpar el cuello del útero, el tejido y los ganglios linfáticos cercanos, así como la parte superior de la vagina (15).

EBRT: Radioterapia de haz externo (15).

ICRT: Radioterapia intracavitaria (15).

HDR: Alta tasa de dosis (19).

LDR: Baja tasa de dosis (19).

C - RT: Radioterapia conformacional (19).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Las tasas de respuesta completa al tratamiento de cáncer de cuello uterino localmente avanzados en los pacientes que se atienden en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se dan en más de 60% de los casos, a los tres meses después de haber culminado el tratamiento y disminuye paulatinamente con el tiempo.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento.	Cuantitativa	Años	Ordinal	1 a 80 años	DNI
Estadio Clínico	Es describir dónde está el tumor y que áreas cercanas y / o lejanas están comprometidas.	Cuantitativa	EC FIGO 2018	Ordinal	EC IB2 a EC IVA	Historia Clínica
Dosis de RTE	Es la dosis de radioterapia externa en la pelvis medida en gray (Gy).	Cuantitativa	Gy	Razón	45 Gy / 25 Fx 50 Gy / 25 Fx 50.4 Gy/ 28 Fx	Historia Clínica
Dosis de Braquiterapia	Es la dosis de radioterapia intracavitaria medida en gray (Gy).	Cuantitativa	Gy	Razón	21 Gy / 3 Fx 24 Gy / 3 Fx 28 Gy / 4 Fx	Historia Clínica
Respuesta al tratamiento	Es la respuesta al tratamiento evaluado con imágenes y examen clínico a los tres, seis y doce meses después de la última sesión de braquiterapia HDR.	Cualitativa	Examen Clínico e Imágenes	Ordinal	Respuesta Completa. Respuesta Parcial. Respuesta estable. Progresión enfermedad.	Historia Clínica
Tiempo de tratamiento	Tiempo transcurrido desde la primera sesión de RTE hasta la última sesión de braquiterapia HDR.	Cuantitativa	Semanas	Razón	8 a 20 semanas	Historia Clínica
Tiempo de espera al inicio de tratamiento	Tiempo transcurrido desde la indicación de RTE hasta el inicio de esta.	Cuantitativa	Semanas	Razón	2 a 10 semanas	Historia Clínica
Tiempo total de tratamiento	Tiempo desde que se indicó la RTE hasta la última sesión de braquiterapia.	Cuantitativa	Semanas	Razón	10 a 30 semanas	Historia Clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Tipos y diseño

El presente estudio es de tipo observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo.

Observacional: Se observarán las respuestas al tratamiento de cáncer de cuello uterino localmente avanzado y que factores estuvieron asociados a ellos, en la muestra en estudio.

Analítica: Se analizarán dos grupos: los que tuvieron respuesta completa (grupo A) y los que no tuvieron respuesta completa (grupo B: Respuesta parcial, respuesta estable y / o progresión de enfermedad), con respecto a si existe relación de ciertos factores clínicos o sociodemográfico o de otra índole en ambos grupos de estudio.

Longitudinal: Las respuestas al tratamiento del cáncer cuello uterino localmente avanzado, en ambos grupos de estudio, se medirán de una a tres veces (en este trabajo de investigación se hará la corte entre los tres, seis y doce meses posteriores al tratamiento); además, se identificará qué factores clínicos o sociodemográficos se asociaron más a una respuesta completa (grupo A) y a una respuesta no completa (grupo B).

Retrospectivo: Se hará la recolección de datos de los pacientes que culminaron el tratamiento en el departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2019 y que fueron evaluadas luego de tres a doce meses después, con imágenes, examen clínico y o estudios anatomopatológicos, a través de sus historias clínicas, en ambos grupos de estudio (grupo A y grupo B).

4.2. Diseño muestral

Población universo

Estará representada por todos pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado atendidos por el Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2019 (U).

Población en estudio

Estará representada todos los pacientes atendidos por la unidad de braquiterapia del Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2019 (N = 500 pacientes).

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se obtendrá en forma aleatoria sistemática de los registros de atención de la unidad braquiterapia del Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2019 y será representativa (n).

N = Población.

n = Tamaño de la muestra.

x = Primera muestra al azar.

k = Constante.

$N = x, x + k, x + 2k, x + 3k, x + 4k, x + 5k, x + 6k, x + 7k, \dots, n$

1 2 3 4 5 6 7 8..... N

De los 500 pacientes atendidos por la unidad de Braquiterapia del Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2019, con diagnóstico cáncer de cérvix localmente avanzado, que previamente recibieron quimioterapia concurrente con radioterapia externa, ingresarán al estudio el paciente número tres; luego, cada cinco pacientes de la lista, es decir: 3, 8, 13, 18, 23.....498.

Muestra: 100 pacientes.

Muestreo

Se realizará mediante un muestreo aleatorio sistemático, como se explicó en ítem anterior.

Criterios de selección

De inclusión

Tener diagnóstico histológico de cáncer de cérvix no operados, emitido por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; no de otra institución.

Pacientes menores 80 años.

Con diagnóstico histológico de cáncer de cérvix localmente avanzado.

Las que hayan recibido quimioterapia concurrente con radioterapia externa y, posteriormente, braquiterapia de alta tasa de dosis.

De exclusión

Pacientes mayores de 80 años.

Con enfermedad localizada o metastásica.

Pacientes que no hayan culminado la quimioterapia, radioterapia externa y o braquiterapia.

Con otra neoplasia maligna conocida.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Los datos se obtendrán directamente de las historias clínicas, luego de tres a doce meses de haber culminado el tratamiento (quimioterapia concurrente con radioterapia externa seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis). En pacientes previamente seleccionados, se revisará específicamente las evaluaciones oncológicas basadas en imágenes y examen clínico con espéculo, tacto rectal y o estudios anatomopatológicos para ver las respuestas al tratamiento; posteriormente, se analizará y relacionará los factores clínicos o sociodemográficos o de otra índole con las respuestas clínicas completa (grupo A) y las respuestas clínicas no completa (grupo B). Todos estos datos se registraran en el instrumento de recolección de datos.

4.4 Procesamiento y análisis de los datos

Los datos obtenidos se procesaran en el software SPSS versión 25. Primero, se medirá cantidad de pacientes tuvieron respuesta clínica completa (grupo A) y los que tuvieron respuesta clínica no completa (Grupo B: Respuesta parcial, respuesta estable y / o progresión de enfermedad), dentro de los tres a doce meses de haber

culminado el tratamiento. Dicha medición se realizará dos a tres veces de acuerdo a la cantidad de evaluaciones. Posteriormente, se relacionará y analizará los factores clínicos o sociodemográficos, o de otra índole en ambos grupos d estudio.

4.5 Aspectos éticos

No se requirió de consentimiento informado, ya que en ningún momento del estudio se tuvo contacto con los pacientes involucrados en el trabajo de investigación; los datos se obtuvieron directamente de las historias clínicas. El estudio contó con el consentimiento del Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, lugar donde se realizará el presente estudio.

CRONOGRAMA

Pasos	2021									
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final de proyecto de investigación.	X	X								
Aprobación de proyecto de investigación.			X							
Recolección de datos.				X	X					
Procesamiento y análisis de los datos.						X				
Elaboración de informe.							X			
Correcciones del trabajo de investigación.								X		
Aprobación del trabajo de investigación.									X	
Publicación de artículo científico.										X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	120
Impresiones	250
Internet	330
Logística	180
Traslados y otros	550
TOTAL	1430

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Suneja G, Brown D, Chang A, Erickson B, Fidarova E, Grover S, Gaffney D. American Brachytherapy Society: Brachytherapy treatment recommendations for locally advanced cervix cancer for low-income and middle-income countries. *Brachytherapy* [revista en Internet]* 2016 [acceso 20 de mayo de 2019]; 16(1): 85–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919654/>
2. Nadden R, Abu R, Catheryn M, Sarah B, Susana M, Chu M, Cohn D, Damast S, Dorigo O, Frederick P. Cervical cancer. NCCN Guidelines versión 5 [Guía en internet]* 2019 [acceso 20 de junio de 2020]; 1:21- 84. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
3. MINSA - Perú. Guía técnica: Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino. Biblioteca nacional del Perú [Boletín en Internet]* 2017 [acceso 3 de mayo de 2019]; 1. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4146.pdf>
4. Umayahara K, Takeshima N, Nose T, Fujiwara K, Sugiyama Y, Utsugi K, Takizawa K. Phase I Study of Concurrent Chemoradiotherapy With Weekly Cisplatin and Paclitaxel Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Carcinoma in Japanese Women. *International Journal of Gynecological Cancer* [revista en Internet]* 2009 [acceso 15 de junio de 2019]; 19 (4): 723–727. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509578/>
5. Varghese S, Ram T, Pavamani S, Thomas E, Jeyaseelan V, Viswanathan P. Concurrent chemo-irradiation with weekly cisplatin and paclitaxel in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of cervix: A phase II study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* [revista en Internet]* 2014 [revista 10 de julio de 2019]; 10(2): 330 - 6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25022387/>

6. Sushmita P, Lalit K, Ravindra M, Ashish U, Soumyajit R, Vatsla D, Renu M, Subhash C. Impact of the treatment time of Chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [revista en Internet]* 2015 [revisado 12 de julio de 2019]; 16(12): 5075 – 9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26163644/>
7. Aghili M, Andalib B, Zhaleh K, Maddah S, Amoozgar S, Darzikolaie N. Concurrent Chemo - Radiobrachytherapy with Cisplatin and Medium Dose Rate Intracavitary Brachytherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [revisado en Internet]* 2018 [revista 16 de julio de 2019]; 2018: 19(10): 2745 – 50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360600/>
8. Basta T, Knapp P, Blecharz P, Bodnar L, Gawron I, Babczyk D, Jach R. Current management of cervical cancer in Poland - Analysis of the questionnaire trial for the years 2002-2014 in relation to ASCO 2016 recommendations. *PLOS ONE* [revista en Internet]* 2019 [revisado 17 de julio de 2019]; 14(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30703105/>
9. Calles L, Mucientes J, San L, Royuela A, García N, Herrero G, Pérez T. Prognostic significance of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with advanced cervical carcinoma. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* [revista en Internet]* 2018 [revisado 17 de julio de 2019]; 38(1):17– 21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366731/>
10. Koensgen D, Sehouli J, Belau A, Weiss M, Stope M, Grokopf V, Mustea A. Clinical Outcome of Neoadjuvant Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* [revista en Internet]* 2017 [revisado 18 de julio de 2019]; 27(3): 500 - 6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28187089/>
11. Castelnau P, Chargari C, Maroun P, Dumas I, Cao K, Mazon R. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer.

- Gynecologic Oncology [revista en Internet]* 2015 [acceso 15 de junio de 2019]; 139(2): 288 - 294. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364808/>
12. Gerner O, Lavie O, Gdalevich M, Eitan R, Mamanov E, Piura B, Arie A. Evaluation of Clinical and Pathologic Risk Factors May Reduce the Rate of Multimodality Treatment of Early Cervical Cancer. American Journal of Clinical Oncology [revista en Internet]* 2016 [acceso 15 de junio de 2019]; 39(1): 37–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734407/>
 13. Mazon R, Castelnaud P, Dumas I, Campo E, Kom L, Martinetti F, Haie - Meder C. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. Radiotherapy and Oncology [revista en Internet]* 2015 [acceso 15 de junio de 2019]; 114(2): 257–263. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497872/>
 14. Katanyoo K, Tangjitgamol S, Chongthanakorn M, Tantivatana T, Manusirivithaya S, Rongsriyam K, Cholpaisal A. Treatment outcomes of concurrent weekly carboplatin with radiation therapy in locally advanced cervical cancer patients. Gynecologic Oncology [revista en Internet]* 2011 [acceso 18 de junio de 2019]; 123(3): 571–576. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955483/>
 15. Bhatla N, Aoki D, Sharma D, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics [revista en Internet]* 2018 [acceso 10 de junio de 2019]; 143 (2): 22–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306584/>
 16. Gao M, Albuquerque K, Chi A, Rusu I. 3D CT - based volumetric dose assessment of 2D plans using GEC-ESTRO guidelines for cervical cancer brachytherapy. Brachytherapy [revista en Internet]* 2010 [acceso 5 de junio de 2019]; 9(1): 55–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19853536/>

17. Akila N, Viswanathan D, Dizon T. Cáncer de Cervix. Gunderson T. Clinical Radiation Oncology. 4th ed. 2004. p. 1176 – 1200.
18. Rovirosa A. Tumores Ginecológicos. Rovirosa A, Samper P, Villafranca E. Braquiterapia 3D guiada por la imagen. Barcelona: Edika Med, S.L; 2017. p. 1 – 33.
19. Perez J, Lanzos E. Cancer Ginecológico. Guinot J, Lanzos E, Muñoz V, Polo A, Ramoz A. Guia de Braquiterapia. Madrid: Medical Practice Group; 2014. p. 155 – 189.
20. Macchia G, Ferradina G, Legge F, Deodato F, Ruggieri V, Lorusso D, Morganti A. Prolonged Chemoradiation in Locally Advanced Carcinoma of the Uterine Cervix. American Journal of Clinical Oncology [revista en Internet]* 2010 [acceso 5 de mayo de 2019]; 33(6): 577–582. Disponible con: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20023568/>
21. Lim A, Sia S. Outcomes of chemoradiotherapy in cervical cáncer - The wetern australian experience. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics [revista en Internet]* 2012 [acceso 2 de mayo de 2019]; 82(4): 1431 – 38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640504/>
22. Cetina L, Garcia A, Uribe J, Candelaria M, Rivera M, Oñate L, Coronel J, Dueñas A. Concurrent Chemoradiation whit carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients whit locally advanced cervical cancer. European Journal of Gynaecological Oncology [revista en Internet]* 2008 [acceso 2 de mayo de 2019]; 29(6): 608 – 12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19115688/>
23. Cetina L, Rivera L, Hinojosa J, Hinojosa J, Poitevin A, Uribe J, López C, Dueñas A. Routine management of locally advanced cervical cancer whit concurrent radiation and cisplatin. BMC Womens Health [revista en Internet]* 2006 [acceso

22 de mayo de 2019]; 6(1). Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16464243/>

24. Mancebo G, Gil A, Verges R, Martinez J, Checa M, Carreras J, Giralt J, Xercavins J. out of protocol concurrent use of cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical cancer: Feasibility and survival. *European Journal of Gynaecological Oncology* [revista en Internet]* 2010 [acceso 29 de mayo de 2019]; 31(1): 18 – 22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20349775/>
25. Lee M, Wu H, Kim K. Concurrent radiotherapy with chemotherapy with paclitaxel / Carboplatin as a definitive treatment for squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 95 – 9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16996117/>
26. Quinn B, Deng X, Colton A, Bandyopadhyay D, Carter J, Fields E. Increasing age predicts a poor prognosis of cervical cancer with a subsequent effect on treatment and overall survival. *Braquiterapia* [revista en Internet]* 2019 [acceso 11 de agosto de 2019]; 18 (1): 29 – 37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361045/>
27. Wong F, Tung S, Leung T, Sze W, Wong V, Lui C. Treatment results of high dose rate remote after loading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [revista en Internet]* 2003 [acceso 11 de agosto de 2019]; 55(5), 1254 – 1264. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12654435/>
28. Miller A, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cáncer* [revista en Internet]* 1981 [acceso 21 de agosto de 2019]; 47(1): 207 – 14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7459811/>
29. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours revised RECIST guideline (Version 1.1). *European Journal of cancer* [revista en Internet]* 2019 [acceso 12

de abril de 2019]; 45(2): 228 – 247. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>

30. Sullivan D, Schwartz L, Zhao B. The Imaging Viewpoint: How Imaging Affects Determination of Progression Free Survival. *Clinical Cancer Research* [revista en Internet]* 2013 [acceso 24 de marzo de 2019]; 19: 2621 – 8. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669422/>

31. Schwartz L, Litiere S, Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, Seymour L. RECIST 1.1 – Update and clarification: from de RECIST committee. *European Journal of cancer* [revista en Internet]* 2016 [acceso 12 de junio de 2019]; 62: 132–137. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1016/j.ejca.2016.03.081>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
Respuestas al tratamiento con quimioterapia y radioterapia externa concurrente seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer de cuello uterino Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019	¿Cuáles son los factores relacionados a las respuestas clínicas al tratamiento con quimioterapia y radioterapia concurrente seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, atendidos en el Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el año 2019?	<p>General: Describir y analizar los factores asociados a las respuestas clínicas al tratamiento con quimioterapia y radioterapia concurrente seguido de braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, atendidos en el Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el año 2019.</p> <p>Específicos: Describir y analizar las características sociodemográficas de los pacientes que tuvieron de respuesta</p>	Las tasas de respuesta completa al tratamiento de cáncer de cuello uterino localmente avanzados en los pacientes que se atienden en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se dan en más de 60% de los casos, a los tres meses después de haber culminado el tratamiento y disminuye paulatinamente con el tiempo.	Observacional Analítico Longitudinal Retrospectivo	<p>Estará representada todos los pacientes atendidos por la unidad de braquiterapia del Departamento de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2019 (N = 500 pacientes).</p> <p>Los datos obtenidos se procesaran en el software SPSS versión 25. Primero, se medirá cantidad de pacientes tuvieron respuesta clínica completa (grupo A) y los que tuvieron respuesta clínica no completa (Grupo B: Respuesta parcial, respuesta estable y / o progresión de enfermedad), dentro de los tres a doce meses de haber culminado el tratamiento. Dicha medición se realizará dos a</p>	<p>Fecha de nacimiento: Historia clínica: Diagnóstico: Control: 3 meses: 6 meses: 12 meses: Última tomografía, resonancia magnética y o tomografía de emisión de positrones. Presencia de enfermedad local: Sí No Presencia de enfermedad sistémica: Sí No Último examen ginecológico: Presencia de enfermedad: Sí No Último resultado de anatomía patológica. Presencia de enfermedad: Sí No Efectos adversos de la radioterapia: Radioterapia externa: Sí No: Dosis: Braquiterapia: Sí No: Dosis:</p>

		<p>clínica completa. Describir y analizar las características sociodemográficas de los pacientes que no tuvieron respuesta clínica completa. Describir y analizar las características clínicas de los pacientes que tuvieron de respuesta clínica completa. Describir y analizar las características clínicas de los pacientes que no tuvieron de respuesta clínica completa.</p>			<p>tres veces de acuerdo a la cantidad de evaluaciones. Posteriormente, se relacionará y analizará los factores clínicos o sociodemográficos, o de otra índole en ambos grupos de estudio.</p>	<p>Datos demográficos: Estado civil: Procedencia: Abandono de tratamiento: Sí No: ¿Por qué? Características del tumor y o enfermedad antes del inicio del tratamiento. Características del tumor y o enfermedad después del tratamiento.</p>
--	--	--	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: Fecha de nacimiento: Historia clínica:

Diagnóstico:

Control: 3 meses: 6 meses: 12 meses:

Última tomografía, resonancia magnética y o tomografía de emisión de positrones

Presencia de enfermedad local: Sí No: Fecha:

Presencia de enfermedad sistémica: Sí No: Fecha:

Último examen ginecológico:

Presencia de enfermedad: Sí No: Fecha:

Último resultado de anatomía patológica

Presencia de enfermedad: Sí No: Fecha:

Efectos adversos de la radioterapia:

Radioterapia externa: Sí No:

Dosis:

Braquiterapia: Sí No:

Dosis:

Datos demográficos: Estado civil: Procedencia:

Abandono de tratamiento: Sí No: ¿Por qué?

Características del tumor y o enfermedad antes del inicio del tratamiento

Características del tumor y o enfermedad después del tratamiento