

**Desenlaces clínicos a 5 años en mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado
tratadas con quimioterapia sensibilizante y radioterapia neoadyuvante en dos IPS de
Bucaramanga entre 2012-2017**

Sandra Milena Prada Motta

Trabajo de Grado para Optar al Título de especialista en Ginecología y Obstetricia

Director

Dr. Jairo Corso Salamanca

Ginecólogo Oncólogo

Codirector

Jesús Solier Insuasty

Internista. Oncólogo clínico

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Salud
Escuela de Medicina
Ginecología y Obstetricia
Bucaramanga
2024

Dedicatoria

A Dios por hacer sus planes perfectos y por su infinito amor

A mi familia, que siempre ha sido mi faro, a las oraciones interminables de mi mamá, las veces que mi papá me dio consejos de cómo no rendirme, a Jenny y sus charlas motivacionales, a Arita por existir y a Marce y Donovan por las mini celebraciones que tanto me recargaban.

A mis amigos quienes siempre tuvieron palabras de aliento y comprensión por mis muchas ausencias, especialmente a mis chicas superpoderosas, a Lorena quien en otro país se mantuvo firme al otro lado del teléfono y a mis amigas de Cali por darme el empujón que necesité para iniciar

A mis compañeros de residencia que se convirtieron en hermanos de lucha, a los médicos hospitalarios ahora mis amigos y a todo el personal de salud del hospital universitario quienes me acogieron como una más y siempre me salvaron.

A mis queridos profes, quienes con cada enseñanza me ayudaron a edificar este gran sueño y a mi alma mater quienes me abrió sus puertas dándome la oportunidad de hoy ser Ginecóloga

Y por último a mi estrella, quien hoy brilla un poco más en el cielo... Abuelo lo logramos!

Agradecimientos

A todo el personal de la unidad de oncología del hospital Universitario de Santander que desde hace más de 10 años vienen cambiando la vida de muchas mujeres con este tratamiento, especialmente al doctor Jesús Insuasty y al doctor Jairo Corso, a quienes hoy considero mis mentores y espero algún día ser tan grande como ellos, gracias por la confianza y el apoyo, mi eterna gratitud siempre.

Tabla de Contenido

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. MARCO TEÓRICO.....	15
1.1 CÁNCER	15
1.1.1 CLASIFICACIÓN	18
1.1.1.1. TRATAMIENTO	21
2. OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO GENERAL	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3. METODOLOGÍA	32
3.1 VARIABLES	36
3.2 ESQUEMATIZACIÓN	40
5. RESULTADOS	41
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
4.1 DESCRIPTIVA GENERAL DE LA MUESTRA:	42
4.1.1.1.2 SOBREVIDA GLOBAL	49
4.1.1.2 PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.	50
4.1.1.2.1 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD.....	51
4.1.1.2.2 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN.	52
4.1.2 DESCENLACES	53
5. DISCUSIÓN.....	54
6. CONCLUSIONES	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFIAS	63

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1. The Global Cancer Observatory. (2022) .</i>	<i>17</i>
<i>Figura 2. The Global Cancer Observatory. (2022)</i>	<i>17</i>
<i>Figura 3 Gráfico acíclico dirigido el cual esquematiza la metodología del estudio</i>	<i>40</i>
<i>Figura 4. Descriptiva de la edad agrupada con respecto a los grupos del estudio.</i>	<i>44</i>
<i>Figura 5. Procedencia agrupada con respecto a los grupos del estudio.</i>	<i>45</i>
<i>Figura 6. Complicaciones agrupadas con respecto a los grupos del estudio.</i>	<i>47</i>
<i>Figura 7. Distribución del Reporte patológico con respecto al Brazo A Con Cirugía del estudio</i>	<i>48</i>
<i>Figura 8. Estimación de supervivencia global (CCLA) tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante según realización de cirugía</i>	<i>49</i>
<i>Figura 9. Distribución de la progresión a los 5 años con respecto al grupo de estudi</i>	<i>50</i>
<i>Figura 10. Estimación de sobrevida libre de enfermedad (CCLA) tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante +</i>	<i>51</i>
<i>Figura 11. Estimación de sobrevida libre de progresión (SLP) tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante sin cirugía</i>	<i>52</i>

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Edad según los grupos de estudio	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 2. Descriptiva de la edad agrupada con respecto a los grupos de estudio	40
Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas agrupadas	40

Resumen

Título: Desenlaces clínicos a 5 años en mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado tratadas con quimioterapia sensibilizante y radioterapia neoadyuvante, luego cirugía radical en dos IPS de Santander entre 2012-2017

Autor: Sandra Milena Prada Motta **

PALABRAS CLAVES: Cáncer de Cérvix, neoadyuvancia, estadios, cirugía.

CONTENIDO

Objetivo: Evaluar la respuesta a 5 años en mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado tratadas entre 2012-2017 con quimioterapia sensibilizante más radioterapia neoadyuvante, luego cirugía radical en el Hospital Universitario de Santander (HUS) y la IPS Insuasty -Oncología e investigación SAS (IOIS).

Métodos: En este estudio de cohorte retrospectivo, donde a partir del 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2017 se reclutaron 822 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de cuello uterino (CIE10); derivados a los centros de tratamiento, de los cuales cumplían criterios de elegibilidad 140 pacientes con cáncer de cuello uterino estadios IB2, IIA o IIB (según la clasificación FIGO de 2018, basada en los datos de los ensayos citados del sistema de estadificación FIGO anterior de 2009). A todas las pacientes se les suministró quimiorradioterapia neoadyuvante (cisplatino sensibilizante a razón de 40 mg/m² hasta máximo 70 mg de dosis total

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina Ginecología y Obstetricia . Director: Jairo Corso Salamanca. Ginecólogo Oncólogo . Codirector: Jesus Solier Insuasty . Internista Oncólogo clínico

+ radioterapia), posteriormente se evaluaron en la junta oncológica a las 4 semanas de terminado el tratamiento evaluar si reunían criterios para manejo quirúrgico. A 110 pacientes se les realizó quimioterapia sensibilizante + radioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical (que conforman el brazo A) y 30 pacientes (grupo B) que no obtuvieron respuesta al tratamiento inicial y continuaron con quimioterapia (a criterio del médico tratante) y radioterapia definitiva. Las pacientes de ambos grupos fueron sometidos a seguimiento para evaluar sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de recaída local o metastásica, supervivencia total (global), efectos colaterales, en momentos definidos por el protocolo

Resultados: En el estudio, se observó una diferencia significativa en la edad entre los grupos ($p=0,008$), siendo las mujeres que se sometieron a cirugía más jóvenes (47 ± 11 años), la mayoría entre 37 y 48 años (43.6%, $n=48$ casos) comparadas con las del grupo sin cirugía (53 ± 15 años). Además, en el grupo sin cirugía, la mayor frecuencia de edad se encontró en mayores de 61 años (33.3%, $n=10$ casos), mientras en el grupo con cirugía, la mayoría tenía entre 37 y 48 años (43.6%, $n=48$ casos).

En el grupo A (tratadas con cirugía), el **82.2%** de las mujeres mostraron **ausencia de enfermedad tumoral**, considerándose una **respuesta completa (RC)**. Un **8.2%** (9 casos) presentaron lesiones tumorales en ganglios para-aórticos y un **1.8%** (2 casos) en ganglios iliacos y cúpula vaginal.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global entre ambos grupos ($p=0.0140$), que favorece el manejo con quimio- radioterapia luego cirugía. Las pacientes del grupo A (con cirugía) con cáncer de cérvix avanzado, la mediana de sobrevida global fue de **133.68 meses (11.1 años)**, con una tasa de supervivencia del **100%** a los 2 años, **93.7%** a los 3

años y **68.7%** a los 4 años. En contraste, el grupo B tuvo una la mediana de sobrevida global de **81.45 meses (6.8 años)**, con **70.5%** de supervivencia a los 2 años, **47%** a los 3 años y **5%** a los 5 años.

Conclusiones: Este estudio estableció que la terapia neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia seguida de histerectomía radical puede ser una opción terapéutica para las mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, se redujeron los efectos secundarios adversos y se incrementó la tasa de supervivencia global y la sobrevida libre de enfermedad

Abstract

Title: 5-year clinical outcomes in women with locally advanced cervical cancer treated with sensitizing chemotherapy and neoadjuvant radiotherapy in two IPS in Santander between 2012-2017.*

Author(s): Sandra Milena Prada Motta **

Key Words: cervical cancer, neoadjuvant, staging, surgery.

Objective: To evaluate the progression rate and 5-year clinical outcomes in women with locally advanced cervical cancer treated between 2012-2017 with sensitizing chemotherapy plus neoadjuvant radiotherapy at the Hospital Universitario de Santander and IPS Insuasty -Oncology and research SAS.

Methods: In this retrospective cohort study, where from January 01, 2012 to December 31, 2017, 822 patients with histopathological diagnosis of cervical cancer (ICD10) were recruited; referred to treatment centers, of which 140 patients with cervical cancer stages IB2, IIA or IIB (according to the 2018 FIGO classification, based on data from the cited trials of the previous 2009 FIGO staging system) met eligibility criteria. All patients were given neoadjuvant chemoradiotherapy (sensitizing cisplatin at a rate of 40 mg/m² up to a maximum of 70 mg total dose + radiotherapy),

* Faculty of Health. School of Gynecology and Obstetrics Medicine. Director: Jairo Corso Salamanca. Gynecologist Oncologist. Co-director: Jesús Solier Insuasty. Internal clinical oncologist

then they were evaluated in the oncology board 4 weeks after the end of treatment to determine whether or not they were candidates for surgical management, 110 patients were given sensitizing chemotherapy + neoadjuvant radiotherapy followed by surgery (which make up arm A) and 30 patients had no response to initial treatment and continued with chemotherapy and definitive radiotherapy. Patients in both groups were evaluated at times defined by the protocol to assess response, control relapse and evaluate adverse effects.

Results: In the study, a significant difference in age was observed between the groups ($p=0.008$), with women who underwent surgery being younger (47 ± 11 years) compared to those in the group without surgery (53 ± 15 years). Furthermore, in the group without surgery, the highest frequency of age was found in those older than 61 years (33.3%, $n=10$ cases), while in the group with surgery, the majority were between 37 and 48 years old (43.6%, $n=48$ cases).

In group A (treated with surgery), **82.2%** of women showed **absence of tumor disease**, being considered a **complete response (CR)**. A **8.2%** (9 cases) presented tumor lesions in para-aortic nodes and **1.8%** (2 cases) in iliac nodes and vaginal vault.

A statistically significant difference was found in the overall survival between both groups ($p=0.0140$), which favors management with chemo-radiotherapy after surgery. Patients in group A (with surgery) with advanced cervical cancer, the median overall survival was **133.68 months (11.1 years)**, with a survival rate of **100%** at 2 years, **93.7%** at 3 years and **68.7%** at 4 years. In contrast, group B had a median overall survival of **81.45 months (6.8 years)**, with **70.5%** survival

at 2 years, 47% at 3 years, and 5% at 5 years.

Conclusions: This study established that neoadjuvant therapy with chemotherapy and radiotherapy followed by radical hysterectomy can be a therapeutic option for women with locally advanced cervical cancer, adverse side effects were reduced, and overall survival rate and disease

INTRODUCCIÓN

El Cáncer Cérvico Uterino (CCU), es un problema de salud pública, según la Agencia Internacional para la investigación en cáncer, África Oriental es el país con mayor prevalencia de esta enfermedad. Para el 2022 el CCU ocupó el cuarto lugar en frecuencia en la población en general con una incidencia de 662.301 casos, mientras que continúa siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en la población femenina con 348874 casos reportados en la población global.¹

El cáncer de cuello uterino localmente avanzado (LACC) se define como estadios IB2-IIA2-IIB según el sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecológica y Obstetricia (FIGO), su tratamiento puede ir desde histerectomía radical primaria más linfadenectomía pélvica bilateral hasta realizar quimio radioterapia primaria prequirúrgica y ofrecer radioterapia adyuvante si el informe de patología quirúrgica indica compromiso ganglionar o parametrial, márgenes quirúrgicos positivos o invasión profunda del estroma cervical ¹¹

Muchas de las pacientes a quienes se les realiza histerectomía y requieren manejo adyuvante tienen limitado acceso a la radioterapia postoperatoria lo que genera retrasos en el tratamiento, es por esto que en los últimos años, como tratamiento alternativo para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado, se ha venido administrando quimioterapia y radioterapia neoadyuvante (NACT) antes de la histerectomía radical para reducir el tamaño de los tumores grandes y por tanto, transformar lo inoperable en tumores resecados radicalmente.

Tras analizar la evidencia actual disponible sobre NACT en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, la junta médica oncológica (integradas por ginecólogo oncólogo, oncólogo radioterapéutico, oncólogo clínico, trabajadora social, psicóloga, enfermera profesional) de 2 IPS de Santander (Hospital universitario de Santander HUS e Insuasty- Oncología e Investigación - SAS) han implementado este protocolo desde hace varios años, razón por la cual se genera esta propuesta de investigación considerando de gran importancia y utilidad realizar un análisis de los resultados obtenidos hasta el momento medidos en términos de supervivencia global y sobrevida libre de enfermedad.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Cáncer

Cada vez más a nivel mundial se tiene mejor control de enfermedades infecciosas y la expectativa de vida ha venido en aumento, lo que ha conllevado a aumento en los casos de cáncer, Desde el siglo pasado el nuevo perfil epidemiológico demuestra que las enfermedades crónicas y degenerativas (entre las cuales se encuentran las patologías cardiovasculares y el cáncer)¹ ocasionan cada año 10 millones de defunciones.² Se tiene estimado que el número de casos nuevos de cáncer en general dejara de ser de alrededor de 14 millones en 2012 para convertirse en 20 millones en 2030 dos tercios de los cuales se localizarán en países en vía de desarrollo.³

Según la definición establecida por la American Cancer Society el cáncer corresponde a un grupo de enfermedades caracterizado por el crecimiento descontrolado y propagación de células anormales, que en caso de no controlarse, puede resultar en la muerte del paciente⁴.

Es causado por factores internos entre las cuales estan:⁵

- mutaciones heredadas
- Desequilibrio hormonal
- Condiciones inmunológicas
- Mutaciones propias del mal funcionamiento del metabolismo

Factores externos:

- Tabaco
- Agentes químicos

- Radiaciones.
- Infecciones oncogénicas, entre ellas las causadas por virus de las hepatitis o por papilomavirus humanos, ocasionan el 30% de los casos de cáncer en países en vía de desarrollo⁶

CANCER DE CUELLO UTERINO

El Cáncer Cérvico Uterino (CCU), es uno de los problemas más importantes para la salud pública en países subdesarrollados, encontrándose la mayoría de la carga en países como Zambia, Angola y el Congo. A nivel de sur América Bolivia ocupa el primer lugar.⁷ Según la Agencia Internacional para la investigación en cáncer de cuello uterino el 2020 mostró una incidencia de 604127 casos ubicándose en el quinto lugar en mujeres cuyas edades oscilan entre los 15 y 84 años, con una incidencia de 604035, mientras que la mortalidad fue de 341831.

En Colombia la mortalidad se encuentra en 7.4 por cada 10.000 habitantes ubicándose en el tercer puesto. Para el año 2020 se presentaron 4742 casos nuevos de cáncer de cérvix ocupando el tercer lugar mientras que se presentaron 2490 defunciones por esta patología.⁸ frecuentemente está asociado con bajo nivel socioeconómico, mujeres sexualmente activas, alta multiparidad, primera relación sexual a temprana edad y múltiples compañeros sexuales.

En Bucaramanga y el área metropolitana entre 2011 y 2015, el cáncer cervical ocupó el cuarto puesto en incidencia con 399 casos cada año registrados según datos de la Oficina de Registro Poblacional de Cáncer.⁹

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages (excl. NMSC)

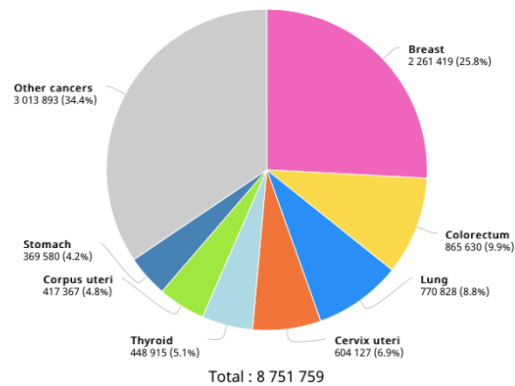


Figura 1. The Global Cancer Observatory. (2020) . Recuperado 1 de marzo de 2022, de International Agency for Research on Cancer (IARC) website: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>

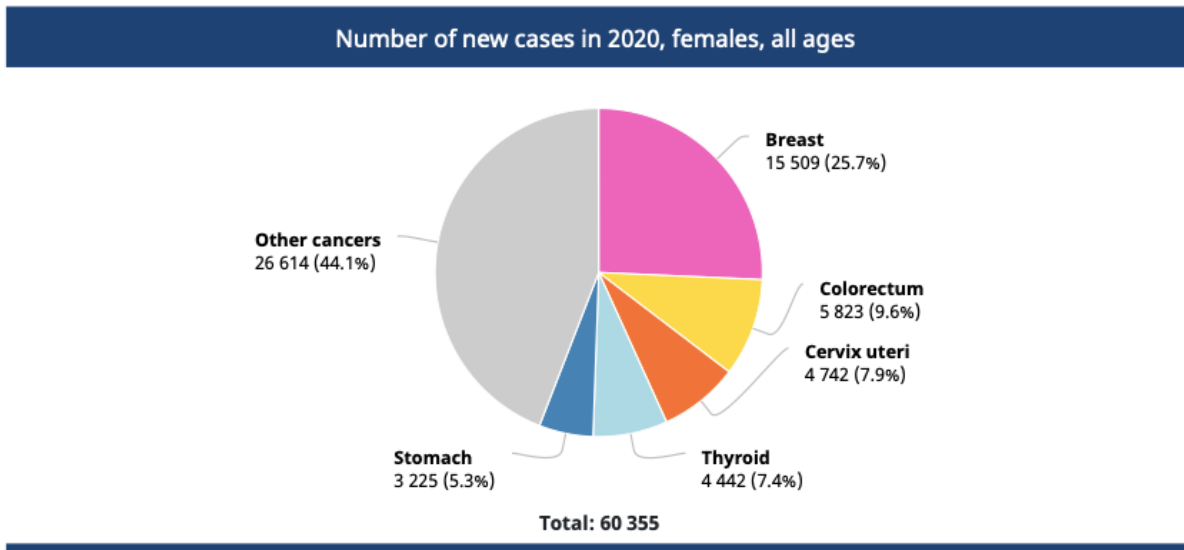


Figura 2. The Global Cancer Observatory. (2020) . Recuperado 1 de marzo de 2022, de International Agency for Research on Cancer (IARC) website: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>

En la unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga (2005) se encontró que el carcinoma escamocelular de cérvix es la neoplasia más frecuente en

mujeres en la zona de influencia del hospital seguido por el cáncer de mama, piel y luego ovario. Únicamente 1% corresponden a carcinoma in situ, 2% estadio IA, 9.5% estadio IB, 1.3% estadio IIA, 27.5% estadios IIB, IIIA son 0.7% y IIIB el 48%, IVA 5.9% y IVB el 2.7%. Este estudio muestra que en el HURGV el 85% de los casos se presentan como carcinomas localmente avanzados^{33,34}, contrastando con lo encontrado en países desarrollados en donde los estadios III se encuentran en el 30%.⁹

1.1.1 CLASIFICACIÓN

Para el año 2018 La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propone una nueva clasificación por etapas del cáncer de cuello uterino avalada por varias organizaciones y sociedades de oncología ginecológica en todo el mundo, así como con la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC)¹⁰

2.1 ETAPAS

Etapa I El carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino (no se debe tener en cuenta la extensión al cuerpo).

- IA Carcinoma invasivo que solo se puede diagnosticar por microscopía con una profundidad máxima de invasión ≤ 5 mm^a
- IA1 Invasión estromal medida ≤ 3 mm de profundidad

- IA2 Invasión estromal medida >3 mm y ≤ 5 mm de profundidad

IB Carcinoma invasivo con invasión más profunda medida >5 mm (mayor que el estadio IA); lesión limitada al cuello uterino con tamaño medido por el diámetro máximo del tumor^b

- IB1 Carcinoma invasivo >5 mm de profundidad de invasión estromal y ≤ 2 cm en su mayor dimensión
- IB2 Carcinoma invasivo >2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión
- IB3 Carcinoma invasivo >4 cm en su mayor dimensión

II El carcinoma cervical invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica

- IIA Compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin invasión parametrial
- IIA1 Carcinoma invasivo ≤ 4 cm en su mayor dimensión
- IIA2 Carcinoma invasivo >4 cm en su mayor dimensión
- IIB Con invasión parametrial pero no hasta la pared pélvica

III El carcinoma afecta al tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón que no funciona y/o afecta a los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos

- IIIA El carcinoma afecta al tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica

- IIIB Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón que no funciona (a menos que se sepa que se debe a otra causa)
- IIC Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos (incluidas las micrometástasis)^c, independientemente del tamaño y la extensión del tumor (con anotaciones r y p).
- IIC1 Metástasis solo a ganglios linfáticos pélvicos
- IIC2 Metástasis solo en los ganglios linfáticos paraaórticos

El carcinoma se ha extendido más allá de la verdadera pelvis o ha afectado (biopsia probada) la mucosa de la vejiga o el recto. Un edema bulloso, como tal, no permite asignar un caso al estadio

IV

- IVA Propagación del crecimiento a los órganos adyacentes
- IVB Extensión a órganos distantes

^a Las imágenes y la patología se pueden utilizar, cuando estén disponibles, para complementar los hallazgos clínicos con respecto al tamaño y la extensión del tumor, en todas las etapas.

^b La implicación de los espacios vasculares/linfáticos no debe cambiar la estadificación. Ya no se considera la extensión lateral de la lesión.

^c Las células tumorales aisladas no cambian el estadio, pero se debe tener en cuenta su presencia.

^d Añadir notación de r (imagen) y p (patología) para indicar los hallazgos que se utilizan para asignar el caso al estadio IIIC. Ejemplo: Si las imágenes indican metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, la asignación de estadios sería en estadio IIIC1r y, si se confirma por hallazgos patológicos, sería en estadio IIIC1p. El tipo de modalidad de imagen o técnica de patología utilizada siempre debe estar documentado.

El cáncer de cuello uterino localmente avanzado se define como los estadios IB2 IB3-IIA2-IIB según los estadios de la FIGO, Se estima que más del 38% de la enfermedad se diagnóstica en estos estadios^{11,12,13}

1.1.1.1 TRATAMIENTO

Según el estadio los pacientes con tumores en estadio IB o IIA pueden tratarse con cirugía, RT o quimiorradiación simultánea.¹⁴ Se considera que la cirugía es la mejor terapia para los pacientes con enfermedad en estadio IB1 o IIA1, mientras que la quimiorradiación simultánea es la opción más apropiada para aquellos con enfermedad en estadio IB2 o IIA2¹⁵

La opción quirúrgica primaria es una recomendación de categoría 1 para pacientes con enfermedad en estadio IB1 o IIA1; mientras que la quimiorradiación primaria es la recomendación de categoría 1 para aquellos con enfermedad en estadio IB2 o IIA2. La disección de los ganglios paraaórticos se puede realizar en pacientes con tumores más grandes y enfermedad ganglionar pélvica sospechada o conocida¹⁶

Para los pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado a quienes se les indique radiación definitiva, se ha demostrado que la quimioterapia concomitante con cisplatino mejora significativamente la supervivencia del paciente. (7) Por lo que se recomienda la radioterapia con rayo externo (EBRT) definitiva con quimioterapia (cisplatino o sus derivados), cuyas pautas pueden variar dependiendo de la tolerancia tisular normal, el fraccionamiento y el tamaño del volumen objetivo.

TRATAMIENTO DE CANCER CERVICAL LOCALMENTE AVANZADO

El tratamiento utilizado para el cáncer de cuello localmente avanzado es debatida, especialmente en estadio IIB (23) en el 1990 se llevaron a cabo cinco grandes ensayos controlados aleatorios donde se concluyó que la quimioterapia concurrente basada en cisplatino e irradiación pélvica externa seguida de braquiterapia (CCRT) daba mejores resultados en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB2-IIB.²⁴, sin embargo se ha visto que a pesar de que la respuesta inicial al manejo terapéutico planteado es buena, alrededor de 22 al 41% de los pacientes presentan recidivas tumorales,^{25 26} además de que se asocia a reacciones adversas desfavorables como enterocolitis por radiación, estenosis vaginal y adherencias pélvicas.²⁷

Existen varios esquemas de tratamiento para el cáncer de cérvix localmente avanzado, que va a depender de la edad, estadio clínico, estado funcional y complicaciones relacionadas con la enfermedad²³.

El tratamiento estándar para el cáncer de cérvix es la cirugía y radioterapia; pero actualmente nuevos esquemas han empezado a incorporar la quimioterapia principalmente. Tales alternativas son:

- Cirugía radical
- Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía radical
- Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía radical + Radioterapia POP según hallazgos quirúrgicos y factores pronósticos
- Radioterapia externa y braquiterapia
- Quimioterapia neoadyuvante y radioterapia completa
- Radioterapia preoperatorio + Cirugía²⁷

RADIOTERAPIA + QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE.

El tratamiento en estadios tempranos ha sido la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica Y/o radioterapia completa. Los estudios sugieren que la sobrevida total a 5 años para pacientes con lesiones estadio IB~~1~~ fluctúa entre 80- 90%³⁶, Sin embargo factores como compromiso linfovascular, compromiso parametrial, bordes positivos, tipo histológico mal diferenciado o tumores profundamente invasivos o grandes masas tumorales disminuye la sobrevida incrementa las tasas de recurrencias^{5,34}; y en estas pacientes se usa radioterapia adyuvante.

Pacientes tratadas con histerectomía radical primaria estadio IB2 tienen peor pronóstico que estadio IB1 a pesar el uso de radioterapia postoperatoria ¹⁵. El rol de la histerectomía adyuvante

para grandes masas tumorales ha sido evaluada por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG 123) comparando pacientes sometidas a radioterapia Vs radioterapia + histerectomía; y los resultados preliminares muestran una tasa más baja de recaídas locales a pacientes a quienes se les realiza histerectomía.

Para enfermedad local más avanzada con extensión más allá del útero (IIB a IVA), la radioterapia es la modalidad de tratamiento primaria. Una razón para falla en el tratamiento en muchas pacientes es la incapacidad de control local sobre el tumor primario y los ganglios linfáticos.⁸

La capacidad de la radioterapia para curar cáncer cervical localmente avanzado está limitado por el tamaño tumoral, porque la dosis requerida para tratar grandes tumores excede el límite de toxicidad de los tejidos normales y aumenta la tasa de complicaciones, motivo por el cual se han usado otras estrategias como: oxígenos hiperbárico, sensibilizador de células hipóxicas, quimioterapia neoadyuvante, hipertermia; pero no han sido adoptadas en la práctica de rutina³⁰.

En 1999 Morris et al encontraron que al adicionar quimioterapia con fluorouracilo y cisplatino al tratamiento con radiación intracavitaria (braquiterapia) y de haz externo mejoraba significativamente la tasa de supervivencia entre las mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Con una tasa acumulativa de supervivencia sin enfermedad a los 5 años del 67%⁴³

Se ha establecido un efecto sinérgico de la quimioterapia y la radioterapia entendiendo que la quimioterapia incrementa la sensibilidad del tumor a la radiación, la quimioterapia puede ser usado para enfermedad sistémica mientras que la radioterapia para enfermedad local; la quimioterapia

inhibe el daño subletal de la radioterapia y sincroniza las células a una fase del ciclo celular radiosensible y es citotóxica in vitro¹⁶

Peter Rose realiza un análisis de los seis grandes estudios randomizados que usan quimiorradioterapia²⁶, los agentes más comúnmente usados han incluido hidroxíúrea, cisplatino, fluoruracilo y mitomicina. Entre esos agentes el cisplatino ha mostrado los efectos más benéficos que cuando se usa la hidroxíúrea²⁶.

RADIOTERAPIA

Principios generales

Se usa la planificación conformacional del tratamiento guiados por Tomografía axial computarizada (TAC) la cual se considera el estándar de atención para la Radioterapia de haz externo (EBRT, del ingles External- Beam RT). La resonancia magnética es la mejor modalidad de imagen para determinar el tejido blando y el compromiso parametrial en pacientes con tumores avanzados. Por limitaciones de disponibilidad no usamos PET (últimamente, en pacientes que no están estadificados quirúrgicamente, las imágenes PET son útiles para ayudar a definir el volumen ganglionar de cobertura, y pueden servir postoperatoriamente para confirmar la extirpación de ganglios anormales).

- La RT (radioterapia) se dirige a sitios de compromiso tumoral conocido o sospechoso. La EBRT se dirige a la pelvis con o sin la región paraaórtica.

- Otro uso fundamental de la braquiterapia es que hace parte de un componente crítico de la terapia definitiva para todas las pacientes con cáncer de cuello uterino primario que no son candidatas para la cirugía. Esta se realiza utilizando un enfoque intracavitario y/o intersticial.
- Para la mayoría de las pacientes que reciben EBRT para cáncer de cuello uterino, la quimioterapia simultánea que contiene platino se administra durante el tiempo de EBRT, como sensibilizante. Se obtienen resultados óptimos cuando se completa el tratamiento en un plazo de 8 semanas.

.TERAPIA NEOADYUVANTE

La terapia neoadyuvante (NACT) es la que se realiza como primera opción de tratamiento previo a la cirugía, en la cual el objetivo es reducir el tamaño del tumor que se someterá posterior cirugía y/o tratamiento con radioterapia. Fue propuesta por primera vez por Feri en 1982 para tratamiento de tumores de cabeza y cuello demostrando que mejoraba supervivencia en estos pacientes²⁸ y fue hasta después de 1990 que se inició con protocolo NACT para mejorar la tasa de resección del cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Se han realizado muchos estudios en los que se ha demostrado que la que NACT sumado a cirugía posterior (NACT + S) podría estar relacionada con disminución del tamaño tumoral, mejorar la tasa de resección, reducir el riesgo de diseminación intraoperatoria, reducir la aparición de complicaciones posoperatorias e incluso mejorar los resultados de supervivencia en comparación con la cirugía sola o la radioterapia^{29 30}. Se ha intentado otras técnicas antes para lograr respuesta; en 2013 Hiroshi Tsubamoto et al realizaron un ensayo de fase II sobre quimioterapia arterial transuterina (TUAC) neoadyuvante seguida de

histerectomía radical (RH) tipo III para pacientes con adenocarcinoma cervical voluminoso, mostrando altas tasas de respuesta clínica y patológica lo que podría ser prometedora en estadio IB2-IIB y IVA.³⁴

Dentro de las desventajas que se presentan con el uso de NACT+S, se encuentran el tiempo prolongado, aumento de costos y posible progresión de la enfermedad secundaria a la insensibilidad a la quimioterapia³¹ también se han realizado estudios donde se indica que NACT + S no tiene ningún beneficio en la supervivencia [32]. Por lo que su uso comparado con la quimioterapia tradicional sigue siendo controvertido 33. Según Zhijun Yang et al (2015) la NACT redujo la necesidad de radioterapia adyuvante al disminuir el tamaño del tumor y la metástasis en los ganglios linfáticos y la metástasis a distancia, pero no logró mejorar la supervivencia en comparación con el tratamiento quirúrgico primario en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB1-IIA de la FIGO³¹

La quimioterapia se basa en cisplatino, que es uno de los agentes quimioterapéuticos más utilizados en oncología para tratamiento de los tumores del sistema reproductivo, combinado con paclitaxel, taxano con actividad anticancerosa que tiene una buena eficacia en el cáncer de cérvix cuando se combina con cisplatino. Por tanto, en algunos estudios se seleccionaron paclitaxel y cisplatino como fármacos de la quimioterapia neoadyuvante preoperatoria.^{35,36}, también se ha propuesto el sorafenib como tratamiento neoadyuvante, Danilovic et al lo adoptaron como tratamiento preoperatorio para reducir el tamaño del tumor y crear condiciones quirúrgicas para un paciente con cáncer de tiroides papilar inoperable³⁷

TERAPIA NEOADYUVANTE EN CANCER DE CUELLO UTERINO

En el cáncer de cuello uterino, Se ha visto que la NACT ofrece tasas de respuesta clínica y patológica entre el 7,5% y el 39% y entre el 11% y el 20%, respectivamente³⁸, lo que podría resultar en disminución en requerimientos de radioterapia adyuvante del 53% al 34%.³⁹

El enfoque terapéutico se inicia con una estadificación precisa mediante PET y resonancia magnética nuclear de acuerdo con lo disponible en el sitio donde se realice, requiere de enfoque multidisciplinario para definir si la paciente se beneficia de NACT, se inicia un régimen de quimioterapia doble de platino de alta dosis ciclado cada 2 semanas, con una evaluación basada en resonancia magnética planificada antes del tercer ciclo.⁴⁰

Si se detecta una reducción del 20% en el tamaño del tumor, se debe sospechar resistencia a la quimioterapia y se debe interrumpir el tercer ciclo de NACT (sin radioterapia simultanea), en caso de que la respuesta sea favorable el tercer ciclo debe administrarse con traquelectomía (en caso de preservación de la fertilidad) o histerectomía planificada en 4 a 6 semanas desde el último ciclo de quimioterapia.

REGIMENES DE QUIMIORADIOTERAPIA CON CISPLATINO USADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

- GRUPO ONCOLOGIA DEL SUROESTE 8797 (SWOG-8797/GOG-109) Peters:
cisplatino 70mg/m² en días 1, 29, 50 y 71 seguidos por 5FU 1g/m²/d en una infusión por 96 h en días 1, 29, 50 y 71

- GRUPO DE ONCOLOGIA GINECOLOGICA 123 (GOG 123) Keys: Cisplatino 40mg/m² en días 1, 8,15, 22, 29 y 35
- GRUPO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA 85 (GOG 85) Whitney: Cisplatino 50 mg/m² en días 1,29 seguidos por 5FU 1 g/m²/d en infusión por 96horasen días 1y29
- GRUPO DE ONCOLOGIA DE RADIOTERAPIA 9001 (RTOG-9001) Morris: Cisplatino 75 mg/m² en días 1,29 seguidos por 5FU 1g/m²/d en infusión por 96h en días 1 y 29
- GRUPO ONCOLOGIA GINECOLOGICA 120 (GOG-120) Rose: cisplatino 40mg/m² en días 1,8,15,22,29 y 35 o cisplatino 50mg/m² en días 1 y 29 seguidos por 5FU 1g/m² en infusión por 96h en días 1 y 29 e hidroxíúrea 2g/m² 2 veces / semana VO
- INSTITUTO NACIONAL DE CANCER DE CANADA (NCIC) Pearcey: Cisplatino 40 mg/m² en días 1,8,15,22 y 29

ESTUDIOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En el estudio de Iwasaka et al, 12 pacientes con enfermedad en estadio Ib-II se sometieron a histerectomía radical después de NACT y la supervivencia media fue de 47,5 meses para las que respondieron y de 28,3 meses para las que no respondieron. Por el contrario, los cuatro pacientes con enfermedad más avanzada, que fueron tratados con radioterapia o quimioterapia de segunda línea, fallecieron a causa de la enfermedad después de una mediana de 10 meses ⁴⁴

Según Gadducci et al (2018) La NACT seguida de histerectomía radical puede ser una opción para pacientes con adenocarcinoma de cuello uterino en estadio Ib2-IIb. Encontrando respuesta

patológica completa hasta en el 6 %, respuesta optima en el 12 % y respuesta subóptima en el 44%.

En un metaanálisis realizado por Mohammed (2016) se recopilaron datos de 1171 pacientes inscritos en siete ensayos de fase III. La SLP (supervivencia libre de progresión) a 5 años para NACT-S y RT fue del 62 y el 45,5 %, respectivamente. Concluyendo que es opción de tratamiento razonable para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Obtuvo mejores resultados que la RT, especialmente para las etapas de IB2 a IIB. ⁴⁶

Mousavi et al (2021) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde se evaluaron 258 pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado (IB2, IIA, IIB) entre 2007 y 2017 concluyendo que NACT antes de histerectomía reduce la necesidad de radioterapia posoperatoria en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado según los estadios de la enfermedad

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Evaluar la tasa de progresión y los resultados clínicos a 5 años (Supervivencia global y sobrevida libre de enfermedad) en mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado tratadas entre 2012-2017 con quimioterapia sensibilizante más radioterapia neoadyuvante en el Hospital Universitario de Santander y la IPS Insuasty -Oncología e investigación SAS.

2.2 Objetivos Específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte estudiada.
- Describir los principales efectos adversos de las intervenciones evaluadas (quimioterapia sensibilizante y radioterapia neoadyuvante).
- Evaluar la respuesta histopatológica de las pacientes sometidas a quimioterapia sensibilizante más radioterapia neoadyuvante .
- Estimar la sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y. sobrevida libre de progresión (SLP).

3. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

Estudio observacional de cohorte retrospectiva de casos registrados en bases de datos anónimas de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander, (HUS) y en la IPS insuasty - oncología e investigación SAS (IOIS) entre el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2017.

POBLACIÓN DE REFERENCIA

El universo lo conforman las mujeres que consultan a la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander y la IPS insuasty -oncología e investigación SAS entre el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2017.

POBLACIÓN A ESTUDIO

Mujeres menores de 85 años con diagnóstico de cáncer de cérvix en estadios: IB2 -IB3-IIA2-IIB, captados de los registros de la Unidad Oncológica del Hospital Universitario de Santander durante el periodo 2012-2017 y en la IPS Insuasty -oncología e investigación SAS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes menores de 85 años de edad con diagnóstico histopatológico de cáncer de cérvix (independiente del subgrupo) que consultaron a la Hospital Universitario de

Santander durante el periodo 2012-2017 y en la IPS Insuasty -oncología e investigación SAS

- Pacientes con cáncer de cérvix clasificados clínica y/o imagenológicamente según FIGO 2011 en estadios IB2 IB3-IIA2-IIB
- Tener al diagnóstico recuento absoluto de neutrófilos $> 1500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas superior a $100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\geq 10\text{mg/dl}$ y depuración de creatinina $\geq 60\text{ml/min}$.
- Ausencia de segunda neoplasia excepto cáncer de piel (no melanoma).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Neoplasias malignas concurrentes
- Registros incompletos en los desenlaces
- Carcinoma neuroendocrino de cuello uterino de células pequeñas (NECC)

FUENTE DE LOS DATOS

Bases de datos de la unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (UOHUS) y en la IPS insuasty -oncología e investigación SAS.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Utilizando la herramienta de Open Epi, considerando un nivel de significancia del 95%, una potencia del 80%, una razón de expuestos 4:1 no expuestos. Siendo expuestos el grupo de mujeres llevadas a quimio radiación y posterior cirugía radical y no expuestos las mujeres no llevadas a procedimiento quirúrgico (histerectomía radical ampliada); considerando un porcentaje de no expuestos del 45% y de expuestos del 75 % se necesita revisar 140 expedientes en total, siendo 30 en el brazo de no expuestos y 110 en el brazo de expuestos.

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información será tomada de las bases de datos de los centros médicos participantes.

A todas las pacientes se les realizó una historia clínica completa, examen físico por ginecólogo oncólogo, exámenes de laboratorio (CH, plaquetas, pruebas de función heparorrenal), ECO pélvica con barrido heparorrenal, y cistoscopia biopsia en las pacientes que así lo requirieron.

Una vez hecho la estadificación tumoral a las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix localmente avanzando según la clasificación de la FIGO se les dio manejo con quimioterapia y radioterapia de la siguiente manera

Quimioterapia:

Cisplatino se administró a una dosis de 40 mg/m^2 en días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 hasta máximo de 70 mg en cada ciclo concomitantemente con la radioterapia de campo externo. Se realizó una

hidratación adecuada y se administró antieméticos antes y después de la administración de cisplatino.

La quimioterapia se administró con niveles de creatinina de <1.2 mg/dl, (o filtración glomerular ≥ 60 ml/min) recuento de granulocitos $> 1500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$ y niveles de hemoglobina >10 mg/dl.

Radioterapia:

La radioterapia de megavoltaje de campo externo se administró de acuerdo al volumen tumoral detectado clínicamente y que incluya el cáncer primario, el útero, ganglios iliacos comunes, iliacos internos, iliacos externos y presacos. Esto se logró por la técnica de los cuatro campos así:

a) Campo anterior y posterior

1. Límite superior: Intersección L4-L5
2. Límite inferior: Porción inferior del isquión o más abajo en función de la extensión vaginal.
3. Límites laterales: 2cm por fuera del agujero pélvico
4. Protecciones sobre iliacos y a veces sobre cabezas femorales

b) Campos laterales

1. Límite anterior: Porción media del pubis
2. Límite posterior: La mitad del recto
3. Límites superior e inferior: Los mismos de los campos AP.
4. Dosis total con teleterapia y braquiterapia: 8500cGy a puntos A y 6600cGy a puntos B

Puntos A: 2 cm hacia arriba y 2 cm a la derecha o izquierda del orificio cervical externo. Equivale a la dosis recibida por el cérvix.

Puntos B: 3 cm a la derecha e izquierda de los puntos A. Equivale a la dosis recibida por los parametrios. Inicialmente a todas las pacientes se les administrará 25 fracciones de teleterapia (200 cGy) hasta completar una dosis total de 5000 cGy durante un periodo de ~~7~~ 6 semanas. A las pacientes a quienes se les administró radioterapia y quimioterapia concomitante, la dosis de radioterapia fue fraccionada a 180 cGy.

Las pacientes fueron revaloradas en la junta oncológica a las 4 semanas de terminado el tratamiento para determinar si eran o no candidatas a manejo quirúrgico (Histerolinfadenectomía radical) el cual se realizará a las 6 semanas de terminado el tratamiento, de lo contrario se programaban para continuar el tratamiento con teleterapia (radioterapia externa)+ braquiterapia.

3.1 VARIABLES

DIMENSIÓN	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL
	Edad:	Los años cumplidos por la paciente anotados en años al inicio del tratamiento.
	Estado Funcional OMS:	Hace referencia al desempeño funcional de la paciente según la clasificación internacional de la OMS, así:
	Estado Funcional OMS 0:	Corresponde a la paciente que realiza sus actividades laborales normales.

SOCIODEMOGRÁFICOS	Estado Funcional OMS 1:	Corresponde a la paciente que tiene limitación para el desempeño laboral por su enfermedad.
	Estado Funcional OMS 2:	Corresponde a la paciente quien ha perdido su capacidad laboral pero permanece más del 50% de su tiempo sin postración en la cama.
	Estado Funcional OMS 3:	Corresponde a la paciente quien permanece más del 50% de su tiempo en la cama pero tiene la capacidad de autosatisfacer sus necesidades mínimas.
	Estado Funcional OMS 4:	Corresponde a la paciente con dependencia absoluta, incluso para suplementar sus necesidades mínimas y fisiológicas.
DIAGNÓSTICO CLINICO	Estadio Clínico:	Hace referencia a la clasificación internacional de Cáncer de cérvix según FIGO. Se considera localmente avanzado estadios IB2-IIA2-IIB
	Tamaño Tumoral:	Hace referencia a la medición de las dimensiones del tumor que reemplaza el cérvix y se medirá en centímetros (cm).
TRATAMIENTO	Tratamiento:	Se refiere al tipo de terapia en investigación así:
	Brazo A:	Suministro concomitante de radioterapia más quimioterapia con cisplatino a razón de 40 mg/m ² hasta máximo 70 mg/m ² y posteriormente cirugía
	Brazo B:	Suministro concomitante de radioterapia más quimioterapia con cisplatino a razón de 40 mg/m ² hasta máximo 70 mg/m ² y
	Semanas de Tratamiento con Cisplatino:	Hace referencia al número de semanas durante las cuales se suministrará cisplatino
RADIOTERAPIA	Radioterapia:	Dosis en cGy recibidos durante el tratamiento con teleterapia bien sea como tratamiento concomitante con quimioterapia o radioterapia como tratamiento único.
	Duración de la Radioterapia:	Tiempo durante el cual se suministra el tratamiento con radioterapia (teleterapia + braquiterapia) y se hará la cuantificación en días.

	Abandono de la Radioterapia:	Abandono de RT ya sea por toxicidad o suspensión de la terapia. En los casos en los que no se presente toxicidad ni abandono se codificará como no aplica.
	Medición de la Respuesta al Tratamiento:	Se valora a las 4 semanas de terminado el tratamiento así:
	Respuesta Completa (RC):	Hace referencia a la desaparición clínica o imagenológica completa de las lesiones medibles con ausencia de sintomatología y sin aparición de lesiones.
	Respuesta Parcial (RP):	Hace referencia a la disminución en la suma de los diámetros de las lesiones medibles por encima de un 30% tanto por clínica como por imagenología.
	Enfermedad Estable (EE):	Hace referencia a a la ausencia de respuesta de la enfermedad documentada por clínica o imagenología y que como mínimo presente la paciente aumento en el tamaño de las lesiones no superior al 25% de sus dimensiones basales.
	Progresión (PROG):	Hace referencia al aumento en el tamaño de las lesiones tumorales documentada por clínica o imagenología en un mínimo superior al 25% por encima de las dimensiones basales.
<p>Las pacientes se valoraron en junta para definir de acuerdo a los hallazgos la posibilidad de cirugía y/o radioterapia completa. Las pacientes con respuesta completa fueron llevadas a cirugía y las demás continuaron tratamiento con radioterapia completa (teleterapia + braquiterapia)</p>		
RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA		hace referencia a la evaluación histopatológica de las pacientes que fueron llevadas a cirugía así:
	Completa:	Hace referencia a la desaparición absoluta de lesión tumoral en la pieza quirúrgica documentada por histopatología, con ausencia de tumor residual y de compromiso ganglionar, con bordes libres de tumor.
	Incompleta	>50%: Hace referencia a la presencia de infiltración tumoral del cérvix en un espesor superior al 50%, o compromiso ganglionar, o extensión parametrial, o márgenes de sección positivos o márgenes a < 3mm de la línea de sección.

	Parcial:	Hace referencia a la presencia de infiltración tumoral del cérvix en un espesor inferior al 50%, sin compromiso ganglionar, sin extensión a parametrios, sin márgenes de sección positivos y sin línea de sección comprometida a < 3 mm.
En relación con el estado de los Ganglios se valorará el compromiso y la ubicación así:		
COMPROMISO GANGLIONAR	Ubicación:	Hace referencia a la ubicación de los ganglios comprometidos tabulados así: Iliacos internos y externos (0), iliaca común (1), Obturador (2), para-aórticos (3) Ninguno (4) No aplica (5) cuando la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento.
BORDES QUIRURGICOS	Bordes Quirúrgicos:	Hace referencia a la invasión tumoral que compromete el margen de resección o la pieza quirúrgica presenta excesiva proximidad al límite de corte, en el cual la decisión de riesgo de recaída local y necesidad de tratamiento complementario con radioterapia será determinada en junta multidisciplinaria. Se tabulará así:
	0:	Bordes positivos
	1:	Bordes negativos
	2:	No aplica, cuando la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento.
SEGUIMIENTO	Fecha de Recaída:	Hace referencia a la fecha anotada en secuencia (día/mes/año) en la cual la paciente que ha presentado respuesta completa presenta recaída local o a distancia.
	Fecha de Progresión:	Hace referencia a la fecha en la cual la paciente que no ha presentado repuesta se evidencia progresión de la enfermedad y se anota en secuencia (día/mes/año). Se adoptará como fecha la evaluación que muestre la paciente al primer mes de terminado el tratamiento o la progresión franca durante el tratamiento. Se adoptará como progresión franca imposibilidad de realizar braquiterapia después de 7000 cGy. Para efectos de registro se anotará cualquiera de los dos eventos que presente primero.
	Fecha de la Última Consulta y Tipo de Respuesta en la Última Consulta:	Hace referencia a la fecha del último control médico y al tipo de respuesta alcanzado en ese momento. La fecha de la última consulta será tomada en cuenta para el cálculo de la sobrevida total y libre de enfermedad en las pacientes que se encuentren en respuesta completa con el propósito de facilitar el análisis provisional.

	Fecha de Muerte:	Hace referencia al día de la muerte y se anota en secuencia (día/mes/año).
	Fecha de Pérdida de Seguimiento:	Hace referencia a la pérdida del seguimiento y se anota en secuencia (día/mes/año).

3.2 ESQUEMATIZACIÓN

ESQUEMATIZACIÓN

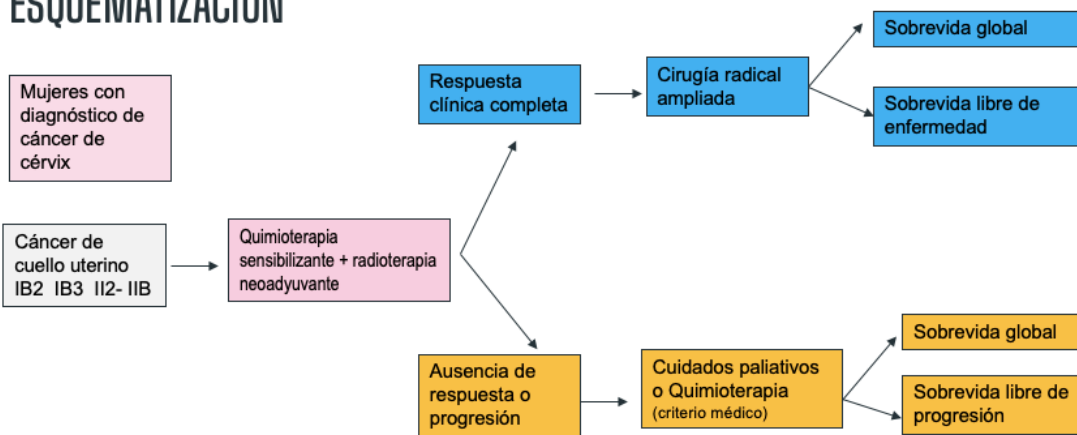


Figura 3 Gráfico acíclico dirigido el cual esquematiza la metodología del estudio

RESULTADOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 y stata 14, la tabla 1 resume las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte de mujeres con cáncer localmente avanzado participantes del estudio, según la evaluación de supuestos de normalidad de las variables continuas, estas se resumen con promedio \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartil según corresponda. Las variables categóricas se presentan en número absoluto y porcentaje. Se estimó la prevalencia de complicaciones con su respectivo IC95%.

En análisis descriptivo de los tiempos de sobrevida se realizó con Kaplan- Meier (KM) para estimar las curvas de sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión con intervalos de 6 meses o 1 año para cada uno de los eventos desenlaces de estudio. Se estimó la incidencia acumulada y densidad de incidencia con su correspondiente IC95%, además se calculó la mediana para cada uno de los tipos de sobrevida y se realizaron las gráficas de KM para cada una de las sobrevidas. Se compararon las curvas de sobrevida de las dos cohortes estudiadas mediante gráficas y con la prueba de Log-rank.

En el análisis bivariado se estableció la diferencia estadística entre los grupos aplicando la prueba T de Student para grupos independientes para las variables cuantitativas de razón y la prueba Chi cuadrado(X^2) se usó para las variables categóricas y la prueba exacta de Fischer cuando no cumplía los supuestos de eventos esperados.

Además se hizo bivariado con regresión de Cox de Riesgos Proporcionales para identificar factores pronósticos asociados con los desenlaces de sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión.

En todo el análisis se consideró significativo una $p < 0,05$

PACIENTES INCLUIDAS:

A partir del 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2017 se reclutaron 822 pacientes con los diagnósticos CIE10 previamente establecidos, de las cuales 140 pacientes cumplían con los criterios de elegibilidad.

4.1 DESCRIPTIVA GENERAL DE LA MUESTRA:

En este estudio de cohorte retrospectivo, donde a partir del 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2017 se reclutaron 822 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de cuello (CIE10); derivados a los centros de tratamiento, de los cuales cumplían criterios de elegibilidad 140 pacientes con cáncer de cuello uterino estadios IB2, IIA o IIB (según la clasificación FIGO de 2018 realizada por Bhatla et al. (28), basada en los datos de los ensayos citados de el sistema de estadificación FIGO anterior de 2009). (29,30). A todas las pacientes se les suministró quimiorradioterapia neoadyuvante (cisplatino sensibilizante a razón de 40 mg/m² hasta máximo 70 mg de dosis total + radioterapia), posteriormente se evaluaron en la junta oncológica a las 4 semanas de terminado el tratamiento para determinar si eran o no candidatas a manejo quirúrgico, a 110 pacientes se les realizó quimioterapia sensibilizante + radioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (que conforman el brazo A) y 30 pacientes no tuvieron respuesta al tratamiento inicial y continuaron con quimioterapia y radioterapia definitiva. Las pacientes de ambos grupos fueron

evaluados en momentos definidos por el protocolo para evaluar la respuesta, controlar la recaída y evaluar efecto adversos, esta cohorte de mujeres estudiadas presenta las siguientes características:

Tabla 01 Edad según los grupos del estudio.

Edad	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	p-valor
Brazo B Sin Cirugía	30	28	78	53	15	0,008
Brazo A Con Cirugía	110	26	76	47	11	
Total	140	26	78	48	12	

Fuente: datos del estudio. P –valor corresponde a la prueba T-Student, * Significativo con $p < 0.05$.

Dentro de este estudio, la edad media fue de 48 ± 12 años, con una edad mínima de 26 años y una máxima de 78 años; encontramos diferencia entre los grupos ($p=0,008$); el grupo de mujeres sometidas a cirugía son más jóvenes ($47 \text{ años} \pm 11 \text{ años}$) en relación con el grupo Brazo B sin cirugía ($53 \text{ años} \pm 15 \text{ años}$).

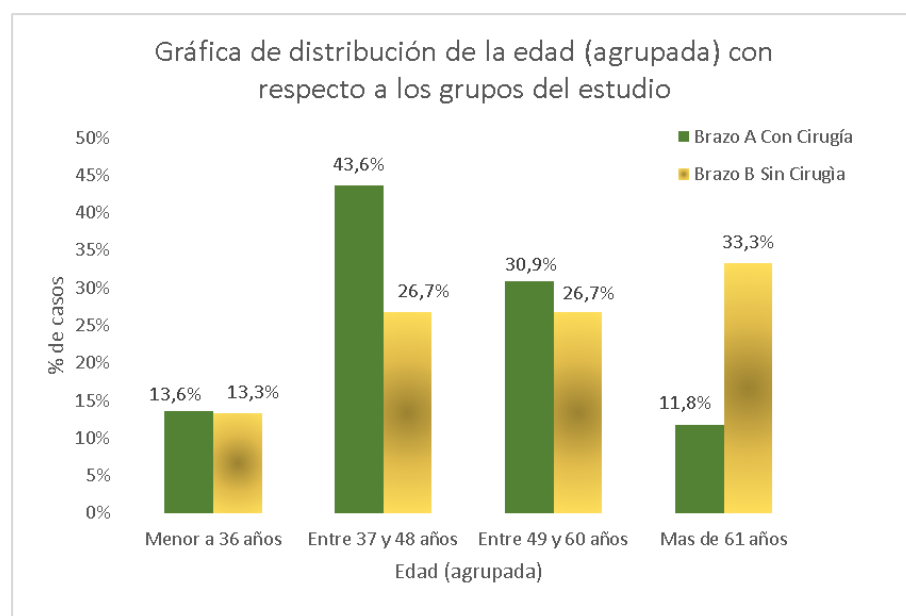
Tabla 02. Descriptiva de la edad agrupada con respecto a los grupos del estudio.

Edad (agrupada)	Grupos				Total	p - valor
	Brazo B Sin Cirugía		Brazo A Con Cirugía			
	n	%	n	%		
Menor a 36 años	4	13,3%	15	13,6%	19	14%
Entre 37 y 48 años	8	26,7%	48	43,6%	56	40%
Entre 49 y 60 años	8	26,7%	34	30,9%	42	30%
Mas de 61 años	10	33,3%	13	11,8%	23	16%
Total	30	100,0%	110	100,0%	140	100%

Fuente: datos del estudio. P –valor corresponde a la prueba Chi-Cuadrado, * Significativo con $p < 0.05$.

Al agrupar las edades, empleando la media \pm desviación estándar, observamos para el brazo B sin cirugía la mayor frecuencia en el grupo de edades mayores a 61 años (n=10 casos) fue 33.3%, mientras que el grupo Brazo A con cirugía, 43,6% tenían edades registradas entre 37 a 48 años (n=48 casos)

Figura 4. Descriptiva de la edad agrupada con respecto a los grupos del estudio.

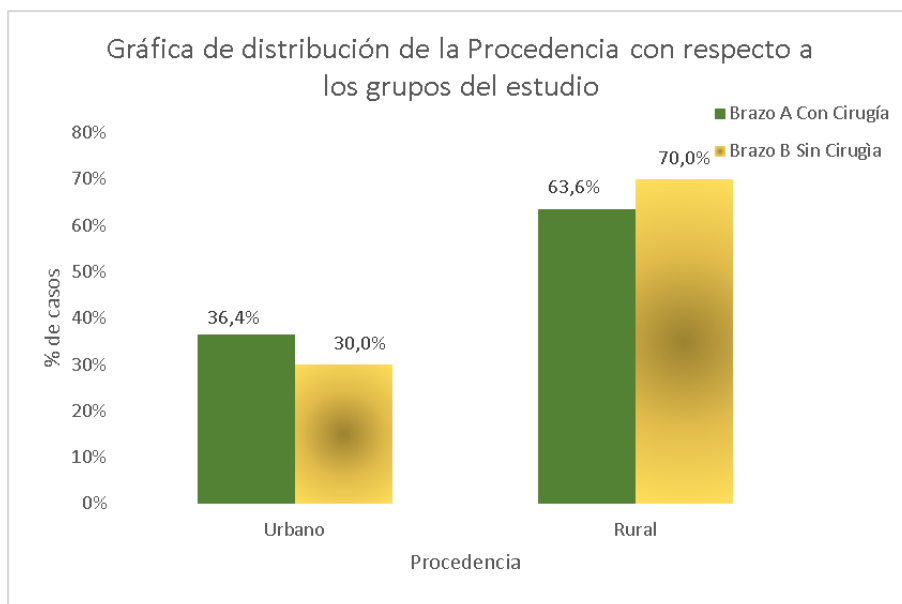


Fuente: datos del estudio. Significativo con $p < 0.05$

PROCEDENCIA

En relación a la procedencia de los pacientes, no se observa diferencia significativa ($p=0,517$, mayor a $0,05$); siendo evidente la mayor frecuencia la rural, para ambos grupos.

Figura 5. Procedencia agrupada con respecto a los grupos del estudio.



Fuente: datos del estudio. Significativo con $p < 0.05$.

4.1.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

De las características sociodemográficas estudiadas que se resumen en la tabla a continuación, ninguna fue estadísticamente significativa entre los 2 grupos

Tabla 03. Características sociodemográficas y clínicas agrupada con respecto a los grupos del

Características Socio Demográficas		Grupos				Total	p - valor	
		Brazo B Sin Cirugía		Brazo A Con Cirugía				
		n	%	n	%			n
Edad (agrupada)	Menor a 36 años	4	13,3%	15	13,6%	19	14%	0,037*
	Entre 37 y 48 años	8	26,7%	48	43,6%	56	40%	
	Entre 49 y 60 años	8	26,7%	34	30,9%	42	30%	
	Mas de 61 años	10	33,3%	13	11,8%	23	16%	
	Total	30	100,0%	110	100,0%	140	100%	
Procedencia	Urbano	9	30,0%	40	36,4%	49	35%	0,517
	Rural	21	70,0%	70	63,6%	91	65%	
	Total	30	100,0%	110	100,0%	140	100%	
Edad de la Menarca (años) (Agrupada)	Menos de 12 años	7	23,3%	20	18,2%	27	19%	0,91
	De 13 a 14 años	11	36,7%	40	36,4%	51	36%	
	De 15 a 16 años	6	20,0%	23	20,9%	29	21%	
	Mas de 16 años	6	20,0%	27	24,5%	33	24%	
	Total	30	100,0%	110	100,0%	140	100%	
Edad de inicio de relaciones íntimas (Edad) (Agrupada)	Menos de 15 años	3	10,0%	7	6,4%	10	7%	0,925
	Entre 16 y 17 años	12	40,0%	46	41,8%	58	41%	
	Entre 18 y 19 años	11	36,7%	42	38,2%	53	38%	
	Mas de 19 años	4	13,3%	15	13,6%	19	14%	
Total	30	100,0%	110	100,0%	140	100%		
Nro de Hijos (Agrupada)	Menos de 2	2	6,7%	14	12,7%	16	11%	0,192
	Entre 3 y 4	10	33,3%	42	38,2%	52	37%	
	Entre 5 y 6	12	40,0%	46	41,8%	58	41%	
	Mas de 7	6	20,0%	8	7,3%	14	10%	
	Total	30	100,0%	110	100,0%	140	100%	

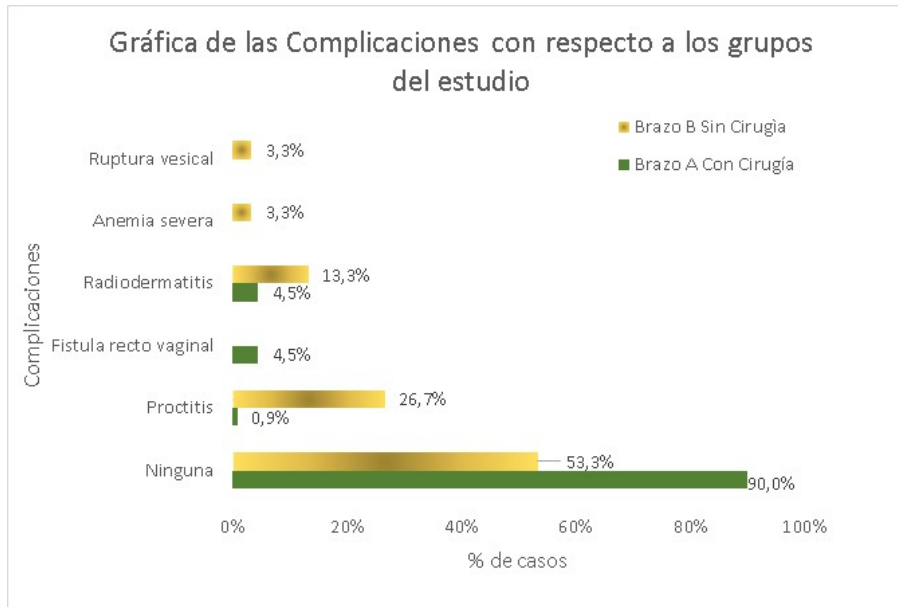
estudio.

Fuente: datos del estudio. P –valor corresponde a la prueba Chi-Cuadrado, * Significativo con $p <$

0.05.

4.1.1.1 COMPLICACIONES:

Figura 6. Complicaciones agrupadas con respecto a los grupos del estudio.

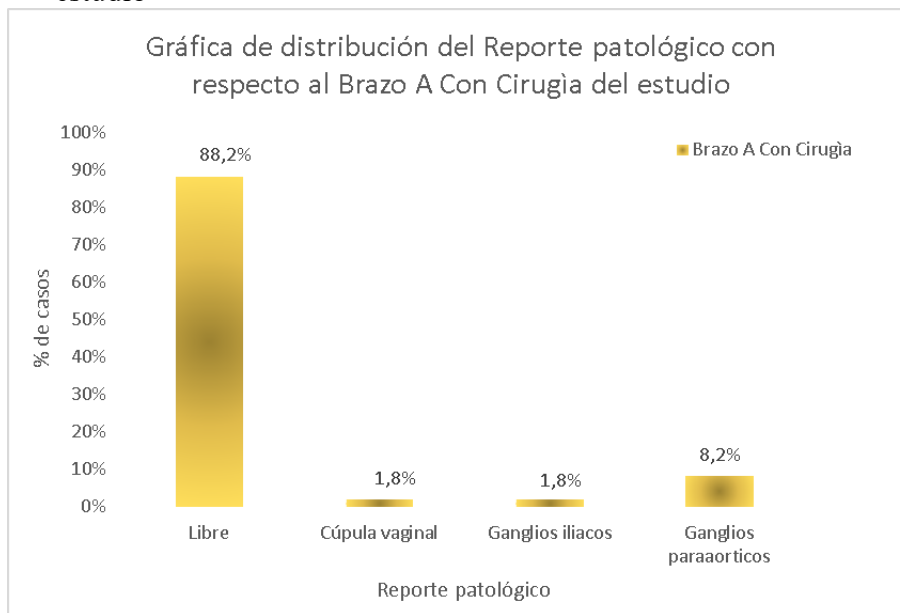


Este estudio mostró sustancial reducción de efectos colaterales en el brazo de quimiorradioterapia luego cirugía, ante todo de la radiodermatitis, y menos toxicidad hematológica. En el presente estudio se evidenció un porcentaje general de complicaciones del 18% (n: 39). De las pacientes del brazo A que respondieron a la neoadyuvancia y se les realizó procedimiento quirúrgico; el 90% (115 pacientes) no presentaron ningún tipo de complicación, mientras que de las pertenecientes al brazo B el 53% (16 pacientes) no reportaron complicaciones, comparado los dos grupos no encontramos diferencia estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,210$) sin embargo se observó una mayor variedad de complicaciones post tratamiento en el grupo a quienes no se le realizó cirugía y se continuó tratamiento únicamente con QT y RT, esto debido a que requirieron más dosis de quimio-radiación.

4.1.1.1.1 REPORTE DE PATOLOGIA DE PACIENTES LLEVADAS A CIRUGIA

En cuanto al reporte patológico, en el 82,2 % de las mujeres del brazo A se confirmó ausencia de enfermedad tumoral por lo que se considera respuesta completa (RC), solo el 8,2% (9 casos) tenían lesión tumoral en ganglios para aórticos y 1,8% (2 casos) en ganglios iliacos y cúpula vaginal.

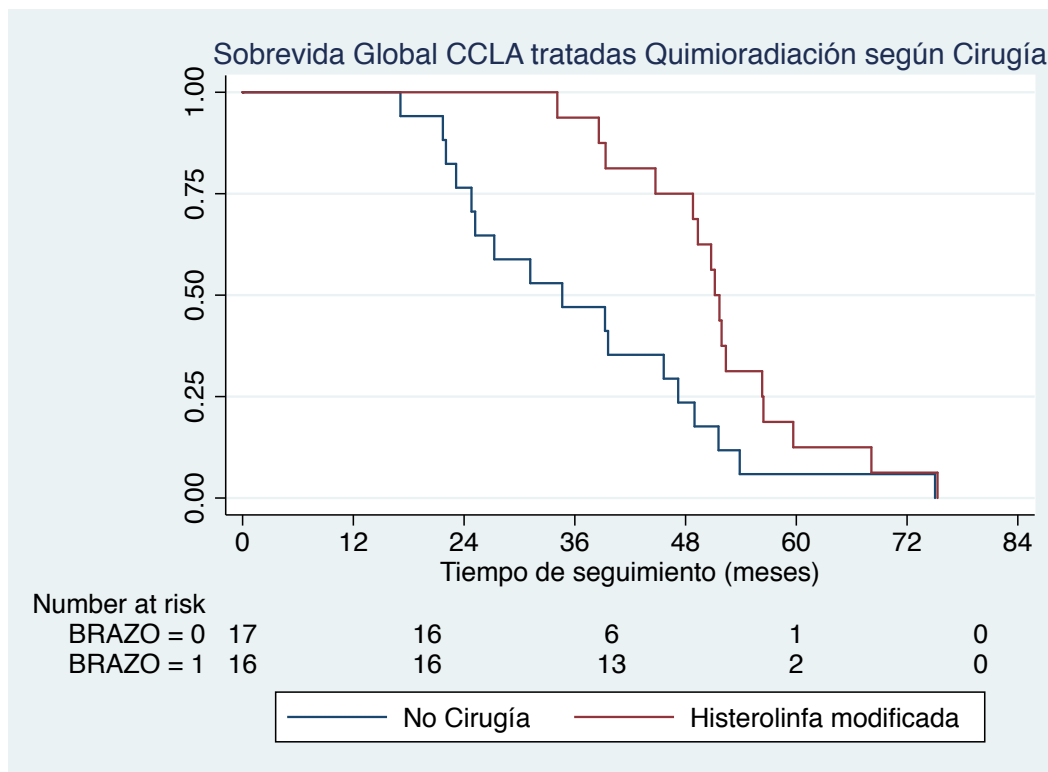
Figura 7. Distribución del Reporte patológico con respecto al Brazo A Con Cirugía del estudio



Fuente: datos del estudio. Significativo con $p < 0.05$.

4.1.1.1.2 SOBREVIDA GLOBAL

Figura 8. Estimación de supervivencia global (CCLA) tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante según realización de cirugía



Fuente: datos del estudio. CCLA: cáncer de cérvix localmente avanzado.

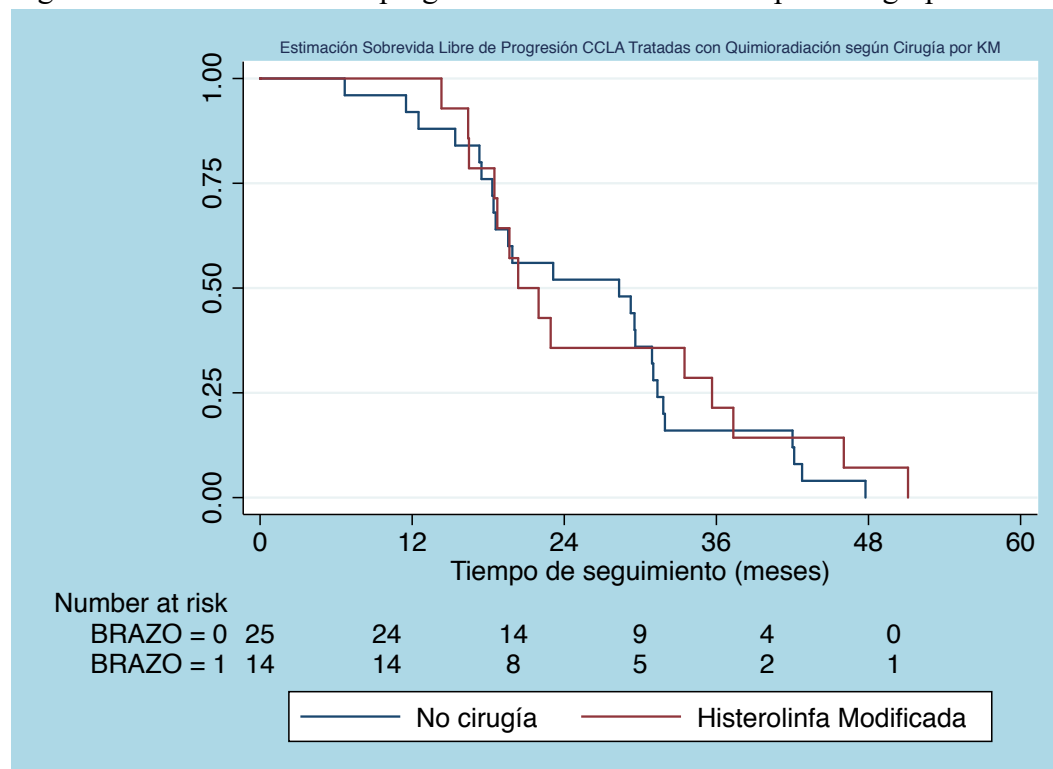
Al finalizar el segundo año el 84.8% de las pacientes independientemente del tratamiento que recibieron permanecían con vida (IC: 67.3-93.4), a los 4 años el 42.4%. (IC: 25.5- 58.3) y al completar los 5 años el 9 % de las pacientes estaban vivas (IC: 2.3-2.1)

Para las pacientes del brazo B en quienes no fue posible la realización de cirugía se evidenció que al año todas se encontraban con vida, a los 2 años el 70.5%, al completar los 3 años menos de la mitad de las pacientes sobrevivían (47% IC: 2.2-6.7) y al finalizar los 5 años de seguimiento solo el 5 % de la muestra estaban vivas.

Las mujeres con cáncer de cérvix localmente avanzado del grupo brazo A (sometidas a cirugía) al finalizar los 2 años de seguimientos todas se encontraban con vida, a los 3 años el 93.7% a los 4 años el 68.7% y a los 5 años el 12.5% sobrevivían. Hay diferencia entre las sobrevidas globales para los dos grupos estudiados(p:0.0140)

4.1.1.2 PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Figura 9. Distribución de la progresión a los 5 años con respecto al grupo de estudio



Fuente: datos del estudio. Significativo con $p < 0.05$.

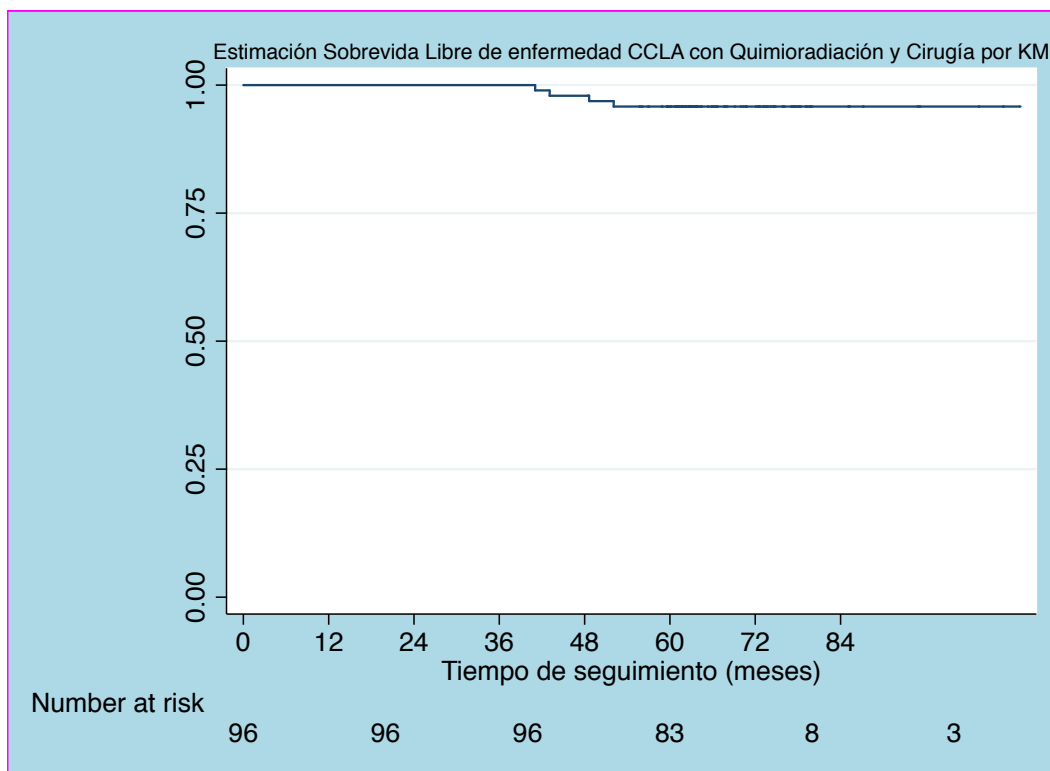
Teniendo en cuenta que la pacientes se observaron durante 5 años se encontró que 39 mujeres progresaron a estadios más avanzados de la enfermedad lo que corresponde al 27.8% (IC 95%

20,6 – 36.1) evidenciando mayor progresión ocurrió en el grupo al que solo se le realizó quimiorradioterapia neoadyuvante y Por cada 1000 personas mes 38.2 progresan, IC95% (27.93 - 52.32)

De las pacientes pertenecientes al brazo A, a quienes se les realizó hysterolinfadenectomía modificada el 87,2 % no presentaron progresión de la enfermedad, mientras que el 12.7% (n=14) si progresaron a estadios más avanzados, se pudo evidenciar que el total de las pacientes que progresaron tenían reporte de patología post quirúrgica con compromiso tumoral residual, por lo que en ellas se indicó dosis adicional de radioterapia adyuvante según esquemas establecidos.

4.1.1.2.1 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

Figura 10. Estimación de sobrevida libre de enfermedad (CCLA) tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante + cirugía

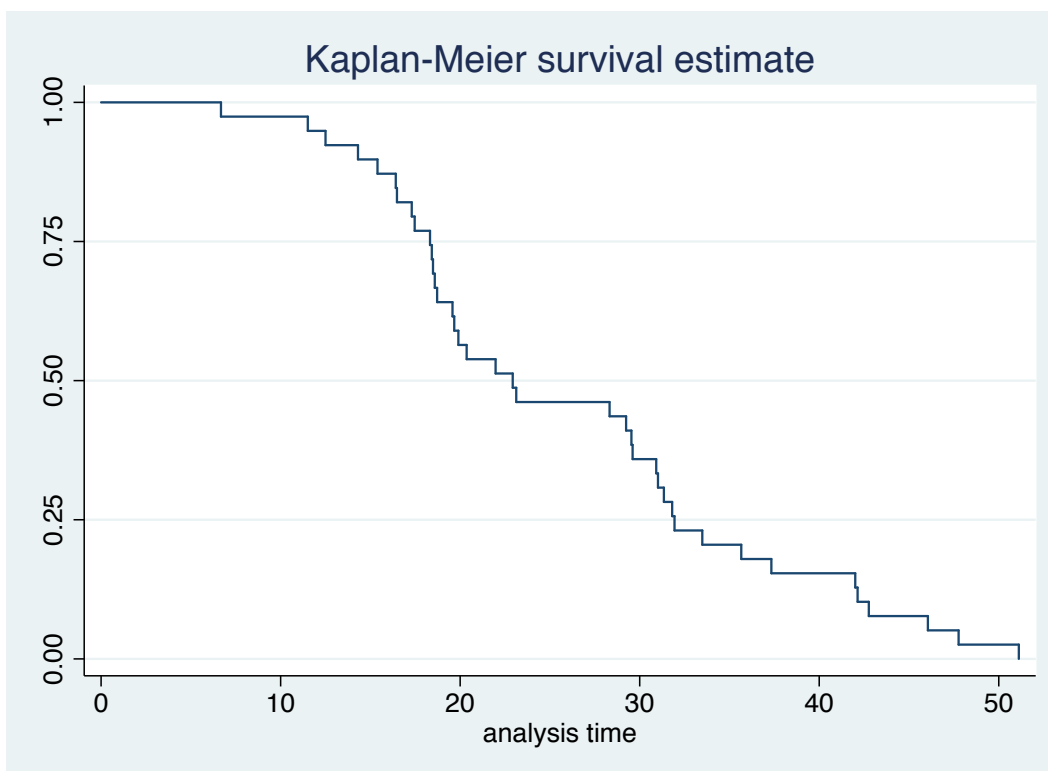


Fuente: datos del estudio. Significativo con $p < 0.05$. CCLA cáncer de cérvix localmente avanzado.

Para el grupo de pacientes que recibieron QT+ y RT con posterior cirugía cuyos márgenes quirúrgicos y reporte de patología fueron negativo para compromiso tumoral, se consideró curación completa sin requerimiento de tratamientos adicionales, a estas pacientes se evaluó la sobrevida libre de enfermedad (SLE) encontrándose que a los 36 meses de seguimiento el 100% de las pacientes no mostraban presencia tumoral, a los 4 años el 96.8% a los 5 años de evaluación el 95.8% manteniéndose este mismo porcentaje hasta los 8 años de seguimiento.

4.1.1.2 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN.

Figura 11. Estimación de sobrevida libre de progresión (SLP) tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante sin cirugía



_Fuente: datos del estudio. Significativo con $p < 0.05$.

A las pacientes a quienes se les indicó neoadyuvancia sin respuesta favorable y que no recibieron tratamiento quirúrgico se les evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP), al finalizar el primer año, el 92% de las pacientes mostraban algún grado de progresión tumoral, a los 2 años la mitad de las mujeres presentaban estadios más avanzados de la enfermedad, a los 3 años el 16% lo hicieron, y al finalizar los 5 años de seguimiento el total de las pacientes que progresaron se encontraban muertas.

4.1.2 DESCENLACES

- **PROGRESIÓN:** Del total de las pacientes incluidas en el estudio (n:140) progresaron 39 que corresponde al 27,8%, IC 95% (20,6 – 36,1)
- **MUERTE:** Del total de las pacientes incluidas en el estudio (n:140) 33 presentaron muerte durante los 5 años de evaluación correspondiendo al 23,6%, IC 95% (16,8- 31,5)
- **CAUSAS DE MUERTE:** 28 estuvieron relacionadas con la lesión tumoral que corresponden al 84,8% de las pacientes, 2 pacientes por ECV, 1 accidente de tránsito, 1 por covid 19 y 1 por infección por VIH.

5. DISCUSIÓN

En el estudio, se observó una diferencia significativa en la edad entre los grupos ($p=0,008$), siendo las mujeres que se sometieron a cirugía más jóvenes (47 ± 11 años) comparadas con las del grupo sin cirugía (53 ± 15 años). Además, en el grupo sin cirugía, la mayor frecuencia de edad se encontró en mayores de 61 años (33.3%, $n=10$ casos), mientras que en el grupo con cirugía, la mayoría tenía entre 37 y 48 años (43.6%, $n=48$ casos)

En el grupo A (tratadas con cirugía), el 82.2% de las mujeres mostraron ausencia de enfermedad tumoral, considerándose una respuesta completa (RC). Un 8.2% (9 casos) presentaron lesiones tumorales en ganglios para-aórticos y un 1.8% (2 casos) en ganglios iliacos y cúpula vaginal.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global entre ambos grupos ($p=0.0140$), que favorece el manejo con quimio radioterapia luego cirugía. Las pacientes del grupo A (con cirugía) con cáncer de cérvix avanzado, tuvieron una sobrevida media de 133.68 meses (11.1 años), con una tasa de supervivencia del 100% a los 2 años, 93.7% a los 3 años y 68.7% a los 4 años. En contraste, el grupo B tuvo una sobrevida media de 81.45 meses (6.8 años), con 70.5% de supervivencia a los 2 años, 47% a los 3 años y 5% a los 5 años.

Sobrevida libre de progresión (SLP). Este estudio refleja la importancia de la cirugía en la disminución de la progresión de la enfermedad, en comparación con el tratamiento solo con quimiorradioterapia. Durante un período de observación de **5 años**, se encontró que **39 mujeres** (el **27.8%**, IC 95%: 20.6 – 36.1) progresaron a estadios más avanzados de la enfermedad. La mayor tasa de progresión se observó en el grupo que recibió únicamente **quimiorradioterapia**

neoadyuvante, sin cirugía. La tasa de progresión fue de **38.2 por cada 1000 personas-mes** (IC 95%: 27.93 - 52.32).

Todas las pacientes que avanzaron tratadas con histerolinfadenectomía “modificada” tenían informes de patología postquirúrgica con tumor residual en el **12.7%** (n=14) con experimentaron progresión a estadios más complejos y administración de tratamiento adicional (completo) con radioterapia conforme a los protocolos convencionales. Sin embargo, es importante resaltar que en este grupo A, el **87.2%** de las pacientes que se sometidos a una histerolinfadenectomía “modificada” no mostraron progresión de la enfermedad.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE). En pacientes tratadas con quimiorradioterapia seguida de cirugía (QT+RT+CX) con márgenes quirúrgicos y reportes de patología quirúrgica negativos para compromiso tumoral se consideraron en respuesta completa (curadas): con **Sobrevivencia libre de enfermedad (SLE):** a los **36 meses: 100%** de las pacientes sin presencia tumoral.; a los **4 años: 96.8%** sin presencia tumoral. A los **5 años: 95.8%** sin presencia tumoral, porcentaje que se mantuvo hasta los **8 años** de seguimiento. En cambio las pacientes tratadas con quimiorradioterapia neoadyuvante sin cirugía: Al **primer año: 92%** de las pacientes mostraron progresión tumoral. A los **2 años:** la mitad de las pacientes en estadios más avanzados. A los **3 años: 16%** progresaron. A los **5 años:** todas las pacientes que progresaron habían fallecido.

El tratamiento convencional primario para el cáncer de cuello uterino se clasifica según la etapa de la enfermedad: **Etapa temprana:** Se recomienda la cirugía o radioterapia (RT). La cirugía es la opción preferida para las etapas iniciales, con el objetivo de preservar la fertilidad y en casos de

lesiones pequeñas, específicamente para las etapas IA, IB1, IB2 y IIA1 seleccionadas⁴⁸. **Etapas avanzadas:** Para las etapas IB3 a IVA, se aconseja la quimiorradiación concomitante^{48,49}, especialmente en pacientes que no son candidatas para una histerectomía. Los adenocarcinomas se manejan de manera similar a los carcinomas de células escamosas.⁴⁹⁻⁵⁰

Para los estadios IB3, II, III y IV del cáncer, la quimiorradioterapia concomitante que incluye cisplatino (o carboplatino según la función renal) es el tratamiento preferente^{51,52}. Se necesitan más estudios para definir el régimen óptimo en combinación con la radioterapia. Tres ensayos de seguimiento a largo plazo han confirmado que la quimiorradioterapia basada en cisplatino mejora la supervivencia sin progresión y la supervivencia global⁵³⁻⁵⁴.

En pacientes con estadio clínico IB3 o IIA2, tratados con irradiación definitiva, la quimioterapia concomitante a base de platino ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia. Se recomienda la radioterapia externa de haz amplio (EBRT) con quimioterapia basada en platino y braquiterapia, alcanzando un total de 75-80 Gy en el punto A^{55,56}. El tratamiento debe ajustarse en función de la tolerancia de los tejidos, el fraccionamiento y el tamaño del volumen objetivo. La quimiorradioterapia primaria recibe una recomendación de categoría 1.^{55,56}

Nuestro estudio destaca la relevancia de la quimiorradioterapia seguida de cirugía para reducir la progresión de la enfermedad en comparación con el tratamiento exclusivo de quimioterapia y radioterapia. Se notó una mayor tasa de progresión en el grupo que solo recibió quimiorradioterapia adyuvante sin cirugía. A pesar de ser un estudio retrospectivo y ser conscientes de las limitaciones inherentes a su diseño, este nos permite formular hipótesis sobre esta modalidad de tratamiento. Estas hipótesis justifican la realización de investigaciones más

profundas, como ensayos clínicos controlados. No obstante, es importante subrayar que los resultados obtenidos son producto de los avances actuales en la materia, los cuales se exponen a continuación:

En cuanto a los estadios IB3 o IIA2, hay un considerable desacuerdo en el panel de guías sobre la recomendación de realizar una histerectomía adyuvante (categoría 3), también conocida como cirugía complementaria, después de la quimiorradioterapia primaria⁵⁵. Aunque la histerectomía adyuvante post-radioterapia ha mostrado mejoras en el control pélvico, no ha incrementado la sobrevida total y se asocia con un aumento en la morbilidad.⁵⁷ Una evaluación reciente de Cochrane cuestiona si la adición de histerectomía a los tratamientos no quirúrgicos convencionales ofrece beneficios en el manejo del cáncer cervical avanzado, encontrando datos insuficientes para demostrar un beneficio asociado con la cirugía.⁵⁸ La morbilidad post-cirugía complementaria es elevada, pero puede ser mitigada mediante técnicas laparoscópicas.^{59,60} Aunque no se realiza de manera rutinaria, la histerectomía complementaria podría considerarse en pacientes cuyas condiciones de la enfermedad o anatomía uterina limitan la aplicación adecuada de la braquiterapia. Algunos cirujanos realizan una histerectomía extrafascial simple después de la quimiorradiación en pacientes seleccionadas con características de la enfermedad que sugieren un mayor riesgo de recaída (p. ej., lesión cervical inicialmente grande >7 cm, afectación del segmento uterino inferior o aquellas con enfermedad residual posterior al tratamiento, en nuestro estudio la mediana del tamaño tumoral estuvo en 6 cm). Hay pocos datos de alta calidad sobre este tema.^{61,62} En un ensayo aleatorizado que incluyó a 61 pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB2 a II que tuvieron una respuesta clínica y radiológica completa después del tratamiento primario con quimiorradiación, las asignadas a histerectomía en comparación con ninguna histerectomía

tuvieron una supervivencia libre de eventos y una SG similares a los tres años de seguimiento.⁶¹ . Nuestro estudio refleja la importancia de la quimiorradioterapia seguida cirugía en disminuir SLP y SG de la enfermedad en comparación con el tratamiento sólo con quimioterapia y radioterapia. La mayor tasa de progresión se observó en el grupo que recibió únicamente Quimio Radioterapia ayudante sin cirugía; por consiguiente nuestros resultados fueron muy alentadores, y merecen investigaciones adicionales.

Un metanálisis de ensayos controlados aleatorios realizado en 2010 sugirió un beneficio de la quimiorradiación para mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado en comparación con la RT sola, aunque aún se necesitan datos más definitivos.⁶³ En este metaanálisis, en comparación con la RT primaria, el uso de quimiorradiación dio como resultado: Una reducción en el riesgo de muerte (razón de riesgo [HR] 0,81, IC del 95%: 0,71-0,91), que se tradujo en una mejora absoluta del 6% en la supervivencia a cinco años. Hubo un mayor beneficio de la quimiorradiación que de la radiación en los dos ensayos que administraron quimiorradiación más quimioterapia adyuvante (CRI 0,46; IC del 95%: 0,32 a 0,66), lo que se tradujo en un beneficio de supervivencia absoluta del 19 por ciento a cinco años. Sin embargo, estos dos ensayos fueron relativamente pequeños, tuvieron diseños diferentes y un seguimiento limitado. Por tanto, se necesitan más datos.

En el metaanálisis, los hallazgos adicionales asociados con la quimiorradiación versus la RT sola mostraron: Una reducción en el riesgo de recurrencia (HR 0,78, IC 95% 0,70-0,87), que se tradujo en una mejora absoluta del 8% en la supervivencia libre de progresión (SSP) a cinco años. Beneficios absolutos estadísticamente significativos de la quimiorradiación versus radiación en la

supervivencia libre de enfermedad (SSE; 9 %) locorregional a cinco años y la supervivencia libre de metástasis (7 %) y, Tasas más altas de toxicidad hematológica y gastrointestinal grave en los ensayos que utilizaron quimiorradiación a base de platino, pero no en los ensayos que utilizaron regímenes sin platino. En nuestro estudio con la aplicación de menor dosis de radioterapia, y llevando el paciente cirugía, los efectos colaterales fueron mínimos y generalmente controlables .

Se recomienda la radioterapia posoperatoria (ERTB) en concomitancia con platino (categoría 1)⁶⁴ para pacientes con ganglios pélvicos positivos, margen quirúrgico positivo y parametrios positivos, considerados de alto riesgo. La braquiterapia vaginal puede emplearse como refuerzo en casos de márgenes positivos de mucosa vaginal. La quimiorradioterapia adyuvante ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia total en pacientes de alto riesgo con enfermedad en estadios tempranos, incluyendo aquellos con ganglios pélvicos positivos, extensión parametrial y/o márgenes positivos, que han sido sometidos a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica.⁶⁴El ensayo Intergroup 0107/GOG 109 reveló un beneficio estadísticamente significativo de la radioterapia pélvica con cisplatino y fluorouracilo concomitantes en el tratamiento de enfermedades en estadios IA2, IB o IIA con ganglios positivos, márgenes positivos y compromiso parametrial microscópico en la pieza quirúrgica. Un estudio reciente reevaluó estos hallazgos del GOG 109 en una cohorte de 3053 pacientes en la base de datos nacional de cáncer, confirmando el beneficio en la supervivencia de la quimiorradioterapia concomitante, pero sugiriendo que este beneficio podría ser más significativo en pacientes con compromiso ganglionar.⁶⁴

Dependiendo de los resultados de la cirugía primaria y en pacientes sin metástasis postoperatorias a distancia corroboradas con imágenes y biopsia, se recomienda un tratamiento de campo

extendido con radioterapia externa de haz amplio (ERBT), que incluye ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, junto con quimioterapia concomitante basada en platino, con o sin braquiterapia.⁶⁵

Los regímenes de sensibilización recomendados incluyen cisplatino (preferido), carboplatino (alternativa si el cisplatino no se tolera) o una combinación de cisplatino y fluorouracilo. Para pacientes con metástasis a distancia, se recomienda la quimioterapia sistémica con o sin ERBT individualizada.⁶⁵

De los pacientes con cáncer de cervical localmente avanzado, que ingresaron a nuestro estudio se definieron: Confinado al cuello uterino con un tumor clínicamente visible >4 cm en su mayor dimensión (ahora estadio IB3) o con Invasión más allá el útero pero no a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina (etapa II). Para efectos de nuestro estudio se excluyen los estadios III y IVA. Un ensayo fase III con una mediana de seguimiento de 39 meses, que compara con cisplatino más Flurouracilo, el tratamiento con cisplatino con radioterapia resultó en una tasa más alta de finalización de la quimiorradiación (71 frente a 60 por ciento, respectivamente); Toxicidad hematológica menos grave (grado 3/4) (26 frente a 43 por ciento); Tasa de respuesta completa similar (91 por ciento en ambos brazos) y tasa de SG a cuatro años (67 y 70 %).⁶⁶

6. CONCLUSIONES

1. Las mujeres jóvenes mostraron una diferencia estadísticamente significativa para el tratamiento de los cánceres localmente avanzados con quimiorradioterapia luego cirugía
2. Pacientes jóvenes tratadas con Quimiorradioterapia luego cirugía alcanzaron una respuesta completa (curación en el 82.2% de las mujeres jóvenes con edades de 47+-11 años)
3. La sobrevida libre de enfermedad (SLE) en las pacientes con respuesta completa posterior a la quimiorradioterapia más cirugía, a los 36 meses, 4 años, y 5 años fue del 100%, 96.8% y 95.8%, respectivamente. Este último sin presencia de actividad tumoral se mantuvo hasta los ocho años de seguimiento. En cambio las pacientes sin cirugía al primero, segundo y tercer año de seguimiento mostraron progresión tumoral del 92%, de 6%, de tal manera que a los cinco años todas las pacientes que progresaron habían fallecido
4. La diferencia en la sobrevida global entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0.0140$), favoreciendo al grupo tratado con quimiorradioterapia y cirugía. El grupo A, que recibió quimiorradioterapia seguida de cirugía, mostró una sobrevida media de 133.68 meses (aproximadamente 11.1 años), con tasas de supervivencia del 100% a los 2 años, 93.7% a los 3 años, y 68.7% a los 4 años. Por otro lado, el grupo B, que no recibió dicho tratamiento, tuvo una sobrevida media de 81.45 meses (cerca de 6.8 años), con tasas de supervivencia del 70.5% a los 2 años, 47% a los 3 años, y 5% a los 5 años.

5. Sustancial reducción de efectos colaterales en el brazo de quimiorradioterapia luego cirugía, ante todo de la radiodermatitis, y menos toxicidad hematológica.

6. Este estudio refleja la importancia de la quimiorradioterapia seguida cirugía en disminuir la SLP y SG de la enfermedad en comparación con el tratamiento sólo con quimioterapia y radioterapia. La mayor tasa de progresión se observó en el grupo que recibió únicamente Quimiorradioterapia sin cirugía. Por consiguiente, se recomienda continuar estudios adicionales.

Referencias Bibliográficas

- 1- Linet MS. Evolution of cancer epidemiology. *Epidemiol Rev.* 2022;22(1):35–56.
- 2- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>), consultado en febrero de 2021.
- 3- Wild C. Prefacio. In: Stewart BW, Wild C, editors. World cancer report 2014. Lyon, France: IARC-WHO; 2014.
- 4- Tarver T. Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society (ACS). *J Consum Health Internet.* 2012;16(3):366–7.
- 5- Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer.* 1954;8(1):1–12.
- 6- De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e180-e190.
- 7- GLOBOCAN 2020 Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- 8- The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - March, 2022
- 9- Castro, Cobos, Forero, Insuasty. Registro en cáncer en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia. Feb/98
- 10- Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri Neerja Bhatla, Jonathan S. Berek, Mauricio Cuello Fredes, Lynette A. Denny, Seija Grenman, Kanishka Karunaratne, Sean T. Kehoe, Ikuo Konishi, Alexander B. Olawaiye, Jaime Prat, Rengaswamy Sankaranarayanan
- 11- Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the Cervix Uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95 Suppl 1:S43–103.
- 12- Li L, Wu M, Ma S, Tan X, Zhong S. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for stage IB2-to-IIB cervical cancer: a retrospective cohort study. *Int J Clin Oncol.* 2019 Nov;24(11):1440-1448. doi: 10.1007/s10147-019-01510-1. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309382...

- 13- Çakır C, Kılıç F, Dur R, Yüksel D, Ünsal M, Korkmaz V, Kılıç Ç, Kimyon Cömert G, Boran N, Türkmen O, Koç S, Turan T. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced stage (IB2-IIA2-IIB) cervical carcinoma: Experience of a tertiary center and comprehensive review of the literature. *Turk J Obstet Gynecol.* 2021 Sep 27;18(3):190-202. doi: 10.4274/tjod.galenos.2021.70493. PMID: 34580469; PMCID: PMC8480215.
- 14- Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, Prince S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res.* 2022 Jun;13:200238. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200238. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35460940; PMCID: PMC9062473.
- 15- Landoni F, Maneo A, Colombo A et al.. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*1997;350:535–540.
- 16- Koh, W., Abu-Rustum, N. R., Bean, S., Bradley, K., Campos, S. M., Cho, K. R., Chon, H. S., Chu, C., Clark, R., Cohn, D., Crispens, M. A., Damast, S., Dorigo, O., Eifel, P. J., Fisher, C. M., Frederick, P., Gaffney, D. K., Han, E., Huh, W. K., Lurain, J. R., III, Mariani, A., Mutch, D., Nagel, C., Nekhlyudov, L., Fader, A. N., Remmenga, S. W., Reynolds, R. K., Tillmanns, T., Ueda, S., Wyse, E., Yashar, C. M., McMillian, N. R., & Scavone, J. L. (2019). Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 17(1), 64-84. Retrieved Oct 22, 2021.
- 17-) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al.. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154–1161.
- 18- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al.. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003;89:343–353
- 19- Luo HC, Lin GS, Liao SG, Wang FM, Cheng HH, Feng J, Yin Q, Chen QH, Zhu JF, Xu JF, Wang D, Fu ZC. Cervical cancer treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy base on Sedlis criteria (NCCN VS RTOG). *Br J Radiol.* 2018 Jan;91(1081):20170398.

- 20- Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al.. 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.
- 21- Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al.. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606–1613.
- 22- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al: Randomized Comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea on an adjuvant to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:1339-1348, 1999
- 23- Zou W, Han Y, Zhang Y, Hu C, Feng Y, Zhang H, et al. (2019) Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 14(11): e0225264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225264>
- 24- Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *EUR J CANCER*. 2002; 38:270–278. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00352-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00352-5) PMID: 11803143
- 25- Yang S, Gao Y, and Sun J, Xia B, Liu T, Zhang H, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery as an alternative treatment to concurrent chemoradiotherapy for young premenopausal patients with FIGO stage IIB squamous cervical carcinoma. *Tumour Biol*. 2015; 36:4349–4356. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3074-2> PMID: 25874487
- 26- Pearcey RJ, Brundage M, Drouin et al. Phase III Trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patient with advanced cervical carcinoma. *J Clin Onc*, *JCO*, Feb/2002; Vol 20: 966-972
- 27- Frei ER. Clinical cancer research: an embattled species. *CANCER-AM CANCER SOC*. 1982; 50:1979-92.
- 28- Robova H, Rob L, Halaska MJ, Pluta M, and Skapa P. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for

- neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery? *CURR ONCOL REP.* 2015; 17:446.
- 29- Kim HS, Sardi JE, and Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39:115–24.
- 30- Iwata T, Miyauchi A, and Suga Y, Nishio H, Nakamura M, Ohno A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Chin J Cancer Res.* 2016; 28:235–240.
- 31- Yang Z, Chen D, and Zhang J, Yao D, Gao K, Wang H, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A randomized multicenter study. *GYNECOL ONCOL.* 2016; 141:231–239.
- 32- Tsubamoto H, Maeda H, Kanazawa R et al (2013) Phase II trial on neoadjuvant intravenous and trans-uterine arterial chemotherapy for locally advanced bulky cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 129:129–134.
- 33- Kinjyo Y, Nagai Y, Toita T et al. Concurrent weekly cis-platin versus triweekly cisplatin with radiotherapy for locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix: a retrospective analysis from a single institution. *Br J Radiol* 2017;90:20170241.
- 34- 11. Yu Y, Xu S, You H et al. In vivo synergistic anti-tumor effect of paclitaxel nanoparticles combined with radiotherapy on human cervical carcinoma. *Drug Deliv* 2017;24:75-82.
- 35- Danilovic DLS, Castro G Jr., Roitberg FSR et al. Potential role of sorafenib as neoadjuvant therapy in unresectable papillary thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62:370-5.
- 36- González-Martín A, González-Cortijo L, Carballo N, et al: The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 110:S36-S40, 2008 (suppl 2)
- 37- Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al: Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: An international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 39: 115-124, 2013

- 38- YuhWT,MayrNA,JarjouraD,etal:Predicting control of primary tumor and survival by DCE MRI during early therapy in cervical cancer. *Invest Radiol* 44:343-350, 2009
- 39- WangJZ,MayrNA,ZhangD,etal:Sequential magnetic resonance imaging of cervical cancer: The predictive value of absolute tumor volume and regression ratio measured before, during, and after radiation therapy. *Cancer* 116:5093-5101, 2010
- 40- LandoniF,SartoriE,MagginoT,etal:Isthere a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multi-center retrospective study. *Gynecol Oncol* 132: 611-617, 2014
- 41- Version 1.2022, 10/26/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.
- 42- . (Querleu D, Morrow CP. Clasificación de la histerectomía radical. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303
- 43- Morris M, Eifel Pj, Lu J. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-43
- 44- Iwasaka, T., Kamura, T., Yokoyama, M., et al. (1998) Adjuvant Chemotherapy after Radical Hysterectomy for Cervical Carcinoma: A Comparison with Effects of Adjuvant Radiotherapy. *Obstetrics & Gynecology*, 91, 977-981.
- 45- Peter Rose. Combined Modality therapy of locally advanced cervical carcinoma, *Journal of Clinical Oncology* , May/2003 Vol 21: 211-217
- 46- Osman MA. Defining the Role of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Locally Advanced Cancer Cervix: A Meta-analysis of Phase III Trials. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Oct;66(5):352-7. doi: 10.1007/s13224-015-0696-7.
- 47- Mousavi A, Modarres Gilani M, Akhavan S, Sheikh Hasani S, Alipour A, Gholami H. The Outcome of Locally Advanced Cervical Cancer in Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Hysterectomy and Primary Surgery. *Iran J Med Sci*. 2021 Sep;46(5):355-363.

- 48-Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-324.
- 49-Nitecki R, Ramirez PT, Frumovitz M, et al. Survival After Minimally Invasive vs Open Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020;6:1019-1027.
- 50- Lowe MP, Chamberlain DH, Kamelle SA, et al. A multi-institutional experience with robotic-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113:191-194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249082>.
- 51-Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-324.
- 52-Roma AA, Mistretta TA, Diaz De Vivar A, et al. New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol* 2016;141:36-42.
- 53- Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. 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.
- 54- Noh JM, Park W, Kim YS, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol Oncol* 2014;132:618-623.
- 55-Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:314-326.
- 56-Diaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:592-601.
- 57-Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25:2952-2965.

- 58- Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:140-146.
- 59- Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, Ansink AC. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006248.
- 60-170. Pahisa J, Martinez-Roman S, Martinez-Zamora MA, et al. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:584-589.
- 61- Morice P, Rouanet P, Rey A, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist* 2012; 17:64.
- 62- Kokka F, Bryant A, Olaitan A, et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8:CD010260.
- 63- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD008285]
- 64- Spaans VM, Scheunhage DA, Barzaghi B, et al. Independent validation of the prognostic significance of invasion patterns in endocervical adenocarcinoma: Pattern A predicts excellent survival. *Gynecol Oncol* 2018;151:196-201.
- 65-178. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999;340:1198-1200.
- 66- Kim YS, Shin SS, Nam JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:195

