

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Radioterapia



CONTROL LOCO REGIONAL, EQD2 Y TOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO CON TELETERAPIA Y BRAQUITERAPIA INTRACAVITARIA EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX EN EL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO DEL AÑO 2017 AL 2018.

Trabajo Académico presentado por

Médico Cirujano:

Zevallos Chirinos, Julio Raúl.

Para optar el Título de **Segunda
Especialidad en Radioterapia**

Asesor: **M.C. Sandoval Cornejo Oscar
Juan**

Arequipa-Perú

2023

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino constituye hasta el día de hoy un serio problema de salud en todo el mundo, con una incidencia estimada de 604 000 nuevos casos y 342 000 muertes en 2020.

La evolución tecnológica, aplicada a la terapia oncológica, ha permitido lograr a lo largo del tiempo mejorar las tasas de control de la enfermedad y sobrevida de pacientes, así como menores efectos adversos derivados de ésta. En cuanto a tratamiento radioterápico de cáncer de cérvix para estadios localmente avanzados se utiliza una combinación de radioterapia de haz externo y consolidación con braquiterapia intracavitaria, es por eso que para conocer las dosis alcanzadas con ambos tipos de RT es que se utiliza el concepto de EQD2 el cual nos permite realizar la sumatoria de ambos tratamientos tanto para alcanzar dosis tumoricida como para verificar dosis de tolerancia a órganos de riesgo.

El objeto de este trabajo de investigación es conocer las características epidemiológicas, clínicas, así como de control de enfermedad y toxicidad utilizando el concepto de EQD2 para pacientes con cáncer de cérvix, tratadas en el servicio de radioterapia del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo de la ciudad de Arequipa en los años 2017 y 2018.

Palabras clave: Cáncer de cérvix, Braquiterapia, EQD2.

ABSTRACT

Cervical cancer is to this day a serious health problem worldwide, with an estimated incidence of 604,000 new cases and 342,000 deaths in 2020.

Technological evolution, applied to cancer therapy, has made it possible to achieve, over time, improved rates of disease control and patient survival, as well as fewer adverse effects derived from it. Regarding radiotherapy treatment of cervical cancer for locally advanced stages, a combination of external beam radiotherapy and consolidation with intracavitary brachytherapy is used, which is why the concept of EQD2 is used to know the doses achieved with both types of RT. which allows us to perform the sum of both treatments both to achieve tumoricidal doses and to verify tolerance doses to risk organs.

The purpose of this research work is to know the epidemiological and clinical characteristics, as well as disease control and toxicity using the concept of EQD2 for patients with cervical cancer, treated in the radiotherapy service of the Carlos Alberto Seguí Escobedo Hospital in the city of Arequipa in 2017 and 2018.

Keywords: Cervix Cancer, Braquitherapy, EQD2.

Tabla de contenido

I.	PREÁMBULO	5
II.	PLANTEAMIENTO TEÓRICO	7
1.	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	7
2.	MARCO TEÓRICO.....	11
2.2.1.	Cáncer de Cérvix.....	11
b.	Epidemiología internacional.....	14
c.	historia natural de la enfermedad	15
d.	Factores de riesgo.....	17
e.	Etiología.	17
f.	Presentación Clínica.....	18
g.	Detección temprana	19
h.	Clasificación patológica.....	21
i.	Métodos de imagen.....	27
j.	Estadificación	32
	QUIMIO-RADIACION	35
	TRATAMIENTO DE RECURRENCIA O ENFERMEDADMETASTÁSICA	37
	RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA	38
	SOBREVIDA:	39
2.2.3.	CONCEPTO DE DOSIS ABSORBIDA EQUI EFECTIVA, EQDX.....	39
2.2.4.	DOSIS EQUI EFECTIVA Y EQD2	40
2.2.5.	COMBINACIÓN DE RADIOTERAPIA EXTERNA EBRT YBRAQUITERAPIA.....	41
2.2.6.	PRESCRIPCION DE DOSIS DE BRAQUITERAPIA.....	43
2.2.7.	TOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO CON RADIACIONIONIZANTE.....	49
3.	REVISIÓN DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	54
4.	OBJETIVOS	56
6.	HIPÓTESIS	56
III.	PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	57
1.	TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN.....	57
2.	CAMPO DE VERIFICACIÓN	59
2.1.1.	Ámbito General	59
2.1.2.	Ámbito específico	59
2.2.	Ubicación Temporal.....	59
2.3.	Unidades de Estudio	59
3.	ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	60
4.	ESTRATEGIA PARA MANEJAR LOS RESULTADOS	60
4.2.	Plan de análisis de datos.....	61
IV.	CRONOGRAMA DE TRABAJO	61
	REFERENCIAS	63
	ANEXO	

I. PREÁMBULO

El cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo, con una incidencia estimada de 604 000 nuevos casos y 342 000 muertes en 2020. En torno al 90% de los nuevos casos y muertes en el ámbito mundial en 2020 tuvieron lugar en países de ingresos bajos y medianos (1). De acuerdo con los datos publicados por Globocan 2020, al menos 4 270 mujeres se diagnostican con cáncer de cuellouterino cada año, siendo el cáncer con mayores casos luego del cáncer de mama en las mujeres del Perú (2). A nivel de Sudamérica la tasa ajustada a edad por sexo es de 15,4 por 100 000 habitantes, y la tasa de mortalidad es de 7,8 por 100 000 habitantes.

El problema central de la presente investigación radica en que no se sabe en qué medida, forma y proporción estadística el uso del reporte ICRU (the International Commission on Radiation Units and Meassurements) N°89 publicado en el año 2016, usado a partir del año 2017 en el Servicio de Radioterapia del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo influye en dos aspectos fundamentales: control loco regional y toxicidad asociada al tratamiento con intención radical en pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino.

Por ello, es que el presente proyecto busca diseñar la investigación que permita analizar los datos de control loco regional y toxicidad asociada al tratamiento con intención radical en pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino con el uso de EQD2 según especificaciones del reporte ICRU 89.

El advenimiento de nuevas terapias y tecnologías para el tratamiento de neoplasias ha dado como resultado aumento de supervivencia en pacientes afectados. Es por tal motivo que el concepto de calidad de vida posterior a tratamientos oncológicos se hace cada vez de mayor importancia.

La combinación de Radioterapia de haz externo (Teleterapia) con Quimioterapia y Braquiterapia Intracavitaria de alta y/o baja tasas, se ha convertido en una modalidad estándar de tratamiento para el cáncer de cuello uterino desde el año 1999.

Teleterapia es el tipo de tratamiento oncológico que utiliza haces de radiación ionizante para destruir células tumorales y lograr un control local y regional de la enfermedad.

Desde principios del siglo XX, el tratamiento de esta patología adicionó la braquiterapia de Baja Tasa de Dosis o LDR (low dose rate), modalidad que permite entregar radiación a menos de 2 Gy por hora; sin embargo, desde los años 80 ha tomado popularidad la Braquiterapia con Alta Tasa de Dosis o HDR (high dose rate) donde se entrega mayor radiación más de 12 Gy por hora.

El Servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo ESSALUD-Arequipa tiene la capacidad para la realización de procedimientos de entrega de tratamiento radioterápico empezando su actividad desde el año 2009 con un Acelerador lineal de marca Elekta Modelo Sinergy Platform, además el servicio cuenta con equipo para procedimiento de Braquiterapia, basado en un Radio quirófano implementado con un equipo de carga diferida Nucletron de 30canales; habiendo sido este servicio el primer centro en el Perú en utilizar dicho procedimiento en 3D, apoyado con tomógrafo de simulación.

En cuanto al reporte ICRU 89, una cuestión básica que explora es el concepto de objetivo adaptativo de cuatro dimensiones en ciertos puntos de tiempo durante el tratamiento ubicados por examen clínico e imagenológico para el recto, la vejiga, el sigmoides, el intestino adyacente y la vagina además de los contornos incluyendo todo el órgano, el informe enfatiza la presencia de diferentes criterios de valoración de morbilidad y subestructuras relacionadas dentro del órgano. El capítulo de radiobiología explica las limitaciones del modelo cuadrático lineal, pero fomenta el uso del concepto EQD2 como la mejor opción actual para la planificación del tratamiento y notificación de la dosis global (3).

Por tanto, la presente investigación se avoca a evaluar la implementación de acuerdo a los resultados de control loco regional y toxicidad del reporte ICRU 89 poniendo la calidad del tratamiento brindado en el servicio de Radioterapia del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, a la par con centros de radioterapia de primer mundo.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del problema

CORRELACION DE EQD2 CON CONTROL LOCO REGIONAL Y TOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO CON TELETERAPIA Y BRAQUITERAPIA INTRACAVITARIA EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX EN EL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO DEL AÑO 2017 AL 2018.

1.2. Descripción del problema

a. Área del conocimiento:

- **Área general** : Ciencias de la Salud
- **Área específica** : Medicina Humana
- **Especialidad** : Radioterapia
- **Línea** : Cáncer de cuello uterino

b. Operacionalización de variables:

No hay variables independientes ni dependientes porque en el presente estudio no hay relación de causa y efecto.

1. Variables epidemiológicas.

INDICADOR	SUBINDICADOR	TIPO
EDAD	AÑOS	CUANTITATIVA DISCRETA

ANTECEDENTES PATOLOGICOS	HTA DIABETES MELLITUS	CUALITATIVA NOMINAL
VARIEDAD HISTOLOGICA	EPIDERMOIDE ADENOCARCINOMA MIXTO	CUALITATIVA NOMINAL
ESTADIAJE	ESTADIO SEGUN FIGO	CUALITATIVA NOMINAL

2. Variables de tratamiento y Eqd2 de ambos esquemas.

INDICADOR	SUBINDICADOR	TIPO
TELETERAPIA	DOSIS EN Gy/Fx.	CUANTITATIVA DISCRETA
BRAQUITERAPIA INTRACAVITARIA	DOSIS EN Gy/Fx	CUANTITATIVA DISCRETA
EQD2 TUMORICIDA	DOSIS EN Gy	CUANTITATIVA DISCRETA
EQD2 EN RECTO	DOSIS EN Gy	CUANTITATIVA DISCRETA
EQD2 EN VEJIGA	DOSIS EN Gy	CUANTITATIVA DISCRETA

3. Variables de resultado de tratamiento

INDICADOR	SUBINDICADOR	TIPO
TASA DE CONTROL LOCORREGIONAL	RPTA COMPLETA RPTA PARCIAL ENFERMEDAD ESTABLE PROGRESION	CUALITATIVA NOMINAL
TOXICIDAD DE RECTO	GRADO I GRADO II GRADO III GRADO IV	CUALITATIVA NOMINAL
TOXICIDAD DE VEJIGA	GRADO I GRADO II GRADO III GRADO IV	CUALITATIVA NOMINAL

c. Interrogantes Básicas

c.1. ¿Cuál es la tasa de control loco regional asociada a tratamiento con teleterapia y braquiterapia intracavitaria con el uso de EQD2 en

cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo del año 2017 al 2018?

- c.2. ¿Cuál es la tasa de toxicidad de gastrointestinal y vejiga asociada a tratamiento con teleterapia y braquiterapia intracavitaria con el uso de EQD2 en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo del año 2017 al 2018?
- c.3. ¿Cuáles son las dosis de tratamiento con teleterapia y braquiterapia en pacientes utilizadas en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo del año 2017 al 2018?
- c.4. ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes tratados con teleterapia y braquiterapia intracavitaria con el uso de EQD2 en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo del año 2017 al 2018?
- c.5. ¿Cuáles son las dosis de eqd2 de tratamiento, de recto y vejiga utilizadas en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo del año 2017 al 2018?

d. Taxonomía de la investigación

Enfoque	Tipo de estudio					Diseño	Nivel
	1.- Por la técnica de recolección	2.- Por el tipo de dato que se planifica recoger	3.- Por el nro. de mediciones de las variables	4.- Por el nro. de poblaciones o muestras	5.- Por el ámbito de recolección		
Cuantitativo	Observacional	Retrospectivo	Transversal	Descriptivo	Documental	No experimental	Relacional

1.3. Justificación del problema:

La presente investigación justifica por las siguientes razones:

a. Novedad

El fundamental rasgo inédito de este estudio radica básicamente en la determinación de la dosis global de tratamiento y las toxicidades derivadas de este utilizando EQD2 implementado en el servicio de Radioterapia del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo desde el año 2017.

b. Relevancia

La investigación posee relevancia científica y contemporánea, determinadas por el conjunto de nuevos conocimientos respecto al uso de EQD2 en la óptima prescripción de tratamiento radioterápico tumorocida, y también por la importancia en la disminución de toxicidades derivadas de este.

c. Factibilidad

El estudio es viable porque se ha previsto las unidades de análisis, en este caso las historias clínicas, así como los recursos, el tiempo, el presupuesto y la metodología de trabajo.

d. Otras razones

El tema elegido es congruente con las líneas de investigación preconizadas por la Facultad de Medicina Humana para la Segunda Especialidad en Radioterapia.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Marco conceptual

2.2.1. Cáncer de Cérvix

a. Anatomía

El útero es un órgano muscular hueco, de paredes gruesas y con forma de pera, ubicado en la pelvis por encima de la vagina, detrás de la vejiga y delante del recto. En promedio, mide aproximadamente de 7 a 8 cm de largo, de 5 a 7 cm de ancho y de 2 a 3 cm de espesor. El útero se divide en el cuerpo uterino superiormente y el cuello uterino en la parte inferior, con la parte más superior del cuerpo también conocida como fundus y la porción media del cuerpo conocida como el cuerpo. El fondo es situado por encima de la línea que une la entrada de las trompas de Falopio. El cuerpo del útero está encerrado entre las capas del ligamento ancho y tiene libertad de movimiento. Las regiones del cuerpo por donde entran las trompas de Falopio se llaman cuernos. La porción más inferior, ligeramente contraída, del útero se llama istmo o segmento uterino inferior (SUI). El cuello del útero descansa por debajo del SUI. El útero suele estar doblado anteriormente (ante flexionado) entre el cuello uterino y el cuerpo uterino. Toda la estructura del cuello uterino normalmente está doblada hacia delante. (ante vertido) en la pelvis. El útero puede estar retrovertido posteriormente, especialmente en mujeres mayores que tienen un útero pequeño. La pared del útero tiene tres capas: la capa serosa externa; el miometrio medio, que es aproximadamente de 12 a 15 mm de músculo a través del cual fluyen los principales vasos sanguíneos y nervios; y la capa interna llamada endometrio.

El cuello del útero mide aproximadamente 3 por 3 cm y es predominantemente fibroso. El cuello uterino se divide en una porción superior o supra vaginal, por encima del anillo que contiene el canal endocervical y la porción vaginal, que se proyecta en la bóveda vaginal. Central en la región vaginal redondeada es el orificio externo, limitado por los labios anterior y posterior del cuello uterino, extendiéndose hacia adentro hasta el interior, el canal endocervical y el canal endometrial.

El útero está parcialmente cubierto por peritoneo en su fondo y posterior. En sus superficies anterior y lateral están relacionadas con la vejiga y

los ligamentos anchos, respectivamente. Está adherido a las estructuras circundantes en la pelvis por dos pares de ligamentos: el ancho y el ligamento redondo. El ligamento ancho es una doble capa de peritoneo que se extiende desde el margen lateral del útero a la pared lateral de la pelvis. Contiene las trompas de Falopio. Las dos capas de peritoneo que forman el ligamento ancho encierran el parametrio a medida que llega al útero. Inferiormente, el ligamento ancho sigue el plano del piso de la pelvis y termina medialmente en la porción superior de la vagina. El ligamento redondo, es una banda de músculo liso y tejido conectivo que contiene pequeños vasos y nervios, se extiende hacia adelante horizontalmente desde su fijación en la porción antero-lateral del útero a la pared pélvica lateral. El cordón que asciende desde la pared lateral de la pelvis verdadera cruza el borde pélvico y se extiende lateralmente para alcanzar el anillo abdomino-inguinal, a través del cual sale del abdomen para atravesar el canal inguinal y termina en la fascia superficial.

Los ligamentos útero-sacosos son soportes emparejados para la parte inferior del útero, que se extienden desde el útero hasta el sacro y recorren el campo peritoneal recto-uterino. Los ligamentos cardinales, también llamados ligamentos cervicales transversales (Mackenrodt), son tejido conectivo engrosado y fascia que surgen en la parte superior de los márgenes laterales del cuello uterino y se inserta en la cubierta fascial del diafragma de la pelvis.

El útero, incluido el cuello uterino, tiene una red linfática rica que drena principalmente hacia los ganglios linfáticos para-cervicales; a partir de ahí, se va al ilíaco externo (de los cuales los ganglios obturadores son los más internos) y los ganglios linfáticos hipogástricos. El principal drenaje linfático del cuello del útero corre en el ligamento cardinal superior al uréter y en el ligamento útero-sacro al área rectal. No hay vasos linfáticos en el espacio vesico-uterino, más bien los de la vagina superior se fusionan con los de la vejiga y se extienden lateralmente hacia el parametrio. Los linfáticos pélvicos drenan hacia los ganglios

linfáticos ilíacos comunes y para-aórticos (GLPA). Linfáticos del fondo pasa lateralmente a través del ligamento ancho continuo con los del ovario, que asciende a lo largo de los vasos ováricos hacia los GLPA. Algo de los linfáticos del fondo también drenan hacia los ganglios linfáticos ilíacos comunes. La arteria principal que irriga el útero es la arteria uterina, que se origina en la división de la arteria hipogástrica.

b. Epidemiología internacional

A nivel mundial, en 2020, hubo un estimado de 604 127 casos de cáncer de cuello uterino y 341 831 muertes, con una incidencia estandarizada por edad correspondiente de 13,3 casos por 100 000 mujeres-año (IC del 95 % 13,3-13,3) y mortalidad tasa de 7.2 muertes por 100 000 mujeres-año (IC 95% 7.2-7.3). La incidencia de cáncer de cuello uterino varió de 2,2 (1,9-2,4) en Irak a 84,6 (74,8-94,3) en Eswatini. Las tasas de mortalidad variaron de 1.0 (0.8-1.2) en Suiza a 55.7 (47.7-63.7) en Eswatini. La incidencia estandarizada por edad fue más alta en Malawi (67.9 [IC 95% 65.7 -70.1]) y Zambia (65.5 [63.0-67.9]) en África, Bolivia (36.6 [35.0-38.2]) y Paraguay (34.1 [32.1-36.1]) en Latinoamérica, Maldivas (24.5 [17.0-32.0]) e Indonesia (24.4 [24.2-24.7]) en Asia, y Fiji (29.8 [24.7-35.0]) y Papúa Nueva Guinea (29.2 [27.3-31.0]) en Melanesia (4).

Presumiblemente, este amplio rango refleja una variación en los factores de riesgo epidemiológicos agravados por la falta de programas de detección adecuados en las comunidades pobres. Las tasas de mortalidad internacional relativamente altas también pueden reflejar que el mayor número de mujeres que presentan enfermedad avanzada están en los países en los que los programas de detección y la educación del paciente son inadecuados, y el acceso a servicios médicos son limitados o inexistentes. Debido a la falta de registros de cáncer, es probable que las tasas de incidencia y mortalidad informadas subestimen enormemente la magnitud del problema.

c. historia natural de la enfermedad

Los estudios del cambio de las displasias con el tiempo, han mostrado que las probabilidades de regresión a citología normal y de progresión a carcinoma in situ o invasivo son dependientes del grado de lesión obtenido en el examen de base.

Según Holowaty (5) existe una mayor probabilidad de progresión y de regresión de las lesiones citológicas durante los primeros dos años de seguimiento; en su estudio se observó un mayor riesgo de progresión a “al menos” carcinoma in situ en las mujeres con displasia moderada (riesgo relativo (RR) 8,1) y severa (RR 22,6) que en aquellas con displasia leve; después de dos años, los riesgos de progresión fueron 2,5 y 4,1 respectivamente.

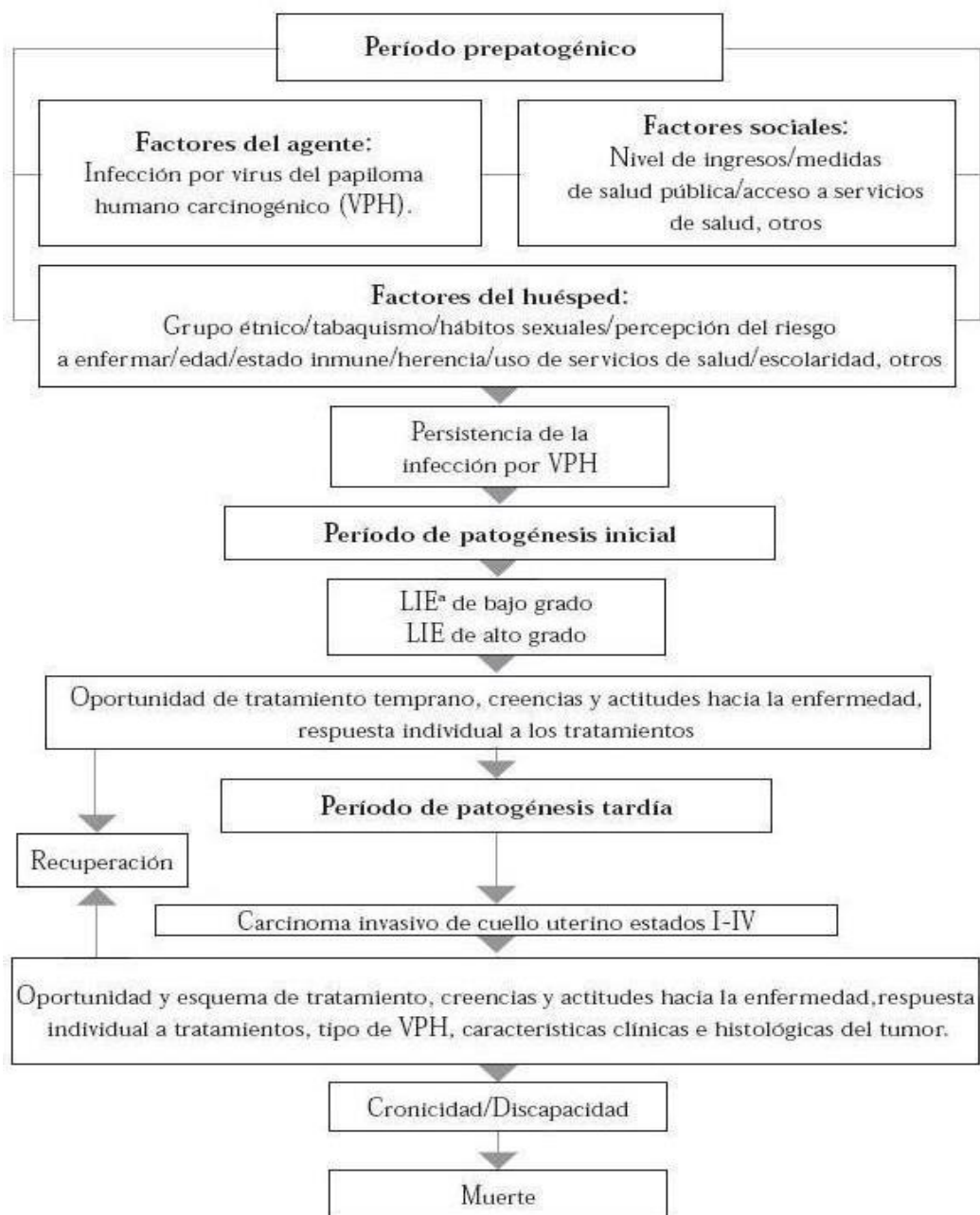
En cuanto a progresión a carcinoma invasivo durante los primeros dos años, se encontraron RR de 4,5 en mujeres con displasia moderada y 20,6 en aquellas con severa; después del período inicial, los riesgos de carcinoma invasivo fueron 2,0 y 5,6 respectivamente.

En total, durante los dos primeros años, el 2,1% (IC95% 1,7%-2,4%) de las mujeres con displasia leve y el 16,3% (IC95% 15,0%-17,7%) de las mujeres con displasia moderada progresaron “al menos” a displasia severa.

En el presente estudio, los riesgos pudieron ser subestimados debido a problemas en el seguimiento o a problemas inherentes a la toma y lectura de citologías.

La puede apreciar la historia natural del cáncer de cérvix propuesta por los autores de la investigación en la siguiente figura.

FIGURA 1: HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE CERVIX



* lesión intraepitelial escamosa

Tomado de: Castro M, et al (6).

d. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma de cuello uterino y sus precursores intraepiteliales siguen un patrón típico de transmisión sexual que incluyen el primer coito a una edad temprana, múltiples parejas sexuales, y antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual. actualmente se han informado asociaciones con el uso actual de anticonceptivos orales y cigarrillos.

Por el contrario, el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino es bajo en mujeres que son nulíparas o virginales. Entre mujeres con solo una pareja sexual de por vida.

Comportamiento sexual de alto riesgo pasado y actual por la pareja masculina tiene un papel sustancial en el desarrollo de carcinogénesis.

e. Etiología.

Los virus del papiloma humano (VPH) de alto (tipos 16 y 18) y de mediano riesgo (tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) cumplen con los criterios de causalidad.

Los de alto riesgo fueron re-clasificados como carcinogénicos, aunque se sugirió incluir también a los de mediano riesgo y a los tipos 68, 73 y 82 y denominar a los tipos 26, 53 y 66 como probablemente carcinogénicos (7).

Los criterios de causalidad pueden ser analizados de la siguiente forma (6):

- a) Intensidad: La exposición a VPH de alto riesgo es mínimo 15 veces mayor en mujeres con cáncer de cérvix y, según su tipo, los riesgos oscilan entre 66 y 119 para carcinoma escamoso y entre 6,6 y 63 para adenoescamoso y adenocarcinoma.
- b) Consistencia: La asociación se ha observado en países de alto y bajo riesgo y en mujeres de diferentes edades y culturas.
- c) Especificidad: Más del 90% de los casos pueden atribuirse a VPH de alto riesgo.

- d) **Secuencia Temporal:** Ante la evidencia inicial de la asociación con VPH, el siguiente paso es demostrar que la infección precede a la neoplasia.
 - e) **Gradiente Biológico:** Los niveles elevados de material genético del VPH16 tienen alto valor predictivo en la progresión de la enfermedad. El riesgo de neoplasia cervical es proporcional al número de infecciones por VPH y existe una curva dosis-respuesta que muestra que sólo la exposición persistente a la infección puede producir carcinogénesis.
 - f) **Verosimilitud:** El potencial oncogénico de los VPH de alto riesgo ha sido demostrado tanto in vitro como en animales y en estudios de cohortes que buscan establecer la historia natural de la enfermedad.
 - g) **Coherencia:** Las mujeres con actividad sexual de inicio reciente y negativas al VPH que luego adquieren una infección por VPH16 desarrollan posteriormente neoplasia cervical. En términos generales, el virus interfiere con los mecanismos de regulación del crecimiento celular, de reparación del DNA e inmunológicos.
 - h) **Experimento:** La investigación de vacunas contra el VPH ha demostrado que el control de esta infección puede traducirse en el control del cáncer.
- f. Presentación Clínica**

El cáncer de cuello uterino en los Estados Unidos se identifica con mayor frecuencia durante el examen ginecológico de rutina. El carcinoma intraepitelial o invasivo temprano del cuello uterino puede detectarse mediante frotis citológicos antes de que aparezcan los síntomas; Pruebas de Papanicolaou, la colposcopia, las biopsias y las pruebas de VPH tienen una alta especificidad y sensibilidad.

Las lesiones visibles se presentan con una masa exofítica o un cuello uterino en forma de barril cuando la lesión es endocervical. Los pacientes pueden presentar metrorragia (sangrado intermenstrual), menorragia (flujo menstrual más abundante) o sangrado poscoital. Si se produce una hemorragia crónica, el paciente puede quejarse de fatiga u otros

síntomas relacionados con la anemia. En casos con enfermedad más avanzada, la obstrucción intestinal, insuficiencia renal, flujo vaginal ser sanguinolento o amarillento con mal olor, dolor pélvico, dolor en flanco y / o dolor en las piernas, sangrado rectal, estreñimiento, disuria, hematuria o persistencia de edema de las extremidades inferiores debido al bloqueo linfático / venoso de la pared lateral de la pelvis, se puede observar durante la enfermedad. El dolor en la pelvis o el hipogastrio puede ser causado por necrosis tumoral o enfermedad inflamatoria pélvica asociada. En pacientes con dolor en la zona lumbosacra, se debetener en cuenta la posibilidad de afectación de GLPA con extensión a las raíces lumbosacras o la hidronefrosis.

g. Detección temprana

Una manera que ha sido ampliamente estudiada para la prevención del cáncer de cuello uterino, consiste en hacerse pruebas de detección para encontrar lesiones precancerosas antes de que se tornen en cánceres invasivos.

El test de Papanicolaou y la prueba del virus de papiloma humano (VPH) se usan para esto. Si se encuentra un pre cáncer, se puede tratar de detener el cáncer de cuello uterino antes de que se torne en un cáncer invasivo.

La detección del ADN del VPH más la citología cervical, han demostrado una mayor sensibilidad que sólo la toma de citología cervical tradicional. Tienen un valor predictivo negativo cercano al 100% (8).

TABLA 1: TRABAJO PARA DIAGNOSTICO DE CANCER DE CERVIX

General

History

Physical examination, including bimanual pelvic and rectal examinations

Diagnostic Procedures

Cytologic smears (Papanicolaou) if not bleeding

Colposcopy

Conization (subclinical tumor)

Punch biopsies (edge of gross tumor, four quadrants)

Dilation and curettage

Cystoscopy, rectosigmoidoscopy (stages IIB, III, and IVA)

Radiographic Studies

Standard
Chest radiography
Intravenous pyelography
Barium enema
Computed tomography
Magnetic resonance imaging
Positron emission tomography scan
Laboratory Studies
Complete blood count
Blood chemistry
Urinalysis

Tomado de: Viswanathan A (9).

La mayoría de los casos de cáncer invasivo de cuello uterino se detecta en mujeres que no se han hecho la prueba de Papanicolaou con regularidad.

La Sociedad Americana Contra El Cáncer recomienda las siguientes guías para la detección temprana:

- Todas las mujeres deben comenzar las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino a la edad de 21 años. Las mujeres entre los 21 y los 29 años deben hacerse la prueba de Papanicolaou cada 3 años. La prueba del VPH no se debe usar como prueba de detección en este grupo de edad (aunque se puede usar como parte del seguimiento de una prueba de Papanicolaou con resultado anormal).
- A partir de los 30 años, el método preferido de detección consiste en una prueba de Papanicolaou combinada con una prueba de VPH cada 5 años. A esto se le llama prueba conjunta y debe continuar hasta los 65 años.
- Otra opción razonable para las mujeres de 30 a 65 años consiste en realizar solamente la prueba de Papanicolaou cada 3 años.
- Puede que las mujeres que están en alto riesgo de cáncer de cuello uterino debido a un sistema inmunológico suprimido (por ejemplo, debido a infección por VIH, trasplante de órgano, o uso prolongado de esteroide) o debido a que fueron expuestas a DES en el útero, necesiten hacerse las pruebas de detección con más frecuencia. Estas mujeres deben seguir las recomendaciones de sus médicos.
- Las mujeres mayores de 65 años que se han hecho regularmente las pruebas de detección en los últimos 10 años pueden dejar de hacerse las pruebas siempre y cuando no se haya encontrado ningún pre cáncer grave (como NIC2 o NIC3) en los últimos 20 años. Las mujeres con antecedentes de NIC2 o NIC3 deben continuar con las pruebas al menos 20 años después de haber detectado la anomalía.
- Las mujeres que se hayan sometido a una histerectomía total (extirpación

del útero y del cuello uterino) pueden dejar de hacerse las pruebas (como las pruebas de Papanicolaou y las pruebas de VPH), a menos que la histerectomía se haya hecho como tratamiento de pre cáncer de cuello uterino (o cáncer). Las mujeres que hayan tenido una histerectomía sin la extirpación del cuello uterino (una histerectomía supra cervical) deben continuar las pruebas de detección de este cáncer.

Las mujeres que han sido vacunadas contra el VPH también deberán seguir estas indicaciones.

Algunas mujeres creen que pueden dejar de hacerse las pruebas de detección una vez que dejan de tener hijos. Esto no es correcto. Estas mujeres todavía deben seguir las recomendaciones de la Sociedad Americana Contra El Cáncer.

Las guías de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para la detección temprana del cáncer de cuello uterino no aplican a mujeres que han sido diagnosticadas con este cáncer o aquellas infectadas con VIH.

Estas mujeres deben someterse a pruebas de seguimiento en forma individualizada.

Aunque la prueba de Papanicolaou ha tenido más éxito que ninguna otra prueba de detección en la prevención del cáncer, no es perfecta. Una de sus limitaciones es que el análisis de las muestras de estas pruebas es realizado por seres humanos, por lo que no siempre es posible un examen preciso de cientos de miles de células en cada muestra, además de las discrepancias e interpretaciones entre cada patólogo que observa la muestra a evaluar (10).

h. Clasificación patológica.

Aproximadamente cerca del 90% de los tumores son carcinomas de células escamosas. Aproximadamente 10% al 25% se clasifica como adenocarcinoma y el 1% al 2% son células claras tipo mesonéfrico, en las siguientes líneas se enumeran y se explican las características de los subtipos histológicos de cáncer epidermoide, adenocarcinoma y otros tipos patológicos. **Carcinoma epidermoide basaloide** Esta es una

variante agresiva. se compone de nidos de células escamosas basales de aspecto inmaduro, similares a los que se encuentran en Carcinoma cervical in situ. Puede observarse queratinización individual, pero la formación de perlas corneales es rara. Hay pleomorfismo nuclear, marcada actividad mitótica, necrosis del aspecto geográfico y comedonecrosis. Se asocia con infección de VPH de alto riesgo (Virus del Papiloma Humano). Se presenta en estadios clínicos avanzados y tiene mal pronóstico, a diferencia del epiteloma de células basales, entidad con la que se debe realizar un diagnóstico diferencial.

Carcinoma escamoso verrugoso. Es un carcinoma escamoso muy bien diferenciado, caracterizado por una hiperqueratosis ondulante, superficie verrugosa y un ocupante borde lateral bulboso "infiltrativo". El citoplasma de las células neoplásicas es abundante, y la atipia nuclear es mínima. Cambios citopatológicos asociados con VPH no están identificados. Es una neoplasia levemente agresiva que puede recidivar, pero no presentar metástasis. A diferencia del condiloma acuminado, sus proyecciones papilares son amplias sin tabiques fibrovasculares y no se identifican coilocitos.

Carcinoma epidermoide condilomatoso. Es un carcinoma de aspecto condilomatoso a bajo aumento. Presenta una arquitectura similar a la del condiloma acuminado o a la de las lesiones bowenoides de la vulva. el contorno es infiltrativo, y la presencia de atipia coilocítica es característica de esta variedad.

Carcinoma epidermoide con patrón papilar. Este es un carcinoma epidermoide caracterizado por la formación de papilas gruesas o delgadas con septos de tejido fibroconectivo, recubiertos por un epitelio de similares características a los de ISC (In Situ Carcinoma). A diferencia del carcinoma condilomatoso, carece de atipia coilocítica y aspecto bowenoide. Dado su patrón de crecimiento en biopsias superficiales, es frecuente imposible determinar la presencia de invasión.

Carcinoma escamoso transicional epidermoide. Es una variedad de carcinoma de cuello uterino de baja frecuencia, que se presenta en mujeres atróficas; desde el punto de vista histológico, es indistinguible del carcinoma urotelial de vejiga. Se puede encontrar en forma pura o

con áreas de diferenciación escamosa. Se caracteriza por un patrón de crecimiento papilar con septos fibrovasculares cubiertos por un epitelio estratificado atípico con una cara urotelial o escamosa. No se ha demostrado que la metaplasia transicional sea una lesión precursora.

Carcinoma epidermoide similar a linfoepitelioma Similar a su contraparte de la región de la cabeza y el cuello, este subtipo comprende nidos de células escamosas o trabéculas que están pobremente diferenciados y rodeados de células inflamatorias linfoplasmocíticas. infiltrado rico en eosinófilos. Las células neoplásicas son poligonales, con núcleo vesicular prominente y citoplasma eosinofílico de bordes mal definidos. Se desaconseja el diagnóstico por biopsia. El pronóstico es favorable, con metástasis en los ganglios linfáticos, pero menos metastáticos que la de otras variedades de carcinomas epidermoides.

Adenocarcinoma endocervical del tipo habitual. El adenocarcinoma surge de la mucosa cilíndrica del endocérvix o de las glándulas endocervicales secretoras de moco. Es el más frecuente y corresponde al 90% de todos los adenocarcinomas de cuello uterino. Macroscópicamente, la mayoría tienen un aspecto exofítico. Histológicamente presentan un patrón arquitectónico complejo constituido por glándulas dispuestas en estructuras cribiformes o papilares con la presencia de muco producción. Las células neoplásicas muestran estratificación, actividad mitótica, agrandamiento nuclear e hiperchromatismo, así como núcleos prominentes. Los citoplasmas pueden ser eosinofílico o claros.

Adenocarcinoma mucinoso Se clasifica en cuatro variantes: tipo habitual, tipo gástrico (adenocarcinoma de desviación mínima), tipo intestinal y células en anillo de sello. El adenocarcinoma mucinoso de tipo habitual corresponde a un adenocarcinoma muco productor que no puede clasificarse en ninguna otra variante específica.

El adenocarcinoma de tipo gástrico (adenocarcinoma de desviación mínima) corresponde a 1% de los adenocarcinomas de cuello uterino y, en la mayoría de los casos, no están relacionados con infección de VPH. Se ha informado una asociación con el síndrome de Peutz-Jeghers. Histológicamente corresponde a un adenocarcinoma muy bien diferenciado rodeado de estroma que muestra escasa o nula reacción

desmoplásica en algunas zonas. Casos con diferenciación gástrica Presentan células de citoplasma claro y contornos bien definidos, con un gran núcleo de tejido hiper cromático. En el análisis inmunohistoquímico, las células son positivas para MUC6 y HIK1083. Su comportamiento es más agresivo que los adenocarcinomas convencionales.

El adenocarcinoma mucinoso de tipo intestinal es similar al originado en la mucosa intestinal, con presencia de células calciformes, argentafines y de Paneth. Es asociado con VPH.

El adenocarcinoma mucinoso de células de sello se caracteriza por la presencia de células focales o difusas, presencia de células de citoplasma ancho, ocupadas por vacuolas mucosas que empujan el núcleo hacia la periferia. Puede o no estar asociado con VPH.

Adenocarcinoma velloglandular Se presenta en mujeres jóvenes (edad media de 35 años), y se asocia con infección de VPH de alto riesgo. Clínicamente, estos son tumores exofíticos. Histológicamente muestran un patrón exofítico constituido por vellosidades o estructuras papilares cubiertas por un epitelio cilíndrico de tipo endocervical, con atipia leve o moderada y disminución de la producción de moco. Cuando es superficial, su pronóstico es excelente. No obstante, el pronóstico cambia si el componente invasivo está mal diferenciado o si presenta permeación linfovascular.

Adenocarcinoma endometriode es el tipo de célula más común del adenocarcinoma endocervical; las células se parecen a las del endometrio, y la presencia de mucina intra citoplasmática en algunas células puede verse en una proporción sustancial de tumores. La Organización Mundial de la Salud recomienda que el endometriode o los tipos endocervicales de adenocarcinoma se clasifican de acuerdo con su arquitectura, basado en el grado de formación de glándulas.

El adenoma maligno es una forma rara de cáncer de cuello uterino que es difícil de diagnosticar y, a menudo, altamente maligno y resistente al tratamiento. El adenoma malignum está asociado con el síndrome de Peutz-Jeghers y tiene una ominosa historia natural, con pocas curaciones reportadas. El carcinoma adenoescamoso también es relativamente raro (2% a 5%) y consiste en núcleos de células epiteliales entremezclados con rasgos escamosos y estructuras glandulares. El

componente escamoso es frecuentemente no queratinizante. Si el componente escamoso es una metaplasia benigna, el tumor se llama adenoacantoma (11).

El carcinoma de células vítreas (Glassy) (1% a 2%) se considera un tumor mal diferenciado adenoescamoso; es poco común y muy maligno. La supervivencia es pobre después cirugía o irradiación. En un meta-análisis se recopiló un total de 292 casos a través de nuestra literatura y revisión de gráficos. La mediana de edad al diagnóstico fue de 45 años (rango 12-87 años). La incidencia de GCCC varía del 0,2 al 9,3% de todos los cánceres de cuello uterino y del 2 al 30,2% de los adenocarcinomas de cuello uterino. La distribución por etapas es similar a la del carcinoma de células escamosas, con un 79 % de los pacientes diagnosticados con enfermedad en etapa I o II. Los sitios más comunes de recurrencia para pacientes en Etapa I son la vagina y la pelvis. En los pacientes en estadio II, las metástasis locorregionales ya distancia son igualmente frecuentes. La tasa de recurrencia fue mayor entre los pacientes tratados solo con cirugía (32,7 %), en comparación con los pacientes tratados con cirugía seguida de radiación (11 %) o los pacientes tratados solo con radiación (10 %). La mediana de supervivencia general (SG) fue de 25 meses (IC del 95 %: 8,4 a 41,6). La supervivencia general a 5 años para todos los estadios es menor en comparación con todos los cánceres de cuello uterino (54,8 % frente a 75 %) (12).

El carcinoma adenoide quístico es una variante rara de adenocarcinoma de cuello uterino (<1%), con una apariencia similar a sus contrapartes en la glándula salival o al árbol bronquial. El tumor está compuesto por nidos y nódulos de pequeñas células de carcinoma con algunos patrones cribiformes característicos. Los hallazgos inmunohistoquímicos para colágeno tipo IV y laminina revelan cilindros intercelulares compuestos de material de membrana basal. Son localmente agresivos y propensos a metastatizar.

El carcinoma de células claras (mesonéfrico), no relacionado con la exposición al DES, comprende aproximadamente el 2% de adenocarcinomas cervicales primarios y se cree que surgen en remanentes mesonéfricos. Estos tumores son submucosos, compuestos

de células claras y células en forma de "clavo" y pueden crecer en un patrón tubular, glandular, papilar o sólido. Aparecen a cualquier edad, y un tercio ocurre en mujeres menores de 30 años de edad. La célula clara se caracteriza por un citoplasma voluminoso lleno con glucógeno y la célula de la uña por proyecciones apicales unicelulares. Estos tumores tienden a estar profundamente posicionados, con la mayor parte de la lesión en el estroma forma estructuras tubulares, infiltrando difusamente el estromacervical.

Tumores cervicales malignos mixtos de Müller, en comparación con sus contrapartes en el corpus, se limitan más comúnmente en la presentación y tienen un mejor pronóstico. Clement et al (13). Describieron la clínica y características patológicas con tumores müllerianos mixtos del cuello uterino en nueve pacientes. El examen reveló masas polipoides o pediculadas que invadían el cuello pared en el 50% de las muestras de histerectomía. En el examen microscópico, cinco tumores contenían carcinoma basaloide o carcinoma de células escamosas y cuatro contenía adenocarcinoma. En siete tumores, el componente sarcomatoso fue homólogo, generalmente parecido a fibrosarcoma o sarcoma del estroma endometrial, y dos tumores contenían elementos sarcomatosos heterólogos.

El carcinoma de células pequeñas del cuello uterino, según algunos autores, surge de células argirofílicas endocervicales o sus precursores células neuroendocrinas multipotenciales; sin embargo, algunos tumores de células pequeñas no contienen evidencia morfológica de origen neuroendocrino. Moldeo nuclear, ausencia de nucléolos, necrosis celular y son comunes la alta actividad mitótica. De un tercio a la mitad se tiñe positivamente para marcadores neuroendocrinos como cromogranina, serotonina, sinaptofisina o somatostatina. En la mayoría de los pacientes, el estroma cervical es ampliamente infiltrado por células redondas, pequeñas y únicas. La invasión linfática y vascular son significativamente más común en los carcinomas de células pequeñas (observado en el 58% de los pacientes con enfermedad en estadio IB; 40% de estos pacientes tenían metástasis en los ganglios linfáticos en el momento de la cirugía radical). El VPH-18 se ha detectado en la mayoría de estos tumores.

El carcinoma basaloide o carcinoma adenoide basal, es un tumor extremadamente infrecuente, se caracteriza por nidos o cordones de pequeñas células basaloide prominentes empalizada periférica de células en los nidos tumorales, sin reacción estromal significativa o invasión del espacio capilar y patrón de crecimiento infiltrante. Algunos autores han sugerido un patrón de crecimiento lento con invasividad local limitada y baja probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos. El pronóstico es excelente.

En ocasiones se han descrito sarcomas primarios del cuello uterino (p. Ej., leiomioma, rhabdomioma, sarcoma estromal, carcinosarcoma).

El melanoma del cuello uterino es igualmente extremadamente raro y difícil de curar a pesar de intentos de cirugía radical. La metástasis de tumores distantes al cuello uterino es poco común (alrededor del 4% de todos los tumores) y debe considerarse en el diagnóstico diferencial. Se han detectado metástasis de cuello uterino en la mama, el ovario y el riñón.

i. Métodos de imagen.

En países donde, por razones de falta de tecnología, las imágenes en tres dimensiones (3D) no se encuentran disponibles, la evaluación recomendada por la FIGO en el caso de pacientes con cáncer de cuello uterino incluye radiografía torácica, para evaluar metástasis pulmonares y un pielograma intravenoso (PIV) para determinar si hay hidronefrosis. El PVI en muchos países ha sido reemplazado por una tomografía computarizada (TC) de la pelvis y abdomen con material de contraste intravenoso (IV) o mediante PET-CT. En lugares donde la TC no se encuentra disponible, pacientes con enfermedades en estadios IIB, III y IVA que tienen sintomatología que haga pensar compromiso del colon o recto, se podrían beneficiarse de un enema de bario. Se puede realizar un Scan esquelético para determinar si hay metástasis óseas. Históricamente, la linfangiografía se utilizó para evaluar la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos o para aórticos con resultados mixtos, el número de médicos capacitados para realizar linfangiografía ha disminuido en los Estados Unidos y, en cambio, se prefiere la

exploración por Tomografía de emisión de positrones (PET).

Desde la década de 1990, el uso de la tomografía computarizada ha aumentado rápidamente en todo el mundo. La TC proporciona información de diagnóstico sobre la presencia de metástasis, ganglios linfáticos y el tumor primario. En una tomografía computarizada, el tumor cervical puede ser visto como un cuello uterino con dimensiones más amplias, irregular, hipodenso, o como una masa con márgenes mal definidos. Las regiones parametriales parecen densas cuando están afectadas, y el ligamento útero-sacro puede verse implicado. Los ganglios linfáticos parecen agrandados, la mayoría > 1 cm en dimensión axial se considerada patológica además de un centro hipodenso con borde irregular. La precisión general de la tomografía computarizada en la estadificación del cáncer de cuello uterino varía del 63% al 88% (14), En la detección de anomalías en los ganglios, la precisión general de la exploración por TC convencional es del 77% a 85%, con sensibilidad del 44% y especificidad del 93% (15).

a) Resonancia Magnética.

La resonancia magnética (RM) se utiliza con frecuencia para la evaluación inicial del tumor cervical y la extensión del tumor extra cervical (16). La resonancia magnética está contraindicada en pacientes con marcapasos / DAI, implantes cocleares, prótesis metálicas, fragmentos metálicos de accidentes anteriores o grandes clips vasculares. Las imágenes en T2 ponderado, un cáncer de cuello uterino puede verse como una masa de señal intermedia a alta intensidad, generalmente de mayor intensidad que el estroma fibrocervical. Imágenes en T1 ponderadas, los tumores suelen ser isointensos con el cuello uterino normal y pueden no ser visto, pero puede aumentar de intensidad con la administración de contraste intravenoso (17).

Márgenes cervicales anormales, irregulares, hebras parametriales prominentes, agrandamiento exocéntrico parametrial y pérdida de los planos grasos parametriales en imágenes T1 ponderado o señal alta

en los parametrios o ligamentos cardinales / uterosacros en imágenes T2 ponderadas son indicativas de tumores más extensos. El tumor parametrial puede identificarse como regiones más brillantes en las imágenes ponderadas en T2 cuando en comparación con la baja intensidad de señal del cuello uterino y los ligamentos uterinos (18).

La resonancia magnética proporciona una mejor definición de la extensión de la enfermedad dentro el cuello uterino que la TC, y puede ser útil para detectar la extensión a través la periferia del cuello uterino; por lo tanto, puede ser particularmente útil en evaluar pacientes con enfermedad confinada al cuello uterino para quienes la cirugía se está considerando como tratamiento primario (19).

Un estudio prospectivo realizado por el American College of Radiology Imaging Network comparó el examen clínico, la TC y la RM (20). La RM fue significativamente mejor que el examen clínico o la TC para detectar afectación del cuerpo uterino o medir el tamaño del tumor, pero ningún método fue preciso para evaluar el estroma del cuello uterino. La resonancia magnética fue significativamente mejor en la detección del tumor y la infiltración del parametrio. La resonancia magnética también aumentó algo la detección de los linfonodos afectados.

Es menos probable que el tumor sea tan visible en la resonancia magnética para los casos de adenocarcinoma, en comparación con el cáncer de células escamosas. Haider et al (21). evaluaron 56 pacientes con adenocarcinoma que afecta el cuello uterino mediante resonancia magnética y señaló que 42 (75%) tenían una masa visible. Kodaira et al (22). revisaron los registros de 84 pacientes con cáncer en estadio II evaluado por resonancia magnética. La tasa de SSE a 5 años de pacientes con tamaño máximo del tumor (Dmax) de ≥ 50 mm fue significativamente menor que la de los pacientes con Dmax < 50 mm (46% frente a 88%; $p < 0,0001$).

Los cambios inducidos por la radiación detectados durante el curso de la radioterapia pueden predecir recurrencia local y supervivencia.

Mayr et al (23). estudiaron 34 pacientes con cáncer cervical de varios estadios FIGO que se sometieron a una resonancia magnética de 1.5 Teslas antes y después de la radioterapia. Mediante volumetría tumoral (mediciones 3D) basada en T2 ponderada las imágenes cuantificaron la tasa de regresión del tumor. La volumetría secuencial tumoral usando La resonancia magnética puede ser una medida muy eficaz de la capacidad de respuesta de cáncer a la irradiación. Mejora de contraste dinámico de resonancia magnética (DCE) durante la primera dos semanas de radioterapia pueden proporcionar una predicción temprana de la velocidad de regresión del tumor. En siete pacientes, las tasas de regresión tumoral variaron del 2% al 15,2% por día y se correlacionó positivamente con cambios tanto en el pico de realce como en la media del tumor ($p < 0,01$). Hatano et al (24). evaluaron la resonancia magnética en 42 pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado tratado con irradiación de haz externo y braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR). En biopsias realizadas inmediatamente después de la terapia de radiación (RT), no se encontró cáncer residual en 36 pacientes (86%). Los estudios de resonancia magnética simultánea no demostraron una alta intensidad deseñal en T2 en 28 pacientes (75%). Se observó un área de alta intensidad de señal en 14 pacientes, y esta desapareció 3 meses después de la RT en 8 pacientes con un resultado de biopsia negativo. La sensibilidad, especificidad y precisión de los estudios de respuesta tumoral por resonancia magnética a los 3 meses después de la radioterapia fueron del 100%.

b) TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES PET Y PET-CT

La exploración por PET se utiliza cada vez más en la evaluación de pacientes con enfermedades malignas, incluido el cáncer de cuello uterino invasivo, con 2- [18F] -fluoro-2-desoxi-Dglucosa (FDG).

La tomografía por emisión de positrones se ha comparado con la tomografía computarizada para evaluar estado de los ganglios linfáticos antes de la RT planificada. Grigsby et al (25). compararon PET con TC en un estudio retrospectivo de 101 pacientes consecutivos con Carcinoma cervical recién diagnosticado. La TC

demonstró agrandamiento de los ganglios linfáticos pélvicos en el 20% y ganglios linfáticos aórticos en el 7% de los pacientes. La PET demostró una captación anormal en los ganglios linfáticos pélvicos en el 67 % y en los ganglios linfáticos para aórticos en el 21% de los pacientes. La estadificación quirúrgica no era rutinariamente realizado para verificar la precisión de los hallazgos de imagen. un análisis multivariante mostró que la detección de ganglios linfáticos aórticos positivos por la imagen PET fue el factor pronóstico más importante para la supervivencia libre de progresión (SLP). Yen et al (26). realizaron una evaluación prospectiva de Estadificación PET versus MRI o CT de pacientes con diagnóstico reciente (35%) o cáncer de cuello uterino recurrente (65%). Verificación de lesiones identificadas en las imágenes se obtuvieron mediante biopsia quirúrgica o seguimiento clínico. A pesar de su precisión diagnóstica fue similar para lesiones locales, la PET fue superior tanto a la resonancia magnética como a la tomografía computarizada para identificar lesiones metastáticos.

Rose et al (27). observaron captación en el 91% de los tumores primarios en 32 pacientes con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado. El carcinoma de células escamosas es más ávido de FDG que el adenocarcinoma. Comparado con estadificación quirúrgica, la exploración por PET tuvo una sensibilidad del 75% y una especificidad del 92% en la detección de metástasis para aórticas. La PET-TC proporciona una alta precisión en la localización de la captación focal del radio trazador, que mejora significativamente la precisión diagnóstica en comparación con la PET o la TC sola.

Imágenes de PET de diagnóstico puede fusionarse con imágenes de TC de simulación para garantizar una cobertura de dosis de radiación precisa del objetivo y de cualquier ganglio linfático ávido de PET. Se debe tener cuidado en la interpretación porque la excreción fisiológica de FDG en la vejiga urinaria puede resultar en una evaluación falsa positiva del tumor primario y los uréteres puede confundirse con ganglios linfáticos positivos; por lo tanto, se recomienda vaciar la vejiga antes de la obtención de imágenes.

El uso de imágenes FDG-PET a los 3 meses después de completar la RT para la evaluación temprana de la eficacia del tratamiento se ha correlacionado con supervivencia, y también ayuda con la identificación de recaídas aisladas susceptibles a la terapia de rescate agresiva.

La detección de metástasis supraclaviculares sobre FDG-PET en el momento del diagnóstico y su relación con el resultado clínico durante 186 pacientes con cáncer de cuello uterino fue informado por Tran et al (28). Catorce pacientes (8%) tenía una captación anormal de FDG en los ganglios linfáticos supraclaviculares izquierdos sin enfermedad palpable, confirmada por biopsia; seis fueron tratados con intención paliativa y siete recibió irradiación definitiva y quimioterapia simultánea. La mediana en general la supervivencia fue de 7,5 meses; todos los pacientes desarrollaron metástasis a distancia. Después de la radiación del haz externo, una exploración FDG-PET proporciona información importante sobre la captación posterior al tratamiento y es un factor pronóstico con respecto al resultado.

j. Estadificación

El sistema de estadificación clínica actual para el cáncer de cuello uterino de la FIGO fue actualizado en 2009 y nuevamente en 2018. Los únicos cambios realizados con respecto a la clasificación anterior de 1994 fueron la eliminación del estadio 0 (enfermedad pre invasiva) y la subdivisión del estadio IIA en IIA1 (tumor < 4 cm de tamaño) y IIA2 (tumor > 4 cm en tamaño). La subdivisión del estadio IIA es análoga a la de la enfermedad en estadio IB y refleja una apreciación parcial del impacto pronóstico del tamaño del tumor. La versión 2018 estratifica el estadio IB1 (<2 cm), IB2 (2-4 cm), IB3 (> 4 cm), y crea una nueva etapa para la afectación ganglionar IIIC1 (pélvica) y IIIC2 (para aórtico). En la siguiente tabla se aprecia la estadificación actual según FIGO.

**TABLA 2: FEDERACION INTERNACIONAL GINECO OBSTETRICA:
ESTADIAJE DE CANCER DE CERVIX 2009 Y 2018.**

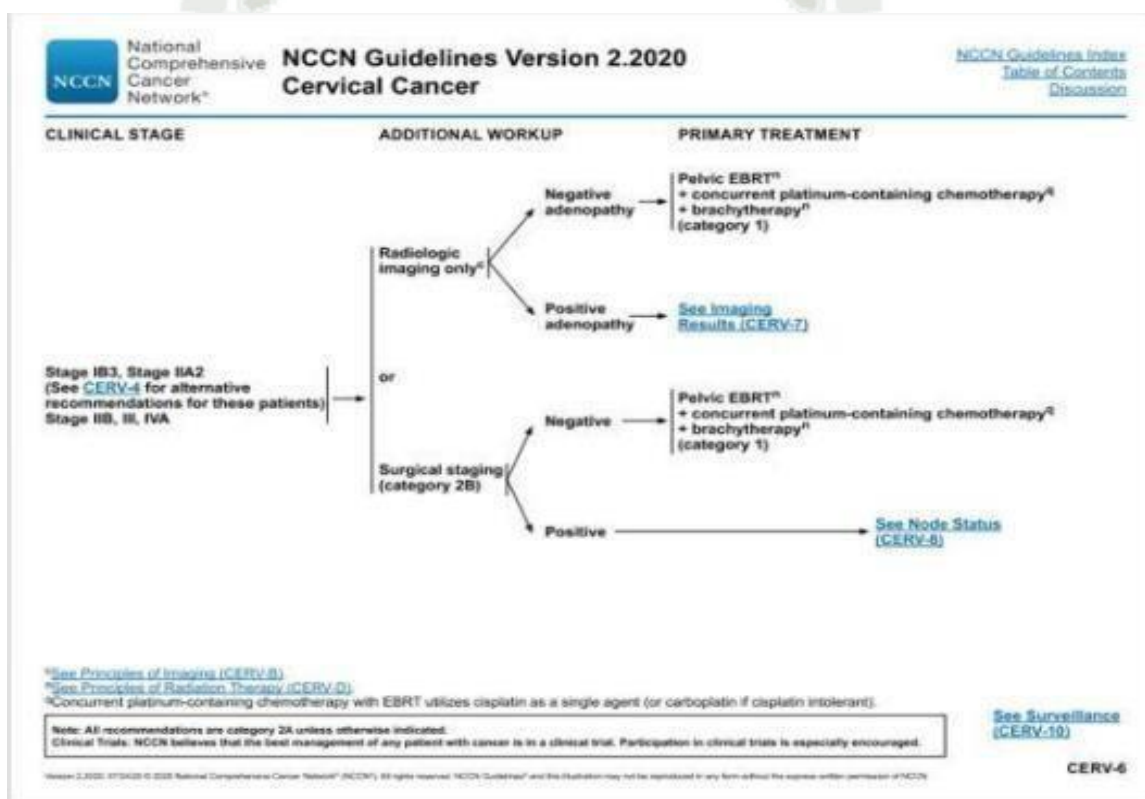
Stage I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (<i>extension to the corpus should be disregarded</i>).
Stage IA	Invasive cancer identified only microscopically. All gross lesions, even with superficial invasion, are stage IB cancers. Invasion is limited to measured stromal invasion with a maximum depth of 5 mm and no wider than 7 mm. (<i>The depth of invasion should not be more than 5 mm taken from the base of the epithelium, either surface or glandular, from which it originates. Vascular space involvement, either venous or lymphatic, should not alter the staging.</i>)
Stage IA1	Measured invasion of stroma no greater than 3 mm in depth (and no wider than 7 mm; deleted in 2018 system).
Stage IA2	Measured invasion of stroma greater than 3 mm and no greater than 5 mm in depth (and no wider than 7 mm; deleted in 2018 system).
Stage IB	Clinical lesions confined to the cervix or preclinical lesions greater than 1A.
Stage IB1	Clinical lesions no greater than 4 cm in size (2018: ≥ 5 mm depth of stromal invasion and < 2 cm in greatest dimension).
Stage IB2	Clinical lesions greater than (2018 system: or equal to 2 cm and less than) 4 cm in size.
Stage IB3 (2018)	Clinical lesion ≥ 4 cm in greatest dimension.
Stage II	The carcinoma extends beyond the cervix but has not extended onto the pelvic wall; the carcinoma involves the vagina but not as far as the lower third.
Stage IIA	No obvious parametrial involvement.
Stage IIA1	Clinical lesions no greater than 4 cm in size.
Stage IIA2	Clinical lesions greater than 4 cm in size.
Stage IIB	Obvious parametrial involvement.
Stage III	The carcinoma has extended onto the pelvic wall; on rectal examination there is no cancer-free space between the tumor and the pelvic wall; the tumor involves the lower third of the vagina; all cases with a hydronephrosis or nonfunctioning kidney should be included, unless they are known to be due to another cause. No extension onto the pelvic wall but involvement of the lower third of the vagina.
Stage IIIA	Extension onto the lower third of the vagina.
Stage IIIB	Extension onto the pelvic wall or hydronephrosis or nonfunctioning kidney.
Stage IIIC1 (2018)	Pelvic lymph node metastasis only
Stage IIIC2 (2018)	Para-aortic lymph node metastasis
Stage IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has clinically involved the mucosa of the bladder or rectum.
Stage IVA	Spread of the growth to adjacent organs.
Stage IVB	Spread to distant organs.

Tomado de: Bhatla N, Berek J (29).

2.2.2. Tratamiento

En el cuadro que sigue se esquematiza los pasos a seguir para la realización de tratamiento radioterápico con haz externo más consolidación con braquiterapia, en el caso de pacientes con tumores mayores de 4 cm sin metástasis a distancia.

FIGURA 2: TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CERVIX PARA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA



tomado de: Guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (30).

Teniendo en cuenta que las pacientes con cáncer cérvico uterino suelen presentar enfermedad que se limita clínicamente a la pelvis, el control locorregional es el principal desafío. Tratamiento individualizado basado en las características del tumor ha producido impresionantes tasas de curación en pacientes con enfermedad confinada localmente. A continuación, se presenta la tabla donde se resumen las opciones de tratamiento para cada estadio clínico de cáncer de cuello uterino, además de porcentaje de supervivencia a 5 años (31).

TABLA 3: TRATAMIENTO PRIMARIO Y SOBREVIDA SEGÚN EXTENSION DE ENFERMEDAD.

Stage (2009 system)	Primary Therapy	5-year Overall Survival
IA1	Cone biopsy; simple hysterectomy; brachytherapy	>98%
IA2	Radical hysterectomy plus pelvic node dissection; radiotherapy	≥95%
IB1/limited IIA1	Radical hysterectomy plus pelvic node dissection; radiotherapy	~90%
IB2/larger IIA1/IIA2	Chemoradiation	80% to 85%
IIB	Chemoradiation	70% to 75%
III	Chemoradiation	~50%
IVA	Chemoradiation; selective exenteration	15% to 25%
IVB, limited ^b	Chemoradiation with dose escalation	5% to 15%
IVB	Chemotherapy; palliative radiotherapy	~0%

Tomado de: Viswanathan A, et al (32).

QUIMIO-RADIACION

Para los pacientes con enfermedad localmente avanzada, la quimio radiación se ha convertido en el estándar de atención desde la publicación de 1999 del National Cancer Institute (NCI) basada en los resultados de cinco estudios aleatorizados de Fase III ensayos clínicos (GOG 85, GOG 120, GOG 123, Southwest Oncology Group/ protocolo intergrupala 0107 (SWOG 8797/Intergrupo 0107) y el ensayo 90-01 del

Grupo de Oncología de Radioterapia [RTOG]. Los cinco estudios tenían diferentes criterios de elegibilidad, pero en total incluyó un amplio espectro de presentaciones clínicas: **1.** Tumores localmente avanzados para los que la quimio radiación representó terapia primaria. **2.** Cánceres voluminosos en etapa temprana (tamaño del tumor ≥ 4 cm) en los que se administró quimio radiación antes de la histerectomía adyuvante. **3.** Terapia adyuvante después de histerectomía radical en casos con factores patológicos de alto riesgo (ganglios linfáticos positivos, parametrios, márgenes positivos).

El beneficio de la quimio radiación para el cáncer de cuello uterino es uno de los únicos mayores logros terapéuticos contemporáneos en el manejo de pacientes con cáncer. Continúan las actualizaciones con períodos de seguimiento significativamente más largos para confirmar la ventaja de supervivencia con la administración de quimio radioterapia basada en cisplatino.

Indicaciones de tratamiento adyuvante postoperatorio

Una conferencia de consenso del NCI concluyó que “la terapia primaria debe evitar el uso rutinario tanto de la cirugía radical como de la RT.” Si la evaluación revela factores de riesgo que requerirían RT pélvica después de histerectomía radical, la RT debe considerarse el tratamiento primario de elección. Aunque las mejoras en la tecnología de imágenes permiten una mejor determinación de la enfermedad ganglionar y eventualmente pueden permitir la evaluación de más sutiles características intratumorales de riesgo, como la profundidad de la invasión del estroma y compromiso del espacio linfovascular, el único parámetro tumoral que puede evaluarse de forma rutinaria antes de la histerectomía es el tamaño del tumor. Está claro que cuanto mayor sea la lesión cervical, más probable será la indicación de RT posoperatoria después de una histerectomía radical. Por esta razón, muchos médicos evitan la cirugía primaria en pacientes con diámetros tumorales mayores de 4 cm (estadio IB2) porque del 50% al 80% de estos casos se someten a RT postoperatoria recomendada (33).

Se ha estipulado factores de riesgo para tratamiento adyuvante con RT en las pacientes operadas.

Estos se clasifican en riesgo alto y riesgo intermedio.

Alto riesgo

- Ganglios positivos
- Borde de resección comprometido
- Parametrio comprometido

En estas pacientes se recomienda iniciar terapia combinada de RT mas Quimioterapia (QT).

Riesgo intermedio

- Tamaño tumoral mayor de 4 cm.
- Invasión estromal mayor a 2/3.
- Invasión linfovascular

En pacientes con estas características solo se recomienda tratamiento de RT sola.

TRATAMIENTO DE RECURRENCIA O ENFERMEDAD METASTÁSICA

Pacientes que experimentan recurrencia local solo después de la cirugía inicial pueden ser candidatos para RT radical más quimioterapia concurrente (como extrapolado del tratamiento primario de la enfermedad localmente avanzada). Combinaciones personalizadas de EBRT, a menudo utilizando técnicas altamente conformadas que incluyen IMRT y braquiterapia intracavitaria o intersticial, idealmente con imágenes para ayudar a guiar la inserción y la planificación del tratamiento, son usados. La RT de rescate es particularmente efectiva para pequeñas recaídas centrales limitado a la vagina o los tejidos para vaginales, con una SG a

5 años del 69 % reportado en una serie (34).

Si no ha recibido radioterapia previa, puede aplicarse RT pélvica definitiva, más quimioterapia basada en sales de platino con o sin braquiterapia.

Hay informes limitados de re irradiación radical para pacientes de recaída después de una RT pélvica previa. Sin embargo, la cirugía radical es la piedra angular principal del tratamiento de rescate para recurrencias pélvicas aisladas sin enfermedad de la pared pélvica lateral en pacientes previamente irradiados. En la mayoría de los casos, la única opción potencialmente curativa es la exenteración pélvica. Para pacientes muy seleccionados con recurrencia central, en quienes la exenteración pélvica se completa con éxito, la SG a los 5 años de aproximadamente el 50 % se puede lograr (35).

El pronóstico es extremadamente pobre y los tiempos de supervivencia son cortos para los pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente que no es susceptible de cirugía o irradiación con intención curativa. La quimioterapia sistémica es una opción terapéutica de uso frecuente, aunque ningún ensayo hasta la fecha ha comparado quimioterapia con la mejor atención de apoyo para la paliación.

RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

Históricamente, una dosis acumulada (dosis equivalente lineal cuadrática 2 Gy por fracción o tasa de dosis baja [LDR] equivalente) de 80 a 85 Gy o superior hasta el punto A se consideró deseable para los pacientes que reciben RT primaria para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estadios IB2 a IVA), con una dosis de al menos 45 Gy vía EBRT a todos los volúmenes en riesgo de tumor microscópico. En la última década, un número cada vez mayor de instituciones han dejado de lado la dosis al punto A para en cambio contornear un volumen tumoral en TC o RM.

El impacto adverso de la prolongación de la duración del tratamiento en el cáncer de cuello uterino ha sido evaluado por varios investigadores. hay general consenso de que prolongar un curso de RT radical más allá

de aproximadamente 7 a 8 semanas se asocia con una disminución del 0,5% al 1% en el control pélvico por día extra.

La asociación adversa de la anemia en el resultado después de la RT primaria para el cáncer de cuello uterino ha sido bien documentado en muchos estudios clínicos previos y revisiones. Si esta asociación refleja causa y efecto o si la anemia es simplemente un sustituto de un peor pronóstico y variables predictivas, como tumores más grandes y refractarios a la radiación, sigue siendo debatido. Como norma de práctica, los oncólogos radioterápicos intentan mantener niveles de hemoglobina del paciente en general 10 g/dL durante el tratamiento para cáncer de cuello uterino. Aunque el impacto de mantener este nivel de hemoglobina sobre el control del tumor no está claro, se reconoce que los niveles de hemoglobina más baja afectan negativamente la calidad de vida del paciente y pueden afectar la capacidad de tolerar la quimio radiación agresiva.

SOBREVIDA:

- Etapa 0	95 - 100 %
- Etapa I	80 %
- Etapa II	60 %
- Etapa III	30 % - 40 %
- Etapa IV	5 %

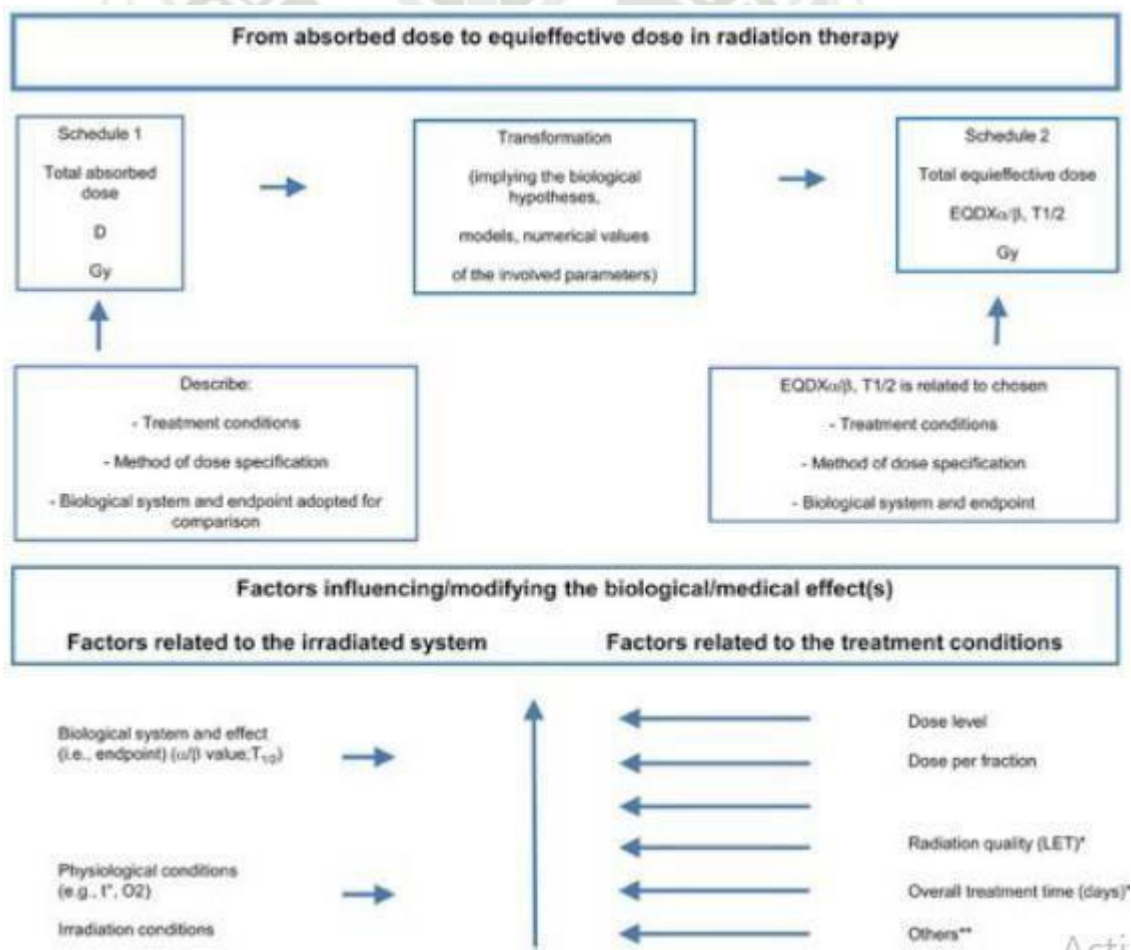
2.2.3. CONCEPTO DE DOSIS ABSORBIDA EQUI EFECTIVA, EQDX.

El concepto de dosis absorbida "equiefectiva" ha sido desarrollado exclusivamente para radioterapia para comparar los efectos clínicos de dosis físicas entregadas al PTV y órganos en riesgo al utilizar dos o más programas de fraccionamiento diferentes (Bentzen et al., 2012). Las dosis equivalentes están definidas como dosis absorbidas que, cuando se administran bajo condiciones especificadas pero diferentes producen la misma probabilidad de un efecto de radiación específico.

En braquiterapia, dosis total, tasa de dosis, fraccionamiento, tiempo total y distribución temporal de la dosis, tal como se utilizan actualmente, son los principales factores que deben ser tenidos en cuenta (Figura). Por separado, La distribución espacial de la dosis absorbida deben considerarse en forma de relación dosis-volumen. Debido a la gran cantidad de experiencia clínica acumulada con fracciones de 2 Gy, es común suponer un protocolo de referencia utilizando fotones en fracciones de 2 Gy en la fórmula EQDX y defina EQD2 como:

$$EQD2 = D_1 \left[\frac{\beta_1(\alpha_1/\beta_1 + d_1)}{\beta_2(\alpha_2/\beta_2 + d_2)} \right]$$

FIGURA 3: TRANSFORMACION DE DOSIS ABSORVIDA “D” A DOSIS EQUIEFECTIVA “EQDX”.



Tomado de: Pötter R, et al (36).

2.2.4. DOSIS EQUI EFECTIVA Y EQD2

Históricamente, la mayoría de los pacientes tratados curativamente con

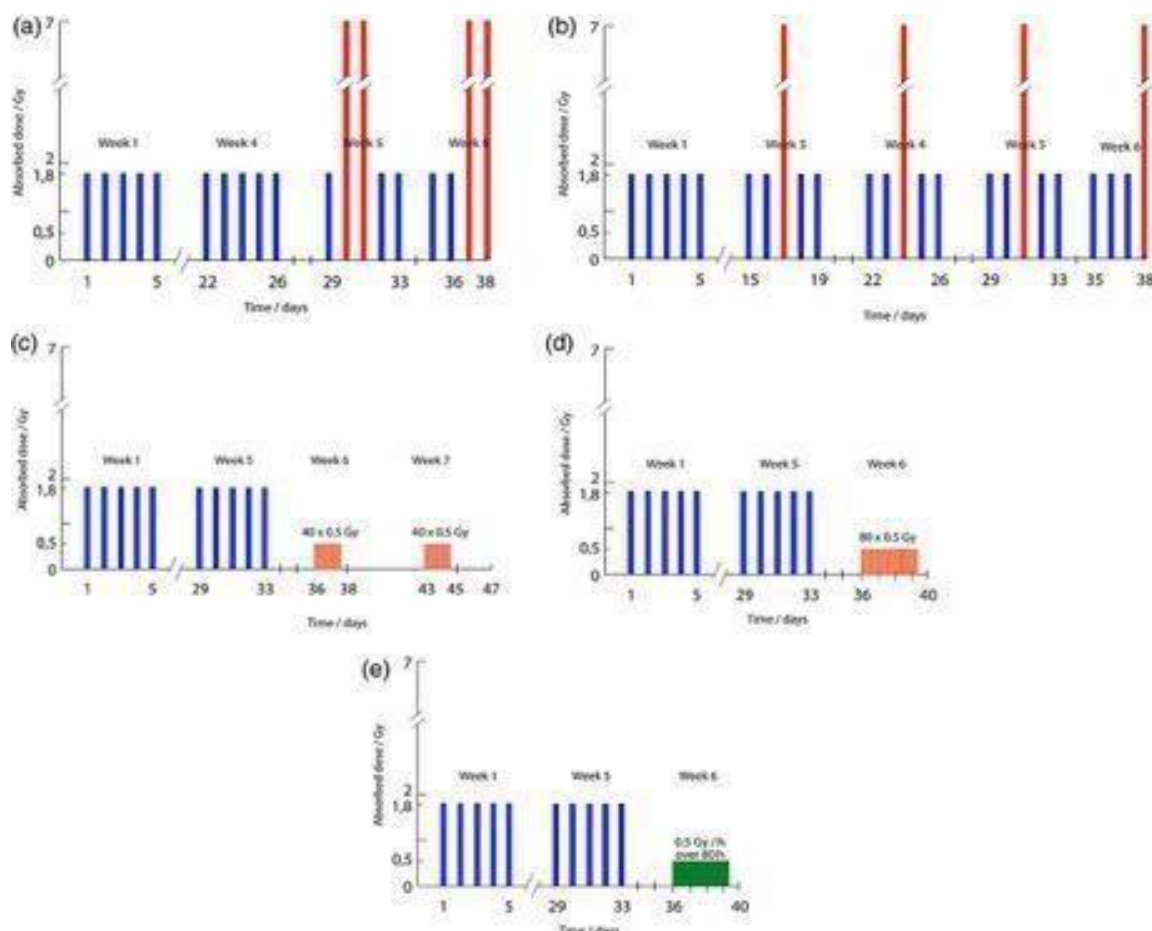
haces de fotones externos reciben fracciones de 2 Gy, 5 veces por semana. Existe experiencia clínica considerable que se ha acumulado con este fraccionamiento además es ampliamente aceptado como referencia por la comunidad de radio oncología, estableciéndose muchas relaciones entre dosis y probabilidad de un resultado clínico específico. Por tanto, en teleterapia con haz de fotones para la mayoría de los pacientes, fracciones de 2 Gy, 5 fracciones por semana es recomendado como un programa de tratamiento de referencia universal (OIEA e ICRU, 2008). Sin embargo, el uso del término histórico dosis isoeficaz no debe ser usado y reemplazado por “Equieffective Dose” en 2 Gy por fracción o EQD2 (Bentzen et al., 2012) (37). EQD2 implica que, al comparar dos o más fraccionamientos de radiación, el tratamiento de referencia es entregado usando 2 Gy por fracción. También presume que el modelo Lineal Cuadrático (LQ) se puede utilizar con seguridad para calcular EQD2. Por ejemplo, para dosis superiores de 6Gy a 10 Gy por fracción, el modelo LQ podría no ser aplicable.

2.2.5. COMBINACIÓN DE RADIOTERAPIA EXTERNA EBRT Y BRAQUITERAPIA.

Excepto de la braquiterapia intracavitaria (BTIC) preoperatoria con intención radical en el cáncer de cuello uterino para los Estadio Ib-IIb y BTIC radical en estadio inoperable, la BTIC siempre se utiliza como tratamiento de refuerzo combinado con EBRT en la pelvis. Los patrones de tiempo-dosis de ambos tratamientos deben tenerse en cuenta para calcular los efectos combinados sobre el tumor y órganos en riesgo. El formalismo EQD2 o EQDX permite la adición de los efectos de ambas técnicas.

La siguiente figura muestra ejemplos de la integración de varios esquemas de braquiterapia HDR, LDR y PDR con EBRT a la pelvis. Los cinco ejemplos que se presentan son patrones típicos de tiempo-dosis utilizados para tratamiento del carcinoma de cuello uterino localmente avanzado. En todos los casos, el tratamiento incluye 25 fracciones de 1.8 Gy entregados en 5 fracciones por semana. La dosis total absorbida de 45 Gy administrada utilizando fracciones de 1,8 Gy corresponde

FIGURA 4: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO COMBINANDO TELETERAPIA Y BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA, TASA PULSATIL Y BAJA TASA DE DOSIS.



Tomado de: Pötter R, et al (36).

a una EQD2 de 43,2 Gy asumiendo $a / b = 3$ Gy y 44,3 Gy asumiendo $a / b = 10$ Gy.

En los ejemplos [Figura 4: a y b], cuatro fracciones de 7 Gy de BTIC; corresponden a un EQD2 de 56 Gy asumiendo $a / b : 3$ Gy y 39,7 Gy suponiendo $a / b : 10$ Gy, respectivamente.

En los ejemplos [Figura 4: c y d], la braquiterapia PDR entrega 40 Gy en 80 pulsos de 0,5 Gy en una o dos fracciones. Cuando dos cursos PDR de 40 pulsos se dan (Figura c), los valores de EQD2 son 40,6 Gy para $a / b : 3$ Gy y 40,2 Gy para $a / b : 10$ Gy y $T1/2 : 1,5$ h. Cuando solo un curso de 80 pulsos es dado (Figura 4: d), el EQD2 del único PDR es 41 Gy asumiendo $a / b : 3$

Gy 40,4 Gy asumiendo $a / b: 10$ Gy. Este pequeño aumento en EQD2 en comparación con el programa de 2 cursos PDR se debe al hecho de que no hay una reparación completa después del pulso 40, mientras que este es el caso después del primer curso de PDR cuando se dan dos cursos.

En el quinto ejemplo (Figura 4: e), La braquiterapia continua LDR administra 40 Gy a $0,5 \text{ Gy h}^{-1}$. Esto corresponde a una EQD2 de 40,8 Gy para $a / b: 3$ Gy y 40,4 Gy para $a / b: 10$ Gy, el mismo valor $T_{1/2}$ de: 1,5 h se asume. Los valores de EQD2, Por tanto, PDR y LDR están muy cerca uno del otro si se asume el mismo $T_{1/2}$.

Como el EQD2 administrado por EBRT y braquiterapia son sumados, cuando se entregan 4 fracciones de 7 Gy, el EQD2 total es 99,2 Gy suponiendo a/b de 3 Gy y 84 Gy suponiendo a/b de 10 Gy. Para PDR, en dos ciclos, el EQD2 total es de 83,8 Gy suponiendo $a/b = 3$ Gy, 84,5 Gy suponiendo $a/b = 10$ Gy y para PDR en 1 curso, el EQD2 total es 84,2 Gy suponiendo $a/b = 3$ Gy, 84,7 Gy suponiendo $a/b = 10$ Gy con $T_{1/2}$ de 1.5. Para LDR, los EQD2 son 84 y 84,7 Gy, respectivamente.

Las dosis totales de EQD2 son por lo tanto similares para los cinco esquemas que se comparan. Los valores numéricos del EQD2 sin embargo dependen fuertemente de (1) la valores a/b asumidos y (2) del valor $T_{1/2}$ en el supuesto del PDR y LDR.

2.2.6. PRESCRIPCIÓN DE DOSIS DE BRAQUITERAPIA

2.2.6.1 DOSIS TRAK Y A PUNTO A

En el pasado, la evaluación de la dosis de braquiterapia se basó principalmente en la cantidad de radiación incidente en el paciente (TRAK) y/o la dosis absorbida en puntos específicos, como el Punto A.

Una gran experiencia clínica aún se acumula con estas métricas a nivel mundial. La continuación de su uso hace posible aprovechar la experiencia previa y facilitar la comunicación entre la corriente basada en radiografías y los enfoques de radioterapia basada en imágenes de volumen.

El TRAK es la integral de la tasa de referencia de airkerma para todas las fuentes a una distancia de 1 metro de la fuente durante la duración del tratamiento. TRAK es un parámetro puramente físico y no puede ser directamente asociado con un efecto biológico dado, porque TRAK no tiene en cuenta la dosis absorbida, la distribución, tamaño de la fracción y tasa de dosis absorbida. Por ejemplo, el TRAK requerido para un tratamiento PDR el tiempo será más alto que para un tratamiento HDR porque un tratamiento PDR por lo general produce menos efectos biológicos por unidad de TRAK que un tratamiento HDR.

El punto A es ahora definido en una relación fija con el aplicador, 2 cm craneal a la superficie superior del aplicador parte vaginal y a una distancia de 2 cm lateral izquierdo y derecho al aplicador tándem intrauterino.

La dosis al punto A es un sustituto de la dosis objetivo mínima en un cilindro simétrico con un diámetro de 4 cm y una altura menor que la particargada del tándem.

La total dosis equiefectiva en el punto A administrada a través La EBRT y la braquiterapia se pueden calcular utilizando el concepto EQDX.

CTV HR (high risk) Y CTV IR (intermediate risk).

El informe GEC ESTRO (38) recomendó la presentación de informes de D100

% y D90 %, definiendo las dosis mínimas entregadas al 100 % y al 90 % del volumen objetivo, respectivamente. Estos parámetros DVH reflejan la dosis en la región exterior del objetivo. D90 % es más estable con respecto a las incertidumbres aleatorias en comparación con una dosis diana mínima absoluta, D100 %.

Sin embargo, debido a los importantes gradientes de dosis absorbida, D90 % podría parecer favorable, aunque el 10 % del objetivo volumen recibe una dosis mucho menor. La dosis mínima absorbida objetivo depende mucho de la reconstrucción del volumen y muestreo de dosis absorbida en el sistema de planificación del tratamiento (ICRU, 2010; Kirisits et al., 2007) (39).

Una métrica más robusta es la dosis casi mínima D98 %, en el que el 2 %

del volumen objetivo recibe menos que esta dosis. D98 % también se propone para tratamientos IMRT en el informe ICRU 83 (ICRU, 2010). debido a las gradientes de dosis absorbida en braquiterapia, puede haber diferencias considerables entre D98 % y D100 % (Schmid et al., 2012) (40), por lo que se debe tener cuidado al comparar valores de D100 % previamente informados con nuevos valores D98%.

Las siguientes recomendaciones fueron propuestas con base en experiencia clínica y conceptos dosimétricos de diferentes instituciones (IGR, Lovaina, Viena) y basado en la validación metodología como se describe en detalle anteriormente. Estos objetivos las definiciones tienen en cuenta las diferencias en el objetivo de BT enfoques de definición con tradiciones clínicas basadas en valoración de la enfermedad en el momento del diagnóstico y otras más basadas en extensión de la enfermedad tal como se presenta en el momento de la BT.

-El enfoque derivado de usar el punto A como punto de referencia comienza principalmente desde la extensión del tumor (GTV) ya que presenta en el momento de BT teniendo en cuenta la extensión en diagnóstico, y define CTV para BT, en caso de mayor respuesta limitada al cuello uterino y estructuras adyacentes con presunta enfermedad residual (w30-60 cc). la intención es administrar una dosis total significativa a este CTV según corresponda con respecto a la etapa y el riesgo: p. 80–90C Gy en radioterapia definitiva en enfermedad avanzada. esta dosis es comparable con la dosis al punto A.

El Volumen bruto del tumor (diagnóstico) o Gross Tumor Volume (GTV) incluye la extensión tumoral macroscópica en el momento del diagnóstico, detectada por examen clínico (visualización y palpación) y visualizado en MRI: masa(s) de alta intensidad de señal en espín rápido eco secuencias (FSE) T2 en cervix/cuerpo, parametrio, vagina, vejiga y recto.

El CTV de alto riesgo para BT (HR CTVB1, HR CTVB2, ...) portando una alta carga tumoral, incluye GTVB1, B2 ..., siempre todo el cuello uterino y la presunta extensión del tumor extra cervical en el momento de la BT. En enfermedad limitada GTVB es idéntico a GTVD. En la enfermedad avanzada, la presunta extensión del tumor se define por medio del examen

clínico (visualización y palpación) y por hallazgos en resonancia magnética en el momento de BT (GTVB), teniendo en cuenta la propagación del tumor en el momento del diagnóstico como se indica en el examen clínico y RM inicial para estadificación (GTVD).tejido(s) patológico residual definido por induraciones palpables y/o zonas grises en parametrios, cuerpo uterino, vagina o recto y la vejiga en la RM se incluyen en HR CTVB. No se agregan márgenes de seguridad.

Se prescribe una dosis total de radiación al CTV de alto riesgo apropiada para erradicar la enfermedad macroscópica. La dosis es seleccionada de acuerdo con el volumen del tumor, el estadio de la enfermedad y estrategia de tratamiento (BT solo/tratamiento combinado).

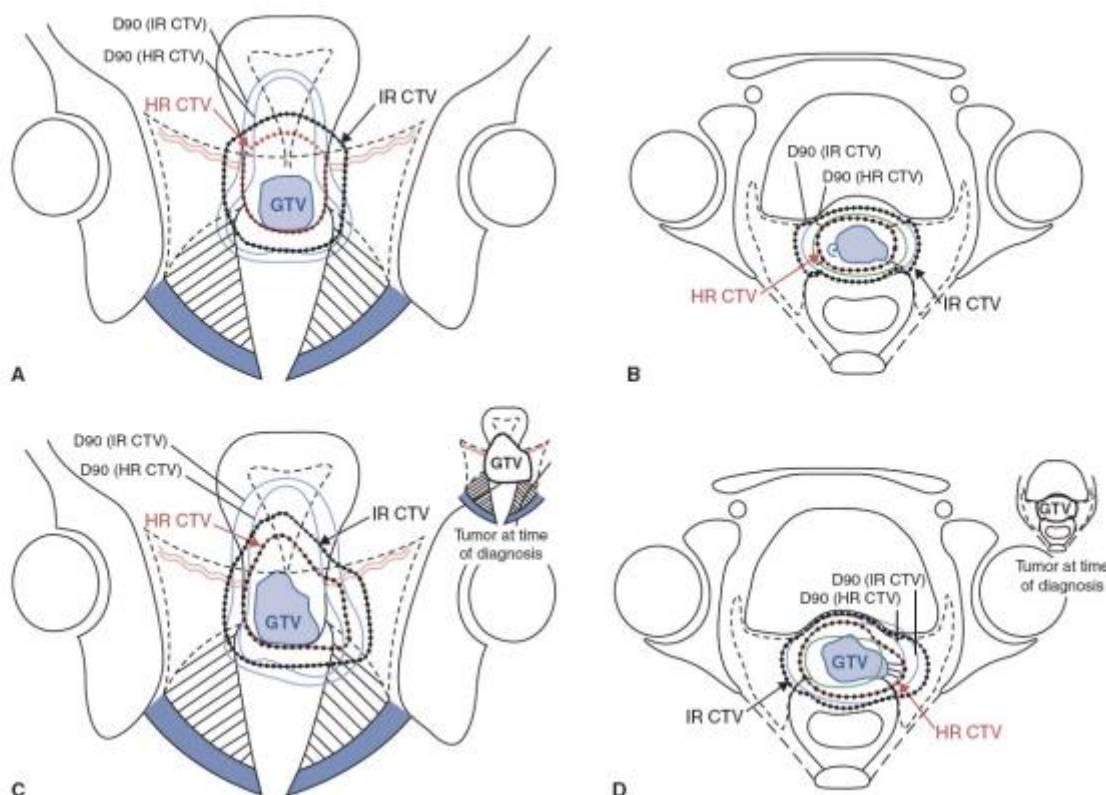
El CTV de riesgo intermedio para BT (IR CTVB1, IR CTVB2,.) que lleva una carga tumoral microscópica significativa, engloba CTV1 de alto riesgo con un margen de seguridad de 5–15 mm. La cantidad de margen de seguridad se elige de acuerdo con tamaño y ubicación del tumor, diseminación tumoral potencial, regresión y estrategia de tratamiento.

En enfermedad limitada (tamaño del tumor <4 cm), BT puede ser realizado solo o como un tratamiento combinado (por adelantado tratamiento preoperatorio/combinación con EBT): el CTVB de RI engloba el HR CTV (incluyendo GTVD y todo el cuello uterino) y se añaden diferentes márgenes de seguridad según la propagación potencial. En anterior-posterior dirección, se toma un margen de seguridad de hasta 5 mm, limitado por los bordes anatómicos naturales del recto y pared vesical. Se utiliza un margen de seguridad de 10 mm cranealmente hacia el cuerpo uterino y caudalmente por debajo del orificio cervical en la vagina. En dirección lateral, un seguro de 10 mm. El margen se aplica en ambos parametrios, generalmente representando el tercio interno del parametrio. En caso de tumor macroscópico endocervical o crecimiento lateral, se aplica un margen adicional de 5 mm, en la dirección de propagación potencial.

En la enfermedad más extensa, los pacientes son tratados con una combinación de irradiación de haz externo y BT: CTVB de RI se basa en la extensión tumoral macroscópica en el diagnóstico (GTVD) que se

superpone al área anatómica en el momento de la aplicación de BT tomando como referencia a la extensión del tumor original.

FIGURA 5: DEFINICION DE VOLUMENES PARA TRATAMIENTO DEFINITIVO DE CANCER DE CERVIX CON ENFERMEDAD LIMITADA (A Y B) Y AVANZADA (C Y D)



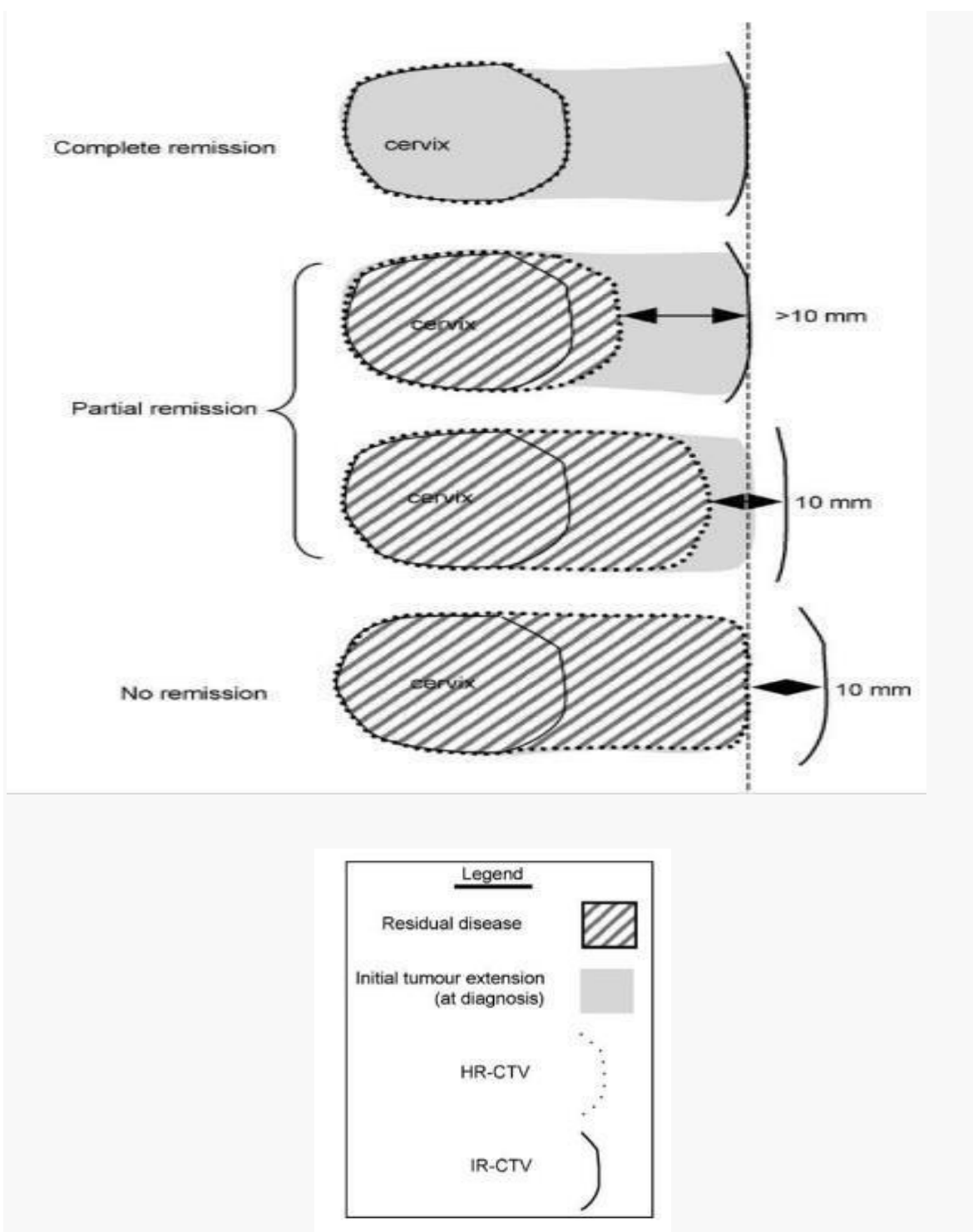
Tomado de: Pötter R, Haie-Meder C, et al (41).

En caso de buena remisión, el CTV IR incluye el CTV HR y la extensión tumoral inicial en el momento del diagnóstico. En caso de mala remisión tumoral inferior a 10 mm incluida la enfermedad residual extra cervical (por ejemplo, parametrio), un margen de seguridad de 10 mm como mínimo en la dirección de la diseminación potencial (parametrio, vagina, útero) se agrega al CTV HR.

En caso de enfermedad estable, se establece un margen de seguridad de 10 mm. añadido a la extensión inicial del tumor en el momento del diagnóstico, que es superpuesto a la anatomía tal como se presenta en el momento de la BT.

Se prescribe una dosis total de radiación a este CTV de riesgo intermedio apropiado para erradicar enfermedad microscópica. La dosis se selecciona según el tumor, volumen, estadio de la enfermedad y estrategia de tratamiento (BT solo/combinado).

FIGURA 6: DEFINICION DE VOLUMENES PARA BRAQUITERAPIA LUEGO DE RESPUESTA TUMORAL A TELETERAPIA.



Tomado de: Haie-Meder C, et al (42).

2.2.7. TOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO CON RADIACION IONIZANTE.

El uso terapéutico de las radiaciones ionizantes se basa en lograr Efectos letales sobre las células tumorales reduciendo al mínimo los efectos del tejido normal. Desde muy temprano en la historia de la radioterapia, era evidente que había sorprendentes diferencias en los efectos del tejido normal, Aunque hubo una apreciación temprana de algunos efectos tardíos en tejidos normales, a menudo no predichos por reacciones agudas, sólo en los últimos años ha habido documentación completa del aumento lento y progresivo de la gravedad de daño tardío. Mecanismos fisiopatológicos de los efectos agudos y tardíos de la radiación se entienden mejor hoy, pero las interacciones de otras modalidades con la radioterapia requieren un seguimiento constante para reconocer y mitigar las secuelas adversas.

Los criterios RTOG/EORTC de toxicidad temprana se presentan en la Tabla 1. El esquema RTOG/EORTC de puntuación de morbilidad por radiación tardía se detalla en las siguientes tablas. En ambas tablas, 0 significa ausencia de efectosde radiación y 5 significa que los efectos llevaron a la muerte (43).

TABLA 4: SCORE PARA EFECTOS ADVERSOS AGUDOS POR RADIOTERAPIA.

Table 1. RTOG acute radiation morbidity scoring criteria

Organ Tissue	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
Skin	No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
Mucous membrane	No change over baseline	Injection/may experience mild pain not requiring analgesic	Patchy mucositis that may produce an inflammatory serosanguinous discharge/may experience moderate pain requiring analgesia	Confluent fibrinous mucositis/may include severe pain requiring narcotic	Ulceration, hemorrhage or necrosis
Eye	No change	Mild conjunctivitis with or without scleral injection/increased tearing	Moderate conjunctivitis with or without keratitis requiring steroids &/or antibiotics/dry eye requiring artificial tears/iritis with photophobia	Severe keratitis with corneal ulceration/objective decrease in visual acuity or in visual fields/acute glaucoma/panophthalmitis	Loss of vision (unilateral or bilateral)
Ear	No change over baseline	Mild external otitis with erythema, pruritis, secondary to dry desquamation not requiring medication. Audiogram unchanged from baseline	Moderate external otitis requiring topical medication/serous otitis medium/hyposacusis on testing only	Severe external otitis with discharge or moist desquamation/symptomatic hyposacusis/tinnitus, not drug related	Deafness
Salivary gland	No change over baseline	Mild mouth dryness/slightly thickened saliva/may have slightly altered taste such as metallic taste/these changes not reflected in alteration in baseline feeding behavior, such as increased use of liquids with meals	Moderate to complete dryness/thick, sticky saliva/markedly altered taste	—	Acute salivary gland necrosis
Pharynx & esophagus	No change over baseline	Mild dysphagia or odynophagia/may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics/may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia/may require narcotic analgesics/may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss > 15% from pretreatment baseline) requiring N-G feeding tube, i.v. fluids or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula
Larynx	No change over baseline	Mild or intermittent hoarseness/cough not requiring antitussive/erythema of mucosa	Persistent hoarseness but able to vocalize/referred ear pain, sore throat, patchy fibrinous exudate or mild arytenoid edema not requiring narcotic/cough requiring antitussive	Whispered speech, throat pain or referred ear pain requiring narcotic/confluent fibrinous exudate, marked arytenoid edema	Marked dyspnea, stridor or hemoptysis with tracheostomy or intubation necessary
Upper G.I.	No change	Anorexia with < =5% weight loss from pretreatment baseline/nausea not requiring antiemetics/abdominal discomfort not requiring parasymphatholytic drugs or analgesics	Anorexia with < = 15% weight loss from pretreatment baseline/nausea &/or vomiting requiring antiemetics/abdominal pain requiring analgesics	Anorexia with > 15% wt loss from pretreatment baseline or requiring N-G tube or parenteral support. Nausea &/or vomiting requiring tube or parenteral support/abdominal pain, severe despite medication/hematemesis or	Ileus, subacute or acute obstruction, perforation, GI bleeding requiring transfusion/abdominal pain requiring tube decompression or bowel diversion

Tomado de: Cox J, et al (43).

TABLA 4: SCORE PARA EFECTOS ADVERSOS AGUDOS POR RADIOTERAPIA (continuación)

Lower G.I. including pelvis	No change	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication/rectal discomfort not requiring analgesics	Diarrhea requiring parasymphatholytic drugs (e.g., Lomotil)/mucous discharge not necessitating sanitary pads/rectal or abdominal pain requiring analgesics	melena/abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Acute or subacute obstruction, fistula or perforation; GI bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion
Lung	No change	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on exertion	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/dyspnea with minimal effort but not at rest	Severe cough unresponsive to narcotic antitussive agent or dyspnea at rest/clinical or radiological evidence of acute pneumonitis/intermittent oxygen or steroids may be required	Severe respiratory insufficiency/continuous oxygen or assisted ventilation
Genitourinary	No change	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit/dysuria, urgency not requiring medication	Frequency of urination or nocturia that is less frequent than every hour. Dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic (e.g., Pyridium)	Hematuria requiring transfusion/acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration, or necrosis	Hematuria requiring transfusion/acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration, or necrosis
Heart	No change over baseline	Asymptomatic but objective evidence of EKG changes or pericardial abnormalities without evidence of other heart disease	Symptomatic with EKG changes and radiological findings of congestive heart failure or pericardial disease/no specific treatment required	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease responding to therapy	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease, arrhythmias not responsive to nonsurgical measures
CNS	No change	Fully functional status (i.e., able to work) with minor neurological findings, no medication needed	Neurological findings present sufficient to require home care/nursing assistance may be required/medications including steroids/antiseizure agents may be required	Neurological findings requiring hospitalization for initial management	Serious neurological impairment that includes paralysis, coma, or seizures > 3 per week despite medication/hospitalization required
Hematologic WBC (×1000)	> 4.0	3.0- < 4.0	2.0- < 3.0	1.0- < 2.0	< 1.0
Platelets (×1000)	> 100	75- < 100	50- < 75	25- < 50	< 25 or spontaneous bleeding
Neutrophils (×1000)	> 1.9	1.5- < 1.9	1.0- < 1.5	0.5- < 1.0	< 0.5 or sepsis
Hemoglobin (GM %)	> 11	11-9.5	< 9.5-7.5	< 7.5-5.0	—
Hematocrit (%)	> 32	28- < 32	< 28	Packed cell transfusion required	—

Guidelines: The acute morbidity criteria are used to score/grade toxicity from radiation therapy. The criteria are relevant from day 1, the commencement of therapy, through day 90. Thereafter, the EORTC/TOG Criteria of Late Effects are to be utilized. The evaluator must attempt to discriminate between disease and treatment related signs and symptoms. An accurate baseline evaluation prior to commencement of therapy is necessary. All toxicities Grade 3, 4 or 5* must be verified by the Principal Investigator. * Any toxicity which caused death is Graded 5.

Tomado de: Cox J, et al (43).

TABLA 5: SCORE PARA EFECTOS ADVERSOS CRONICOS POR RADIOTERAPIA.

Table 2. RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring scheme

Organ Tissue	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	5
Skin	None	Slight atrophy; pigmentation change; some hair loss	Patch atrophy; moderate telangiectasia; total hair loss	Market atrophy; gross telangiectasia	Ulceration	
Subcutaneous tissue	None	Slight induration (fibrosis) and loss or subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic; slight field contracture; < 10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue; field contracture > 10% linear measurement	Necrosis	
Mucous membrane	None	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia; little mucous	Marked atrophy with complete dryness	Ulceration	
Salivary glands	None	Slight dryness of mouth; good response on stimulation	Moderate dryness of mouth; poor response on stimulation	Complete dryness of mouth; no response on stimulation	Fibrosis	
Spinal cord	None	Mild L'Hermitte's syndrome	Severe L'Hermitte's syndrome	Objective neurological findings at or below cord level treated	Mono, para quadraplegia	
Brain	None	Mild headache; slight lethargy	Moderate headache	Severe headaches; severe CNS dysfunction (partial loss of power or dyskinesia)	Seizures or paralysis Coma	
Eye	None	Asymptomatic cataract	Symptomatic cataract	Severe keratitis; severe retinopathy or detachment	Panophthalmitis/Blindness	
Larynx	None	Minor corneal ulceration or keratitis	Moderate corneal ulceration; minor retinopathy or glaucoma	Severe glaucoma	Necrosis	
Lung	None	Hoarseness; slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema; chondritis	Severe edema; severe chondritis		
Heart	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough)	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough)	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis	Severe respiratory insufficiency/Continuous O ₂	
		Slight radiographic appearances	Low grade fever; patchy radiographic appearances	Dense radiographic changes	Assisted ventilation	
	None	Asymptomatic or mild symptoms; transient T wave inversion & ST changes; sinus tachycardia > 110 (at rest)	Moderate angina on effort	Severe angina; pericardial effusion; constrictive pericarditis; moderate heart failure; cardiac enlargement; EKG abnormalities	Tamponade/Severe heart failure/Severe constrictive pericarditis	

Tomado de: Cox J, et al (43).

3. REVISIÓN DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

a. **Título:** Uso de braquiterapia de alta tasa de dosis con iridio 192, en pacientes con cáncer de cérvix en el Servicio de Radioterapia del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud-Arequipa, 2012-2014 (44).

Autor: Fabiola Torres Gutiérrez.

Resumen: PROPÓSITO: Describir el uso de Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis con Iridio 192 y determinar la Tasa de Control en pacientes con Cáncer de Cérvix, en el servicio de Radioterapia del HNCASE-Arequipa, en los años 2012-2014. RESULTADOS: Se trataron 73 casos con braquiterapia; la edad promedio de las pacientes fue 52.63 años (rango: 27 - 86 años). La mayoría de pacientes Provenía de la ciudad de Arequipa (52.05%). El 87.68% de casos fueron carcinoma epidermoide, el 9.59% adenocarcinoma y el 2.74% de los casos fue carcinoma de células neuroendocrinas pequeñas. El 50.68% de casos estuvo en estadio clínico IIB, un 24.66% de casos fue diagnosticado en estadio IIIB, entre los más frecuentes. El 12.33% de pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico previo; el 91.78% de casos se sometió a quimioterapia: en 17.81% de tipo neo adyuvante, y en 90.41% de manera concomitante. Hubo un tiempo promedio entre teleterapia y braquiterapia de 39.50 días (3 – 143 días); se utilizaron varios esquemas de Braquiterapia siendo el más frecuente en un 50.68% de casos el de 600 cGy / 5 fx. El tipo predominante de aplicador empleado fue anillos (63.01%), seguido de cilindro con tándem (19.18%). Todas las pacientes (100%), fueron controladas mediante Evaluación Clínica. La Tasa de Respuesta fue Remisión Completa (82.19%), Enfermedad Estable (6.85%) y Progresión (10.96%). De las pacientes tomadas, el 89.04% no tuvieron complicaciones pos tratamiento con Braquiterapia. Las complicaciones más frecuentes fue Proctitis actínica (6.85%). CONCLUSIÓN: La braquiterapia de Alta Tasa en combinación con Radioterapia Externa es efectiva para lograr Respuesta completa en cáncer de cérvix a un corto plazo.

- b. Título:** Evaluation of treatment of cervical cancer with brachytherapy. the University of Texas health science center at San Antonio, 2012 (45).

Autor: Biggers, Tara Elizabeth, M.S.

Resumen: Antecedentes: In this study, the treatment of cervical cancer using high dose rate iridium-192 tandem and ovoids was evaluated using the deformable registration software Velocity AI. The bladder and rectum doses were used as evaluation points. The second aim was to determine if there was a correlation between the volumes and doses received by these organs. The third aim was to look at the individual fractional doses and the composite dose from all the fractions (conservative approach). Resultados: The average doses to the rectum and bladder were determined from the dose volume histograms for volumes of 0.1 cc, 1 cc and 2 cc. From the deformable registrations, the average dose for the bladder was 20.99 Gy and the rectum average was 16.95 Gy for the one cubic centimeter volume combined dose. For the conservative approach, the DVH values for each fraction were added together. The average for the patient sums for the one cc volume was 25.07 Gy and 21.2 Gy for the bladder and rectum respectively. The total bladder volume versus dose for the 0.1 cc volume showed a correlation of 0.823 and 0.174 for the rectum volume. Conclusion: The doses received by the organs at risk were well below the Emami limits. This does not take into consideration any chemotherapy given to the patients. The bladder and rectum doses are usually found by adding the fractional DVH values together. On average this conservative approach resulted in a percent difference of 19 and 24 for the bladder and rectum. This approach overestimates the dose based on the results found through Velocity AI registration. The correlation for the bladder was a strong suggesting the dose received increases with structure volume. For the rectum, however, the correlation was low suggesting no relationship.

4. OBJETIVOS

- 5.1. Determinar las dosis de tratamiento con teleterapia y braquiterapia en pacientes utilizadas en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo del año 2017 al 2018
- 5.2. Determinar las dosis de eqd2 de tratamiento, de recto y vejiga utilizadas en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo del año 2017 al 2018
- 5.3. Determinar tasa de control loco regional asociada a tratamiento con tele terapia y braquiterapia intracavitaria con el uso de EQD2 en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo del año 2017 al 2018.
- 5.4. Determinar la tasa de toxicidad de gastrointestinal y de vejiga asociada a tratamiento con tele terapia y braquiterapia intracavitaria con el uso de EQD2 en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo del año 2017 al 2018
- 5.5. Determinar las características epidemiológicas de los pacientes tratados con tele terapia y braquiterapia intracavitaria con el uso de EQD2 en cáncer de cérvix uterino en pacientes del servicio de radioterapia del hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo del año 2017 al 2018.

6. HIPÓTESIS

El presente trabajo al ser descriptivo no presenta hipótesis.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. Técnica

a. Precisión de la técnica

Se utilizará una sola técnica de recolección: la **observación documental** para recoger información de las variables en estudio.

b. Esquematización

VARIABLES	TÉCNICA
EPIDEMIOLOGICA	Observación documental
DOSIS DE TRATAMIENTO CON TELETERAPIA Y BRAQUITERAPIA, EQD2 DE AMBOS ESQUEMAS	
CONTROL LOCOREGIONAL	
TOXICIDAD	

c. Procedimiento

b) La observación documental consistirá en la inspección sistemática de las historias clínicas del año 2019, en lo que respecta a las variables investigativas y a los indicadores de cada una de ellas.

1.2. Instrumentos

a. Instrumento documental

a.1. Precisión del instrumento

Se empleará un solo instrumento documental de tipo elaborado, denominado **Ficha de Registro**, organizada básicamente en función a las variables e indicadores.

a.2. Estructura del instrumento

VARIABLES	EJES	INDICADORES	SUBEJES
Epidemiológica	1	Edad	1.1
		Antecedente patológico	1.2
		Variedad Histológica	1.3
		Estadiaje	1.4
Dosis de tratamiento y eqd2 de ambos esquemas	2	Dosis teleterapia	2.1
		Dosis braquiterapia	2.2
Eqd2 Tumoricida		2.3	
Eqd2 recto		2.4	
Eqd2 vejiga		2.5	
Control loco regional	3	Si	3.1
		No	3.2
Toxicidad	4	Grado toxicidad gastrointestinal	4.1
		Grado de toxicidad en vejiga	4.2

a.3. Modelo del instrumento

Véase en el anexo.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ubicación Espacial

2.1.1. Ámbito General

Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo

2.1.2. Ámbito específico

Servicio de Radioterapia.

2.2. Ubicación Temporal

- a. **Tiempo de ocurrencia de las variables:** 2017,2018.
- b. **Tiempo de estudio de las variables:** Semestre impar 2022

2.3. Unidades de Estudio

- a. **Unidades de análisis:** Historias Clínicas , fichas de tratamiento.
- b. **Opción Metodológica:** Población.
- c. **Población Cualitativa:**

c.1. Criterios de inclusión

- Historias clínicas del Servicio de Radioterapia de pacientes con cáncer de cérvix tratados con técnica de radioterapia externa y braquiterapia en los cuales se halla hecho el cálculo de EQD2.
- Pacientes con diagnóstico mencionado y atendidos en el año 2017, 2018.

c.2. Criterios de exclusión

- Historias clínicas de otros servicios
- Historias clínicas del mismo servicio, pero con otros diagnósticos
- Historias clínicas con otra temporalidad.
- Historias clínicas con diagnostico mencionado, pero sin cálculo de EQD2.

- Pacientes sin seguimiento post braquiterapia.

d. Población Cuantitativa

N: todas las historias clínicas que reúnan los criterios de inclusión

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

- Coordinación con el Jefe de Servicio de Radioterapia
- Coordinación con el Jefe de Archivo de historias clínicas

3.2. Recursos

a) Recursos Humanos

- a.1. Investigador : Julio Raúl Zevallos Chirinos
- a.2. Asesor :

b) Recursos Físicos

Infraestructura del Servicio de Radioterapia y del Departamento de Archivo de historias clínicas del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

c) Recursos Económicos

El presupuesto para la recolección y otras tareas investigativas será ofertado por el investigador.

d) Recurso Institucional

Universidad Católica de Santa María.

Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

4. ESTRATEGIA PARA MANEJAR LOS RESULTADOS

4.1. Plan de Procesamiento de los Datos

a. Tipo de procesamiento

Computarizado: EXCEL

b. Operaciones del procesamiento

b.1. Clasificación:

La información obtenida a través de los instrumentos será ordenada en una matriz de sistematización.

b.2. Conteo:

La información clasificada será contabilizada en matrices de conteo.

b.3. Tabulación:

Los resultados serán presentados en tablas de doble entrada.

b.4. Graficación:

Los resultados requerirán de gráficas de barras dobles.

4.2. Plan de análisis de datos

a. Tipo de análisis

Cuantitativo, unifactorial, categórico.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Tiempo / Actividades	2023											
	Marzo				Abril				Mayo			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración y Aprobación del proyecto	X	X	X	X	X	X						

Recolección de datos					X	X	X					
Procesamiento y análisis								X				
Informe final									X			



REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, et. a. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Mayo; 71(3): p. 209-249.
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. [Online].; 2021 [cited 2023 marzo 16]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>.
3. Pötter R, Kirisits C, Erickson B ae. PRESCRIBING, RECORDING, AND REPORTING BRACHYTHERAPY FOR CANCER OF THE CERVIX, ICRU REPORT No. 89. *Journal of the ICRU*. 2016 junio; 13(1).
4. Singh D, Vignat L, Lorenzoni V, al e. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. *Lancet Glob Health*. 2022 diciembre; 11(2): p. e197-e206.
5. Holowaty P, Miller A, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*. 1999 febrero; 91(3): p. 252-8.
6. Castro M, Vera L, Posso H. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2006 setiembre; 57(3).
7. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, C M, K. S. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 abril; 55(4): p. 244-65.
8. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, al e. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003 diciembre; 362(9399): p. 1871-6.
9. VISWANATHAN A. UTERINE CERVIX, DIAGNOSTIC WORK UP. In Perez C, Brady L, et a. *Principles and Practice of Radiaton Oncology*. 7th ed. philadelphia: wolters kluwer; 2019.
10. Parker M, Zahn C, Vogel K, Olsen C, Miyazawa K, O'Connor D. Discrepancy in the interpretation of cervical histology by gynecologic pathologists. *Obstet Gynecol*. 2002 agosto; 100(2): p. 277-80.
11. Chanona J, Serrano M, Villegas L, Cano A. Cervical Cancer: Cytology and Patology. In de la Garza J, Morales F, Meneses A. *CERVICAL CANCER*. 1st ed. Mexico DF: Springer; 2017. p. p105-13.
12. Guitarte C, Alagkiozidis I, Mize B, Stevens E, Salame G, Lee Y. Glassy cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2014 mayo; 133(2): p. 186-91.
13. Clement P, Zubovits J, et a. Malignant Müllerian mixed tumors of the uterine cervix: a report of nine cases of a neoplasm with morphology often different from its counterpart in the corpus. *Int J Gynecol*. 1998; 17: p. 211-222.
14. Kim S, Choi B, Han J, Kim H, et. a. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr..* 1993 julio-agosto; 17(4): p. 633-40.
15. Mitchell D, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, al e. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *Gynecol Oncol*. 2009 enero; 112(1): p. 95-103.
16. Hricak H, Powell C, Yu K, Washington E, al e. Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up--cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *radiology*. 1996 febrero; 198(2): p. 403-9.
17. Wolfman D, Ascher S, Hricak H, al e. Diagnostic imaging techniques in gynecologic oncology. In *Principles and practice of gynecologic oncology.*; 2009. p. 197-230.
18. Sironi S, Belloni C, Taccagni G, DelMaschio A. Carcinoma of the cervix: value of MR imaging in detecting parametrial involvement. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 abril; 156(4): p. 753-6.
19. Hricak H, Powell C, Yu K, Washington E, al e. Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up--cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology*. 1996 febrero; 198(2): p. 403-9.
20. Mitchell D, Snyder B, Coakley F, al e. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *Gynecol Oncol*. 2009 enero; 112(1): p. 95-103.

21. Haider M, Patlas M, Jhaveri K, Chapman Wea. Adenocarcinoma involving the uterine cervix: magnetic resonance imaging findings in tumours of endometrial, compared with cervical, origin. *Can Assoc Radiol J*. 2006 febrero; 57(1): p. 43-8.
22. Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, Furutani K, et a. Clinical assessment by MRI for patients with stage II cervical carcinoma treated by radiation alone in multicenter analysis: are all patients with stage II disease suitable candidates for chemoradiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 marzo; 52(3): p. 627-36.
23. Mayr N, Yuh W, Magnotta V, et a. Tumor perfusion studies using fast magnetic resonance imaging technique in advanced cervical cancer: a new noninvasive predictive assay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 octubre; 36(3): p. 623-33.
24. Hatano k, Sekiya Y, Araki H, et a. Evaluation of the therapeutic effect of radiotherapy on cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.. 1999 octubre; 45(3): p. 639-44.
25. Grigsby P, Siegel B, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2001 setiembre; 19(17): p. 3745-9.
26. Yen T, Ng K, Ma S, Chou H, et a. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2003 octubre; 21(19): p. 3651-8.
27. Rose P, Adler L, Rodriguez M, et a. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. 1999 enero; 45(1): p. 41-5.
28. Tran B, Grigsby P, Dehdashti F, et a. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2003 setiembre; 90(3): p. 572-6.
29. Bhatla N, Berek J, Cuello FM, Denny L, et a. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 abril; 145(1): p. 129-135.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. [National Comprehensive Cancer Network].; 2023 [aplicativo descargable en Appstore].
31. Tepper J, foote R, Michalski J. *Clinical Radiation Oncology Gunderson y Teppers*. 5th ed. philadelphia: elsevier; 2016.
32. Viswanathan A, Gien LDD, et a. Cervical Cancer. Primary Therapy. In Tepper J, Foote R, Michalski J, editors. *Gunderson and Tepper´s Clinical Radiation Oncology*.: Elsevier; 2016. p. 1191.
33. Sedlis A, Bundy B, Rotman M, et a. 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 mayo; 73(2): p. 177-83.
34. Ijaz T, Eifel P, Burke T, Oswald M. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1998 agosto; 70(2): p. 241-6.
35. Stanhope C, Webb M, Podratz K. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 1990 diciembre; 33(4): p. 897-909.
36. Pötter R, Kirisits C, Erickson B, et a. Radiobiological Considerations. In *PRESCRIBING, RECORDING, AND REPORTING BRACHYTHERAPY FOR CANCER OF THE CERVIX, ICRU REPORT No. 89.*: Oxford University Press; 2016. p. 96.
37. Bentzen SM, Dorr W, Gahbauer R, et a. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology—terminology, quantities and units. *Radiother. Oncol*. 2012; 105: p. 266-268.
38. Mahantshetty U, Poetter R, Beriwal S, Grover S, et a. IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2021 julio; 160: p. 273-284.
39. Kirisist C, Siebert F, et a. Accuracy of volume and DVH parameters determined with different brachytherapy treatment planning systems. *Radiother. Oncol*. 2007; 84: p. 290-297.
40. Schmid M, Kirisits C, et a. Local recurrences in cervical cancer patients in the setting of image-guided brachytherapy: a comparison of spatial dose distribution within a matched-pair analysis. *Radiother. Oncol*. 2012; 100: p. 468-472.

41. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et a. GEC ESTRO Working Group. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy. *Radiother Oncol*. 2006 enero; 78(1): p. 70.
42. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et a. Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005 marzo; 74(3): p. 235-45.
43. Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 marzo; 31(5): p. 1341-6.
44. Gutierrez F. Uso de braquiterapia de alta tasa de dosis con iridio 192 en pacientes con cancer de cervix en el Servicio de Radioterapia del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo Essalud-Arequipa, 2012-2014. Tesis de Segunda especialidad en Medicina Humana. Arequipa: Universidad Catolica de Santa Maria., Facultad de Medicina Humana.; 2015.
45. Biggers T. Evaluation of treatment of cervical cancer with brachytherapy. Tesis de maestría. San Antonio: The University of Texas Health Science Center at San Antonio; 2012.



ANEXO Nº 1

FICHA DE REGISTRO

Ficha Nº

1. VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS

1.1. EDAD

- a. 20-30 AÑOS
- b. 31-40 AÑOS
- c. 41-50 AÑOS
- d. 51-60 AÑOS
- e. 61 A MAS

1.2. ESTADIAJE

- a. I
- b. II
 - II A ()
 - II B ()
- c. III
 - III A
 - III B
 - III C
- d. IV A ()

1.3. SUBTIPO HISTOLOGICO

- 1.3.1. ADENOCARCINOMA
- 1.3.2. EPIDERMOIDE
- 1.3.3. MIXTO
- 1.3.4. OTROS TIPOS

1.4. ANTECEDENTES PATOLOGICOS

- 1.4.1. HIPERTENSION ARTERIAL
- 1.4.2. DIABETES MELLITUS
- 1.4.3. OTROS

2. VARIABLES DE TRATAMIENTO Y EQD2 DE AMBOS ESQUEMAS

2.1. TELETERAPIA

2.1.1. 50,4 Gy

2.1.2. 50 Gy

2.1.3. 45 Gy

2.2. BRAQUITERAPIA

2.2.1. 20-25 Gy

2.2.2. 26-30 Gy

2.2.3. MAS DE 31 Gy

2.3. EQD2 TRATAMIENTO COMBINADO

2.3.1. MENOS DE 80 Gy

2.3.2. 81-90 Gy

2.3.3. 91 A MAS Gy

2.4. EQD2 EN RECTO

2.4.1. 50-60 Gy

2.4.2. 61-70 Gy

2.4.3. 71-80 Gy

2.4.4. 81 A MAS Gy

2.5. EQD2 EN VEJIGA

2.5.1. 60-70 Gy

2.5.2. 71-80 Gy

2.5.3. 80-90 Gy

2.5.4. 90 A MAS Gy

3. CONTROL LOCO REGIONAL

3.1. Si ()

3.2. No ()

4. VARIABLES DE TOXICIDAD

4.1. GASTROINTESTINAL

4.1.1. GRADO I

4.1.2. GRADO II

4.1.3. GRADO III

4.1.4. GRADO IV

4.2. VEJIGA

4.2.1. GRADO I

4.2.2. GRADO II

4.2.3. GRADO III

4.2.4. GRADO IV

COMENTARIO:



CONTROL LOCO REGIONAL, EQD2 Y TOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO CON TELETERAPIA Y BRAQUITERAPIA INTRACAVITARIA EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX EN EL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL CARLOS ALBER

INFORME DE ORIGINALIDAD

20%

INDICE DE SIMILITUD

21%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

8%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	1library.co Fuente de Internet	7%
2	docplayer.es Fuente de Internet	3%
3	gradworks.umi.com Fuente de Internet	2%
4	www.scielo.org.co Fuente de Internet	1%
5	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	dokumen.pub Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad de Guadalajara Trabajo del estudiante	1%
8	conferences.iaea.org Fuente de Internet	1%

9	www.bdigital.unal.edu.co Fuente de Internet	1 %
10	repositorio.unan.edu.ni Fuente de Internet	1 %
11	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1 %
12	hdl.handle.net Fuente de Internet	1 %
13	idoc.pub Fuente de Internet	1 %
14	www.thieme-connect.com Fuente de Internet	1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado