

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Medicina Oncológica



**USO DEL ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PLASMA
COMO PREDICTOR DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE CÉRVIX LOCAL AVANZADO QUE RECIBIERON
QUIMIO RADIACIÓN DEFINITIVA EN EL HOSPITAL NACIONAL
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA.**

Trabajo Académico presentado por M.C.:

Puma Villanueva, Luis Alfredo

Para optar el Título de Segunda

Especialidad en **Medicina Oncológica**

Asesor:

Dr. Álvarez Barreda, Renzo

**AREQUIPA - PERÚ
2019**

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "USO DEL ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PLASMA COMO PREDICTOR DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX LOCAL AVANZADO QUE RECIBIERON QUIMIORADIACIÓN DEFINITIVA EN EL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA", presentado por el(la) Residente:

M.C. LUIS ALFREDO PUMA VILLANUEVA

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en MEDICINA ONCOLÓGICA.

De acuerdo a Decreto No. 041-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

Aprobado (18)

OBSERVACIONES:

*Muy buen trabajo, ninguna
Reservación*

Arequipa, 2019 21-X


Dr. GONZALO MENDOZA DEL SOLAR CHÁVEZ

GOBIERNO REGIONAL DE AREQUIPA
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL TIL GOYENECHE
DPTO. DE ONCOLOGIA Y RADIOTERAPIA

Dr. Gonzalo Mendoza Del Solar Chavez
JEFE DEL DPTO. DE ONCOLOGIA Y RADIOTERAPIA
C.M.P. 19050 R.N.E. 9752 R.N.E. 9399

ÍNDICE

RESUMEN.....	iv
ABSTRACT	v
INTRODUCCIÓN	vi
I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	1
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	1
1.1. Enunciado del Problema.....	1
1.2. Descripción del Problema.....	1
1.3. Justificación del problema.....	3
2. MARCO CONCEPTUAL	4
2.1. Cáncer de Cérvix.....	4
2.1.1. Epidemiología.....	4
2.1.2. Anatomía.....	5
2.1.3. Histología.....	5
2.1.4. Patogenia.....	7
2.1.5. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix.....	8
2.1.6. Cuadro Clínico.....	8
2.1.7. Diagnóstico.....	8
2.1.8. Factores pronósticos.....	10
2.1.9. Principios de Estadiaje y Cirugía.....	11
2.2 Tratamiento del Cáncer de Cérvix.....	13
2.2.1 Enfoques conservadores de fertilidad.....	13
2.2.2 Enfoques que no conservan fertilidad.....	14
2.2.3 Tratamiento primario.....	14
2.2.4 Enfermedad avanzada.....	15
2.2.5 Enfermedad metastásica.....	15

2.2.6 Tratamiento adyuvante	15
2.2.7 Vigilancia	16
2.3 Detección del ADN del virus del papiloma humano.....	17
2.3.1 Virus del Papiloma Humano	17
2.3.2 Biología molecular	17
2.3.3 Detección del ADN del virus de papiloma humano	18
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	19
4. Objetivos.....	23
4.1. General.....	23
4.2. Específicos.....	23
5. HIPÓTESIS.....	23
II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	24
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	24
2. Campo de verificación.....	24
3. Estrategia de Recolección de datos	25
III. Cronograma de Trabajo	28
IV. Bibliografía Básica	29
V. Anexos.....	40

RESUMEN

El presente estudio busca establecer la utilidad de la presencia del ADN del Virus de Papiloma Humano en plasma como predictor de recurrencia en mujeres con Cáncer de Cérvix local avanzado que recibieron tratamiento de quimio radiación definitiva en el Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo (HNCASE), Arequipa durante el periodo 2019-2020.

Se revisarán los archivos clínicos de mujeres que recibieron quimio radioterapia definitiva por cáncer de cérvix local avanzado en el HNCASE, Arequipa durante el periodo de estudio, se realizará la detección seriada de la presencia de ADN del Virus de Papiloma Humano en plasma y se hará un seguimiento de las pacientes hasta la confirmación de recurrencia de enfermedad.

El análisis de datos se realizará mediante curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) y estimador log-rank.

Los resultados del presente estudio permitirán identificar a las pacientes con alto riesgo de recurrencia de enfermedad utilizando la detección del ADN del Virus de Papiloma Humano en plasma.

PALABRAS CLAVE: cáncer de cérvix, ADN virus de papiloma humano en plasma, recurrencia de enfermedad.

ABSTRACT

The present study seeks to establish the utility of the presence of human papillomavirus DNA in plasma as a predictor of recurrence in women with advanced local cervix cancer who received definitive chemo radiation treatment at the Carlos A. Seguí Escobedo National Hospital (HNCASE), Arequipa during the period 2019-2020.

The clinical records of women who received definitive chemotherapy radiotherapy for advanced local cervix cancer at HNCASE, Arequipa will be reviewed during the study period; serial detection of the presence of human Papillomavirus DNA in plasma will be performed. Patients will be follow up until confirmation of disease recurrence.

Data analysis is performed using survival curves (Kaplan-Meier) and log-rank estimator.

The results of the present study will identify patients with a high risk of disease recurrence using the detection of DNA from Human Papillomavirus in plasma.

KEY WORDS: cervical cancer, human papillomavirus DNA in plasma, disease recurrence.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la neoplasia más identificada en las mujeres en el Perú. El Ministerio de Salud ha reporta en la Ciudad de Arequipa a los tumores como principal causa de mortalidad. El programa de “Vigilancia Epidemiológica de Cáncer”, informa 109914 notificaciones hasta el 2011, con mayor frecuencia a las neoplasias de cérvix (14.9%), gástricas (11.1%), mamarias (10.3%), piel (6.6%) y prostáticas (5.8%) (1). El cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar en frecuencia en las mujeres a nivel mundial, así como el cuarto lugar en mortalidad por cáncer en las mujeres (2).

El cáncer de cérvix se logra prevenir con la detección y manejo de las lesiones precancerosas. La incidencia se encuentra en mayor frecuencia en regiones sin adecuados protocolos de detección.

La infección persistente del virus del papiloma humano (VPH) es la etiología más importante en el desarrollo del cáncer de cérvix (3). La incidencia del cáncer de cérvix está relacionada con la permanencia del VPH en la población. En regiones con mayor incidencia de cáncer de cérvix, la prevalencia del VPH crónico es de aproximadamente 10% a 20% (4).

Los pacientes sensibilizados identifican al VPH como una causa de cáncer y alcanzan conocimientos sobre el riesgo presente (5).

La inclusión de la detección del VPH en la vigilancia de las pacientes como parte de la batería de exámenes de control no se ha realizado previamente.

Por tal motivo, es de gran importancia el estudio de la influencia que tiene la determinación del ADN del virus de Papiloma Humano en plasma de pacientes con cáncer de cérvix local avanzado que han completado el tratamiento definitivo, para evaluar el riesgo que tienen de presentar recurrencia de enfermedad.

Los hallazgos permitirán utilizar con base científica la detección del ADN del virus de Papiloma Humano en plasma como marcador pronóstico en la vigilancia de las pacientes con cáncer de cérvix.

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Es la detección del ADN del Virus de Papiloma Humano en plasma un predictor de recurrencia de enfermedad de Cáncer de Cérvix local avanzado en pacientes que recibieron quimio radiación definitiva en el Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa?

1.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Oncología médica
- Línea: Cáncer de Cérvix

b) Operacionalización de Variables

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Indicador	Subindicador
<i>Variable independiente</i>		
ADN del Virus de Papiloma Humano en plasma	Detección por Reacción de Cadena de Polimerasas	Presente HPV+ Ausente HPV -
<i>Variable dependiente</i>		
Recurrencia de Enfermedad	Tiempo de recurrencia	Valoración clínica
		RECIST por Tomografía
<i>Variables intervinientes</i>		
Edad	Fecha de nacimiento	Años
Tiempo de enfermedad	Fecha de diagnóstico	Semanas
Extensión de enfermedad	Estadío clínico de la enfermedad AJCC	EC IIB EC III EC IVA
Tipo de cáncer	Tipo histológico	Carcinoma de células escamosas, Adenocarcinoma, Carcinoma de células claras, Carcinoma endometroide, Carcinoma mucinoso, Adenoma maligno, Carcinoma seroso, Carcinoma mesonéfrico, Tumores neuroendocrinos, Carcinoma de células adenoescamosas, otros.
Momento de aparición de la recurrencia	Fecha de diagnóstico y fecha de recurrencia de enfermedad	Meses

c) Interrogantes básicas

1. ¿La detección de ADN circulante de HPV es un predictor de recurrencia en pacientes con Cáncer de Cérvix local avanzado que recibieron quimio radiación definitiva?

2. **Tipo de investigación:** Tipo observacional

d) **Nivel de investigación:** Observacional, prospectivo.

1.3. Justificación del problema

- **Originalidad:** No se han hallado estudios recientes en nuestro medio que evalúen la utilidad del ADN del papiloma virus humano en plasma como predictor de recurrencia de enfermedad en pacientes con Cáncer de Cérvix.
- **Relevancia científica:** Permitirá conocer a través de la detección del ADN del papiloma virus humano en plasma por PCR, la incidencia de infestación del virus en pacientes con Cáncer de cérvix que completaron tratamiento oncológico.
- **Relevancia práctica:** Permitirá conocer la utilidad de la detección del ADN del papiloma virus humano en plasma en la predicción de recurrencia y realizar una intervención temprana en las Pacientes con cáncer de cérvix.
- **Relevancia social:** Se beneficiará a los pacientes realizando medidas de intervención en la detección temprana de recurrencia de enfermedad.
- **Contemporaneidad:** El cáncer cervical es una condición relevante que adquiere niveles de problema de salud pública en nuestra población, por lo que se espera que el manejo y vigilancia permita detectar tempranamente su recidiva en pacientes que han completado su tratamiento definitivo.
- **Factibilidad:** Se cuenta el grupo poblacional de pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo y con el estudio de detección utilizando la Reacción de Cadena de la Polimerasa en la Universidad Católica de Santa María.
- **Motivación personal:** Por la oportunidad de desarrollar un proyecto de investigación prospectivo en la especialidad de Oncología Médica.
- **Políticas de investigación:** Se cumple la exigencia de la Universidad para la obtención del título de segunda especialidad.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Cáncer de Cérvix

El cáncer de cérvix es la enfermedad que produce una alteración celular en el epitelio del cuello uterino. El cuello uterino permite la comunicación de la vagina y el útero, en su extremo inferior (6).

El cáncer de cérvix se manifiesta como una lesión precursora de evolución lenta y progresiva, desarrollando un cáncer in situ o un cáncer invasivo más allá de la membrana basal (7).

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas de cuello uterino invasivo. Progresiva de una displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC). La cual puede ser una displasia leve (NIC1), moderada (NIC2) o grave (NIC3). En su mayoría regresan. Además, se pueden informar (Sistema Bethesda) células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), incluyendo a NIC 2 y 3 y los carcinomas in situ (8).

2.1.1. Epidemiología

El cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar en frecuencia en las mujeres a nivel mundial, así como el cuarto lugar en mortalidad por cáncer en las mujeres (2).

En el Perú fallece una mujer cada 5 horas por esta enfermedad (9).

La incidencia de cáncer cervical es de 31.3/100000 y la tasa con ajuste a la edad de 34.5/100,000 en el Perú. Globocan informó que 4,636 pacientes se diagnostican con cáncer de cérvix anualmente, teniendo la mayor frecuencia en el Perú (2). 1,715 mujeres fallecen anualmente (4 de cada 10 mujeres). Se atribuye por lo tardío del diagnóstico en el país (10). El año 2012 informaron una incidencia anual de 31.3. Comparado con Sudamérica 22.2/100000 y la mundial 15.1/100000 (11). La mortalidad en 11.6, y en Sudamérica de 8.6 (12).

2.1.2. Anatomía

El cuello uterino está contiguo al cuerpo uterino. Tiene forma cilíndrica, con dimensiones de 3 a 4 cm. Se nombra orificio externo a la abertura del útero, se extiende hacia la región interna formando un estrechamiento, el conducto endocervical. Esta estructura forma el límite con el cuerpo del útero, denominándose más adelante conducto endometrial (13).

2.1.3. Histología

El cuello uterino tiene en su estructura dos tipos: En su región externa células escamosas y en el conducto endocervical células cilíndricas y glandulares. A esta transición se la llama unión pavimento-cilíndrica, zona donde se desarrollan los cambios displásicos (13).

La OMS y el Colegio Americano de Patólogos describen los tipos histológicos a continuación (14):

a) Tumores epiteliales y lesiones relacionadas

a.1 Lesiones escamosas

a.1.1 Lesiones intraepiteliales escamosas (neoplasia intraepitelial cervical / lesión intraepitelial escamosa [CIN / SIL])

- Displasia leve (CIN 1 / lesión intraepitelial escamosa de bajo grado [LSIL])
- Displasia moderada (CIN 2 / lesión intraepitelial escamosa de alto grado [HSIL])
- Displasia severa (CIN 3 / HSIL)
- Carcinoma in situ (CIN 3 / HSIL)

a.1.2 Carcinoma de células escamosas invasivo temprano

a.1.3 Carcinoma de células escamosas, no especificado de otra manera (NOS)

- Queratinizante
- No queratinizante
- Basaloide

- Verrugoso
- Warty
- Papilar
- Tipo linfopitelioma
- Escamotransicional

a.2 Lesiones glandulares

a.2.1 Adenocarcinoma in situ

a.2.2 Adenocarcinoma invasivo temprano

a.2.3 Adenocarcinoma

- Adenocarcinoma mucinoso
 - Endocervical
 - Intestinal
 - Celda de anillo de sello
 - Desviación mínima
 - Villoglandular
- Adenocarcinoma endometrioide
- Adenocarcinoma de células claras
- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma mesonefrico

a.3 Otros tumores epiteliales

a.3.1 Carcinoma adenoescamoso

- Variante de carcinoma de células vítreas

a.3.2 Carcinoma adenoide quístico

a.3.3 Carcinoma basal adenoide

a.3.4 Tumores neuroendocrinos

- Carcinoide
- Carcinoide atípico
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes

a.3.5 Carcinoma indiferenciado (14).

El carcinoma de células escamosas del cuello uterino representa la gran mayoría (80-90%) de los casos y está asociado con la exposición al virus del papiloma humano (VPH). El adenocarcinoma de cuello uterino, más raro (5-20%) y puede tener varios subtipos que incluyen el carcinoma de cuello uterino endometriode de adenocarcinomas, adenoma maligno de adenocarcinomas y el carcinoma mesonéfrico del cuello uterino ~7%, ~3% y ~3% de adenocarcinomas respectivamente.

2.1.4. Patogenia

Los cambios displásicos en la unión pavimento-cilíndrica desarrollan las neoplasias malignas. El primer paso es la infección persistente por un virus de PH oncogénico. La presencia persistente del VPH permite la progresión a células pre malignas. Una displasia puede ser la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o un carcinoma in situ, que con el tiempo puede transformarse en cáncer invasivo. Algunos estudios observaron que pacientes con cáncer in situ no tratadas presentarán un componente invasivo entre 30-70% en 10 a 12 años. Así mismo en 10% pueden tener una evolución de in situ a invasiva en menos de 1 año. El carácter invasivo rompe la membrana basal e invade el estroma. Las lesiones se manifiestan como ulceraciones, tumores exofíticos o infiltración e invasión de la vejiga o el recto (15).

Algunos tipos de VPH de alto riesgo frecuentemente persisten en el huésped. Los serotipos 16 y 18 desarrollan has el 70% de neoplasias de cuello uterino (16). También los serotipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 son frecuentes y son hasta del 20% (17). La infección cervical por el VPH de alto riesgo tiene menos opción de involucionar espontáneamente.

Existen factores externos y del huésped que deben estar presentes en la carcinogénesis.

2.1.5. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix

El principal factor es la infección por el virus del papiloma humano (VPH) (18)(19)(20). Se consideran, además:

- Elevada cantidad de partos. (21)
- Consumo de tabaco. (22)
- Uso prolongado de anticonceptivos orales. (23)(24)
- Enfermedades autoinmunes e Inmunodepresión crónica. (25)(26)
- Edad de inicio temprana de relaciones sexuales. (27)
- Número elevado de parejas sexuales. (27)
- Exposición a DES (dietilestilbestrol) uterino. (28)
- Enfermedades de transmisión sexual (29)

2.1.6. Cuadro Clínico

En estadios tempranos no es frecuente encontrar signos o síntomas perceptibles. Sin embargo, se mencionan (30):

- Hemorragia transvaginal.
- Presencia de flujo vaginal.
- Dolor en región pélvica.
- Dispareunia.
- Sangrado poscoital.

2.1.7. Diagnóstico

Como manejo diagnóstico se incluye (31):

- Antecedentes, anamnesis y examen físico.
- Examen pélvico-ginecológico.
- Inspección y Citología del cuello uterino (Frotis de Pap).
- Prueba del Virus de Papiloma Humano.
- Legrado uterino-endocervical.
- Colposcopia.
- Biopsia dirigida.

a) Pruebas del virus de papiloma humano

El estudio citológico cervical fue y en algunas regiones, es el más importante en la detección del cáncer de cuello uterino. Actualmente, las técnicas moleculares que permiten identificar el ADN del VPH son altamente sensibles y específicas (32).

La prueba del ADN del VPH son útiles en la categorización de mujeres con células escamosas atípicas de significación indeterminada en el estudio colposcópico y se incluyó en las pruebas de detección (33).

a.1 Citología cervical por Papanicolaou (PAP)

Es el examen en el que se obtienen células de la zona de transformación con un cepillo o espátula. La muestra se coloca en una lámina y se realiza una coloración especial para la evaluación microscópica. Tiene una sensibilidad cercana al 50%. En algunas regiones se encuentra limitación de la lectura de las muestras que requiere profesionales capacitados y entrenados, tiempo e interés de las pacientes.

Una muestra adecuada, la capacitación permanente y el uso de técnicas actualizadas permiten aumentar la sensibilidad. (34).

a.2 Inspección visual con Ácido Acético (IVAA)

Es un examen utilizando un espéculo para la inspección visual, se utiliza ácido acético al 5% aplicado a la superficie del cérvix. El epitelio anormal-displásico se torna a color blanco. La sensibilidad alcanza el 70-80% para detectar NIC2 y lesiones severas; y depende del personal de salud entrenado y la práctica (35). La sencillez del examen, menor costo e intervención inmediata son sus ventajas.

a.3 Pruebas moleculares para la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH)

La detección del ADN de VPH de alto riesgo es útil para el despistaje de lesiones malignas y las pruebas de VPH moleculares son más efectivas que el PAP y el IVAA. (36)(37). Tiene como limitaciones el costo y su técnica. La adecuada correlación inter e intraobservador son sus ventajas.

a.4 Colposcopia

Procedimiento utilizando un colposcopio, el cuál emite un haz de luz con varias lentes de aumento que permite una vista ampliada e iluminada de las estructuras cuello

uterino, vagina y vulva. Existen características macroscópicas específicas con variaciones en el contorno, color y patrón de la vasculatura. Permite así mejorar la capacidad del colposcopista para discernir sobre las áreas anormales y facilitar la obtención de biopsias dirigidas al tejido sospechoso. Tiene una sensibilidad del 70-80% para lesiones de alto grado (38).

2.1.8. Factores pronósticos

El pronóstico depende de cuan avanzada este desarrollada la enfermedad al momento de realizar el diagnóstico. Las pruebas de Pap y detección de VPH detectan tempranamente casos de cáncer de cérvix en hasta el 90%. (39)

a) Estadio clínico

El estadio clínico requiere de información complementaria de los hallazgos macroscópicos y microscópicos en las pacientes sometidas a cirugía.

El grupo COG en un análisis multifactorial sobre factores pronósticos de 626 mujeres con enfermedad local avanzada (Estadios II, III, y IV), identificó como variables de importancia que permiten lograr tiempos de sobrevida sin progresión: (40)

- Compromiso de ganglios linfáticos peri aórticos y pélvicos.
- Tamaño tumoral.
- Edad.
- Estado funcional basal.
- Estadiaje clínico.

En cuanto al tipo histológico, el adenocarcinoma otorga un pronóstico significativamente más adverso que el carcinoma de células escamosas de cuello uterino. (41)

En pacientes tratadas con radioterapia, la incidencia de metástasis a distancia (Pulmones, cavidad abdominal, hígado y tubo gastrointestinal) aumentaba con el estadio de la enfermedad, para los estadios IA en 3% y para los estadios IVA en 75%. (42).

Son factores pronósticos inciertos en los estudios con quimio radiación el propio estadio clínico, el grado tumoral, raza y edad. (43)

b) Otros factores pronósticos

Estado de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (44), Sobreexpresión de C-myc (45), Número de células en fase S (46) y ADN del VPH-18 (47) (48).

Observaron que la presencia de un polimorfismo en la enzima γ -glutamil peptidasa, que interviene en el metabolismo del folato, reduce la respuesta terapéutica al cisplatino y, produce resultados deficientes. (49)

2.1.9. Principios de Estadaje y Cirugía

Agrupación por estadios y definiciones FIGO

El consenso de La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) dio como resultado el sistema de estadificación para el cáncer de cérvix. (50)(51)

Cuadro 1. Definiciones del estadio I de FIGO/AJCC

Estadio	Descripción
I	El carcinoma está limitado estrictamente al cuello uterino.
IA	Cáncer invasivo que solamente se identifica microscópicamente. (Las lesiones macroscópicas, incluida la invasión superficial, se consideran en Estadio IB). La invasión está limitada a las medidas de invasión estromal en profundidad máxima de 5 mm y no más de 7 mm de ancho.
IA1	Medidas de invasión estromal $\leq 3,0$ mm de profundidad y $\leq 7,0$ mm de ancho.
IA2	Medidas de invasión estromal $>3,0$ mm y $< 5,0$ mm de profundidad y ≤ 7 mm de ancho.
IB	Lesiones clínicamente limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas mayores que en estadio IA.
IB1	Lesiones clínicas <4 cm.
IB2	Lesiones clínicas >4 cm.

Cuadro 2. Definiciones del estadio II de FIGO/AJCC

Estadio	Descripción
II	El carcinoma extendido más allá del útero, pero sin compromiso de la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina.
IIA	Extensión hasta 2/3 de la parte superior de la vagina. Sin compromiso de los parametrios.
IIA1	Lesión clínicamente visible $\leq 4,0$ cm.
IIA2	Lesión clínicamente visible $>4,0$ cm.
IIB	Compromiso del parametrio evidente pero no hacia la pared pélvica.

Cuadro 3. Definiciones del estadio III de FIGO/AJCC

Estadio	Descripción
III	El carcinoma extendió a la pared pélvica. En el examen rectal, compromiso entre el tumor y la pared pélvica. El tumor se extiende hasta el tercio inferior de la vagina. Se incluyen los casos de hidronefrosis o disfunción renal relacionadas a la neoplasia.
IIIA	Compromiso de la parte inferior de la vagina pero sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Extensión a la pared pélvica, o hidronefrosis/riñón disfuncional

Cuadro 4. Definiciones del estadio IV de FIGO/AJCC

Estadio	Descripción
IV	El carcinoma extendido más allá de la pelvis o compromiso clínico la mucosa de la vejiga o el recto.
IVA	Compromiso de órganos pélvicos adyacentes.
IVB	Compromiso de órganos distantes.

De acuerdo con el sistema revisado de estadificación FIGO 2018 (52) Se han revisado las definiciones de tamaño de la lesión y micro invasión para la etapa I. Para el estadio IA, la extensión lateral de la lesión ya no afecta la estadificación. El estadio IB ahora se divide en 3 subgrupos de la siguiente manera:

IB1 incluye carcinomas invasivos ≥ 5 mm y < 2 cm de diámetro mayor IB2 incluye tumores de 2–4 cm

IB3 designa tumores ≥ 4 cm.

La afectación ganglionar ahora se designa como estadio IIIC

IIIC1 solo para los ganglios pélvicos

IIIC2 para la afectación de los ganglios para aórticos.

Estadificación Quirúrgica

Evaluación patológica

Los elementos importantes de la evaluación del tumor primario incluyen el sitio del tumor; volumen tumoral primario (en múltiples dimensiones); tipo histológico y grado; invasión estromal; estado del margen quirúrgico; y la presencia de invasión linfovascular. Otros factores importantes incluyen la afectación tumoral de tejidos / órganos como el parametrio, el manguito vaginal, las trompas de Falopio, los ovarios, el peritoneo, el epiplón y otros.

Los "Criterios de Sedlis" incluyen: 1) una invasión estromal mayor que un tercio; 2) afectación del espacio linfático capilar; o 3) diámetros tumorales cervicales de más de 4 cm. (53).

2.2 Tratamiento del Cáncer de Cérvix

2.2.1 Enfoques conservadores de fertilidad

Se pueden considerar en pacientes altamente seleccionados que han recibido asesoramiento exhaustivo sobre el riesgo de enfermedad, así como los problemas prenatales y perinatales (54).

La enfermedad microinvasiva (estadio FIGO IA1 sin LVSI) se asocia con una incidencia extremadamente baja de metástasis linfáticas, *40 y el tratamiento conservador con conización es una opción (categoría 2A) para individuos sin evidencia de LVSI.

El objetivo de la conización es la extracción en bloque del ectocérvix y el canal endocervical; la forma del cono se puede adaptar al tamaño, tipo y ubicación de la lesión (es decir, cono estrecho y largo en casos de sospecha de adenocarcinoma invasivo). Sin embargo, el LEEP (procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa) es aceptable siempre que se puedan obtener márgenes adecuados, orientación adecuada y una muestra no fragmentada sin artefactos electroquirúrgicos. (55)

La traquelectomía radical puede ofrecer una opción razonable de tratamiento que ahorre fertilidad para pacientes con estadio IA2, IB1, y seleccione cáncer de cuello uterino IB2 con lesiones que tengan un diámetro menor o igual a 2 cm. (56) En una traquelectomía radical, se extirpan el cuello uterino, los márgenes vaginales y los ligamentos de soporte, dejando intactos el cuerpo principal y el fondo del útero.

2.2.2 Enfoques que no conservan fertilidad

Los enfoques para la histerectomía incluyen histerectomía simple/extrafascial (Tipo A), histerectomía radical modificada (tipo B) e histerectomía radical (tipo C) (57) (58).

Para pacientes con enfermedad IA1, la escisión de cono, la histerectomía simple / extrafascial y la histerectomía radical modificada son opciones. La histerectomía radical con la realización de disección bilateral de ganglios linfáticos pélvicos (con o sin mapeo de ganglio centinela) es el enfoque de tratamiento preferido para pacientes con cáncer cervical en estadio FIGO IA2, IB1, IB2 e IIA1.

Para los cánceres cervicales recurrentes o persistentes que están confinados a la pelvis central (es decir, sin metástasis a distancia), la exenteración pélvica puede ser una opción quirúrgica potencialmente curativa. (59)

2.2.3 Tratamiento primario

El tratamiento primario del cáncer de cérvix en etapa temprana es cirugía o RT. La cirugía generalmente se reserva para la enfermedad en estadio temprano, la preservación de la fertilidad y las lesiones más pequeñas, como el estadio IA, IB1, IB2 y IIA1. (60) La quimio radiación también se puede usar para pacientes que no son candidatas para la histerectomía.

La RT pélvica o la quimio radiación conducirán invariablemente a insuficiencia ovárica en mujeres pre menopáusicas (61). Para preservar la función hormonal intrínseca, se puede considerar la transposición ovárica antes de la RT pélvica para mujeres seleccionadas menores de 45 años con cánceres de células escamosas (62).

La quimio radiación concurrente, que usa quimioterapia que contiene platino (cisplatino o cisplatino/fluorouracilo), es el tratamiento de elección para las enfermedades en estadios IB3, II, III e IVA según los resultados de ensayos clínicos aleatorizados. (63)(64)(65) Estos ensayos demostraron que el uso de quimio radiación concurrente produce una disminución del 30% al 50% en el riesgo de muerte en comparación con la RT sola. Aunque el régimen óptimo de quimioterapia concurrente para usar con RT requiere más investigación, estos ensayos claramente establecieron un papel para la quimio radiación concurrente que contiene cisplatino. Un metanálisis reciente informó que la quimio radioterapia conduce a una mejora del 6% en la supervivencia a 5 años (razón de riesgo [HR], 0.81; $P < .001$). (66)

2.2.4 Enfermedad avanzada

Esta categoría ha incluido tradicionalmente a pacientes con enfermedad en estadio IIB a IVA (es decir, enfermedad localmente avanzada). Sin embargo, muchos oncólogos ahora incluyen pacientes con enfermedad IB3 y IIA2 en la categoría de enfermedad avanzada. Para los pacientes con tumores más avanzados que se someten a quimio radiación primaria, el volumen de enfermedad y la dosis de RT es crítica y orientado por la evaluación de la participación ganglionar en los ganglios pélvicos y para aórticos.

Para los pacientes sin enfermedad ganglionar o con enfermedad limitada a la pelvis solo mediante estadificación quirúrgica, el tratamiento consiste en EBRT pélvico con quimioterapia y braquiterapia concurrente que contienen platino (categoría 1). (67)(68)(69)(70)

2.2.5 Enfermedad metastásica

Para los pacientes que presentan enfermedad metastásica distante (es decir, estadio IVB), el tratamiento primario es a menudo quimioterapia que contiene platino. En estas situaciones, la EBRT individualizada puede considerarse para el control de la enfermedad pélvica y otros síntomas. (71)

2.2.6 Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante está indicado después de una intervención definitiva como la histerectomía radical según los hallazgos quirúrgicos y la etapa de la enfermedad. La observación es apropiada para pacientes con enfermedad en estadio IA2, IB o IIA1 que tienen ganglios negativos, márgenes negativos, parametrios negativos y ningún factor de riesgo cervical después de la histerectomía radical (Criterios de Sedlis). Sin embargo, el

tratamiento adyuvante está indicado después de la histerectomía radical si se descubren factores de riesgo patológicos. (72)

Se recomienda EBRT pélvico (categoría 1) con (o sin) quimioterapia concurrente que contenga platino (categoría 2B para quimioterapia) para pacientes con enfermedad en estadio IA2, IB o IIA1 que tienen ganglios linfáticos negativos después de la cirugía, pero tienen tumores primarios grandes, estroma profundo invasión y / o LVSI. (73)(74)

Los factores de riesgo potencialmente importantes para la recurrencia pueden no estar limitados a los Criterios de Sedlis (es decir, invasión del estroma, LVSI, tamaño del tumor primario). Los factores de riesgo adicionales a considerar incluyen histología tumoral (p. Ej., Componente de adenocarcinoma) (75) y márgenes quirúrgicos cercanos o positivos (76).

2.2.7 Vigilancia

Society of Gynecologic Oncology brinda recomendaciones para la vigilancia posterior al tratamiento.¹⁹¹ La vigilancia recomendada se basa en el riesgo del paciente de recurrencia y preferencias personales. Se recomienda la historia y el examen físico cada 3 a 6 meses durante 2 años, cada 6 a 12 meses durante otros 3 a 5 años, y luego anualmente. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo pueden evaluarse con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 3 meses durante los primeros 2 años) que los pacientes con enfermedad de bajo riesgo (por ejemplo, cada 6 meses).

Las pruebas anuales de citología cervical/vaginal se pueden considerar como indicadas para la detección de displasia del tracto genital inferior (p. Ej., Para aquellas que se han sometido a una cirugía para preservar la fertilidad). El seguimiento riguroso de la citología no está justificado debido a los estudios que afirman que las pruebas de Papanicolaou no detectaron recurrencias en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio I o II que estaban asintomáticos después del tratamiento (77).

Para los pacientes con enfermedad en estadio II o mayor, la PET / CT (preferida) o la TC deben realizarse dentro de los 3 a 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento (78).

Se recomienda la educación del paciente sobre los síntomas sugestivos de recurrencia (p. Ej., Flujo vaginal; pérdida de peso; anorexia; dolor en la pelvis, caderas, espalda o piernas; tos persistente).

Los sobrevivientes de cáncer de cuello uterino corren el riesgo de sufrir un segundo cáncer.
(79)

2.3 Detección del ADN del virus del papiloma humano

2.3.1 Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano (VPH), es un virus de tipo oncogénico y agente causal del cáncer de cérvix y las enfermedades neoplásicas relacionadas. El mecanismo de transmisión es a través del contacto sexual. Sin embargo, algunas mujeres sexualmente inactivas suelen presentar cáncer cervical. La actividad sexual a temprana edad y con múltiples parejas sexuales es un factor de riesgo muy importante. (80) En las mujeres diagnosticadas se logra encontrar indicios de infección por VPH. (81) Se concluye que esta infección por VPH es necesaria, pero no suficiente, para que se desarrolle un cáncer. (82)

Estudios epidemiológicos reportan que el principal factor de riesgo del carcinoma invasivo de cuello uterino es la infección por el VPH. Cada año, más de 500,000 personas son diagnosticadas en todo el mundo con cánceres asociados al virus del papiloma humano (VPH). (83)

La presencia de una infección persistente por VPH lleva a un riesgo mayor de desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas. (84)(85)

2.3.2 Biología molecular

A nivel molecular, el VPH contiene un genoma circular de ADN bicatenario de 7,8 kbp. Una dificultad importante en la detección y caracterización de tumores por el VPH reside en la naturaleza altamente polimórfica (más de 200 genotipos y variantes) de este virus y en la naturaleza esporádica de la integración viral en la célula huésped.

Un subconjunto de genotipos de VPH tienen propiedades oncogénicas y se clasifican como de riesgo bajo, medio y alto, (86) entre los cuales los genotipos HPV16 y HPV18 son los más prevalentes (87). La oncogenicidad viral está relacionada en gran medida con sus proteínas E6 y E7 codificadas, que tienen la capacidad de interactuar e inhibir los supresores tumorales del huésped, p53 y pRB, así como muchos otros objetivos de proteínas celulares. (88) En los casos de CIN, el ADN del VPH generalmente se replica extracromosómicamente en el núcleo celular, mientras que en la mayoría de los carcinomas invasivos, una porción del ADN viral se integra de manera estable en un sitio único o quizás dentro de unos pocos

sitios en el genoma de las células tumorales (89)(90). Al integrarse, a menudo hay una interrupción del E1 / E2 genes, que causa la expresión constitutiva de las oncoproteínas E6 / E7. La integración viral también puede conducir a la expresión estructural y / o modificada de genes celulares cercanos, así como a amplificaciones genómicas, que abarcan el sitio de inserción del VPH que puede tener un papel en la progresión tumoral (91).

En esta línea, las uniones del huésped viral-celular representan marcadores moleculares altamente específicos de los tumores de pacientes individuales. (92)

2.3.3 Detección del ADN del virus de papiloma humano

Los tumores arrojan continuamente ADN a la circulación sanguínea, donde se puede acceder de forma no invasiva y pueden proporcionar un medio para medir la carga de la enfermedad (93). Para los cánceres con una etiología viral, el ADN viral puede proporcionar un marcador único que distingue el ADN derivado del tumor de fuentes normales y no malignas de ADN libre de células (cfDNA) (94). El ADN del VPH se ha detectado en la circulación de pacientes con cáncer de cuello uterino en el momento del diagnóstico y la recaída, y la mayoría de los estudios realiza de forma retrospectiva una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). (95) La PCR digital (dPCR) es una técnica ultrasensible, específica y asequible para la cuantificación absoluta de los ácidos nucleicos. (96)(97) En comparación con las pantallas qPCR ofrece un rendimiento superior para la detección de moléculas raras. Se presume que la detección de ADN de VPH en plasma basada en dPCR identificaría pacientes con cáncer cervical localmente avanzado con enfermedad residual mínima después de la terapia con quimio radiación y sería superior a FDG-PET para la detección temprana de la enfermedad residual.

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local

No se han encontrado estudios locales relacionados a la detección del ADN del virus de Papiloma humano.

A nivel nacional

3.1. **Autores:** Javier Manrique-Hinojosa, María del Carmen Núñez-Teran, Lizetth Pretel-Ydrogo, Yasser Sullcahuaman-Allende, Ysis Roa-Meggo, Patricia Juárez-Coello, Stephanie Navarro-Egúsquiza (98).

Título: Detección del virus del papiloma humano en muestras obtenidas mediante técnica de autotoma en un grupo de universitarias peruanas.

Fuente: Rev. perú. med. exp. Salud publica vol.35 no.4 Lima oct./dic 2018

Resumen: Estudio transversal que determinó la frecuencia y genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) a través de la técnica de autotoma en un grupo de universitarias de Lima. Participaron 221 estudiantes y se detectó el ADN del VPH-AR con el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La frecuencia del VPH-AR en las participantes fue de 43,4%; de este grupo se encontraron los genotipos VPH 16 en el 15,6% y VPH 18 en el 4,2% y otros VPH-AR en el 80,2%. Se concluye que la frecuencia del VPH-AR es mayor en el grupo de universitarias de este estudio en comparación a investigaciones nacionales previas.

A nivel internacional

3.2. **Autor:** Hye-Jin Shin, Jungnam Joo, Ji Hyun Yoon, Chong Woo Yoo, Joo-Young Kim (99)

Título: Physical Status of Human Papillomavirus Integration in Cervical Cancer Is Associated with Treatment Outcome of the Patients Treated with Radiotherapy

Fuente: PLoS One, 2014 - journals.plos.org

Resumen: La integración del ADN del virus del papiloma humano (VPH) en el genoma del huésped es un evento etiológico crítico en la progresión del cuello uterino normal a la neoplasia intraepitelial y, finalmente, al cáncer cervical invasivo. Sin embargo, ha habido poco trabajo sobre cómo el estado de integración del VPH se relaciona con el

resultado del tratamiento para los carcinomas cervicales. En el estudio actual, se midieron los números de copias del gen E2 y E6 del VPH en 111 tejidos de cáncer de cuello uterino utilizando QPCR en tiempo real. Los patrones de integración se dividieron en cuatro grupos: copia única integrada con componentes episomales (grupo 1), copia única integrada sin componentes episomales (grupo 2), multicopia en tándem integrada por repetición (grupo 3) y grupos con bajo VPH (grupo 4). Se construyó un modelo de predicción de recaídas utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariable para clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo de supervivencia libre de enfermedad (DFS). El modelo fue validado internamente mediante remuestreo bootstrap. El análisis de microarrays de oligonucleótidos se realizó para evaluar los patrones de expresión génica en relación con los diferentes grupos de integración. La tasa de SSE fue inferior en el orden de los pacientes en el grupo 4, el grupo 2/3 y el grupo 1. El análisis multivariado mostró que el grado histológico, el grupo de estadio clínico y el patrón de integración fueron factores pronósticos significativos para la SSE pobre. El modelo de pronóstico actual predijo con precisión el riesgo de recaída, con un área debajo de la curva característica operativa del receptor (AUC) de 0,74 (bootstrap corregido, 0,71). En conclusión, estos datos sugieren que el patrón de integración del VPH es un potente factor pronóstico para el tratamiento personalizado del cáncer cervical.

3.3. Autor: Maura Campitelli, Emmanuelle Jeannot, Martine Peter, Emmanuelle Lappartient, Stéphanie Saada, Anne de la Rochefordière, Virginie Fourchette, Séverine Alran, Peter Petrow, Paul Cottu, Jean-Yves Pierga, Olivier Lantz, Jérôme Couturier, Xavier Sastre-Garau

Título: Human Papillomavirus Mutational Insertion: Specific Marker of Circulating Tumor DNA in Cervical Cancer Patients (100)

Fuente: PLoS One, 2012 - journals.plos.org 7(8): e43393.

Resumen: En la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino, el ADN del VPH se integra en el genoma de las células de carcinoma. Esta inserción mutacional constituye un marcador molecular altamente específico de ADN tumoral para cada paciente. El ADN tumoral circulante (ADNc) es un marcador emergente de la dinámica tumoral cuya detección requiere un motivo molecular específico. Para determinar si la secuencia de

la unión viral-celular podría usarse en la práctica clínica como un marcador específico de ADNc, analizamos una serie de sueros para pacientes con cáncer de cuello uterino.

Se analizaron muestras de suero de 16 pacientes diagnosticados con cáncer cervical asociado al VPH16 / 18, y para los cuales el locus de integración viral había sido localizado previamente. Las muestras de suero secuenciales, tomadas en diferentes momentos durante el curso de la enfermedad, también estaban disponibles para dos de estos casos. Se encontró ADNc en 11 de 13 pacientes con un tamaño tumoral mayor de 20 mm en el momento del diagnóstico, y el análisis de muestras de suero secuenciales mostró que la concentración de ADNc en el suero de los pacientes estaba relacionada con la dinámica del tumor.

Informamos que la inserción mutacional del VPH constituye un marcador molecular altamente específico de ADNc en pacientes con tumor asociado al VPH. Usando este enfoque original, se detectó ADNc en la mayoría de los pacientes con cáncer de cuello uterino durante el estadio I y se descubrió que la concentración de ADNc reflejaba la carga tumoral. Además de su potencial valor pronóstico y predictivo, es probable que la inserción de la mutación del VPH constituya un nuevo sustituto molecular de enfermedad residual mínima y de recaída subclínica en el tumor asociado al VPH. Esto es de gran importancia en la perspectiva de la terapia específica contra el VPH.

3.4. **Autor:** Han, K., Leung, E., Barbera, L., Barnes, E., Croke, J., Di Grappa, M. A., Wolfson, R. (101).

Título: Circulating human papillomavirus DNA as a biomarker of response in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive chemoradiation. *JCO Precision Oncology*, 2, 1-8.

Fuente: *JCO Precision Oncology*, 2, 1-8. 2018

Resumen: Para determinar si el ADN del virus del papiloma humano (VPH) en plasma es anterior a la recurrencia clínica y comparar su precisión con la tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) de 3 meses en el cáncer cervical localmente avanzado.

Este estudio prospectivo multicéntrico reunió a 23 mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IB a IVA planificadas para terapia de quimiorradiación definitiva (TRC). El

ADN del VPH en plasma se midió en serie por reacción en cadena de la polimerasa digital, y se realizó FDG-PET a los 3 meses después de la TRC.

De las 19 mujeres con cáncer cervical por VPH + incluidas en este análisis, el 32% estaban en estadio IB, 58% IIB y 10% IIIB / IVA. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (rango, 18 a 30 meses). Todos los pacientes tenían ADN de VPH en plasma detectable antes del tratamiento. Seis pacientes tenían ADN de VPH en plasma detectable al final de la TRC, y tres de ellos desarrollaron metástasis a los 3 meses. De los 13 pacientes con ADN de VPH en plasma indetectable al final de la TRC, hasta la fecha, solo uno ha desarrollado recurrencia. Seis de esos 13 pacientes tenían una FDG-PET positiva de 3 meses sin enfermedad residual definida en una imagen posterior o examen clínico hasta la fecha, y cuatro de estos seis tenían ADN de VPH en plasma indetectable a los 3 meses. Los pacientes con ADN de VPH en plasma indetectable al final de la TRC tuvieron una supervivencia sin progresión de 18 meses significativamente más alta que aquellos con ADN de VPH en plasma detectable (92% v 50%; $P = .02$). El área bajo la curva característica operativa del receptor (precisión) del ADN del VPH en plasma a los 3 meses y la obtención de imágenes FDG-PET a los 3 meses para predecir la recurrencia a los 18 meses fueron 77% y 60%, respectivamente ($P = .008$).

El ADN del VPH en plasma detectable al final de la TRC es anterior al diagnóstico clínico de metástasis y se asocia con una supervivencia inferior sin progresión. Además, el nivel de ADN del VPH en plasma a los 3 meses es más preciso que la imagen FDG-PET a los 3 meses en la detección de enfermedades residuales. La utilidad clínica de la detección de ADN del VPH en plasma para guiar la terapia adyuvante / de rescate debe evaluarse en futuros estudios.

4. Objetivos.

4.1. General

Evaluar el uso del ADN del virus del papiloma humano en plasma como predictor de recurrencia en pacientes con Cáncer de Cérvix local avanzado que recibieron quimio radiación definitiva en el Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa durante el periodo 2019-2020

4.2. Específicos

- 1) Describir las características clínicas de los pacientes con Cáncer de Cérvix local avanzado en el Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa durante el periodo 2019-2020.
- 2) Realizar análisis de detección de ADN circulante de HPV en paciente con Cáncer de Cérvix local avanzado que recibieron quimio radiación definitiva en periodos de tiempo establecidos.
- 3) Realizar análisis de supervivencia respecto a la recurrencia de enfermedad en pacientes con Cáncer de Cérvix local avanzado que recibieron quimio radiación definitiva.

5. HIPÓTESIS.

Dado que el Cáncer de Cérvix local es generado a partir de la infección por el virus del papiloma humano (HPV), considerado un factor pronóstico para la evolución de la enfermedad y que además existen técnicas moleculares que permiten su detección; es probable, que la detección del ADN del Virus de Papiloma Humano en plasma pueda ser usado como predictor de recurrencia de enfermedad de Cáncer de Cérvix local avanzado en pacientes que recibieron quimio radiación definitiva.

II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: Se aplicará la técnica de revisión documentaria y toma de muestra sérica de pacientes.

Instrumentos: Se usará la ficha de recolección de datos que se muestra en el anexo 1.

Materiales:

- Fichas para la recolección de datos
- Material de laboratorio para toma y transporte de muestras séricas.
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.
- Equipo de PCR y técnica de PCR digital.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: El presente trabajo de investigación se llevará a cabo en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo (HNCASE), Arequipa y en la Universidad Católica de Santa María

2.2. Ubicación temporal: El estudio se realizará en los períodos comprendidos entre el 2019 y 2022.

2.3. Unidades de estudio: Historias clínicas y muestras séricas de pacientes con el diagnóstico de cáncer de cérvix local avanzado que recibieron quimio radioterapia definitiva en el HNCASE, Arequipa.

2.4. Población: Todas las historias clínicas de pacientes que han completado tratamiento quimio radioterapia por cáncer de cérvix local avanzado en el HNCASE, Arequipa durante el periodo de estudio.

Muestra: No se realizará el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se espera abarcar a todos los integrantes de la población que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección:**• Criterios de Inclusión**

- Todos los pacientes de cualquier edad
- Sexo femenino
- Con diagnóstico confirmado de cáncer de cérvix por biopsia
- Con estadio clínico local avanzado, EC FIGO IIB a IVA.

• Criterios de Exclusión

- Los pacientes con cáncer de cérvix EC I a IIA
- Las pacientes con cáncer de cérvix EC IVB
- Pacientes con enfermedad progresiva durante el tratamiento

3. Estrategia de Recolección de datos**3.1. Organización**

Se realizarán coordinaciones con la Gerencia del Hospital y la Jefatura del Servicio de Oncología y Radioterapia, para obtener la autorización para realizar el estudio.

Se revisarán los registros de los pacientes del Servicio para seleccionar los casos con cáncer de cérvix; se registrarán los números de historia clínica y nombres, y con esta información se buscarán las historias clínicas en el archivo, para conformar el grupo de estudio (pacientes que completaron tratamiento por cáncer de cuello uterino local avanzado) entre los casos que cumplan los criterios de selección.

Se realizará un seguimiento de las pacientes en sus controles establecidos de vigilancia. Se solicitará a las pacientes del grupo de estudio firmar el consentimiento informado para la toma de muestra sérica para realizar la detección del ADN del virus de papiloma humano en plasma por el método de PCR y se procederá a la misma.

Se realizará un muestro seriado en dos tomas para la detección de ADN de virus de papiloma humano por PCR. El primero a las 4 semanas de completar el tratamiento quimio radioterapia y el segundo únicamente al momento de presentarse la recurrencia de enfermedad

Se seguirá por un periodo de 2 años a las pacientes en sus controles periódicos establecidos por norma y se determinará clínica o imagenológicamente si presentan recurrencia de enfermedad.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

3.2. Recursos

- a) Humanos
 - Investigador, personal técnico de laboratorio, asesor.
- b) Materiales
 - Fichas para la recolección de datos
 - Material de laboratorio para toma y transporte de muestras séricas.
 - Material de escritorio
 - Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.
 - Equipo de PCR y técnica de PCR digital.
- c) Financieros
 - Autofinanciado
 - Convenio con Universidad Católica de Santa María

3.3. Validación de los instrumentos

No se requiere de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva reportar las variables intervinientes sociodemográficas. Los resultados de PCR para DNA de HPV serán reportados como “detectado” o “No detectado” estos junto el tiempo de supervivencia (incluyendo datos censurados) permitirán construir gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier. Adicionalmente se realizará el análisis de log-rank para evidenciar diferencias las pacientes que presentaron recurrencias y mostraron niveles detectables de HPV y aquellas que mostraron recurrencia y no fue detectado el DNA del virus, reportando diferencias significativas mediante el valor-p.

III. Cronograma de Trabajo

Actividades	julio 2019- setiembre 2019				octubre 2019- setiembre 2020				octubre 2020- setiembre 2022				octubre 2022	
1. Elección del tema	■	■												
2. Revisión bibliográfica			■	■										
3. Aprobación del proyecto				■										
4. Ejecución					■	■	■	■						
5. Seguimiento y Control									■	■	■	■		
6. Análisis e interpretación													■	
7. Informe final														■

Fecha de inicio: 01 de julio 2019

Fecha probable de término: 31 de octubre 2022

IV. Bibliografía Básica

- 1) Ministerio de Salud. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, Lima, 2013.
- 2) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. IARC CancerBase No. 11.
- 3) Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478-1488.
- 4) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-7108
- 5) Chan, Carmen WH, et al. Perception of cervical cancer risk and screening behavior: A literature review. *International journal of nursing knowledge*, 2015, vol. 26, no 1, p. 2-18.
- 6) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.
- 7) Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson EJ. Atlas of tumor pathology: Tumors of the cervix, vagina, and vulva, 3rd, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1992.
- 8) Solomon D, Davey D, Kurman R, et al.: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287 (16): 2114-9, 2002.
- 9) Guía técnica: Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino / Ministerio de Salud. Despacho Viceministerial de Salud Pública. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y control del Cáncer. – Lima: 29 p.; ilus.
- 10) Plan nacional para la prevención y control de cáncer de cuello uterino 2017- 2021 (R.M. N° 440-2017/MINSA) / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Cáncer - Lima: Ministerio de Salud; 2017. 31 p. ilus.

- 11) World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2012 [Internet]. Washington DC: IARC; 2012
- 12) Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Peru. Summary Report 2016-02- 26. Data Accessed September 2016
- 13) Eifel, patricia j., et al. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. En *Devita, hellman, and rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. Wolters kluwer health pharma solutions (europe) ltd, 2018. P. 1172-1210.
- 14) Kurman, Robert J.; AMIN, Mahul B. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the cervix: a basis for checklists. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1999, vol. 123, no 1, p. 55-61.
- 15) Woodman, Ciaran BJ; COLLINS, Stuart I.; YOUNG, Lawrence S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer*, 2007, vol. 7, no 1, p. 11.
- 16) Kahn JA- HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009; 361:271.
- 17) Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT, Matos E, Molano M, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Tunsakul S, Meijer CJ, Franceschi S; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005; 366(9490):991-8.
- 18) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 100 (Pt B), 255-313, 2012. Available online. Last accessed February 1, 2019.
- 19) Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C., & Wacholder, S. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 370(9590), 890-907.

- 20) Trottier, Helen; Franco, Eduardo L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 2006, vol. 24, p. S4-S15.
- 21) Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J. S., ... & International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. (2002). Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*, 359(9312), 1093-1101.
- 22) Plummer, Martyn, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes & Control*, 2003, vol. 14, no 9, p. 805-814.
- 23) Moreno, V., Bosch, F. X., Muñoz, N., Meijer, C. J., Shah, K. V., Walboomers, J. M., ... & International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. (2002). Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*, 359(9312), 1085-1092.
- 24) Appleby, P., & Beral, V. Berrington De Gonzalez A et al (2007) Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 370(9599), 1609-1621.
- 25) Abraham, A. G., Strickler, H. D., Jing, Y., Gange, S. J., Sterling, T. R., Silverberg, M., ... & Moore, R. D. (2013). Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multi-cohort collaboration prospective study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 62(4), 405.
- 26) Grulich, A. E., Van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., & Vajdic, C. M. (2007). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*, 370(9581), 59-67.
- 27) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. (2006). Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *International journal of cancer*, 119(5), 1108-1124.

- 28) Hoover, R. N., Hyer, M., Pfeiffer, R. M., Adam, E., Bond, B., Cheville, A. L., ... & Karlan, B. Y. (2011). Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1304-1314.
- 29) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. (2007). Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *International journal of cancer*, 120(4), 885-891.
- 30) Holowaty, P., Miller, A. B., Rohan, T., & To, T. (1999). Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(3), 252-258.
- 31) DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th ed., Mosby Elsevier, Philadelphia 2007. p.55.
- 32) Koutsky, L. A. (2000). Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(5), 397-402.
- 33) Wright Jr, T. C., Massad, L. S., Dunton, C. J., Spitzer, M., Wilkinson, E. J., & Solomon, D. (2007). 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197(4), 346-355.
- 34) Katki, H. A., Kinney, W. K., Fetterman, B., Lorey, T., Poitras, N. E., Cheung, L., ... & Castle, P. E. (2011). Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The lancet oncology*, 12(7), 663-672.
- 35) Denny L, Kuhn L, Hu C-C, Tsai W-Y, Wright TC. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Oct 20; 102(20):1557-67.
- 36) Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 2; 103(5):368-83.

- 37) Denny L, Kuhn L, Hu C-C, Tsai W-Y, Wright TC. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Oct 20; 102(20):1557–67.
- 38) Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2; 360(14):1385–94.
- 39) National Cancer Institute Workshop. (1989). The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *Jama*, 262(7), 931-934.
- 40) Stehman, F. B., Bundy, B. N., Disaia, P. J., Keys, H. M., Larson, J. E., & Fowler, W. C. (1991). Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I. A multivariate analysis of prognostic variables in the gynecologic oncology group. *Cancer*, 67(11), 2776-2785.
- 41) Steren, A., Nguyen, H. N., AvERETTE, H. E., Estape, R., Angioli, R., Donato, D. M., ... & Sevin, B. U. (1993). Radical hysterectomy for stage IB adenocarcinoma of the cervix: the University of Miami experience. *Gynecologic oncology*, 48(3), 355-359.
- 42) Eifel, P. J., Burke, T. W., Morris, M., & Smith, T. L. (1995). Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecologic oncology*, 59(1), 38-44.
- 43) Monk BJ, Tian C, Rose PG, et al.: Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. *Gynecol Oncol* 105 (2): 427-33, 2007.
- 44) Maiman M, Fruchter RG, Guy L, et al.: Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 71 (2): 402-6, 1993.
- 45) Bourhis J, Le MG, Barrois M, et al.: Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 8 (11): 1789-96, 1990.
- 46) Strang, P., Eklund, G., Stendahl, U., & Frankendal, B. (1987). S-phase rate as a predictor of early recurrences in carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer research*, 7(4B), 807-810.

- 47) Burger, R. A., Monk, B. J., Kurosaki, T., Anton-Culver, H., Vasilev, S. A., Berman, M. L., & Wilczynski, S. P. (1996). Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 88(19), 1361-1368.
- 48) Lai, C. H., Chang, C. J., Huang, H. J., Hsueh, S., Chao, A., Yang, J. E., ... & Wu, T. I. (2007). Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3628-3634.
- 49) Silva, I. H., Nogueira-Silva, C., Figueiredo, T., Lombo, L., Faustino, I., Catarino, R., ... & Medeiros, R. (2013). The impact of GGH-401C> T polymorphism on cisplatin-based chemoradiotherapy response and survival in cervical cancer. *Gene*, 512(2), 247-250.
- 50) FIGO Committee on Gynecologic Oncology. (2014). FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 125(2), 97-98.
- 51) Cervix uteri. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402.
- 52) Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145:129-135.
- 53) Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111:255-260.
- 54) Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2016;17:e240-253.
- 55) Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol* 1999;73:12-15.
- 56) Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111:255-260.

- 57) Chi DS, Abu-Rustum NR, Plante M, Roy M. Cancer of the cervix. In: Rock JA, Jones HW, eds, eds. TeLinde's Operative Gynecology, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008:1227.
- 58) Whitney CW, Spirtos NM. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009. Accessed April 18, 2014.
- 59) Sardain H, Lavoue V, Redpath M, et al. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:975-985.
- 60) ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:79-91.
- 61) Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1304-1312.
- 62) Pahisa J, Martinez-Roman S, Martinez-Zamora MA, et al. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:584-589.
- 63) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161.
- 64) Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
- 65) Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.
- 66) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis C. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and

- meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-5812.
- 67) Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on Advanced Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:609-614.
- 68) Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
- 69) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348.
- 70) Rose PG. Combination therapy: New treatment paradigm for locally advanced cervical cancer? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:388-390.
- 71) Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109:1462-1470.
- 72) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
- 73) Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-176.
- 74) Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721-728.
- 75) Noh JM, Park W, Kim YS, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients

- receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol Oncol* 2014;132:618-623.
- 76) Estape RE, Angioli R, Madrigal M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1998;68:229-232.
- 77) Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.
- 78) Sala E, Micco M, Burger IA, et al. Complementary Prognostic Value of Pelvic Magnetic Resonance Imaging and Whole-Body Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Pretreatment Assessment of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1461-1467.
- 79) Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A, et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27:967-973.
- 80) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. (2007). Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *International journal of cancer*, 120(4), 885-891.
- 81) Bosch, F. X., Manos, M. M., Muñoz, N., Sherman, M., Jansen, A. M., Peto, J., ... & Shan, K. V. (1995). Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 87(11), 796-802.
- 82) Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J., & Burk, R. D. (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 338(7), 423-428.
- 83) Forman, D., de Martel, C., Lacey, C. J., Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L., ... & Franceschi, S. (2012). Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 30, F12-F23.
- 84) Rodríguez, A. C., Schiffman, M., Herrero, R., Wacholder, S., Hildesheim, A., Castle, P. E., ... & Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. (2008). Rapid

- clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(7), 513-517.
- 85) Jaisamrarn, U., Castellsague, X., Garland, S. M., Naud, P., Palmroth, J., Del Rosario-Raymundo, M. R., ... & Teixeira, J. C. (2013). Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PloS one*, 8(11), e79260.
- 86) Lorincz, A. T., Reid, R. I. C. H. A. R. D., Jenson, A. B., Greenberg, M. D., Lancaster, W. A. Y. N. E., & Kurman, R. J. (1992). Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstetrics and gynecology*, 79(3), 328-337.
- 87) Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., ... & Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*, 189(1), 12-19.
- 88) Moody, C. A., & Laimins, L. A. (2010). Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*, 10(8), 550.
- 89) Schneider-Maunoury, S., Croissant, O., & Orth, G. (1987). Integration of human papillomavirus type 16 DNA sequences: a possible early event in the progression of genital tumors. *Journal of virology*, 61(10), 3295-3298.
- 90) Shin, H. J., Joo, J., Yoon, J. H., Yoo, C. W., & Kim, J. Y. (2014). Physical status of human papillomavirus integration in cervical cancer is associated with treatment outcome of the patients treated with radiotherapy. *PLoS One*, 9(1), e78995.
- 91) Peter, M., Stransky, N., Couturier, J., Hupé, P., Barillot, E., de Cremoux, P., ... & Sastre-Garau, X. (2010). Frequent genomic structural alterations at HPV insertion sites in cervical carcinoma. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 221(3), 320-330.
- 92) Campitelli, M., Jeannot, E., Peter, M., Lappartient, E., Saada, S., de la Rochefordière, A., ... & Pierga, J. Y. (2012). Human papillomavirus mutational insertion: specific marker of circulating tumor DNA in cervical cancer patients. *PLoS One*, 7(8), e43393.
- 93) Diaz Jr, L. A., & Bardelli, A. (2014). Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *Journal of clinical oncology*, 32(6), 579.

- 94) Rostami, A., & Bratman, S. V. (2017). Utilizing circulating tumour DNA in radiation oncology. *Radiotherapy and Oncology*, 124(3), 357-364.
- 95) Campitelli, M., Jeannot, E., Peter, M., Lappartient, E., Saada, S., de la Rochefordière, A., ... & Pierga, J. Y. (2012). Human papillomavirus mutational insertion: specific marker of circulating tumor DNA in cervical cancer patients. *PLoS One*, 7(8), e43393.
- 96) Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (1999). Digital pcr. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(16), 9236-9241.
- 97) Olmedillas-López, S., García-Arranz, M., & García-Olmo, D. (2017). Current and emerging applications of droplet digital PCR in oncology. *Molecular diagnosis & therapy*, 21(5), 493-510.
- 98) Manrique-Hinojosa, J., Núñez-Teran, M. D. C., Pretel-Ydrogo, L., Sullcahuaman-Allende, Y., Roa-Meggo, Y., Juárez-Coello, P., & Navarro-Egúsqiza, S. (2018). Detection of the human papillomavirus in samples obtained by self-collection technique in a group of peruvian college students. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 35(4), 642-646.
- 99) Shin HJ, Joo J, Yoon JH, Yoo CW, Kim JY (2014) Physical Status of Human Papillomavirus Integration in Cervical Cancer Is Associated with Treatment Outcome of the Patients Treated with Radiotherapy. *PLOS ONE* 9(1): e78995.
- 100) Campitelli M, Jeannot E, Peter M, Lappartient E, Saada S, et al. (2012) Human Papillomavirus Mutational Insertion: Specific Marker of Circulating Tumor DNA in Cervical Cancer Patients. *PLOS ONE* 7(8): e43393.
- 101) Han, K., Leung, E., Barbera, L., Barnes, E., Croke, J., Di Grappa, M. A., ... & Wolfson, R. (2018). Circulating human papillomavirus DNA as a biomarker of response in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive chemoradiation. *JCO Precision Oncology*, 2, 1-8.

V. Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N° ficha: _____

1. Edad: _____ Años
2. Fecha de diagnóstico histológico: _____
3. Tiempo de enfermedad: _____ semanas
4. Tipo histológico:
Carcinoma de células escamosas Adenocarcinoma
Carcinoma de células claras Otros
5. Estadificación:
Estadío IIB Estadío III Estadía IVA
6. Detección del ADN del Virus de Papiloma Humano en plasma (PCR) a las “4 semanas”
de culminado el tratamiento de quimio radioterapia:
Presente HPV+ Ausente HPV -
7. Fecha de recurrencia de enfermedad: _____
8. Recurrencia de enfermedad: _____ meses
9. Detección del ADN del Virus de Papiloma Humano en plasma (PCR) al momento de la
recurrencia:
Presente HPV+ Ausente HPV -

Observaciones:.....
.....

Anexo 2. Consentimiento Informado

HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PRUEBA DE DETECCIÓN DE ADN DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PLASMA

A. DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

Nombre del paciente: _____ H.C.: _____ Edad: _____

B. DECLARACIÓN DEL PACIENTE:

1. Se me ha explicado en forma clara y lenguaje sencillo llegando a comprender plenamente todo lo que a continuación se detalla en lenguaje técnico. Se me ha propuesto se me realice una prueba de detección de ADN del virus de papiloma humano en plasma como mejor alternativa como diagnóstico.

He comprendido satisfactoriamente la naturaleza y propósitos de la prueba de detección de ADN del virus de papiloma humano en plasma. Se me ha dado la oportunidad de aclarar todas mis dudas, sin embargo, soy consciente de que en cualquier momento puedo formular preguntas sobre alguna duda que se me presente en torno al procedimiento que he decidido se me practique.

Se me ha informado además que, si tengo factores de riesgo inherentes a mi persona y patologías previas o actuales, acepto que mi riesgo en la prueba de detección de ADN del virus de papiloma humano en plasma aumentara de manera general, por lo que declaro que todos los datos otorgados a los médicos del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, como antecedentes de mi salud, son exactos y sin omisión alguna.

Entiendo que el médico empleará todos los medios a su alcance buscando seguridad para mi durante la prueba de detección de ADN del virus de papiloma humano en plasma, al igual que todos los medios técnicos de este hospital disponibles para intentar solucionar cualquier complicación. Sin embargo, soy consciente que no existen garantías absolutas de resultado con la operación y se me han explicado los posibles riesgos relacionados con su aplicación.

INFORMACIÓN GENERAL

La prueba de detección de ADN del virus de papiloma humano en plasma es un procedimiento simple y seguro que consiste en la extracción de una muestra sanguínea mediante la punción con una aguja en la vía venosa periférica de elección. El ADN del VPH se ha detectado en la circulación de pacientes con cáncer de cuello uterino en el momento del diagnóstico y la recaída, y la mayoría de los estudios realiza de forma retrospectiva una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). La PCR digital es una técnica ultrasensible, específica y asequible para la cuantificación absoluta de los ácidos nucleicos. En comparación con las pantallas qPCR ofrece un rendimiento superior para la detección de moléculas raras. Se presume que la detección de ADN de VPH en plasma basada en dPCR identificaría pacientes con cáncer cervical localmente avanzado con enfermedad residual mínima después de la terapia con quimio radiación.

Es una técnica que los médicos realizan casi prácticamente a diario, muy similar a la que se emplea para toma de muestra serológica para análisis clínico de rutina. El paciente tiene que sentarse y descubrir una extremidad superior. Se extrae sangre de una vena, por lo general de la parte interna del codo o del dorso de la mano. El lugar de la punción se limpia con antiséptico y se coloca alrededor del brazo superior un torniquete de banda elástica o manga de presión sanguínea con el fin de aplicar presión y restringir el flujo de sangre por la vena. Esto hace que la vena debajo del torniquete se distienda al llenarse de sangre. Se introduce una aguja en la vena y se recoge la sangre en un frasco hermético o en una jeringa. Durante el procedimiento, se retira el torniquete para restaurar la circulación. Una vez que se ha recogido la sangre, se extrae la aguja y el lugar de la punción se cubre para detener cualquier sangrado posible.

Posibles riesgos:

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, y los específicos del procedimiento:

- a. Sangrado excesivo
- b. Desmayo o mareo
- c. Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)
- d. Infección (un riesgo leve presente cada vez que la piel se rompe)

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.) pero pueden llegar a requerir una reintervención, en algunos casos de urgencia. Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes, incluyendo el de mortalidad, si bien esta posibilidad es bastante infrecuente.

2. Doy consentimiento para que se me realice la punción lumbar recibiendo explicación de las indicaciones, riesgos y potenciales complicaciones.

3. El Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo queda expresamente autorizado, en estos términos, a desplegar las conductas profesionales requeridas en caso de presentarse una situación inadvertida o imprevista que, a juicio del médico, sea necesaria para preservar mi vida y mi integridad personal liberándose de cualquier responsabilidad civil o penal, como consecuencia de la correcta aplicación de la técnica medica mencionada y de todas aquellas medidas que sean necesarias para mejorar mi estado de salud y preservar mi vida.

4. Se me ha informado que puedo revocar este consentimiento aun después de haberlo firmado, e inclusive en cualquier momento antes de iniciarse el procedimiento; y que, de no aceptar la punción lumbar propuesta en este documento, puedo continuar recibiendo atención medica en esta institución en otras circunstancias.

C. DECLARACIONES Y FIRMAS

1. Médico que informa o realizará el procedimiento: _____
He informado al paciente el propósito y naturaleza de la intervención descrita arriba, de sus alternativas, riesgos posibles y de los resultados que se esperan.

Firma y sello del cirujano médico tratante y/o informante

C.M.P

2. He sido informado por parte del médico del propósito y la naturaleza de la intervención descrita arriba, de sus alternativas, riesgos posibles y de los resultados que se esperan, dando finalmente mi consentimiento al procedimiento propuesto.

Asimismo, declaro que tengo conocimiento que la actividad medica es el ejercicio de una actividad riesgosa y de medios. Como tal, si se produjese un daño a consecuencias de caso fortuito o fuerza mayor o a consecuencia de mi imprudencia o la de mis familiares, el médico informante y/o tratante y el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo se eximen de toda responsabilidad administrativa, Civil o Penal.

Finalmente declaró que la decisión tomada no obedece a ningún tipo de sugerencias por parte del médico informante y/o tratante, por cuanto lo EXONERO de todo tipo de responsabilidad por la decisión que tomo, señalando expresamente que mi decisión es LIBRE VOLUNTARIA Y SIN COACCION DE NINGUNA INDOLE.

Firma del paciente

Hora:

Doc. Identidad:

Fecha:

3. Tutor legal o familiar (incapaz de decidir legalmente o menor de 18 años):
Sé que el paciente _____ ha sido considerado incapaz de tomar por sí mismo la decisión de aceptar o rechazar procedimiento descrito arriba. El médico me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se administra y para qué sirve; también me ha detallado sus riesgos y potenciales complicaciones. He comprendido todo lo anterior perfectamente y por ello doy mi consentimiento para la realización del mismo.

Nombre y Firma del tutor legal o familiar

Doc. Identidad:

Nombre y Firma del Testigo

Doc. Identidad:

Parentesco:

Hora:

Fecha: