



# UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia externa en técnica de intensidad modulada (imrt) versus radioterapia conformacional 3d (3d-crt) en pacientes con cáncer de cérvix uterino. Instituto peruano de oncología & radioterapia 2015-2021

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Radioterapia

### AUTOR(ES)

Canales Castro, Jorge Gilmar

(ORCID: 0000-0001-5298-0950)

### ASESOR(ES)

Vargas Caycho, Yan Carlos

(ORCID: 0000-0002-2434-2625)

**Lima, Perú**

**2022**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

Canales Castro, Jorge Gilmar.

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI.

Número de documento de identidad del AUTOR: 71131425

### **Datos de asesor**

Vargas Caycho, Yan Carlos.

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI.

Número de documento de identidad del ASESOR: 40146468

### **Datos del Comité de la Especialidad**

PRESIDENTE: Rojas Landecho, Julio Carlos.

DNI: 08652658

Orcid: 0000-0002-9081-4205

SECRETARIO: Hurtado Gutiérrez, Elizabeth Santos.

DNI: 16452862

Orcid: 0000-0002-1500-9249

VOCAL: Carpio Llerena, Víctor.

DNI: 04942046

Orcid: 0000-0002-0295-687X

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.12

Código del Programa: 916089

## Índice

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	5
1.1 Descripción de la realidad problemática .....	5
1.2 Formulación del problema .....	8
1.3 Objetivos .....	8
1.3.1 Objetivo general.....	8
1.3.2 Objetivos específicos .....	8
1.4 Justificación .....	9
1.5 Limitaciones .....	9
1.6 Viabilidad.....	9
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 Antecedentes de la investigación .....	11
2.2 Bases teóricas .....	19
2.2.1 Cáncer cervical o de cérvix uterino .....	19
2.2.2 Diagnóstico y estadificación del cáncer cervical .....	20
2.2.3 Prevención del cáncer cervical .....	27
2.2.4 Tratamiento del cáncer cervical.....	28
2.2.5 Enfoque de tratamiento de radioterapia para el cáncer cervical ASTRO .....	31
2.2.6 Enfoque de tratamiento de radioterapia para el cáncer cervical ESGO-ESTRO-ESP.....	35
2.2.7 Enfoque ASTRO de tratamiento del cáncer cervical con radioterapia definitiva con o sin quimioterapia IMRT vs 3DCRT o 2DRT – caso de investigación.....	39
2.3 Hipótesis .....	39
2.3.1 Hipótesis específicas.....	40
CAPÍTULO III METODOLOGÍA.....	41

3.1 Diseño .....	41
3.2 Población y muestra.....	41
3.2.1 Operacionalización de variables.....	43
3.3 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos .....	46
3.4 Técnicas para el procesamiento de la información .....	46
3.5 Aspectos éticos.....	47
CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA.....	48
4.1 Recursos .....	48
4.2 Cronograma.....	49
4.3 Presupuesto.....	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
ANEXOS .....	59
1. Matriz de consistencia.....	59
2. Instrumentos de recolección de datos .....	60
3. Solicitud de permiso institucional .....	61
4. Consentimiento informado (En caso de aplicar).....	62
5. Reporte de Turnitin (Mínimo <25%, Ideal: <10%) .....	62

## **CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la realidad problemática**

En los últimos años, el manejo del cáncer cervical, atravesó por constantes cambios, gracias a la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos y al avance tecnológico. Las indicaciones para el tratamiento de la enfermedad, consideran un enfoque multidisciplinario racional, que se fundamenta en los resultados de las investigaciones, lo cual es esencial para limitar la morbilidad de los tratamientos y optimizar los resultados oncológicos. (1)

En el ámbito mundial, el cáncer de cuello uterino es uno de los cánceres más frecuentes entre las mujeres y es el cuarto más común después del cáncer de mama, colorrectal y de pulmón. (2) En el año 2018, se produjeron 569,847 nuevos casos de cáncer cervical y 311,365 muertes por esta enfermedad. La incidencia estimada del cáncer cervical, fue 13.1 por cada 100,000 mujeres a nivel mundial. La tasa de incidencia osciló en los países en un rango entre 1.9 a 75.3 por 100,000 mujeres. La tasa de mortalidad fue 6.9 y osciló en un rango entre 0.94 a 54.5 por 100,000 mujeres. La prevalencia de la enfermedad en el periodo 2014-2018 fue de 1,474,265 casos, con una proporción de 39.0 por 100,000 mujeres. (3)

Las disparidades en la incidencia y mortalidad del cáncer cervical entre los países, se origina por las diferencias en la atención médica que reciben las mujeres. (4) En los países con ingresos económicos altos, la incidencia de cáncer cervical ha disminuido drásticamente, (5) como resultado de la estrategia combinada de detección y tratamiento tempranos de las lesiones cervicales precancerosas y los programas de vacunación. (6)

En los países de ingresos bajos y medios (LMICs, por sus siglas en inglés low-and middle-income countries) el cáncer cervical es el segundo cáncer más común en incidencia entre las mujeres y el tercero más frecuente en términos de mortalidad. (2) La enfermedad es considerada una importante amenaza para la salud pública, que afecta a las mujeres de mediana edad, principalmente en los países con menores recursos. (7) El cáncer cervical es más frecuente en los países con menor

Índice de Desarrollo Humano (IDH) (8), donde reside el 85% de los casos nuevos de cáncer cervical del mundo (6) y el 90% de los casos de muertes. La precariedad en la infraestructura, la falta de acceso a la vacunación preventiva contra el virus del papiloma humano (VPH), la detección y al tratamiento, así como la escasez de personal capacitado y de oportunidades de formación, obstaculizan los esfuerzos por reducir la incidencia y la mortalidad en esos países. (9)

En América del Sur, en el año 2018, se produjeron 39,581 nuevos casos de cáncer cervical y 19,235 muertes por esta enfermedad. La incidencia estimada del cáncer cervical fue 15.2 por cada 100,000 mujeres a nivel mundial. La menor tasa de incidencia registrada se produjo en Chile y la mayor tasa se observó en Bolivia (12.2 y 38.5 respectivamente). La tasa de mortalidad fue 7.1 por 100,000 mujeres. Una de las menores tasas de mortalidad se produjo en Chile y la mayor en Guyana (5.0 y 17.3 respectivamente). La prevalencia de la enfermedad en el periodo 2014-2018 fue de 113,262 casos, con una proporción de 52.2 por 100,000 mujeres. (3) La menor incidencia y mortalidad en Chile es el resultado de los programas de detección temprana y el avance tecnológico que proporciona oportunidades adecuadas para la prevención y enfoques de tamizaje de lesiones cervicales precancerosas. (10)

En Perú, en el año 2018, se produjeron 4,103 nuevos casos de cáncer cervical y 1,836 muertes por esta enfermedad. La incidencia estimada del cáncer cervical fue 23.2 por cada 100,000 mujeres a nivel mundial. La tasa de mortalidad fue 10.2 por 100,000 mujeres. La prevalencia de la enfermedad en el periodo 2014-2018 fue de 11,155 casos, con una proporción de 68.5 por 100,000 mujeres. (3) El cáncer cervical es el principal tumor maligno en las mujeres peruanas. (11). La mayor incidencia y mortalidad en el ámbito peruano, está condicionada por aspectos culturales de la población, el retraso en la detección de la enfermedad, la reducida cobertura de pruebas de tamizaje, el retraso en la presentación de resultados de las pruebas, la inadecuada infraestructura y la pérdida de pacientes durante el seguimiento de la enfermedad. (12). La mortalidad es predominante en la región selvática (13), debido a la falta de especialistas en las aldeas remotas, los problemas educativos y culturales, la falta de acceso a las pruebas de detección del VPH y la falta de cumplimiento de la vacunación contra el VPH. (11)

El cáncer cervical es una enfermedad prevenible que cuenta con excelentes estrategias de prevención primaria y secundaria. (14) La prevención primaria, involucra la vacunación contra el VPH y la prevención secundaria, implica la detección temprana y el tratamiento de las lesiones precancerosas. (2)

La cirugía, es el tratamiento estándar recomendado para los carcinomas pequeños, no obstante, se recomienda la radioterapia (incluida la braquiterapia) para optimizar el tratamiento de las pacientes. En cuanto al cáncer localmente avanzado, la radioterapia se ha convertido en el pilar del tratamiento y la evolución de las prácticas ha estado marcada por los avances tecnológicos, en particular en el campo de la braquiterapia. (1)

En las dos últimas décadas, la radioterapia convencional bidimensional (2DRT) ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento del cáncer cervical. No obstante, esta técnica presenta una elevada ocurrencia de toxicidades agudas y crónicas, que reducen la eficacia del tratamiento, así como la calidad de vida de los pacientes. (15) En los últimos años, la radioterapia conformada tridimensional (3DCRT), se ha convertido en una alternativa importante de radioterapia. Esta técnica es relativamente favorable comparada con la radioterapia convencional, porque permite una mejor dosificación de la radiación y la toxicidad que reciben los órganos expuestos es menor. (16)

Actualmente, el uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para tratar el cáncer cervical ha aumentado, debido a su capacidad para lograr una adecuada conformación de la dosis comparada con las técnicas convencionales. (17) Sin embargo, faltan ensayos clínicos prospectivos aleatorios que confirmen su efectividad y establezcan sólidamente su baja toxicidad aguda y crónica gastrointestinal y genitourinaria. (18)

Al respecto, en el Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia (IPOR) de la Clínica Ricardo Palma en el periodo 2015 a 2021, se registraron 66 casos de pacientes atendidas, de las cuales 6 fueron niñas con edades entre 5 y 12 años; y 60 mujeres adultas con edades entre 26 y 87 años (Ver Figura 1).

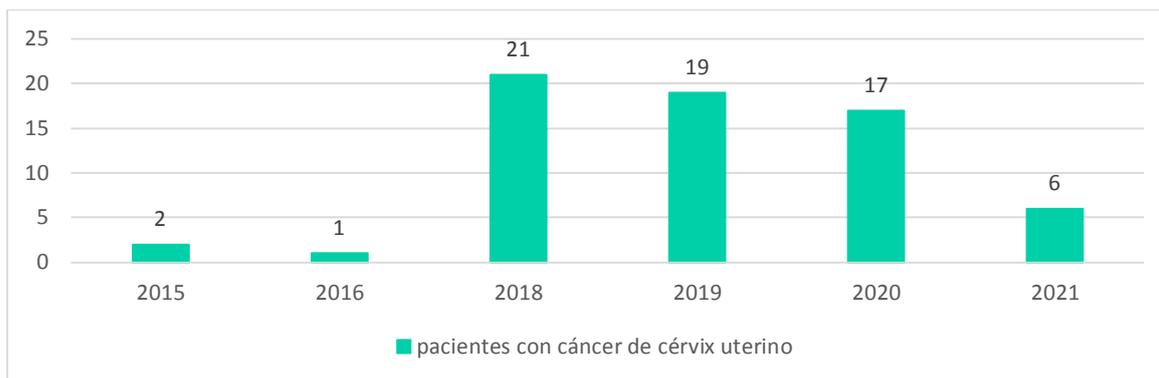


Figura 1. Registro de casos de pacientes diagnosticadas con cáncer cervical en el IPOR, durante el periodo 2015 a 2019.

Por lo cual, se requiere comparar las toxicidades agudas y crónicas del tratamiento de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) versus la técnica conformada (3DCRT), en pacientes con cáncer cervical atendidos en el Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia (IPOR) 2015-2021.

## 1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) versus la técnica conformada (3DCRT) en pacientes con cáncer cervical del Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia en el periodo 2015-2021?

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo general

Comparar las toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) versus la técnica conformada (3DCRT) en pacientes con cáncer cervical Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia 2015-2021.

### 1.3.2 Objetivos específicos

1. Contrastar las toxicidades agudas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical.
2. Contrastar las toxicidades crónicas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical.

#### **1.4 Justificación**

La investigación tiene justificación legal, ya que se cumplirán los requisitos solicitados por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma. De esta forma, se espera obtener la aprobación para gestionar la información de las pacientes diagnosticadas con cáncer cervical.

La investigación tiene justificación teórico-científico, ya que contribuirá al conocimiento científico sobre las toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical que no presentan otras comorbilidades.

La investigación tiene justificación práctica, porque sus aportes definen con claridad un marco que aporta a la decisión clínica, ya que permite identificar el tratamiento que representa un menor efecto en las toxicidades agudas y crónicas de tres diferentes técnicas de radioterapia en los pacientes con cáncer cervical que no presentan otras comorbilidades.

La investigación es un aporte práctico para la toma de decisiones médicas oncológicas, sobre el procedimiento que tiene el menor efecto en las toxicidades agudas y crónicas de tres diferentes técnicas de radioterapia para el tratamiento de los pacientes con cáncer cervical que no presentan otras comorbilidades.

#### **1.5 Limitaciones**

Los límites de la investigación están determinados por los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico clínico de cáncer cervical, que no presentan otras comorbilidades, que acudan a los consultorios del Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma de Lima, entre enero de 2017 a diciembre de 2019.

#### **1.6 Viabilidad**

Se contará con la aprobación del Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma, para realizar la investigación con la información proporcionada en dichas instalaciones. Además, se dispondrá del apoyo de los

asesores especializados; así como los recursos económicos del investigador para su desarrollo. La información se obtendrá a partir del archivo de historias clínicas del centro de salud antes mencionado.

## CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

En una investigación de tipo metaanálisis, se recopilaron los resultados de seis investigaciones con la finalidad de comparar las eficacias y toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con la tridimensional (3DCRT) y bidimensional (2DRT) para el tratamiento definitivo del cáncer cervical. Se encontró que la incidencia de toxicidad aguda gastrointestinal y de toxicidad aguda genitourinaria en los pacientes que recibieron IMRT fue significativamente menor al grupo control que recibió 3DCRT y 2DRT. Los pacientes de IMRT experimentaron menor incidencia de toxicidad crónica genitourinaria al grupo de control. (15)

En una investigación retrospectiva, se compararon los resultados clínicos y la toxicidad de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia convencional bidimensional (2DRT) como tratamiento definitivo en pacientes con cáncer cervical, en los estadios IB1-IVA de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en una muestra de 600 mujeres con edades entre 23 y 88 años, entre junio de 1997 y junio de 2013. Las pacientes de los dos grupos fueron recientemente diagnosticadas con cáncer cervical y fueron examinadas con una tomografía por emisión de positrones antes del tratamiento, seguidas de una radioterapia de haz externo (EBRT), ya sea IMRT o 2DRT, con diferentes tipos de braquiterapia. El primer grupo, estuvo conformado por 300 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y braquiterapia adaptada guiada por imágenes tridimensionales (3D-IGABT); el segundo grupo, fue integrado por 300 pacientes que se sometieron a radioterapia 2DRT y braquiterapia bidimensional. Se encontraron diferencias significativamente mayores en cuanto a la supervivencia global (OS), la tasa de supervivencia específica del cáncer (CSS), el control a distancia (DC) y la ausencia de reincidencia (FFR) en el grupo IMRT comparado con el 2DRT (OS<sub>5años</sub>=61% vs 57%, OS<sub>10años</sub>=57% vs 44%, p=0.04; CSS<sub>5años</sub>=69% vs 62%, CSS<sub>10años</sub>:68% vs 54%, p=0.01; DC<sub>5años</sub>:72% vs 65%, DC<sub>10años</sub>:70% vs 60%, p=0.03; FFR<sub>5años</sub>:65% vs 57%, FFR<sub>10años</sub>:62% vs 51%, p=0.04). No obstante, el control regional (RC) no fue significativo entre ambos grupos (RC<sub>5años</sub>:81% vs 57%, FFR<sub>10años</sub>:78% vs 75%,

$p=0.5$ ). Además, las tasas de toxicidad gastrointestinal (GI) y genitourinaria (GU) aguda, fueron menores en el grupo de IMRT que en el grupo de 2DRT. (19)

En un estudio analítico, se compararon la eficacia y las reacciones adversas agudas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia conformada tridimensional (3DCRT) combinadas con la braquiterapia tridimensional (3DBT) como tratamiento en pacientes con cáncer cervical localmente avanzado, en los estadios IIB-IIIB de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en una muestra de 89 pacientes, entre enero de 2011 hasta noviembre de 2015. Las pacientes de los dos grupos se sometieron inicialmente a quimioterapia concurrente con cisplatino, seguidas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia tridimensional (3DCRT). Posteriormente, todos los pacientes recibieron braquiterapia tridimensional (3DBT). El primer grupo estuvo conformado por 46 casos que recibieron radioterapia IMRT y 43 casos se sometieron a radioterapia 3DCRT. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de supervivencia general. De forma similar, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia a corto plazo (OR=93 % vs 91%,  $p= 0.626$ ). Las tasas de toxicidad gastrointestinal (GI), genitourinaria (GU) y hematológica (H) aguda de grado 1 y 2 fueron significativamente menores en el grupo de IMRT que en el grupo de 3DCRT (GI=63% vs 84%, GU=17% vs 37%, H=57% vs 79%,  $p<0.05$ ). Sin embargo, las tasas de toxicidad gastrointestinal, genitourinaria y hematológica aguda de grado 3 no fueron significativas ( $p>0.05$ ). No se observaron reacciones adversas agudas de grado 4. (20)

En una investigación retrospectiva, se compararon los resultados clínicos y la toxicidad de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia convencional bidimensional (2DCRT), en pacientes con cáncer cervical en los estadios IB1-IVB de la FIGO, en una muestra de 60 mujeres con edades entre 75 y 88 años, entre enero de 2000 y junio de 2013. Las pacientes de los dos grupos se sometieron inicialmente a quimioterapia concurrente con cisplatino intravenoso semanal, seguidas de una radioterapia de haz externo (EBRT), ya sea de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia bidimensional (2DRT). Posteriormente, todos los pacientes recibieron braquiterapia intracavitaria de la pelvis. El primer grupo estuvo conformado por 30 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y 30

pacientes se sometieron a radioterapia 2DRT. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global (OS), no obstante, se reportaron diferencias significativas con respecto a la tasa de supervivencia libre de enfermedad (DFS) en ambos grupos ( $OS_{IMRT}=78.8\%$  y  $OS_{2DRT}=70.2\%$ ,  $p=0.689$ ;  $DFS_{IMRT}=100.0\%$  y  $DFS_{2DRT}=73.4\%$ ,  $p=0.014$ ). La tasa de toxicidad gastrointestinal (GI) aguda fue significativamente menor en el grupo de IMRT que en el grupo de 2DRT ( $GI_{grado2}=27\%$  vs  $20\%$ ,  $GI_{grado3}=37\%$  vs  $23\%$ ,  $p=0.001$ ). Sin embargo, las tasas de toxicidad genitourinaria y hematológica aguda no fueron significativas. Asimismo, las tasas de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria crónica no fueron significativa. (21)

En una investigación observacional prospectiva, se compararon los resultados clínicos y la toxicidad de la radioterapia de intensidad modulada IMRT y radioterapia conformada 3DCRT en pacientes con cáncer cervical localmente avanzado en los estadios IIA-IVA de la FIGO, en una muestra de 40 mujeres con edades entre 28 y 75 años, entre septiembre de 2014 y agosto de 2015. Las pacientes de los dos grupos se sometieron inicialmente a quimioterapia concurrente con cisplatino intravenoso semanal, seguidas de una radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia tridimensional conformada (3DCRT). Después de la radioterapia de haz externo, todos los pacientes recibieron braquiterapia intracavitaria. El primer grupo estuvo conformado por 20 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y 20 pacientes se sometieron a radioterapia 3DCRT. Las tasas de toxicidad gastrointestinal (GI) aguda de grado 2 y 3 fueron significativamente menores en el grupo de IMRT que en el grupo de 3DCRT ( $GI_{grado2}=20\%$  vs  $45\%$ ,  $p=0.003$ ;  $GI_{grado3}=5\%$  vs  $20\%$ ,  $p=0.004$ ). Asimismo, la tasa de toxicidad genitourinaria (GU) aguda de grado 3 fue significativamente menor ( $GU_{grado3}=5\%$  vs  $15\%$ ,  $p=0.004$ ). Sin embargo, las tasas de toxicidad genitourinaria aguda de grado 1 y 2, así como la toxicidad hematológica de grado 1, 2 y 3 no fueron significativas ( $p>0.05$ ). (18)

En un estudio retrospectivo, se compararon la toxicidad hematológica (H) de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la radioterapia conformada tridimensional (3DCRT) y la radioterapia RapidArc como tratamiento definitivo en pacientes con cáncer cervical, en los estadios IIA-IIIB de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en una muestra de 100 mujeres

con edades entre 31 y 72 años, entre febrero de 2012 y marzo de 2015. Las pacientes de los dos grupos fueron diagnosticadas con carcinomas de células escamosas, y recibieron simultáneamente quimiorradioterapia concurrente con cisplatino y radioterapia de haz externo (EBRT), ya sea IMRT, 3DCRT o RapidArc, con braquiterapia. El primer grupo, estuvo conformado por 37 pacientes que recibieron radioterapia IMRT; el segundo grupo, fue integrado por 32 pacientes que se sometieron a radioterapia 3DCRT; y el tercer grupo, estuvo conformado por 31 pacientes que recibieron radioterapia RapidArc. Se encontró que los parámetros dosimétricos (V20, V30 y V40) y las dosis medias a la médula ósea pélvica (BM) fueron menores en los grupos de IMRT y RapidArc comparada con la 3DCRT. La toxicidad hematológica (H) fue menor en la IMRT comparada con la 3DCRT Y RapidArc. (22)

En una investigación retrospectiva, se compararon la toxicidad de la radioterapia de intensidad modulada IMRT y radioterapia conformada tridimensional 3DCRT en pacientes con cáncer cervical localmente avanzado, en los estadios IB1-IIIC de la FIGO, en una muestra de 45 mujeres con edades entre 29 y 75 años, entre agosto de 2003 y noviembre de 2009. Las pacientes de los dos grupos se sometieron inicialmente a quimioterapia concurrente con cisplatino intravenoso semanal, seguidas de una radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia tridimensional conformada (3DCRT). El primer grupo estuvo conformado por 31 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y 14 pacientes se sometieron a radioterapia 3DCRT. Diecinueve pacientes de IMRT fueron sometidas a un tratamiento de histerectomía postradical, mientras que las otras 12 recibieron quimiorradioterapia definitiva. Las tasas de toxicidad del sistema reproductivo y hematológica (H) general fueron significativamente menores en el grupo de IMRT que en el grupo de 3DCRT ( $p=0.019$ ;  $p=0.004$ ). A pesar de que las tasas de toxicidad gastrointestinal (GI) y genitourinaria (GU) aguda fueron menores en la IMRT que en el grupo de 3DCRT no fueron significativa ( $p= 0.585$ ;  $p=0.286$ ). (23)

En un estudio retrospectivo de cohorte, se compararon los resultados y la toxicidad tardía del tratamiento de radioterapia pélvica con IMRT y sin IMRT, en pacientes con cáncer cervical localmente avanzado en los estadios IB2-IIIB de la FIGO, en una muestra de 320 mujeres con una edad promedio de 54 años, entre enero de

2002 y 2009. Las pacientes de los dos grupos se sometieron inicialmente a radioterapia de haz externo (EBRT) y quimiorradioterapia concurrente (CCRT) con cisplatino intravenoso semanalmente, seguidas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o sin IMRT (No-IMRT). Posteriormente, todos los pacientes recibieron braquiterapia intracavitaria de alta dosis (HDRICB). El primer grupo estuvo conformado por 83 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y 237 pacientes se sometieron a radioterapia No-IMRT. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las tasas de supervivencia específica del cáncer (CSS) y supervivencia libre de enfermedad (DFS) en ambos grupos ( $CSS_{IMRT}=86\%$  y  $CSS_{No-IMRT}=76\%$ ,  $p=0.095$ ;  $DFS_{IMRT}=78\%$  y  $DFS_{No-IMRT}=74\%$ ,  $p=0.37$ ). De forma similar, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las toxicidades tardías gastrointestinal y genitourinaria (GIGU) de grado 3 ni grado 2 ( $GIGU_{grado3}=8.4\%$  vs  $11.8\%$ ,  $p=0.33$ ;  $GIGU_{grado2}=22.9\%$  vs  $30.0\%$ ,  $p=0.24$ ). (24)

En una investigación prospectiva, se compararon la toxicidad de la radioterapia de intensidad modulada IMRT y radioterapia conformada tridimensional 3DCRT como tratamiento definitivo en pacientes con cáncer cervical localmente avanzado, en los estadios IIA-IIIB de la FIGO, en una muestra de 72 mujeres. Las pacientes de los dos grupos se sometieron inicialmente a quimioterapia concurrente con nedaplatino, seguidas de una radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia tridimensional conformada (3DCRT). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de supervivencia global y tasa la supervivencia libre de enfermedad. La tasa de toxicidad gastrointestinal (GI) aguda de grado 3 fue significativamente menor en el grupo de IMRT que en el grupo de 3DCRT ( $GI=5.6\%$  vs  $30.6\%$ ,  $p=0.019$ ). (25)

En un estudio prospectivo, se compararon los resultados clínicos tempranos y la toxicidad de la radioterapia pélvica de intensidad modulada (IMRT) y radioterapia radioterapia convencional bidimensional (2DRT) como tratamiento definitivo en pacientes con cáncer cervical localmente avanzado, en los estadios IIB-IIIB de la FIGO, en una muestra de 44 mujeres con edades entre 35 y 65 años, entre enero de 2010 y enero de 2012. Las pacientes de los dos grupos se sometieron a radioterapia de haz externo (EBRT) con quimioterapia concurrente cisplatino intravenoso semanal. Posteriormente, ambos grupos recibieron radioterapia

intracavitaria de alta dosis (HDR) o braquiterapia intersticial (IBT) (pacientes considerados no aptos para ICRT). El primer grupo estuvo conformado por 22 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y 22 pacientes se sometieron a 2DRT. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global (OS) y la tasa de supervivencia libre de enfermedad (DFS) en ambos grupos ( $OS_{IMRT}=85.7\%$  y  $OS_{2DRT}=76.0\%$ ,  $p=0.645$ ;  $DFS_{IMRT}=60.0\%$  y  $DFS_{2DRT}=79.4\%$ ,  $p=0.651$ ). Las tasas de toxicidad gastrointestinal (GI) aguda de grado 2 y 3 fueron significativamente menores en el grupo de IMRT que en el grupo 2DRT ( $GI_{grado2}=31.8\%$  vs  $63.6\%$ ,  $p=0.034$ ;  $GI_{grado3}=4.5\%$  vs  $27.3\%$ ,  $p=0.047$ ). Asimismo, la tasa de toxicidad gastrointestinal (GI) crónica ( $GI=13,6\%$  vs.  $50\%$ ,  $p=0.011$ ) fue significativamente menor en el grupo de IMRT que en el grupo de 2DRT. A pesar de que las tasas de toxicidad genitourinaria (GU) aguda de grado 2 y 3 fueron menores en la IMRT que en el grupo 2DRT no fueron significativas ( $p=0.404$ ;  $p=0.125$ ). (26)

En una investigación retrospectiva, se compararon las toxicidades (fracturas pélvicas, osteonecrosis y osteomielitis) de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia convencional bidimensional (2DRT) como tratamiento definitivo en pacientes con cáncer cervical, en los estadios IB1-IVB de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en una muestra de 166 mujeres con edad media de 50 años. Las pacientes de los dos grupos recibieron quimioterapia concurrente con cisplatino y radioterapia de haz externo (EBRT), ya sea IMRT o 2DRT, con braquiterapia. El primer grupo, estuvo conformado por 83 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y braquiterapia; el segundo grupo, fue integrado por 83 pacientes que se sometieron a radioterapia 2DRT y braquiterapia. Se encontró que la radioterapia de intensidad modulada se asocia con un menor riesgo significativo de complicaciones de la faja pélvica que la radioterapia convencional ( $4\%$  vs  $17\%$ ,  $p=0.010$ ). Las fracturas pélvicas (PF), la osteonecrosis (ON) y la osteomielitis (OM) fueron menores en la IMRT comparadas con el grupo 2DRT ( $PF=4\%$  vs  $11\%$ ;  $ON=0\%$  vs  $2\%$ ;  $OM=0\%$  vs  $4\%$ ). (27)

En un estudio prospectivo, se compararon la toxicidad hematológica y gastrointestinal de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia de intensidad modulada guiada por imágenes (IG-IMRT), como tratamiento

definitivo en pacientes con cáncer cervical, en los estadios IB-IVA de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en una muestra de 83 mujeres con edad media de 53 años, entre octubre de 2011 hasta abril de 2015. Las pacientes de los dos grupos fueron diagnosticadas con cáncer cervical localmente avanzado, y recibieron simultáneamente quimiorradioterapia concurrente con cisplatino y radioterapia de haz externo (EBRT), ya sea IMRT o IG-IMRT, con braquiterapia. El primer grupo, estuvo conformado por 48 pacientes que recibieron radioterapia IMRT; y el segundo grupo, fue integrado por 35 pacientes que se sometieron a radioterapia IG-IMRT para preservar la médula ósea pélvica funcional. Se encontró que la toxicidad gastrointestinal (GI) aguda fue menor en la IMRT comparada con la IG-IMRT ( $GI_{\text{grado2}}=37.5\%$  vs  $51.4\%$ ,  $p=0.30$ ;  $GI_{\text{grado3}}=2.1\%$  vs  $5.7\%$ ,  $p=0.38$ ). No obstante, la toxicidad hematológica (H) aguda fue mayor en la IMRT comparada con la IG-IMRT ( $H_{\text{grado3}}=43.8\%$  vs  $22.9\%$ ,  $p=0.25$ ). (28)

En una investigación retrospectiva, se compararon los resultados clínicos y la toxicidad de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia convencional bidimensional (2DRT) como tratamiento definitivo en pacientes con cáncer cervical, en los estadios IIB-IIIB de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en una muestra de 60 mujeres con edades entre 26 y 77 años, entre agosto de 2005 y agosto de 2010. Las pacientes de los dos grupos recibieron quimioterapia concurrente con cisplatino y carboplatino semanal, así como radioterapia de haz externo (EBRT), ya sea RF-IMRT o 2DRT, con braquiterapia intracavitaria. El primer grupo, estuvo conformado por 60 pacientes que recibieron radioterapia IMRT de campo reducida (RF-IMRT) y braquiterapia; el segundo grupo, fue integrado por 62 pacientes que se sometieron a radioterapia 2DRT y braquiterapia. Se encontraron diferencias significativamente mayores en cuanto a la supervivencia libre de progresión (PFS) en el grupo RF-IMRT comparado con el 2DRT ( $PFS_{5\text{años}}=64.9\%$  vs  $44.3\%$ ,  $p=0.031$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativamente mayores en cuanto a la supervivencia global (OS) en el grupo RF-IMRT comparado con el 2DRT ( $OS_{1\text{año}}=90.7\%$  vs  $91.3\%$ ,  $p=0.46$ ;  $OS_{3\text{años}}=82.5\%$  vs  $85.0\%$ ,  $p=0.38$ ;  $OS_{5\text{años}}=71.2\%$  vs  $60.3\%$ ,  $p=0.064$ ). Las toxicidades agudas y crónicas fueron significativamente menores en el grupo RF-IMRT comparado con el 2DRT. La toxicidad aguda de la proctitis, enteritis, cistitis, mielosupresión y dermatitis fue significativamente menor en el

grupo RF-IMRT que en el grupo 2DRT ( $p=0.001$ ,  $0.033$ ,  $0.001$ ,  $0.026$  y  $0.041$ , respectivamente). De manera similar, la toxicidad crónica de la enterocolitis y la cistitis fue significativamente menor en el grupo RF-IMRT ( $p=0.017$  y  $0.044$ , respectivamente). (29)

En una investigación prospectiva, se compararon los resultados clínicos y la toxicidad de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y sin IMRT (radioterapia convencional bidimensional 2DRT o radioterapia conformada tridimensional 3DCRT) como tratamiento definitivo en pacientes con cáncer cervical, en los estadios IA2-IVB de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en una muestra de 452 mujeres con edad media de 52 años, entre junio de 1997 y septiembre de 2008. Las pacientes de los dos grupos fueron recientemente diagnosticadas con cáncer cervical, y recibieron radioterapia de haz externo (EBRT), ya sea IMRT o No-IMRT (3DCRT o 2DRT), así como braquiterapia intracavitaria. El primer grupo, estuvo conformado por 135 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y braquiterapia de tasa de alta dosis (HDR); y el segundo grupo, fue integrado por 317 pacientes que se sometieron a radioterapia sin IMRT (3DCRT o 2DRT) y el 60% a braquiterapia de HDR y el 40% a braquiterapia de tasa baja de dosis (LDR). Se encontraron diferencias significativamente mayores en cuanto a la supervivencia global (OS) y la tasa de supervivencia específica del cáncer (CSS) en el grupo IMRT comparado con el No-IMRT (OS:  $p<0.0001$ ; CSS:  $p<0.0001$ ). Sin embargo, la tasa de supervivencia libre de recidiva (RFS) no fue significativa entre ambos grupos (RFS:  $p=0.0738$ ). Las tasas de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria (GIGU) aguda, así como las tasas de función de riesgo acumulativo (CHC) de complicaciones en el intestino o la vejiga, fueron significativamente menores en el grupo de IMRT comparadas con el grupo de No-IMRT ( $GIGU_{\text{grado}\geq 3}=6\%$  vs  $17\%$ ,  $p=0.0017$ ; CHC:  $p=0,0351$ ). (30)

En un estudio retrospectivo, se compararon los resultados clínicos y la toxicidad de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia conformada tridimensional (3DCRT) como tratamiento postoperatorio adyuvante en pacientes con cáncer cervical, en los estadios IA-IIB de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en una muestra de 115 mujeres con edades entre 26 y 71 años, entre abril de 2008 y diciembre de 2013. Las pacientes de los dos

grupos se sometieron inicialmente a una histerectomía radical y a una disección de los ganglios linfáticos pélvicos, seguidas de una radioterapia de haz externo (EBRT) postoperatoria (IMRT o 3DCRT) sin braquiterapia intravaginal. El primer grupo estuvo conformado por 26 pacientes que recibieron radioterapia IMRT y 89 pacientes se sometieron a radioterapia 3DCRT. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global (OS) y la tasa de supervivencia libre de enfermedad (DFS) en ambos grupos ( $OS_{3DCRT}=90.3\%$  y  $OS_{IMRT}=91.6\%$ ,  $p=0.674$ ;  $DFS_{3DCRT}=88.8\%$  y  $DFS_{IMRT}=86.0\%$ ,  $p=0.722$ ). Las tasas de toxicidad gastrointestinal (GI) y genitourinaria (GU) aguda, fueron significativamente menores en el grupo de IMRT que en el grupo de 3DCRT (GI=50% vs 84.3%,  $p=0.009$ ; GU=19.2% vs 56.2%,  $p=0.007$ ). (31)

En cuanto a las pacientes que reciben radioterapia postoperatoria (con irradiación pélvica postoperatoria con o sin radioterapia conformada 3DCRT o IMRT), los hallazgos de una investigación aleatoria de fase III, realizada en una muestra de 289 pacientes con cáncer cervical, reportaron que las pacientes en el grupo de IMRT reportaron una significativa y menor toxicidad gastrointestinal y toxicidad urinaria comparada con la 3DCRT. Por lo cual, se concluyó que el uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) puede reducir significativamente el riesgo de toxicidad digestiva y urinaria. (32)

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Cáncer cervical o de cérvix uterino**

El cérvix o cuello uterino, es la parte inferior del útero, es una estructura de forma cilíndrica compuesta de estroma y epitelio. La parte intravaginal, el ectocérvix, se proyecta en la vagina y está revestido por un epitelio escamoso. El canal endocervical, se extiende desde el os interno (istmo) en la unión con el útero, hasta el os externo que se abre en la vagina y está revestido por epitelio columnar. (2)

El cáncer cervical, es un tumor epitelial maligno que se forma en el cuello del útero. (33) Casi todos los casos de carcinoma cervical, se originan en la zona de transformación de la mucosa ecto-o endocervical. La zona de transformación, es el área del cuello del útero ubicado entre la anterior y la última unión escamoso-cilíndrica. Debido a que el cuello uterino puede visualizarse y muestrearse

fácilmente, y puede ser tratado mediante congelación y quemado con poca o ninguna anestesia, ha contribuido a la comprensión de la historia natural de este cáncer, junto con el desarrollo de técnicas sencillas de detección y prevención en pacientes externos. (2)

El origen del cáncer cervical, se asocia al humo del tabaco y principalmente a los factores de riesgo de desarrollo del virus del papiloma humano (VPH), como la edad temprana de inicio de la actividad sexual, la multiplicidad de parejas sexuales o parejas sexuales de alto riesgo, la inmunosupresión (después de trasplante de órganos o de trastorno de inmunosuficiencia humana), antecedentes de infecciones de transmisión sexual, antecedentes de displasia vulvar o vaginal relacionada con el VPH, y la inasistencia a los exámenes de detección de la enfermedad. (34)

En las primeras etapas, el cáncer cervical a menudo es asintomático, y puede ser diagnosticado, a través del examen rutinario o del examen pélvico. Los síntomas incluyen la hemorragia vaginal anormal o postcoital, (35) la secreción vaginal maloliente y profusa que no se presenta de forma aislada. (36) El cáncer de cuello uterino se disemina por extensión directa al parametrio, la vagina, el útero y los órganos adyacentes, es decir, la vejiga y el recto. También se propaga a lo largo de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, a saber, el obturador, el ilíaco externo y el ilíaco interno, y de ahí a los ganglios ilíacos y paraaórticos comunes. La metástasis distante a los pulmones, hígado y esqueleto por la ruta hematogena es un fenómeno tardío. (2)

## **2.2.2 Diagnóstico y estadificación del cáncer cervical**

### **2.2.2.1 Estadificación FIGO 2018 por etapas según el tamaño y extensión del tumor**

La clasificación del carcinoma cervical por etapas según el tamaño y extensión del tumor, fue presentada por el Comité de Oncología Ginecológica de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en el Congreso Mundial de la FIGO en Río de Janeiro en el año 2018. El sistema, forma parte de un proceso continuo de revisión, fundamentado en los resultados de estudios prospectivos y supervivencia de la enfermedad. (37) La estadificación, se sostiene en conocimientos, aptitudes y recursos de aplicación universal, que permiten evaluar

el pronóstico, planificar estrategias óptimas de gestión y comparar los datos entre centros de salud, así como dentro de los centros a lo largo de un período de tiempo. A medida que se producen avances y se acumulan datos, la clasificación se revisa periódicamente para reflejar los conocimientos y la comprensión actuales. (38)

Asimismo, el sistema de clasificación FIGO 2018, incorpora al análisis clínico, las imágenes y hallazgos patológicos cuando está disponibles. (39). Los alcances de escala FIGO del año 2018, es notable porque ahora se permite explícitamente que las imágenes avanzadas denoten la etapa del cáncer cervical. (38) Si bien el tratamiento puede ser determinado en general de acuerdo a la etapa del cáncer, tiene que ser adaptado según el caso individual del paciente, las preferencias del médico y los recursos disponibles. (37)

### **Etapa I**

El diagnóstico de los estadios IA1 y IA2 se realiza mediante el examen microscópico de un LEEP (procedimiento de escisión electroquirúrgica en asa) o de una muestra de biopsia en cono, que incluye toda la lesión. También puede hacerse en una muestra de traquelectomía o histerectomía. La profundidad de la invasión no debe ser superior a 3 mm o 5 mm, respectivamente, de la base del epitelio, ya sea escamoso o glandular, del que procede. (2) Según el sistema de clasificación anterior FIGO, la afectación de los ganglios linfáticos no modificaba el estadio de la enfermedad. No obstante, en la revisión del año 2018, cualquier paciente con ganglios linfáticos positivos se traslada inmediatamente al estadio IIIC. (37)

En el estadio I, las tasas de recidiva son significativamente menores en los pacientes cuyos tumores primarios en estadio I son de menos de 2,0 cm, en comparación con los que tienen tumores de 2,0-4,0 cm en su mayor dimensión. (40)

Tabla 1. Clasificación del carcinoma cervical FIGO (2018)

Etapa	Extensión del carcinoma	Tamaño
Etapa I	Involucra estrictamente al cuello uterino (la extensión al cuerpo debe ser descartada).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IA Carcinoma invasivo sólo diagnosticado por microscopía, con una profundidad máxima de invasión &lt;5 mm.<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA1 Invasión estromal &lt;3 mm de profundidad.</li> <li>• IA2 Invasión estromal ≥3 mm y &lt;5 mm de profundidad.</li> </ul> </li> <li>- IB Carcinoma invasivo con invasión más profunda ≥5 mm, lesión limitada al cuello del útero.<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IB1 Carcinoma invasivo ≥5 mm profundidad de invasión estromal y &lt;2 cm en la mayor dimensión.</li> <li>• IB2 Carcinoma invasivo ≥2 cm y &lt;4 cm en su mayor dimensión.</li> <li>• IB3 Carcinoma invasivo ≥4 cm en su mayor dimensión.</li> </ul> </li> </ul>
Etapa II	Invade más allá del útero, sin extenderse al tercio inferior de la vagina o a la pared pélvica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IIA Implica los dos tercios superiores de la vagina sin participación de los parámetros. <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIA1 Carcinoma invasivo &lt;4 cm en su mayor dimensión.</li> <li>• IIA2 Carcinoma invasivo ≥4 cm en su mayor dimensión.</li> </ul> </li> <li>- IIB Con implicación paramétrica pero no hasta la pared pélvica.</li> </ul>
Etapa III	Involucra el tercio inferior de la vagina y/o la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o falta de funcionamiento del riñón y/o involucra los nódulos linfáticos pélvicos y/o paraaórticos. <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IIIA El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.</li> <li>- IIIB Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que se sepa que se debe a otra causa).</li> <li>- IIIC Participación de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor (con anotaciones r y p).<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIIC1 Sólo metástasis en los ganglios linfáticos de la pelvis.</li> <li>• IIIC2 Metástasis de los ganglios linfáticos paraaórticos.</li> </ul> </li> </ul>
Etapa IV	Invade más allá de la verdadera pelvis o involucra (biopsia comprobada) la mucosa de la vejiga o el recto.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IVA Propagación del crecimiento a los órganos adyacentes.</li> <li>- IVB Se extiende a los órganos distantes.</li> </ul> <p>Un edema bulloso, no permite que se asigne un caso a la etapa IV</p>

Fuente: Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019, 145(1), p. 131. Nota: <sup>a</sup> Las imágenes y la patología complementan los hallazgos clínicos de tamaño y extensión del tumor, en todas las etapas. <sup>b</sup> La implicación de los espacios vasculares/linfáticos no cambia la clasificación. No se considera la extensión lateral de la lesión. <sup>c</sup> Se añade la anotación r (imagen) y p (patología) para asignar el caso al estadio IIIC. Si el diagnóstico por imágenes indica metástasis de los ganglios linfáticos pélvicos, la asignación sería la etapa IIIC1r y, si se confirma con hallazgos patológicos (citología o histología), sería la etapa IIIC1p. El tipo de la modalidad de imágenes o la técnica de patología utilizada debe estar siempre documentada. En caso de duda, debe asignarse la etapa inferior.

El diagnóstico por imágenes puede incluir ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones, etc. La herramienta a utilizar la determina el médico sobre la base de los recursos disponibles. (41) Al respecto, se ha demostrado que la resonancia magnética, tiene la mejor sensibilidad y especificidad para evaluar el tamaño de la lesión. (42) A su vez, se ha reportado que la ecografía proporciona información comparable al diagnóstico de los médicos experimentados. (43)

## **Etapa II**

En el caso de las lesiones visibles, una biopsia con sacabocados puede ser generalmente suficiente, pero si no es satisfactoria puede requerirse una pequeña biopsia de asa o cono. La evaluación clínica es el primer paso en la asignación del estadio. Además puede usarse para el diagnóstico del tamaño del tumor, estado ganglionar y propagación local o sistémica, la evaluación por imágenes (ultrasonido, tomografía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, etc.) cuando los recursos están disponibles. La precisión del método depende la habilidad del operador (2) En las subetapas, el tamaño de la lesión puede ser medido clínicamente, por medio de imágenes o patología, como en la etapa I. Además, cualquier paciente con ganglios linfáticos positivos asciende inmediatamente a la etapa IIIC. (37)

La participación ovárica, no cambia de etapa, pero tiene valor pronóstico. En alguna fecha futura, se le puede asignar un estadio superior, pero actualmente no hay datos suficientes para aceptarlo. (38) En vista que el involucramiento del ovario suele asociarse con la presencia de otros factores de riesgo, hay pocos datos sobre su repercusión en la supervivencia como factor de riesgo independiente. (37) Se ha informado de la implicación del ovario en <1% de los casos de carcinoma de células escamosas y en <5% de los casos de carcinoma de células no escamosas en la fase temprana del cáncer de cuello uterino. (44)

En cuanto al uso de imágenes, se ha demostrado que la resonancia magnética funciona mejor que la tomografía computarizada para la evaluación de los parámetros. (41) Además, se han reportado resultados falsos negativos y falsos

positivos, especialmente cuando hay infección o cuando se presenta un tamaño de tumor más grande y estiramiento de la parte superior de la vagina por el crecimiento.

### **Etapa III**

Las metástasis en los ganglios linfáticos se han clasificado como células tumorales aisladas (<0,2 mm), micrometástasis (0,2-2,0 mm) o macrometástasis (>2,0 mm). La presencia de células tumorales aisladas o micrometástasis, significa metástasis de bajo volumen y su implicación no está clara. La presencia de micrometástasis o células tumorales aisladas puede ser registrada, pero su presencia no cambia el estadio. (37) La afectación del espacio linfovascular y las micrometástasis, cuya presencia debe registrarse, no cambia el estadio. Otras cuestiones, como los nódulos centinela, no se han tratado en absoluto por la misma razón. (38)

En los países con una elevada carga de cáncer cervical, también hay una elevada carga de infecciones, como tuberculosis y VIH. Por lo cual, existe la posibilidad de que los nódulos se agranden sin que se produzcan metástasis. La evaluación de los ganglios linfáticos metastásicos en comparación con los ganglios linfáticos infectados no tiene criterios radiológicos claros. (37) En este caso, la responsabilidad de la decisión, se ha dejado en manos del clínico para que decida si esto es o no indicativo de propagación del tumor y asigne el estadio en consecuencia. Es sumamente importante recopilar datos que determinen la validez de estos cambios e informen sobre los futuros cambios de estadio. Los médicos que trabajan en los LMICs se enfrentan invariablemente a una gran carga de pacientes y esto se ha citado como la razón de un registro e informe de datos deficiente. Sin embargo, esto resulta en una gran cantidad de datos que se dejan fuera del registro. Por lo cual, es fundamental el rol de los médicos en el registro de esta información, así como en el cuidado al paciente. (38)

La disección de los ganglios linfáticos centinela se utiliza comúnmente en el cáncer de vulva y endometrio. En el cáncer cervical, se ha informado de una buena sensibilidad y especificidad con tasas aceptables de falsos negativos. (45)

Tabla 2. Controversias y recomendaciones sobre cáncer cervical FIGO (2018)

Etapa	Controversias	Recomendaciones
Etapa I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de invasión del espacio vascular/linfático: la invasión del espacio linfático no cambia el escenario.</li> <li>- Extensión al cuerpo uterino: la implicación del cuerpo uterino no cambia la etapa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El tamaño y extensión del tumor primario pueden evaluarse mediante evaluación clínica (pre o intraoperatoria), imágenes y/o mediciones patológicas.</li> <li>- En los pacientes operados, el examen histopatológico proporcionará información sobre el tamaño y la extensión de la lesión.</li> <li>- La etapa final se asigna después de recibir todos los informes. Debe indicarse el método de registro del tamaño y la asignación de etapas.</li> </ul>
Etapa II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso de imágenes para la evaluación de la implicación paramétrica. La utilidad de las imágenes para la evaluación del parametrio y la parte superior de la vagina es menos clara</li> <li>- Involucramiento del ovario.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La colposcopia puede utilizarse para evaluar el grado de afectación de la vagina.</li> <li>- El examen bajo anestesia puede ser útil para mejorar la precisión de la evaluación clínica cuando no se dispone de instalaciones de diagnóstico por imágenes.</li> <li>- Al igual que en la etapa I, el método utilizado para evaluar el tamaño y la extensión del tumor debe registrarse.</li> </ul>
Etapa III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de células tumorales aisladas o micrometástasis.</li> <li>- Diferenciar las metástasis de las infecciones.</li> <li>- Ganglios linfáticos centinelas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La evaluación quirúrgica y patológica de la afectación de los ganglios linfáticos requiere conocimientos quirúrgicos avanzados, ya sea que se realicen mediante cirugía convencional o mínimamente invasiva.</li> <li>- La elección de la modalidad de diagnóstico por imágenes para la evaluación nodal no ha sido fijada por la FIGO</li> <li>- La FIGO no define criterios para discriminar entre malignidad e inflamación/infección en las imágenes, lo cual se deja a la discreción del médico.</li> <li>- Utilizar la mejor tecnología disponible para la evaluación y asignación a la etapa más baja apropiada (cuando haya dudas, asignar la etapa más baja).</li> <li>- Frente a la falta de instalaciones, se permite la evaluación clínica del estadio con el uso de otras instalaciones disponibles. El método de asignación de la etapa debe registrarse y notificarse.</li> </ul>
Etapa IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La pérdida de planos de grasa en las imágenes puede sugerir la implicación de la vejiga y el recto, pero no implica necesariamente la invasión de un tumor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación de la vejiga y el recto por cistoscopia y proctosigmoidoscopia, respectivamente, si el paciente es sintomático.</li> <li>- Consideración de la cistoscopia en los casos con un crecimiento endocervical en forma de barril, extensión del crecimiento a la pared vaginal anterior.</li> <li>- Confirmación histológica para asignar el caso a la fase IV.</li> </ul>

Fuente: Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019, 145(1), p. 132-134.

El 85% de los casos de cáncer cervical se producen actualmente en entornos de bajos recursos, en los cuales no se dispone de las aptitudes profesionales y las instalaciones de infraestructura necesarias. La confirmación patológica es el patrón oro, pero las imágenes pueden utilizarse para interpretar el alcance de la enfermedad. En cuanto a la determinación de la modalidad de diagnóstico por imágenes, depende de la disponibilidad de herramientas y de la asequibilidad de los pacientes. La falta de disponibilidad de una modalidad de diagnóstico por imágenes, no debe ser motivo de una demora indebida en el inicio del tratamiento. (37)

#### **Etapa IV**

La etapa IV no presenta modificaciones con respecto a la clasificación anterior.

##### **2.2.2.2 Estadificación patológica**

En caso se disponga de una muestra quirúrgica o se haya realizado la citología por aspiración con aguja fina guiada por imágenes, el informe patológico es una fuente importante para evaluar con precisión la extensión de la enfermedad. Los métodos patológicos deben registrarse para su futura evaluación. La etapa se asigna después de que se disponga de todos los informes de diagnóstico por imágenes y de patología. (2)

##### **2.2.2.3 Estadificación histopatológica**

Se refiere a la confirmación del cáncer cervical por medio de un examen microscópico. Los casos se clasifican como carcinoma cervical, si el crecimiento primario está en el cuello del útero. En esta escala, se realiza la estadificación de acuerdo con la clasificación histológica de los tumores del cuello uterino propuesta por la Organización Mundial de la Salud en el año 2014: carcinoma de células escamosas (queratinizante, no queratinizante, basaloide, verrugoso, escamoso, papilar, escamosotransicional, linfopitelial), adenocarcinoma (endocervical, mucinoso, viloglandular, endometriode, seroso, mesonédrico), adenocarcinoma de células claras, carcinoma seroso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células vítreas, carcinoma quístico adenoide, carcinoma basal adenoide, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado. (46)

### **2.2.3 Prevención del cáncer cervical**

La prevención del cáncer cervical, se aplica a través de prevención primaria y secundaria. En los LMICs, los esfuerzos para controlar el cáncer cervical generalmente se enfocan en la prevención primaria. Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad invasiva, es fundamental para el manejo y control del cáncer cervical. (9)

#### **2.2.3.1 Prevención primaria**

Se realiza a través de la prevención de la infección por VPH. (34) La vacunación contra el VPH, representa una posibilidad sostenible de prevención primaria del cáncer cervical. Hasta cierto punto, la amplia disponibilidad y aceptabilidad de la vacunación, aún es una cuestión sin resolver para los países menos desarrollados. (47) Hay pruebas que demuestran la eficacia de la vacunación en la población femenina, en cuanto a la reducción de la prevalencia y prevención de infecciones de los tipos de VPH de alto riesgo y la reducción de las anomalías cervicales de alto grado. (48) (49)

En muchos países se dispone actualmente de tres vacunas profilácticas contra el VPH que se utilizan en mujeres a partir de los 9 años de edad para prevenir las lesiones premalignas y los cánceres que afectan al cuello uterino, causados por tipos de VPH de alto riesgo: una vacuna bivalente dirigida al VPH 16 y al VPH 18; una vacuna cuadrivalente dirigida al VPH 6 y al VPH 11, además del VPH 16 y el VPH 18; y una vacuna no valvular dirigida a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58, además del VPH 6, 11, 16 y 18. Todas las vacunas son vacunas recombinantes, compuestas de partículas similares a virus (VLP) y no son infecciosas, ya que no contienen ADN viral. (2)

#### **2.2.3.2 Prevención secundaria**

Se realiza a través de la detección temprana y el tratamiento de las lesiones precancerosas. La detección temprana de la enfermedad, es una prioridad para la prevención del cáncer cervical. A través de la detección y el tratamiento de las lesiones preexistentes, a saber, la neoplasia intraepitelial cervicouterina de alto grado y el adenocarcinoma in situ. (2)

La evidencia ha demostrado la eficacia de diferentes estrategias de detección del cáncer cervical. Entre las pruebas que se utilizan, figuran la citología convencional (frotis de Papanicolaou), la citología de base líquida y la prueba del VPH, y, en los LMICs la inspección visual con ácido acético. (47) Si bien la citología vaginal es el principal instrumento de detección y se asocia con una disminución sustancial del riesgo de cáncer cervical en los países de altos ingresos, se trata de una tecnología difícil y que requiere muchos recursos, que no es viable en los entornos de bajos recursos. (50)

## **2.2.4 Tratamiento del cáncer cervical**

El manejo terapéutico de la enfermedad, contempla diferentes opciones de tratamiento, como la cirugía y la radioterapia, de acuerdo al estadio de la enfermedad. También, requiere de una discusión multidisciplinaria previa, para reducir las morbilidades de cada tratamiento y no comprometer el pronóstico oncológico y funcional, establecido de acuerdo a las recomendaciones internacionales. (1)

El estándar actual de tratamiento en los países desarrollados para el cáncer de cuello uterino, incluye desde la terapia de una sola modalidad a la multimodalidad, dependiendo de la etapa de la enfermedad. Si bien la enfermedad en su primera etapa puede tratarse potencialmente con cirugía únicamente, la consideración de la radioterapia y el tratamiento sistémico con quimioterapia adquiere cada vez más importancia en el caso de las neoplasias malignas más avanzadas. (9)

### **2.2.4.1 Tratamiento quirúrgico**

La cirugía, se recomienda en las primeras etapas de la enfermedad, en las que se puede seleccionar la biopsia en cono (conización) del cuello uterino, la histerectomía simple total o la histerectomía radical según la etapa de la enfermedad y el grado de propagación del cáncer cervical. (2)

A pesar de ello, en los LMICs la población presenta una necesidad quirúrgica insatisfecha para el tratamiento del cáncer cervical, ya que los recursos humanos son limitados (médicos, anestesiólogos, obstetras) y los pacientes son vulnerables a incurrir en gastos propios, para solventar cirugías de urgencia. En tal sentido, el

retraso en la atención quirúrgica, representa un obstáculo importante para reducir la morbilidad y mortalidad del cáncer cervical. (51)

La cirugía se recomienda como tratamiento primario del cáncer cervical desde el inicio de la enfermedad, durante las primeras etapas. (2) (33) (52)

#### **2.2.4.2 Tratamiento de radioterapia**

A pesar de que la enfermedad en la primera etapa puede ser potencialmente tratada con cirugía como única herramienta, la consideración de la radioterapia y el tratamiento sistémico se vuelve cada vez más importante para las malignidades más avanzadas. (9) En el caso de los tumores localmente avanzados, la radioterapia se ha convertido en el pilar del tratamiento y la evolución de las prácticas ha estado marcada por los avances tecnológicos, en particular en el campo de la braquiterapia. (1)

En los LMICs y países con menor IDH, se presentan significativamente con mayor frecuencia casos de pacientes con cáncer cervical invasivo localmente avanzado, en los que la cirugía desempeña un papel limitado, lo que hace imperioso el tratamiento con radioterapia. (4)

Además de su función curativa, la radioterapia también puede utilizarse como terapia adyuvante para pacientes operados, con el propósito de prevenir la recidiva local y regional, aunque se desaconseja la función de terapia paliativa para aliviar los síntomas dolorosos en pacientes con enfermedad incurable avanzada. (2) La radiación forma parte integrante del tratamiento de las enfermedades localmente avanzadas, ya sea como tratamiento adyuvante después de una cirugía en presencia de factores de riesgo o como tratamiento curativo primario, utilizado en combinación con la quimioterapia y un impulso de braquiterapia en el sitio primario. (53) La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una modalidad prometedora de radioterapia tridimensional, que produce una dosis altamente conformada más cercana a los volúmenes deseados, que no afecta a los tejidos pélvicos normales (es decir, el intestino delgado, la vejiga y el recto). (21)

Aunque se prefiere la cirugía para las primeras etapas de la enfermedad, en los casos en que hay contraindicaciones para la cirugía o la anestesia, la radioterapia proporciona resultados igualmente buenos en cuanto al control local y la

supervivencia. La decisión sobre el tratamiento debe tomarse sobre la base de factores clínicos, anatómicos y sociales. (2) Los desafíos específicos de la radioterapia incluyen el costo inicial de la instalación y el equipo, el contar con personal adecuadamente capacitado, el tener un suministro eléctrico constante para los aceleradores lineales sin cobalto y la disponibilidad de imágenes para la planificación del tratamiento, entre otros. (9)

La radioterapia constituye el componente integral del tratamiento del carcinoma del cuello uterino, y la quimiorradiación concurrente a base de cisplatino junto con la braquiterapia se siguen utilizando como tratamiento estándar del carcinoma del cuello uterino localmente avanzado. (18)

La braquiterapia es un componente integral del tratamiento definitivo para pacientes con cáncer cervical localmente avanzado. (53) Los resultados de las bases de datos nacionales han encontrado consistentemente mejores resultados usando la braquiterapia. (54) La braquiterapia puede considerarse en el postoperatorio en presencia de un margen positivo en la mucosa vaginal. Para los márgenes positivos más allá de la superficie de la mucosa vaginal (es decir, paramétricos, paravaginales) o los márgenes macroscópicos positivos, una técnica avanzada de braquiterapia (por ejemplo, un cilindro multicanal intracavitario) o agujas intersticiales pueden ser necesarias para administrar adecuadamente las dosis conformes en las zonas de riesgo. En las regiones de riesgo no susceptibles de recibir braquiterapia, se puede considerar la posibilidad de un aumento selectivo del haz externo. (53)

Aproximadamente el 56.4% de los pacientes de cáncer del mundo tienen acceso al el 31.7% de las unidades de radioterapia. La proporción recomendada de unidades por persona es de 1 a 120,000-250,000 personas. En los países con altos ingresos, el promedio es de 1 unidad por cada 130,000 personas, sin embargo, esta proporción es aproximadamente de 1 unidad por cada 1,4 millones de personas en los LMICs. (55)

El uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para tratar el carcinoma del cuello uterino ha aumentado, aunque todavía faltan ensayos prospectivos aleatorios (18) Se ha demostrado que la radioterapia de intensidad modulada

(IMRT) proporciona una distribución de la dosis relativamente ideal al volumen objetivo clínico (CTV), mientras que reduce la dosis al órgano a riesgo (OAR). En consecuencia, se reducen las complicaciones, con una posible mejora de la enfermedad o sin pérdida del efecto curativo. (29) El uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) puede reducir significativamente el riesgo de toxicidad digestiva y urinaria (1)

### **2.2.5 Enfoque de tratamiento de radioterapia para el cáncer cervical ASTRO**

El enfoque curativo del cáncer cervical, propuesto en la guía de práctica clínica recomendada por la Sociedad Americana de Radioterapia y Oncología (ASTRO, por sus siglas en inglés, American Society for Radiation Oncology), proporciona las directrices para la administración de la radioterapia postoperatoria y definitiva, el uso de quimioterapia en secuencia o concurrente con la radioterapia, el uso de la radioterapia de intensidad modulada, así como las indicaciones y técnicas de la braquiterapia.

El alcance de las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la ASTRO, se limita al tratamiento curativo de los carcinomas invasivos del cuello uterino, que incluye los carcinomas de células escamosas y los adenocarcinomas. Además, excluye las histologías raras, las enfermedades no invasivas o el tratamiento paliativo. Las orientaciones de la ASTRO, se enfocan en el tratamiento del cáncer cervical sin metástasis con radioterapia y sus indicaciones, técnicas y resultados. También, aborda otras terapias que modifican la eficacia de la radioterapia, cuando se usan simultáneamente o en secuencia con ésta, por ejemplo, la quimioterapia o la cirugía. (53)

#### **2.2.5.1 Radioterapia postoperatoria con y sin terapia sistémica, después de la cirugía primaria para el cáncer cervical**

En las pacientes con cáncer cervical que presentan factores patológicos de riesgo alto después de una histerectomía radical, el beneficio de la quimiorradiación en comparación con la radioterapia sola, es similar al beneficio observado para la histerectomía local, en pacientes con cáncer cervical avanzado que se someten a quimiorradiación definitiva en comparación con la radioterapia sola. La radioterapia pélvica completa puede ser suministrada a una dosis total de 45 Gy a 50.4 Gy en

fracciones de 1.8 Gy, con quimioterapia concurrente con cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup>) administrado semanalmente (53)

Por otra parte, en las pacientes con cáncer cervical que presentan factores patológicos de riesgo medio (incluidos los adenocarcinomas y las células escamosas) después de una histerectomía radical, la radioterapia adyuvante presenta un riesgo significativamente menor de progresión de la enfermedad a los 5 años. (56) La radioterapia pélvica completa puede administrarse hasta una dosis total de 45 Gy a 50.4 Gy en 1.8 Gy por fracción o de 4 Gy a 4.4 Gy en 2 Gy por fracción. (53)

Por otro lado, en las pacientes con cáncer cervical invasivo oculto después de una histerectomía radical (por enfermedad benigna o cáncer de útero), se requiere un tratamiento adicional para los estadios superiores o iguales a IA2, porque en estos casos es necesaria una histerectomía radical con disección de ganglios linfáticos para la cirugía curativa. Una opción es la cirugía adicional (parametrectomía, vaginectomía superior y disección de los ganglios linfáticos). En caso la cirugía presente dificultades técnicas y/o potencial morbilidad, se recomienda la radioterapia o quimiorradiación (principalmente cuando se encuentran hallazgos quirúrgicos patológicos). La radioterapia pélvica puede administrarse hasta una dosis de 45 Gy a 50.4 Gy, seguida de una dosis adicional en las zonas de riesgo alto de enfermedad oculta (ya sea con braquiterapia vaginal o radioterapia de haz externo EBRT, de acuerdo a la ubicación). También se recomienda la aplicación de quimioterapia simultánea. (53)

#### **2.2.5.2 Radioterapia definitiva con y sin terapia sistémica, con histerectomía después de la radioterapia para el cáncer cervical**

En las pacientes con cáncer cervical que presentan adenocarcinoma de células escamosas o adenocarcinoma en estadio IB3-IVA (en estadio IIA1 el cáncer cervical puede tratarse con histerectomía radical en algunos casos, como el carcinoma no voluminoso o con afectación vaginal limitada), se recomienda la quimiorradiación adyuvante concurrente a base de cisplatino para el tratamiento definitivo. La dosis recomendada para el cisplatino es de 40 mg/m<sup>2</sup> semanales durante 5 a 6 ciclos. La radioterapia definitiva, ya sea a través de radioterapia pélvica total o de campo extendido, puede suministrarse hasta una dosis total de

45 Gy a 50.4 Gy, en 1.8 Gy por fracción, con quimioterapia concurrente con cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup>) administrado semanalmente. (53) (Ver Figura 1)

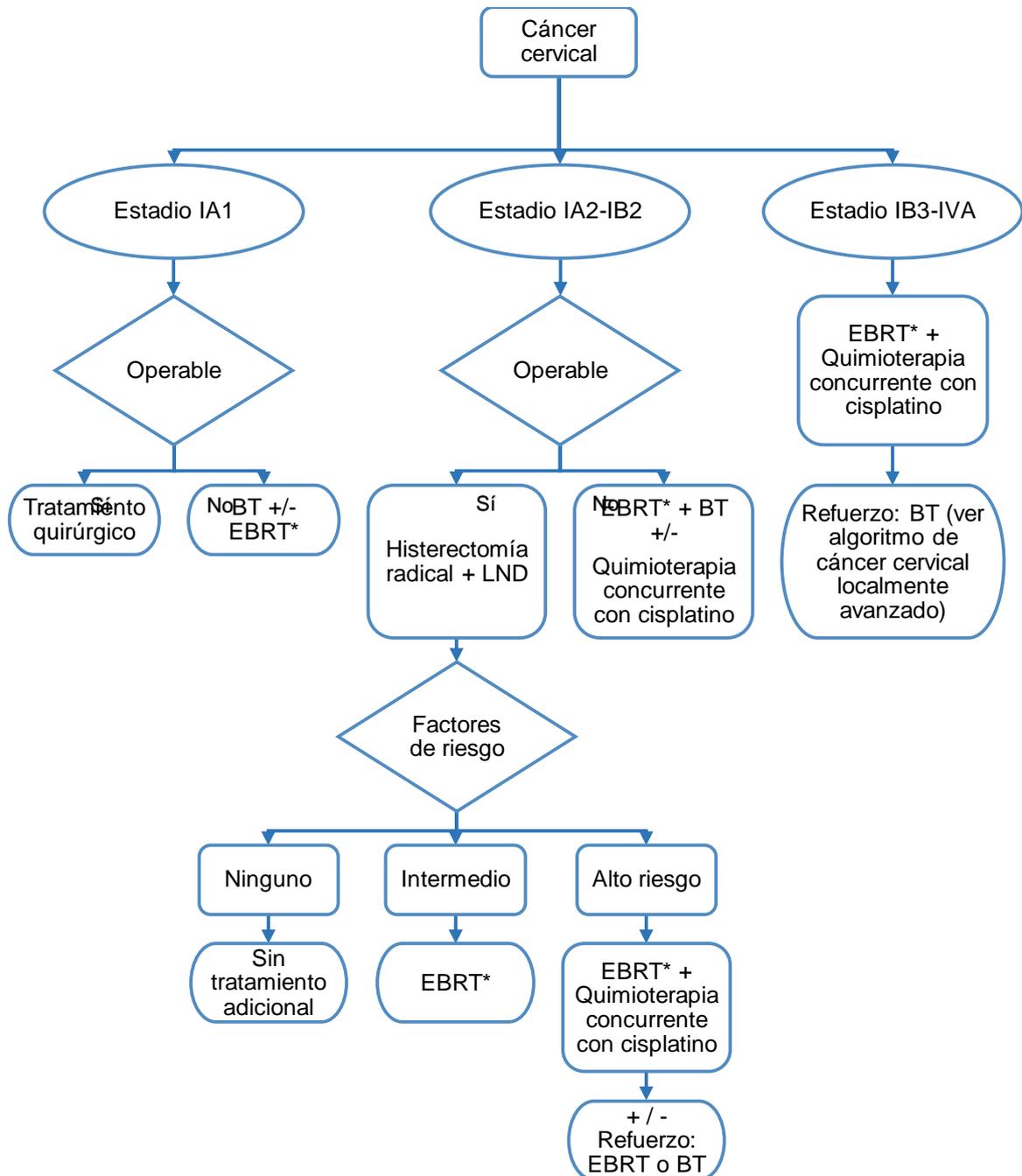


Figura 2 Recomendaciones de la ASTRO para el tratamiento de cáncer cervical.

Fuente: Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, et al. Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. Practical Radiation Oncology. 2020, 10(4), p. 225. Nota: BT=Braquiterapia; EBRT=Radioterapia de haz externo; IMRT=Radioterapia de intensidad modulada; LND=Dissección de los ganglios linfáticos; RT=Radioterapia; \*=IMRT es aceptable con una guía de imagen apropiada y márgenes para el movimiento del objetivo y de los órganos.

### **2.2.5.3 Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)**

En las pacientes con cáncer cervical tratadas con radioterapia postoperatoria o definitiva, la evidencia reporta los beneficios de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). (53) Los resultados de los estudios, se presentaron en el punto 2.1.

Por otra parte, en cuanto a las pacientes que reciben radioterapia definitiva, se recomienda el uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), porque reporta mayores beneficios que la radioterapia conformada o convencional. Los estudios y evidencias, se presentan en el punto 2.2.6., ya que la investigación realizada se enfoca en este grupo de pacientes. Los resultados de los estudios, se presentaron en el punto 2.1.

### **2.2.5.4 Braquiterapia**

En las pacientes con cáncer cervical localmente avanzado con el útero intacto que reciben tratamiento con radioterapia definitiva, se indica la braquiterapia. El uso de la braquiterapia se ha asociado consistentemente con una mejora en la supervivencia en comparación con la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la radioterapia estereotáctica de cuerpo (SBRT) como refuerzo. (53)

En las pacientes con cáncer cervical que reciben tratamiento con radioterapia postoperatoria en toda la pelvis, se recomienda condicionalmente un refuerzo de braquiterapia (la técnica de braquiterapia elegida se basa en la ubicación y el volumen de los márgenes positivos). La braquiterapia se recomienda en el postoperatorio cuando hay presencia de margen positivo en la mucosa vaginal. En el caso de márgenes positivos más allá de la superficie de la mucosa vaginal (es decir, paramétricos, paravaginales) o márgenes macroscópicos positivos, puede ser necesaria una técnica avanzada de braquiterapia (por ejemplo, un cilindro multicanal intracavitario) o agujas intersticiales para administrar adecuadamente dosis conformes en las zonas de riesgo. En el caso de las regiones de riesgo no susceptibles de recibir braquiterapia, se puede considerar la posibilidad de un refuerzo específico del haz externo. (53)

## **2.2.6 Enfoque de tratamiento de radioterapia para el cáncer cervical ESGO-ESTRO-ESP**

El enfoque curativo del cáncer cervical, propuesto en la guía de práctica clínica recomendada por la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Europea de Patología (ESP), proporciona las directrices para la administración de la radioterapia.

El alcance de las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la ESGO-ESTRO-ESP, aborda tratamiento de los carcinomas invasivos del cuello uterino. Además, excluye los subtipos histológicos raros y el manejo de carcinomas neuroendocrinos y sarcomas.

### **2.2.6.1 Quimiorradioterapia definitiva**

La radioterapia de haz externo (EBRT) se recomienda al menos como radioterapia conformada tridimensional (3DCRT). El tratamiento prioritario es la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), debido a la distribución de la dosis más uniforme que maximiza la preservación de los órganos en riesgo. La radioterapia de haz externo puede aplicarse como quimiorradioterapia concurrente, con una dosis total de 45 a 50 Gy en 1,8 Gy por fracción y quimioterapia radiosensibilizante de agente único, preferiblemente cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup>) semanal, para no comprometer la radioterapia definitiva. Si el cisplatino no es aplicable, las opciones de tratamiento alternativas son el fluorouracilo o el carboplatino. También puede aplicarse la radioterapia de haz externo sin quimioterapia concurrente, según el tratamiento elegido (es decir, pacientes no aptos para cualquier quimioterapia). En esos casos, puede considerarse la posibilidad de una hipertermia regional. (57)

El volumen objetivo relacionado con el tumor y los ganglios linfáticos para la IMRT incluyen el tumor cervical primario y los tejidos adyacentes como los parametrios, el cuerpo uterino, la parte superior de la vagina y los ganglios linfáticos pélvicos (obturador, ilíaco interno, externo y común, presacro). En caso de afectación de los ganglios linfáticos pélvicos que indique un mayor riesgo de propagación de los ganglios linfáticos paraaórticos, la EBRT puede incluir la región paraaórtica hasta

los vasos renales (45 Gy). En caso de afectación de un ganglio linfático paraaórtico, el volumen objetivo incluye como mínimo la región hasta los vasos renales. (57)

El volumen objetivo reducido para la EBRT que resulte en un campo pélvico pequeño que no incluya los ganglios ilíacos comunes, puede considerarse en pacientes T1b1 de riesgo bajo e intermedio con ganglios linfáticos negativos en la imagen y sin invasión del espacio linfovascular (LVSI). El tratamiento de refuerzo para los ganglios linfáticos afectados puede aplicarse como refuerzo integrado simultáneo dentro del tratamiento de IMRT o como refuerzo secuencial. La dosis total, incluida la contribución de la braquiterapia, debe ser de 55 a 60 Gy (dosis equivalente a 2 Gy por fracción). (57)

Se recomienda la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) para la IMRT con la finalidad de garantizar una aplicación segura de la dosis en los objetivos relacionados con el tumor, se debe tener en cuenta las incertidumbres de movimiento, reducir los márgenes y lograr dosis reducidas en los órganos en riesgo. El tiempo total de tratamiento para la EBRT no debe exceder de 5 a 6 semanas. (57)

#### **2.2.6.2 Braquiterapia definitiva**

Se recomienda la braquiterapia adaptativa guiada por imágenes (IGABT), preferiblemente con el uso de la resonancia magnética en el momento de la braquiterapia. La braquiterapia de adaptación guiada por imágenes, se aplica en tumores grandes hacia el final o después de la quimiorradioterapia concurrente. El examen ginecológico repetido es obligatorio, y se pueden utilizar modalidades alternativas de imágenes como la tomografía computarizada (TC) y el ultrasonido. (57)

Los volúmenes objetivos de la braquiterapia relacionados con el tumor, incluyen el volumen tumoral bruto residual (GTV-T<sub>res</sub>) después de la quimiorradioterapia, el volumen objetivo clínico adaptativo de alto riesgo (CTV-THR) que involucra todo el cuello uterino y el tejido patológico adyacente residual, y el volumen objetivo clínico de riesgo intermedio (CTV-TIR). (57) La braquiterapia intracavitaria y la braquiterapia combinada intracavitaria/intersticial deben realizarse bajo anestesia. El aplicador de la braquiterapia debe consistir en un tándem uterino y un

componente vaginal (ovoides/anillo/molde/anillo combinado/ovoide). Debe considerarse la posibilidad de aplicar una braquiterapia combinada intracavitaria/intersticial para ajustar la aplicación más allá del objetivo individual. El componente vaginal lleva orificios para la guía de la aguja recta u oblicua en el parametrio. (57)

En caso de enfermedad residual significativa en el parametrio (como en cualquier área extracervical, por ejemplo, vagina, cuerpo uterino, órgano adyacente), esto debería formar parte del CTV-THR.

La aplicación de la braquiterapia debe ser un enfoque combinado intracavitario/intersticial para lograr una dosis de radiación suficientemente alta en todo el CTV-THR. En la IGABT, el volumen objetivo de la planificación debe ser entregar una dosis de braquiterapia de 40 a 45Gy, para alcanzar una dosis total de EBRT + braquiterapia igual o superior a 85 a 90 Gy (suponiendo 45Gy mediante EBRT) al CTV-THR, igual o superior a 60 Gy al CTV-TIR, e igual o superior a 90 Gy al GTV-T<sub>res</sub>. Se recomiendan las restricciones de volumen y punto de dosis tridimensionales y bidimensionales para el recto, la vejiga, la vagina, el sigmoide y el intestino, y deben basarse en las pruebas clínicas publicadas. La normalización de la dosis del punto A debe utilizarse como punto de partida para la optimización del plan de tratamiento por etapas, aunque el informe y la prescripción de la dosis del punto A se han ampliado con el enfoque volumétrico. (57)

La braquiterapia debe ser administrada en varias fracciones como la tasa de dosis alta (generalmente 3Y4) o en 1 a 2 fracciones como la braquiterapia de tasa de dosis de pulso. En los tumores grandes, la braquiterapia debe administrarse en una o dos semanas al final o después de la quimiorradioterapia. En los tumores de tamaño limitado, la braquiterapia puede comenzar antes durante la quimiorradioterapia. Para los objetivos relacionados con el tumor (GTV-T<sub>res</sub>, CTV-THR, CTV-TIR), se desaconseja el uso de la radioterapia de haz externo para dar una dosis extra (p. ej., refuerzo paramétrico, refuerzo del cuello uterino), incluso cuando se utiliza una tecnología avanzada de EBRT como la radioterapia estereotáctica. Se desaconseja el uso de un bloqueo de la línea media para impulsar el parametrio cuando se aplica la IGRT avanzada, en particular más allá de 45 a 50 Gy. Se debe tener cuidado para optimizar la comodidad del paciente

durante la braquiterapia (fraccionada). Preferiblemente esto incluye un enfoque multidisciplinario. (57)

### **2.2.6.3 Radioterapia adyuvante o quimiorradioterapia**

La radioterapia o quimiorradioterapia adyuvante sigue principios análogos para la selección de objetivos y la dosis y el fraccionamiento como se indica para el tratamiento definitivo. La aplicación de la IMRT y la IGRT debe considerarse como una reducción de la morbilidad relacionada con el tratamiento. La braquiterapia adyuvante (adicional), debe considerarse únicamente en un área delimitada y definida (accesible a través de la técnica de braquiterapia) que presenta un alto riesgo de recurrencia local (por ejemplo, vagina, parametrio). La braquiterapia adyuvante debe seguir los principios principales descritos anteriormente para la braquiterapia guiada por imágenes. (57)

### **2.2.6.4 Radioterapia de haz externo (EBRT) conformada 3D definitiva o quimiorradioterapia y la terapia basada en radiografías**

Se recomienda la radioterapia conformada tridimensional 3DCRT sola o como quimiorradioterapia concurrente definitiva (basada en el platino), la radioterapia paraaórtica en T y/o la braquiterapia basada en radiografía en 2D, si no se dispone de IMRT y/o IGABT. En el caso de la radioterapia conformada 3DCRT y/o la braquiterapia basada en radiografías, las recomendaciones para la EBRT y el IGABT que se han descrito anteriormente en relación con el objetivo, la dosis, el fraccionamiento y el tiempo total de tratamiento deben respetarse en la medida de lo posible. Un aumento secuencial de los nódulos linfáticos se aplica según corresponda después de completar la radioterapia de haz externo 3DCRT. El objetivo de la planificación de la braquiterapia debe basarse en el punto A. La dosis en el punto A debe ser igual o superior a 75 Gy (EQD2) en el CTV-THR adaptable de ancho limitado (e3 cm) y debe apuntar a dosis más altas en el CTV-THR adaptable de ancho grande (94 cm). Además, debe informarse de la dosis para la anchura máxima del CTV-THR adaptable. Se recomiendan las limitaciones de puntos de dosis basadas en radiografías, más las limitaciones de volumen de dosis en 3D disponibles para el recto, la vejiga, la vagina, el sigmoide y el intestino, y deben basarse en las pruebas clínicas publicadas. (57)

### **2.2.7 Enfoque ASTRO de tratamiento del cáncer cervical con radioterapia definitiva con o sin quimioterapia IMRT vs 3DCRT o 2DRT – caso de investigación**

En las pacientes con cáncer cervical sin metástasis que reciben tratamiento con radioterapia definitiva con o sin quimioterapia, se recomienda condicionalmente la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con una confianza moderada para disminuir la toxicidad aguda, (18) (22) (25) (26) (28) (29) así como para disminuir la toxicidad crónica. (15) (19) (26) (27) (30)

Al respecto, diferentes estudios dosimétricos de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para el tratamiento del cáncer cervical definitivo, reportaron una disminución de los volúmenes de la vejiga, el recto, los intestinos y la médula ósea, cuando se administra dosis clínicamente significativas de radioterapia. (18) (26) (29) (19) (15)

De forma similar, diversas investigaciones retrospectivas que compararon los resultados de la radioterapia bidimensional (2DRT) y tridimensional (3DCRT) con la radioterapia de intensidad modulada IMRT, encontraron una disminución de las toxicidades agudas y crónicas cuando se aplica la IMRT durante la fase pélvica/paraaórtica de la radioterapia definitiva. (19) (22) (27) (29) Igualmente, un estudio de metaanálisis y varias investigaciones prospectivas aleatorias, demostraron la disminución de las toxicidades gastrointestinales y urinarias agudas y tardías cuando se aplica la IMRT en comparación con la técnica 3DCRT. (15) (18) (25) (26) (30)

### **2.3 Hipótesis**

Existen diferencias significativas en las toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) versus la técnica conformada (3DCRT) en pacientes con cáncer cervical Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia 2015-2021.

### **2.3.1 Hipótesis específicas**

1. Existen diferencias significativas en las toxicidades agudas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada (3DCRT) en pacientes con cáncer cervical.
2. Existen diferencias significativas en las toxicidades crónicas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical.

## **CAPÍTULO III METODOLOGÍA**

### **3.1 Diseño**

La investigación se abordará desde el enfoque cuantitativo, el cual es útil para comparar, establecer precedentes y describir sus implicancias a través de resultados numéricos.

El alcance de la investigación es analítico, porque permite comparar parámetros de resultados, entre los pacientes asignados a dos grupos que reciben diferentes tipos de radioterapia para el cáncer cervical.

La investigación es de diseño prospectivo, porque se recogen los datos a partir sucesos que acontecen en los últimos 3 años, periodo 2015-2021; es observacional, puesto que no se modifican las variables con manipulación intencional.

La investigación es de diseño longitudinal, ya que el número de veces que se mide la variable, se realiza en una secuencia temporal de dos etapas, al inicio de la radioterapia y en el postoperatorio.

### **3.2 Población y muestra**

La población se ha conformado por 60 pacientes mujeres de 26 a 87 años, que han sido diagnosticadas con cáncer cervical localmente avanzado (estadio IIA a IVA), que fueron atendidas en el Servicio de Radioterapia del IPOR en el periodo 2015-2021, y recibieron los tratamientos de radioterapia de intensidad modulada y conformada.

El tipo de muestreo utilizado es no probabilístico, por conveniencia. Se considera conveniente aplicar este tipo de muestreo, debido a que la población tiene un número reducido de unidades de observación. Por lo tanto, la muestra estará conformada por el total de observaciones de la población.

El tamaño de la muestra es de 60 pacientes mujeres de 26 a 87 años, que han sido diagnosticadas con cáncer cervical localmente avanzado (estadio IIA a IVA), que fueron atendidas en el Servicio de Radioterapia del IPOR en el periodo 2015-2021, y recibieron los tratamientos de radioterapia de intensidad modulada y conformada junto con quimioterapia semanal concurrente a base de cisplatino (cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup>).

En cuanto a la conformación de la muestra, se asignaron aleatoriamente a los pacientes a dos grupos, cada uno integrado por 30 casos de pacientes. Ambos grupos los pacientes recibieron quimiorradiación simultánea (cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanalmente; 50 Gy/25 fracciones). En el primer grupo, los pacientes fueron tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y en el segundo grupo, con radioterapia conformada (3D). Después de la radioterapia de haz externo, todos los pacientes recibieron braquiterapia (21 Gy/3 fracciones en el intervalo semanal).

A continuación, se definen los criterios de inclusión y exclusión que fueron considerados en la muestra.

#### Criterios de Inclusión

- Pacientes sin tratamiento previo con carcinoma de células escamosas.
- Estadío FIGO IIA a IVA del cuello uterino, comprobado histológicamente.

#### Criterios de Exclusión

- Pacientes diagnosticadas con cáncer cervical con metástasis.
- Pacientes que recibieron el tratamiento de radioterapia con anterioridad.
- Pacientes que recibieron quimiorradioterapia que no sea con cisplatino.
- Pacientes que se sometieron a alguna forma de histerectomía.
- Pacientes con otras comorbilidades.
- Pacientes embarazadas.

### **3.2.1 Operacionalización de variables**

- i. Variable independiente:  
Tratamiento de Radioterapia para el cáncer cervical.
  
- ii. Variable dependiente:  
Toxicidad asociada al tratamiento.
  
- iii. Variable interviniente:
  - Edad.
  - Estadificación del carcinoma FIGO 2018.

Tabla 3. Operacionalización de las variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Tipo de variable relación y naturaleza	Indicadores	Escala de medición del indicador	Categorías y Valores	
Tratamiento de Radioterapia para el cáncer cervical	La radiación es una técnica de manejo del cáncer del cuello uterino, que forma parte integrante del tratamiento de las enfermedades localmente avanzadas, ya sea como tratamiento adyuvante después de una cirugía en presencia de factores de riesgo o como tratamiento curativo primario, utilizado en combinación con la quimioterapia y un impulso de braquiterapia en el sitio primario. (53)	Se mide de acuerdo a la terapia que se aplicó en el centro médico.	Técnica de radioterapia	Independiente Cualitativa	Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	Nominal Dicotómica	No	0
					Radioterapia conformada tridimensional (3DCRT)		Nominal Dicotómica	Sí
Toxicidad asociada al tratamiento	Se refieren a la inflamación mediada por el sistema inmunológico, como resultado de la aplicación de un tratamiento clínico (58)	Se mide según el tipo y nivel de toxicidad presentados después de la aplicación de cada técnica de tratamiento del cáncer de cérvix uterino.	Toxicidad aguda	Dependiente Cualitativa	Toxicidad gastrointestinal	Ordinal Politómica		Ninguno
			Grado I				1	
			Grado II				2	
			Grado III				3	
			Grado IV				4	
			Toxicidad genitourinaria		Ordinal Politómica	Ninguno	0	
						Grado I	1	
						Grado II	2	
						Grado III	3	
			Toxicidad gastrointestinal		Ordinal Politómica	Ninguno	0	
						Grado I	1	
						Grado II	2	
Grado III	3							
Toxicidad crónica	Toxicidad gastrointestinal	Ordinal Politómica	Ninguno	0				
Toxicidad gastrointestinal			Ordinal Politómica	Grado I	1			
				Grado II	2			
				Grado III	3			

							Grado IV	4	
							Ninguno	0	
						Toxicidad genitourinaria	Ordinal Politómica	Grado I	1
					Grado II			2	
					Grado III			3	
					Grado IV			4	

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable relación y naturaleza	Escala de medición del indicador	Categorías y Valores	
Edad	Número de años del paciente.	Número de años registrado en la historia clínica	Interviniente Cuantitativa	Razón discreta	Entre 18 y 75 años	Años cumplidos
Estadificación del carcinoma FIGO 2018	Se refiere a la clasificación del carcinoma cervical por etapas, según el tamaño y extensión del tumor. (38)	Se mide según la etapa en la que se encuentra el carcinoma del cérvix uterino.	Interviniente Cualitativa	Ordinal Politómica	Etapa IA1	1
					Etapa IA2	2
					Etapa IB1	3
					Etapa IB2	4
					Etapa IB3	5
					Etapa IIA1	6
					Etapa IIA2	7
					Etapa IIB	8
					Etapa IIIA	9
					Etapa IIIB	10
					Etapa IIIC1	11
					Etapa IIIC2	12
					Etapa IVA	13
					Etapa IVB	14

### **3.3 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos**

En cuanto a la conformación de la muestra, las pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos, cada uno integrado por 20 casos. Los pacientes del primer grupo recibieron radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y los del segundo grupo radioterapia conformada (3D). En ambos casos, las pacientes recibieron radioterapia combinada con quimioterapia semanal cisplatino.

Las pacientes de ambos grupos recibieron quimioterapia concurrente con inyección intravenosa de cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanalmente los días 1, 8, 15, 22 y 29 del comienzo de la radioterapia. La dosis total prescrita para la radioterapia de haz externo fue de 50 Gy administrada en 25 fracciones, con un programa de cinco fracciones por semana. A partir de una semana después de la finalización de la radioterapia de haz externo, todos los pacientes recibieron braquiterapia, una dosis de 21 Gy administrada en tres fracciones de 7 Gy, cada una a intervalos semanales.

Para la comparación dosimétrica, se hicieron ambos tipos de planes para todos los pacientes. Todos los pacientes fueron evaluados durante y hasta 90 días después de la finalización del tratamiento por toxicidades agudas gastrointestinales, genitourinarias y hematológicas.

### **3.4 Técnicas para el procesamiento de la información**

En cuanto al procesamiento de la información, al ser una investigación cuantitativa, se creará una base de datos en la que serán registrados numéricamente todos los eventos observados.

El análisis de la información de las variables intervinientes (edad y estadio del carcinoma) se realizará mediante métodos estadísticos, tales como la media y la frecuencia. El análisis comparativo de las variables se realizará a través de pruebas no paramétricas, al considerar una distribución no normal de las variables. Por lo cual, se aplicará la prueba Chi cuadrado. El software que se utilizará para realizar

las estimaciones de todas las pruebas, es el software de análisis estadístico IBM SPSS Statistics de la versión 28.0 de 2021.

### **3.5 Aspectos éticos**

La investigación cumplirá con los criterios éticos solicitados por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma. De esta forma, se obtendrá la aprobación de la institución de salud para gestionar la información de las pacientes diagnosticadas con cáncer cervical que recibieron el tratamiento de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y técnica conformada (3DCRT) en el periodo 2015-2021.

La investigación no requiere la solicitud del consentimiento informado del paciente, debido a que la naturaleza tiene un diseño retrospectivo; por lo cual, se recogerá la información de los resultados históricos de las pacientes.

## **CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA**

### **4.1 Recursos**

La elaboración de la investigación requiere el empleo de algunos recursos, como los recursos humanos y los recursos materiales.

- i. Recursos humanos. - El recurso humano, está conformado por 01 investigador y 01 asesor.
  - El investigador, es el responsable de elaborar la investigación, tiene la función de delimitar el tema de análisis, recolectar y procesar los datos, para obtener los resultados y formular las conclusiones.
  - El asesor, cumple la función de orientación, guía y revisión de la información proporcionada por el investigador.
  
- ii. Recursos materiales. - El recurso material, está conformado por las herramientas tecnológicas, los útiles y el mobiliario.
  - Los dispositivos de tecnología necesarios son: 01 disco duro de almacenamiento externo, 01 computadora portátil, 01 USB, 01 impresora y 01 modem de acceso a internet.
  - Los útiles que se requieren son: lapiceros, libretas de notas, resaltadores, correctores, lápices, borradores, nota adhesiva, hojas bond A4 y fólder.
  - El mobiliario que se requiere es: mesa de escritorio y silla de escritorio.

## 4.2 Cronograma

La elaboración del proyecto tiene un periodo de duración de once meses, desde junio de 2021 a abril de 2022, tal como se muestra en el cronograma de Gantt presentado a continuación.

Actividades	Año 2021							Año 2022			
	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Delimitación del tema de investigación	■										
Búsqueda de información en bases de datos científicas		■									
Desarrollo del problema			■								
Presentación de antecedentes				■	■						
Elaboración del marco teórico						■	■				
Descripción de la metodología, recursos y cronograma								■			
Presentación del proyecto para revisión									■		
Recepción de observaciones del asesor									■		
Presentación del proyecto corregido para revisión										■	
Entrega del proyecto final a la Escuela de Residentado Médico y Especialización URP											■

Figura 3. Cronograma de Gantt del proyecto de investigación

## 4.3 Presupuesto

El presupuesto de la investigación asciende a S/ 5,458.21 soles (incluido IGV), los cuales serán financiados con los recursos económicos provenientes del investigador, ya que el estudio no contará con otras fuentes de financiamiento públicas o privadas.

Tabla 4. Presupuesto de costos

<b>Conceptos</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Gasto unitario</b>	<b>Gasto Acumulado</b>	<b>Gasto Total</b>
Internet (1 x 8 meses)	8	S/ 80.00	S/ 640.00	
Refrigerios (20 x 8 meses)	160	S/ 15.00	S/ 2,400.00	
Movilidad (10 x 8 meses)	80	S/ 16.00	S/ 1,280.00	
Fotocopias (120 x 8 meses)	9600	S/ 0.08	S/ 768.00	
Espiralados (4 x 8 meses)	32	S/ 5.90	S/ 188.80	
<b>Gastos de servicios</b>				<b>S/ 5,276.80</b>
Lapicero	10	S/ 2.20	S/ 22.00	
Libreta de notas	2	S/ 18.00	S/ 36.00	
Resaltador	4	S/ 3.60	S/ 14.40	
Corrector	2	S/ 3.89	S/ 7.78	
Lápiz	4	S/ 1.19	S/ 4.76	
Borrador	2	S/ 4.29	S/ 8.58	
Nota adhesiva	1	S/ 5.99	S/ 5.99	
Hojas bond A4	4	S/ 13.59	S/ 54.36	
Fólder	6	S/ 4.59	S/ 27.54	
<b>Gastos de material de oficina</b>				<b>S/ 181.41</b>
<b>Total</b>				<b>S/ 5,458.21</b>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Annede P, Gouy S, Haie-Meder C, Morice P, Chargari C. Places respectives de la radiothérapie et de la chirurgie dans les cancers du col utérin. *Cancer/Radiothérapie*. 2019; 23: p. 737–744.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018; 143(2): p. 22–36.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer Today*. [Online].; 2020 [cited 2020 Julio 10. Available from: <https://gco.iarc.fr>.
4. Chopra S, Mittal P, Viswanathan A, Tharavichitkul E, Zubizarreta E, Nout RA, et al. Global Collaborations for Cervical Cancer: Can the East–West Alliance Facilitate Treatment for all? *Clinical Oncology*. 2019; 31(8): p. 529-538.
5. De Juan A, Redondo A, Rubio MJ, García Y, Cueva J, Gaba L, et al. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clinical and Translational Oncology*. 2020; 22: p. 270–278.
6. Nair N, Beddoe AM, Dottino P. Cervical Cancer. In Sperling R, editor. *Obstetrics and Gynecology*.: Wiley Blackwell; 2020. p. 322–332.
7. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay M, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020; 8(2): p. E191-E203.
8. World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Technical Report. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2020.
9. LaVigne AW, Triedman SA, Randall TC, Trimble EL, Viswanathan AN. Cervical cancer in low and middle income countries: Addressing barriers to radiotherapy delivery. *Gynecologic Oncology Reports*. 2017; 22: p. 16–20.

10. Murillo R, Herrero R, Sierra MS, Forman D. Cervical cancer in Central and South America: Burden of disease and status of disease control. *Cancer Epidemiology*. 2016; 44(1): p. S121–S130.
11. Aguilar A, Pinto JA, Araujo J, Fajardo W, Bravo L, Pinillos L, et al. Control of cervical cancer in Peru: Current barriers and challenges for the future. *Molecular and clinical oncology*. 2016; 5(2): p. 241–245.
12. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Plan nacional para la prevención y control de cáncer de cuello uterino 2017- 2021 (R.M. 440-2017/MINSA). Documento Técnico. Lima: Ministerio de Salud, Dirección de Prevención y Control de Cáncer; 2017.
13. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Boletín epidemiológico del Perú Volumen 28 SE 05. Boletín epidemiológico. Lima: Ministerio de Salud; 2019.
14. Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal J, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *Journal of Surgical Oncology*. 2017; 115(5): p. 615–618.
15. Lin Y, Chen K, Lu Z, Zhao L, Tao Y, Ouyang Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiation Oncology*. 2018; 13(1).
16. Dracham CB, Mahajan R, Rai B, Elangovan A, Bhattacharya T, Ghoshal S. Toxicity and clinical outcomes with definitive three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and concurrent cisplatin chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019; 49(2): p. 146-152.
17. Lv Y, Wang F, Yang L, Sun G. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy provides effective dosimetric outcomes for cervical cancer treatment with lower toxicities. *Cancer Radiother*. 2014; 18(8): p. 745-752.

18. Naik A, Gurjar O, Gupta K, Singh K, Nag P, Bhandari V. Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: A randomized prospective study. *Cancer/Radiothérapie*. 2016; 20(5): p. 370-376.
19. Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F, Siegel BA, Mutic S, Thaker PH, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy and Image-Guided Adapted Brachytherapy for Cervix Cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2019; 103(5): p. 1088-1097.
20. Du X, Yang H, Zhang H, Li L, Fan W, Me Y. Clinical Study of Intensity Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy With Three-Dimensional Brachytherapy and Concurrent Chemotherapy for Patients With Advanced Cervical Cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2017; 52(10): p. 679-686.
21. Wu MH, Chen JH, Tai HC, Chang KH, Chia PS. Intensity-Modulated Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for Elder Cervical Cancers: A Comparison of Clinical Outcomes with Conventional Radiotherapy. *International Journal of Gerontology*. 2016; 10(3): p. 159-163.
22. Chang Y, Yang ZY, Li GL, Li Q, Yang Q, Fan JQ, et al. Correlations Between Radiation Dose in Bone Marrow and Hematological Toxicity in Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2016; 26(4): p. 770–776.
23. Wobb JL, Lin LL. Impact of 3D vs. Intensity Modulated Radiation Therapy on Acute Toxicities in Patients Treated for Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2010; 78(3): p. S401.
24. Chen SW, Liang JA, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Lin WC, et al. Does initial 45Gy of pelvic intensity-modulated radiotherapy reduce late complications in patients with locally advanced cervical cancer? A cohort control study using

definitive chemoradiotherapy with high-dose rate brachytherapy. *Radiology and Oncology*. 2013; 47(2): p. 176–184.

25. Yu C, Zhu W, Ji Y, Guo j, Pan P, Han J, et al. A comparative study of intensity-modulated radiotherapy and standard radiation field with concurrent chemotherapy for local advanced cervical cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2014; 36(3): p. 278-282.
26. Gandhi A, Sharma , Rath G, Julka P, Subramani V, Sharma S. Early Clinical Outcomes and Toxicity of Intensity Modulated Versus Conventional Pelvic Radiation Therapy for Locally Advanced Cervix Carcinoma: A Prospective Randomized Study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2013; 87(3): p. 542–548.
27. Ioffe YJ, Zhou TJ, Schwarz JK, Massad LS, Powell MA, Hagemann AR, et al. Postradiation Damage to the Pelvic Girdle in Cervical Cancer Patients. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014; 24(4): p. 806–812.
28. Mell LK, Sirák I, Wei L, Tarnawski R, Mahantshetty U, Yashar CM, et al. Bone Marrow-sparing Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Cisplatin For Stage IB-IVA Cervical Cancer: An International Multicenter Phase II Clinical Trial (INTERTECC-2). *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2017; 97(3): p. 536–545.
29. Du X, Tao J, Sheng X, Lu C, Yu H, Wang C, et al. Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: A comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125(1): p. 151-157.
30. Kidd E, Siegel B, Dehdashti F, Rader J, Mutic S, Mutch D, et al. Clinical Outcomes of Definitive Intensity-Modulated Radiation Therapy With Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Simulation in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2010; 77(4): p. 1085–1091.

31. Lan ML, Yu X, Xiao H, Zhou P, Hu N, Li J, et al. Clinical outcomes and toxicity of postoperative intensity-modulated versus three-dimensional conformal radiation therapy in patients with cervical cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2016; 12(4).
32. Klopp A, Yeung A, Deshmukh S, Gil K, Wenzel L, Westin S. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology–RTOG 1203. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(24): p. 2538–2544.
33. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019; 17(1): p. 64-84.
34. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. 2019; 393(10167): p. 169-182.
35. Stapley S, Hamilton W. Gynaecological symptoms reported by young women: examining the potential for earlier diagnosis of cervical cancer. *Family Practice*. 2011; 28(6): p. 592-598.
36. Lim AW, Ramirez AJ, Hamilton W, Sasieni P, Patnick J, Forbes LJ. Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study. *British Journal of General Practice*. 2014; 64(627): p. e602–e610.
37. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019; 145(1): p. 129-135.
38. Bhatla N, Denny L. The revised FIGO staging of cervical cancer (2018) – Implications for the LMICs. *Southern African Journal of Gynaecological Oncology*. 2019; 11(1): p. 3-4.

39. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, Gaffney DK, Lee SI, Kilcoyne A, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2019; 30(2): p. e40-e47.
40. Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(28): p. 46580-46592.
41. Bhosale P, Peungjesada S, Devine C, Balachandran A, Iyer R. Role of Magnetic Resonance Imaging as an Adjunct to Clinical Staging in Cervical Carcinoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2010; 34(6): p. 855–864.
42. Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O, Blanco-Lobato P, Basta-Nikolic M, de Llano-Ortega RM, et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights into Imaging*. 2019; 10(1): p. 1-22.
43. Fischerova D, Cibula D. Ultrasound in Gynecological Cancer: Is It Time for Re-evaluation of Its Uses? *Current Oncology Reports*. 2015; 17(6): p. 28-35.
44. Zhou J, Chen Y, Zhang P, Lou H. Ovarian preservation in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Journal of Ovarian Research*. 2017; 10(1): p. 48-52.
45. Wang X, Fang F, Li Y. Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medical Oncology*. 2015; 32(1): p. 385-397.
46. International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. France: World Health Organization; 2014.
47. Gupta R, Gupta S, Mehrotra R, Sodhani P. Cervical Cancer Screening in Resource-Constrained Countries: Current Status and Future Directions. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2017; 18(6): p. 1461-1467.

48. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(4): p. 519–527.
49. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*. 2018; 36(32 Pt A): p. 4774-4782.
50. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Annals of Global Health*. 2014; 80(5): p. 412-417.
51. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: Evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Surgery*. 2015; 158(1): p. 3-6.
52. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28(4): p. iv72–iv83.
53. Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, Bradfield L, Erickson BA, Fields EC, et al. Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2020; 10(4): p. 220-234.
54. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross M, et al. National Cancer Data Base Analysis of Radiation Therapy Consolidation Modality for Cervical Cancer: The Impact of New Technological Advancements. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2014; 90(5): p. 1083–1090.
55. Datta NR, Samiei M, Bodis S. Radiation Therapy Infrastructure and Human Resources in Low- and Middle-Income Countries: Present Status and

Projections for 2020. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2014; 89(3): p. 448–457.

56. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 5(5): p. CD007583.
57. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of GynaecologicalOncology/European Society for Radiotherapy andOncology/European Society of Pathology Guidelines forthe Management of Patients With Cervical Cancer. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2018; 28(4): p. 641-655.
58. Gelberg H. Pathophysiological Mechanisms of Gastrointestinal Toxicity. *Comprehensive Toxicology*. 2018; 2018: p. 139–178.
59. Wang W, Meng Q, Hou X, Lian X, Yan J, Sun S, et al. Efficacy and toxicity of image-guided intensity-modulated radiation therapy combined with dose-escalated brachytherapy for stage IIB cervical cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(61): p. 102965–102973.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Problema General	Objetivo General	Hipótesis General	Método
¿Cuáles son las toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) versus la técnica conformada (3DCRT) en pacientes con cáncer cervical del Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia en el periodo 2015-2021?	Comparar las toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) versus la técnica conformada (3DCRT) en pacientes con cáncer cervical Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia 2015-2021.	Existen diferencias significativas en las toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) versus la técnica conformada (3DCRT) en pacientes con cáncer cervical Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia 2015-2021.	Enfoque: Cuantitativo
			Alcance: Analítico comparativo
			Diseño: Observacional, Prospectivo, longitudinal
			Población: 120 pacientes con cáncer cervical localmente avanzadas atendidas en el IPOR, 2015-2021, que recibieron los tratamientos de radioterapia de intensidad modulada y conformada.
Problemas Específicos	Objetivos Específicos	Hipótesis Específicas	
¿Cuáles son las toxicidades agudas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical?	Contrastar las toxicidades agudas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical.	Existen diferencias significativas en las toxicidades agudas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical.	Muestra: 60 pacientes con cáncer cervical localmente avanzadas atendidas en el IPOR, 2015-2021, que recibieron los tratamientos de radioterapia de intensidad modulada y conformada.
			Tipo de muestreo: No probabilístico.
¿Cuáles son las toxicidades crónicas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical?	Contrastar las toxicidades crónicas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical.	Existen diferencias significativas en las toxicidades crónicas de la radioterapia de intensidad modulada versus la técnica conformada en pacientes con cáncer cervical.	Técnica de recolección de datos: Observacional
			Instrumento: Ficha de recolección de datos
			Procesamiento de datos: Software IBM SPSS Statistics versión 26.0 del año 2019.

## 2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE REGISTRO DE DATOS					
Indicaciones: Llenar según corresponda de acuerdo a la información del registro histórico del paciente.					
Código de paciente		número			
Edad		años			
Indicaciones: Marque con una X según corresponda a cada caso según la información del registro histórico del paciente.					
I. Tratamiento de Radioterapia					
Técnica de radioterapia	No	Sí			
Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	0	1			
Radioterapia conformada tridimensional (3DCRT)	0	1			
II. Toxicidad					
Toxicidad aguda	Ninguno	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Toxicidad gastrointestinal	0	1	2	3	4
Toxicidad genitourinaria	0	1	2	3	4
Toxicidad crónica	Ninguno	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Toxicidad gastrointestinal	0	1	2	3	4
Toxicidad genitourinaria	0	1	2	3	4
III. Estadificación del carcinoma FIGO 2018					
Etapa del carcinoma	Puntuación				
Etapa IA1	1				
Etapa IA2	2				
Etapa IB1	3				
Etapa IB2	4				
Etapa IB3	5				
Etapa IIA1	6				
Etapa IIA2	7				
Etapa IIB	8				
Etapa IIIA	9				
Etapa IIIB	10				
Etapa IIIC1	11				
Etapa IIIC2	12				
Etapa IVA	13				
Etapa IVB	14				

### 3. Solicitud de permiso institucional

Lima, 07 de marzo de 2022

Dr. Wuilbert Rodríguez Pantigoso.

Director General.

Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia

Estimado Dr.

En la formación de los futuros médicos con formación profesional de Especialista en Radioterapia de la Facultad De Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, se considera un requisito muy relevante la elaboración de una investigación científica en el ámbito clínico.

En este marco, el estudiante encargado de la investigación, está analizando la temática *Toxicidades Agudas Y Crónicas De La Radioterapia Externa En Técnica De Intensidad Modulada (IMRT) Versus Radioterapia Conformacional 3d (CT3D) En Pacientes Con Cáncer De Cérnix Uterino, Instituto Peruano De Oncología & Radioterapia 2015-2021*; con la supervisión del asesor principal Dr. Yan Carlos Vargas Caycho.

En tal sentido, se solicita la autorización para el acceso a la información sobre las pacientes con cáncer cervical, atendidas en el periodo enero 2015 a diciembre de 2021, contenida en la base de datos de la institución médica.

Asimismo, es importante indicar que la actividad de investigación a realizar, no representa un gasto para la institución; y que, durante su desarrollo, no se interferirá con las actividades del centro de salud.

Una vez terminado el proceso de investigación, el estudiante proporcionará los alcances del informe científico, para uso y beneficio de la institución médica.

El alumno responsable de elaborar la investigación es:

Jorge Canales Castro con DNI N° 71131425

Sin otro en particular y esperando su respuesta, se despide atentamente.

Jorge Canales Castro

#### 4. Consentimiento informado (En caso de aplicar)

No aplica la presentación del consentimiento informado, porque la información de obtendrá a partir de la base de datos de las historias clínicas de los pacientes.

#### 5. Reporte de Turnitin (Mínimo <25%, Ideal: <10%)



## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega:	Jorge Gilmar Canales Castro
Título del ejercicio:	Proyectos de investigación Residentado
Título de la entrega:	Toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia externa en ...
Nombre del archivo:	Proyecto_Canales_Jorge_2022_final.docx
Tamaño del archivo:	302.4K
Total páginas:	60
Total de palabras:	16,219
Total de caracteres:	90,990
Fecha de entrega:	21-sept.-2022 07:46p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre...	1905792707



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia externa en técnica de intensidad modulada (IMRT) versus radioterapia conformacional 3D (3D CRT) en pacientes con cáncer de cérvix uterino. Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia 2015-2021

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**  
Para optar el Título de Especialista en Radioterapia

**AUTORES)**  
Canales Castro, Jorge Gilmar  
(ORCID: 0000-0001-5298-0950)

**ASESORES)**  
Vargas Caycho, Yan Carlos  
(ORCID: 0000-0002-2434-2625)

Lima, Perú  
2022

Derechos de autor 2022 Turnitin. Todos los derechos reservados.

Toxicidades agudas y crónicas de la radioterapia externa en técnica de intensidad modulada (imrt) versus radioterapia conformacional 3d (3d-crt) en pacientes con cáncer de cérvix uterino. Instituto Pe

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://www.esgo.org">www.esgo.org</a> Fuente de Internet	5%
2	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	2%
3	<a href="http://aprenderly.com">aprenderly.com</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://repositorio.unphu.edu.do">repositorio.unphu.edu.do</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://meducatum.com.ar">meducatum.com.ar</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="http://www.epistemonikos.org">www.epistemonikos.org</a> Fuente de Internet	1%

[www.dspace.uce.edu.ec](http://www.dspace.uce.edu.ec)