

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

Sobrevida a los cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz con tratamiento quirúrgico y adyuvante

---

**Línea de Investigación:**

Enfermedades no transmisibles

**Autora:**

Sánchez Yépez, Angie Ximena

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Vásquez Alvarado Javier Ernesto

**Secretario:** Lozada Cáceda Jorge Antonio

**Vocal:** Ayala Céspedes Darwin Paul

**Asesora:**

Fernández Rodríguez, Lissett Jeanette

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-4357-4261>

**Trujillo – Perú**

**2024**

**Fecha de sustentación:** 04/09/2024

# Sobrevida a los cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz con tratamiento quirúrgico y adyuvante

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

12%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	4%
2	<a href="https://ietsi.essalud.gob.pe">ietsi.essalud.gob.pe</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="https://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="https://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="https://dokumen.pub">dokumen.pub</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="https://repositorio.unphu.edu.do">repositorio.unphu.edu.do</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="https://lookformedical.com">lookformedical.com</a> Fuente de Internet	1%
8	<a href="https://dspace.udla.edu.ec">dspace.udla.edu.ec</a> Fuente de Internet	1%

9 &NA;. "Abstracts presented at the 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology :", International Journal of Gynecological Cancer, 10/2011 1%

---

Publicación

10 [archivos.juridicas.unam.mx](http://archivos.juridicas.unam.mx) 1%

---

Fuente de Internet

11 [gpc.minsalud.gov.co](http://gpc.minsalud.gov.co) 1%

---

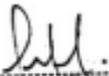
Fuente de Internet

---

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%



Dr. José J. Fernández Rodríguez  
RADIOTERAPIA  
CNP 48357 RNE 40990

## Declaración de originalidad

Yo, Lissett Jeanette Fernández Rodríguez, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesora de la tesis de investigación titulada “Sobrevida a los cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz con tratamiento quirúrgico y adyuvante”, autor Angie Ximena Sánchez Yépez, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud del 12%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 05 de septiembre del 2024
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo 05 de septiembre del 2024

### ASESOR

Lissett Jeanette Fernández Rodríguez

**DNI:** 40993917

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4357-4261>

**FIRMA:**

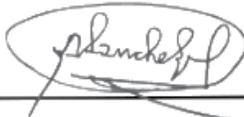
  
-----  
Dra. Lissett J. Fernández Rodríguez  
RADIOTERAPIA  
CMP 48357 RNE 40990

### AUTOR

Angie Ximena Sánchez Yépez

**DNI:** 76380175

**FIRMA:**

  
-----

## DEDICATORIA

*A Dios, por ser mi fortaleza y permitir que todo esto sea posible.*

*A mis padres, Jorge y Gloria, por estar conmigo incondicionalmente, por ser mi soporte en momentos de angustia, por compartir cada una de mis alegrías y logros.*

*A mis hermanos, Jorge y Yonathan, por ser mi inspiración, alentarme y apoyarme en todo momento.*

*A mi Tatito, que día a día me brinda su cariño y compañía.*

*A mi mamita Isabel que fue mi motivación principal para escoger esta carrera y sé que, a pesar de su partida, está presente conmigo en todo momento.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi asesora, Dra. Lissett Fernández Rodríguez por su apoyo y orientación para la realización de la presente investigación.*

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Demostrar si la sobrevida global a los 5 años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz con tratamiento quirúrgico que recibieron radioterapia adyuvante es mayor respecto a las pacientes que no recibieron dicho tratamiento, en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio de cohorte retrospectivo. Se revisaron historias clínicas de 82 pacientes con cáncer de cuello uterino precoz operadas que recibieron o no radioterapia adyuvante entre 2014 y 2023. Los resultados se presentaron utilizando las curvas de supervivencia de Kaplan – Meier en ambos grupos; y se utilizó el estadístico Log-Rank para su análisis estadístico. Se realizó el análisis multivariable mediante el modelo de Regresión de Cox para determinar el Hazard Ratio (HR).

**RESULTADOS:** La supervivencia global a los 5 años en las pacientes con cáncer de cuello uterino precoz, operadas que recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia fue de 85.5% comparado con el 78.1% de pacientes que no recibieron. Sin embargo, al comparar estos valores mediante en test de Long-Rank esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0.089$ ). El análisis multivariado obtuvo como resultado que el estadio clínico IB2 se encuentra asociado a mortalidad ( $p=0.033$ ). El resto de factores no se asociaron de manera significativa.

**CONCLUSIONES:** La sobrevida global a los cinco años es mayor en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz operadas y que recibieron radioterapia adyuvante frente al grupo que solo recibió tratamiento quirúrgico, sin embargo, esta diferencia no resultó ser significativa. Adicionalmente el estadio clínico IB2 es un factor de riesgo asociado a mortalidad.

**PALABRAS CLAVES:** *Neoplasias del Cuello Uterino, supervivencia, análisis de supervivencia, sobrevida, radioterapia adyuvante. (Términos DeCS).*

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To demonstrate whether the overall 5-year survival rate in women with early cervical cancer with surgical treatment who received adjuvant radiotherapy is higher than in patients who did not receive such treatment, at the “Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo during the period 2014-2023.

**MATERIAL AND METHOD:** Retrospective cohort study. The medical records of 82 patients with early cervical cancer who underwent surgery and who did or did not receive adjuvant radiotherapy between 2014 and 2023 were reviewed. The results were presented using Kaplan-Meier survival curves in both groups; and the Log-Rank statistic was used for statistical analysis. Multivariate analysis was performed using the Cox Regression model to determine the Hazard Ratio (HR).

**RESULTS:** The overall 5-year survival rate in patients with early cervical cancer who underwent surgery and received adjuvant radiotherapy was 85.5% compared to 78.1% in patients who did not receive it. However, when comparing these values using the Long-Rank test, this difference was not statistically significant ( $p=0.089$ ). The multivariate analysis showed that clinical stage IB2 was associated with mortality ( $p=0.033$ ). The other factors were not significantly associated.

**CONCLUSIONS:** Overall five-year survival is higher in women with early cervical cancer who underwent surgery and received adjuvant radiotherapy compared to the group that received surgery alone; however, this difference was not significant. In addition, clinical stage IB2 is a risk factor associated with mortality.

**Key words:** *Uterine Cervical Neoplasms, Survivorship, Survival, Survival Analysis, Radiotherapy, Adjuvant. (Términos MeSH).*

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
RESUMEN.....	iii
ABSTRACT.....	iv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
III. RESULTADOS.....	17
IV. DISCUSIÓN.....	24
V. CONCLUSIONES.....	31
VI. LIMITACIONES.....	32
VII. RECOMENDACIONES.....	33
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
IX. ANEXOS.....	38

## **I. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de cuello uterino se describe como una neoplasia maligna con origen en la zona de transformación del cuello uterino. Actualmente es una neoplasia muy común en mujeres, ocupando el cuarto lugar en todo el mundo, esto equivale el 6,6% de todos los cánceres en mujeres. Asimismo, está registrada como cuarto lugar en la tasa de mortalidad, quedando como una de las más altas en pacientes femeninas con cáncer,(1) y en países en vías de desarrollo se le considera como la tercera causa más común de mortalidad por cáncer en la población femenina.(2) Es decir, el 85% de los casos de cáncer de cuello uterino ocurren en dichos países, donde la detección y el tratamiento no siempre son los adecuados.(3)

Se reporta que por año causa 250.000 muertes en todo el mundo y la población más afectada se encuentra entre las edades de 40 a 49 años. En cuanto a las personas de raza negra e hispanas, estas tienen más probabilidades de morir por cáncer de cuello uterino que las caucásicas,(4) al igual que las personas que padecen infección por VIH.(3)

En el Perú también causa una alta mortalidad. Se calcula 1.836 muertes en el 2018 por esta causa, donde la tasa de mortalidad al año mostró un resultado de 10,2% por cada 100.000 mujeres. En otras palabras, significa que en el Perú es la tercera causa de muerte por cáncer y en mujeres en edad de 15 a 44 años ocupa el primer lugar en mortalidad por la misma causa. (5)

Existen diversos factores de riesgo asociados a esta patología dentro de los cuales resaltan el mayor número de parejas sexuales, el inicio de relaciones sexuales de manera precoz (menores de 18 años), la multiparidad, tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales combinados por más de 5 años, (6) el antecedente de infecciones de transmisión sexual, (7) inmunosupresión y antecedentes familiares con la misma patología.(4)

En este punto es necesario recalcar que una de las causas más importantes es la infección persistente con tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH).(2) Se han detectado 15 subtipos considerados de alto riesgo, siendo los tipos 16 y 18 vinculados con el 70 % de todos los cánceres de cuello uterino.(3) El VPH 16 representa el tipo más frecuente asociado a cáncer de células escamosas, mientras que los tipos 18, 16 y 45 están asociados con el adenocarcinoma.(8)

Con respecto al origen de esta patología, este se da por una progresión del cambio epitelial asociado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Este virus es de carácter epiteliotrópico, ADN bicatenario. Normalmente infecta la capa basal del epitelio, predominantemente, cuando hay actividad sexual con presencia de pequeños desgarros en la mucosa. Es esta infección persistente causada por el VPH lo que produce lesiones intraepiteliales escamosas que son conocidas y clasificadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), dependiendo de la cantidad de epitelio afectado. (4)

Después que ocurre la invasión de este patógeno, la evolución de la displasia cervical a cáncer invasivo puede tardar años, incluso décadas; sin embargo se ha informado que tarda menos de 1 año en aproximadamente el 10 % de los pacientes.(9) Por otro lado, el adenocarcinoma invasivo generalmente se suscita en las células de reserva subcolumnares denominadas pluripotenciales a nivel de la zona de transformación, y algunas se originan en el canal endocervical contiguo al segmento uterino inferior.(10)

Esta patología en etapa temprana suele ser asintomática, y en aquellas pacientes que presentan sangrado vaginal, este suele ser postcoital, intermenstrual, postmenopáusico o espontáneo.(4) La mayoría de pacientes son diagnosticados como parte de la evaluación de una prueba de Papanicolaou anormal o la visualización de una lesión en el examen pélvico, mediante una biopsia cervical dirigida por colposcopia o un procedimiento de escisión.(11)

Se necesitan pruebas imagenológicas para poder realizar la estadificación clínica,(12) permitiendo evaluar la sobrevida; mientras que en otros casos es necesario la estadificación quirúrgica (13) más biopsia del ganglio linfático centinela.(14) Asimismo, existen biomarcadores poco utilizados para el diagnóstico, dentro de los cuales están asociados a cáncer cervicouterino las proteínas E6 y E7, CDKN3, NUSAP1, Ki67 y p16.(15)

Con respecto a su clasificación, por tipo celular se divide en: carcinoma de células escamosas, que representa aproximadamente 70% a 80% de las neoplasias malignas de cuello uterino, el glandular (también llamado adenocarcinoma), que ocupa de 20% a 25% y otros tumores epiteliales como el carcinoma adenoescamoso, los tumores neuroendocrinos y también el denominado carcinoma indiferenciado. En la clasificación por estadio clínico, el sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es el más utilizado mundialmente,(16) pero también existe la actualización más reciente de la estadificación de tumores, ganglios y metástasis elaboradas por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), para el cáncer de cuello uterino, que se alinea con esta clasificación del FIGO.(17)

Según la clasificación de la FIGO, el estadio I, que incluye IA y IB, se refiere al carcinoma que solo abarca el cuello uterino (no se tiene en cuenta la extensión al cuerpo). En el estadio II, hay una invasión más allá del cuello del útero, pero aún no se ha desplegado al tercio inferior de la vagina y tampoco a la pared pélvica, como es el caso del estadio IIA, y el estadio IIB donde hay afectación parametrial, pero aún no hasta la pared pélvica. En el estadio III, el carcinoma ya ha invadido el tercio inferior de la vagina y/o se expande hacia la pared pélvica, lo que puede causar hidronefrosis o insuficiencia renal, como también puede afectar los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos. Finalmente, en el estadio IV, el cáncer abarca más allá de la pelvis o ha podido afectar la mucosa de la vejiga o el recto (18)

El cáncer invasivo temprano o precoz se define a los tumores pequeños  $\leq 4$  cm o en estadios IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1 confinados al cuello uterino. Mientras que la enfermedad avanzada, tradicionalmente se refiere a tumores localmente avanzados, incluidos los estadios IIB a IVA. Algunos autores incluyen la enfermedad en estadio IB3 y IIA2 en esta categoría. **(19)**

El plan de tratamiento va a depender de la estadificación clínica en la que se encuentre la paciente, en la evaluación imagenológica de la enfermedad, incluido el estado ganglionar y los resultados de la biopsia histológica. En cuanto a las opciones de tratamiento, estas deberán individualizarse en función a la edad, los deseos genésicos y la presencia o ausencia de invasión linfovascular. El tratamiento inicial para el cáncer invasivo temprano o precoz, basado en las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y las pautas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), es cirugía y/o radiación. **(20)**

Con respecto a la radioterapia adyuvante, esta es considerada teniendo en cuenta factores postoperatorios que han sido asociados con riesgo de recurrencia. De estos los que se consideran de alto riesgo de recurrencia son la metástasis a ganglios linfáticos, invasión a parametrios y/o márgenes quirúrgicos positivos. Los factores de riesgo intermedio son el tamaño del tumor, invasión estromal profunda y/o del espacio linfovascular, estos últimos corresponden a los criterios de Sedlis, los cuales ayudan a definir el manejo adyuvante con radioterapia después de una histerectomía radical y si esta resulta apropiada para tratar el cáncer de cuello uterino. Asimismo, se ha encontrado que las pacientes que recibieron radioterapia adyuvante después de haberse realizado una histerectomía radical lograron disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad, a diferencia de las que no recibieron ningún tratamiento adicional. Y cuando la enfermedad es avanzada o es recurrente se utiliza quimioterapia y/o inmunoterapia. **(19)** Sin embargo, investigaciones más recientes cuestionan el beneficio en términos de la supervivencia de este tratamiento adyuvante, lo que lo convierte en un tema de debate constante en la actualidad.

Alonso-Espías et al, en el año 2023 en España, realizaron un estudio tipo cohorte retrospectivo, donde se incluyeron 121 pacientes y los estadios más frecuentes fueron IB1 y IB2. Se encontró que la radioterapia no fue un factor pronóstico estadísticamente significativo para la supervivencia general (HR 1.605, IC del 95 %: 0.294–8.767,  $p = 0.584$ ) ni para la supervivencia libre de enfermedad (HR = 1.536, IC 95%: 0.364–6.482,  $p = 0.559$ ). Al comparar pacientes que cumplieron solo uno o dos criterios de Sedlis, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre la radioterapia y ningún tratamiento adicional en ninguno de los grupos (Log-Rank: 0,112 y 0,8553, respectivamente); es decir no se encontraron beneficios. **(21)**

Cibula et al, en el año 2023 realizaron un estudio internacional y multicéntrico, que incluyó centros ubicados en Europa, Asia, América del Norte y América Latina, analizaron datos de pacientes con cáncer de cuello uterino de riesgo intermedio que se sometieron a cirugía primaria con intención curativa. Se analizaron 692 pacientes, de donde 274 (39,6%) no recibieron tratamiento adyuvante y 418 (60,4%) recibieron terapia adyuvante (radioterapia o quimiorradioterapia). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años (83,2 % y 80,3 %;  $p = 0,365$ ) y la supervivencia general (88,7 % y 89,0 %;  $p = 0,281$ ) no fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió terapia adyuvante del que no recibió terapia adyuvante, respectivamente. El tratamiento adyuvante no se asoció con un beneficio de supervivencia y se encontró que, en aquellos pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana de riesgo intermedio, la cirugía radical sola logró tasas de supervivencia general y libre de enfermedad, iguales a las logradas al combinar la cirugía radical con terapia adyuvante. **(22)**

Zhang et al. realizaron en el año 2022, en China, una revisión sistemática y metaanálisis y se incluyeron 5052 pacientes. Compararon la supervivencia de las pacientes y la recurrencia del cáncer de cuello uterino después de una histerectomía radical seguida de la aplicación de quimioterapia adyuvante o radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia concurrente, se encontró que no difirieron de manera significativa en las tasas de mortalidad total o local así como recurrencia; sin embargo, la quimioterapia

adyuvante si logro asociación con un riesgo menor de recurrencia a distancia [OR 0.67, IC del 95% 0.55-0.81], tasas más altas de supervivencia general [HR 0.69, IC 95% 0.54-0.85] y de supervivencia libre de enfermedad (HR 0.77, IC 95% 0.62-0.92) **(23)**

Nasioudis et al., en el año 2021 en Estados Unidos, realizaron un estudio tipo cohorte cuyo objetivo fue investigar los resultados de la observación sola frente a la radiación adyuvante con o sin quimioterapia para pacientes con carcinoma cervical en estadio IB de riesgo intermedio FIGO 2018 con ganglios linfáticos negativos después de una histerectomía radical. Se identificaron un total de 765 pacientes y se administró radioterapia externa adyuvante a 378 pacientes (49,4%). Reportaron que no hubo diferencias en la supervivencia general entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron radioterapia adyuvante  $p = 0,44$ : las tasas de supervivencia general a 4 años fueron del 88,4 % y el 87,1 % respectivamente. (HR 0,86; IC del 95 %: 0,54 a 1,38) **(24)**

Scharl et al. realizaron en el año 2021, en Alemania, un estudio tipo cohorte retrospectivo donde se evaluó el efecto de la terapia primaria que incluye cirugía o tratamiento quirúrgico y adyuvante (radioterapia o radioquimioterapia) sobre la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia general. Se incluyeron 442 pacientes y se encontró que el uso de la terapia adyuvante en el cáncer de cuello uterino en estadio temprano de bajo riesgo no tiene ningún beneficio; sin embargo, parece ser beneficioso en pacientes de riesgo intermedio, y menos útil en pacientes de alto riesgo. **(25)**

Tabatabaei et al. realizaron en el año 2021, en Irán, un estudio de cohorte retrospectivo que se titula “Evaluación de la tasa de supervivencia y factores asociados en pacientes con cáncer de cuello uterino” donde se incluyeron 187 pacientes entre el 2014 y 2020; se evaluó la supervivencia general y la libre de eventos, y no se encontró diferencias significativas en la supervivencia general entre la radioterapia adyuvante y definitiva en pacientes en estadio temprano y avanzado (Log-Rank = 0.7  $P = 0.4$ , log-Rank = 1.6,  $P = 0.2$ , respectivamente). Asimismo, se identificó que la supervivencia de las pacientes fue menor que las de los países más desarrollados. **(26)**

Ju Kim et al. realizaron en el año 2015, en Corea del Sur, un estudio retrospectivo tipo cohorte, con 148 pacientes con cáncer de cuello uterino FIGO IB – IIA que se sometieron a cirugía seguida de radioterapia adyuvante con o sin braquiterapia. Entre todos los pacientes, 57 (38,5%) recibieron quimioterapia adyuvante de forma simultánea o secuencial. En el estudio se demostró que la radioterapia adyuvante después de la histerectomía mejora efectivamente el control local. (27)

En vista de los resultados que se obtuvo en la búsqueda de información referente a la influencia de la aplicación del tratamiento adyuvante en aquellas pacientes con cáncer de cuello uterino reflejado en estadísticas del exterior, no hay datos claros y equitativos en su cuanto a la relación con la sobrevida, ya sea general como libre de enfermedad, en esta población. Los datos muestran ser variados y discordantes por lo resulta de interés aplicar dichos estudios a nuestra realidad. Se busca observar si es que la radioterapia adyuvante muestra relación con la sobrevida de las pacientes y su aplicación resulta beneficiosa, o si es que la observación representa una opción eficaz para un buen control local en estadios precoces de cáncer de cuello uterino y por ende no sería necesario la exposición de las pacientes a la radiación que este tratamiento implica, con los efectos adversos asociados a su aplicación. Se busca poder aportar y orientar en las futuras decisiones terapéuticas brindadas.

### **1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA**

¿Es mayor la sobrevida global a los 5 años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz operadas que recibieron radioterapia adyuvante comparado con las que no recibieron radiación, en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023?

## 1.2. OBJETIVOS

### 1.2.1. OBJETIVO GENERAL

- Demostrar si la sobrevida global a los 5 años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz operadas que recibieron radioterapia adyuvante es mayor comparado con las que no recibieron radiación en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023.

### 1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los factores asociados al tratamiento adyuvante con radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz, operadas.
- Determinar la sobrevida global al año, tres y cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz, intervenidas quirúrgicamente.
- Comparar la sobrevida global al año, tres y cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz, intervenidas quirúrgicamente, con y sin radioterapia adyuvante.
- Realizar un análisis multivariado de factores asociados a supervivencia en pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino precoz operadas.

## 1.3. HIPÓTESIS

**Hipótesis nula:** La sobrevida global a los 5 años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz operadas que recibieron radioterapia adyuvante es menor comparado con las que no recibieron radiación en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023.

**Hipótesis alterna:** La sobrevida global a los 5 años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz operadas que recibieron radioterapia adyuvante es mayor comparado con las que no recibieron radiación en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023.

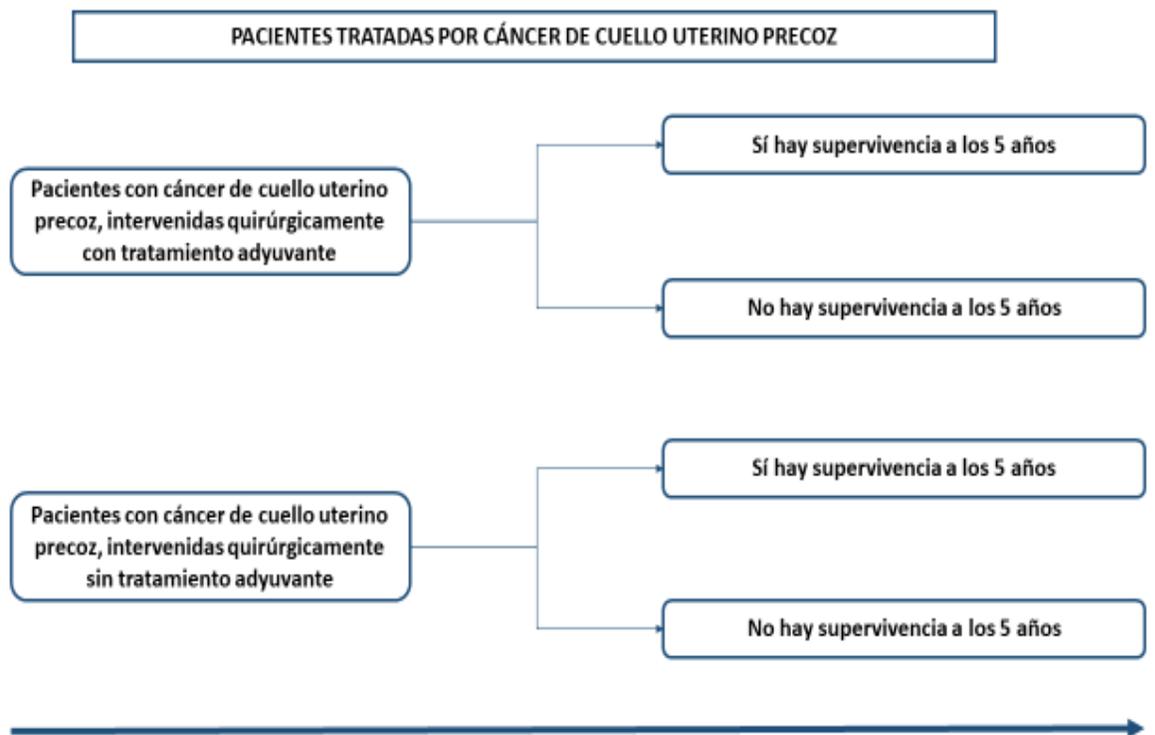
## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

#### 2.1.1 Tipo de estudio:

- Tipo: Cohorte
- Objetivo: Analítico.
- Orientación: Longitudinal.
- Tiempo: Retrospectivo.
- Intervención: Observacional.

#### 2.1.2. Diseño Específico:



## 2.2. POBLACIÓN

- **Población de Estudio:** Pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino precoz del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023.
  
- **Criterios de Selección:**
  - **Criterios de Inclusión**
    - Pacientes mayores de edad con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de cuello uterino precoz, postoperadas.
    - Pacientes con historia clínica completa.
  
  - **Criterios de Exclusión:**
    - Pacientes con cáncer de cuello uterino que presenten otra neoplasia sincrónica.
    - Pacientes con invasión de ganglios linfáticos pélvicos.
    - Pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.
    - Pacientes con invasión parametrial.
    - Gestantes con cáncer de cuello uterino
    - Historias clínicas incompletas o extraviadas.

### 2.3. MUESTRA Y MUESTREO

**Unidad de Análisis:** Pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino precoz, del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023.

**Unidad de muestreo:** Protocolo de recolección de los datos de las pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino precoz, del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023.

**Tipo de muestreo:** Muestreo no probabilístico, por conveniencia.

**Tamaño muestral:** Al ser un tipo de muestreo censal, se incluirá a toda la población y no a una muestra de ella, sin aplicar técnicas de aleatorización en ello.

## 2.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	REGISTRO
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>					
Sobrevida global a los 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz	Periodo de tiempo de supervivencia luego de la intervención quirúrgica hasta el evento muerte o censura de la paciente.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Vivo Fallecido
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>					
Pacientes intervenidas quirúrgicamente con radioterapia adyuvante	<p>Pacientes intervenidas quirúrgicamente (Histerectomía radical) y sometidas a radioterapia externa 3D utilizando el acelerador lineal Clinac 2300 model IX (Varian Medical Systems, Inc., USA, CL-IX-SO#320307634) y que cumplieran con los criterios de Sedlis:</p> <p>1) invasión estromal mayor de un tercio de profundidad; 2) afectación del espacio linfático capilar; o 3) diámetros del tumor cervical superiores a 4 cm. <b>(28)</b></p>	Revisión de historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	No Sí

Pacientes intervenidas quirúrgicamente sin radioterapia adyuvante	Pacientes intervenidas quirúrgicamente (Histerectomía radical), que no fueron sometidas a radioterapia, por tanto, no cumplen los criterios de Sedlis.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	No Sí
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>					
Edad	Periodo de tiempo en años desde el nacimiento de una hasta el momento de la evaluación.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa politómica	Nominal	< 40 años 40- 49 años 50-59 años 60 -69 años 70 – 79 años > 80 años
Obesidad	Índice de masa corporal (valor obtenido del cociente entre el peso, en kilogramos, y la talla, en metros, al cuadrado) mayor a 30.	Obtención mediante datos registrados en la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	No Sí
Estadio clínico precoz o inicial	Se consideran estadios iniciales los tumores clasificados como IA, IB1 y IB2.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa politómica	Ordinal	Estádio: IA1 IA2 IB1 IB2
Antecedente de uso de	Uso de anticonceptivos orales y/o terapia de reemplazo hormonal.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	No Sí

medicamentos hormonales					
Paridad	Número de hijos nacidos vivos.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa politómica	Ordinal	Nulípara Primípara Multípara
Antecedente familiar de cáncer en familiares de primera y segunda línea	Familiares con diagnóstico de cáncer de cuello uterino: Primer grado: Madre, hijas. Segundo grado: abuelas, nietas y hermanas.	Revisión de historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	No Sí

## 2.5. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

En el presente estudio tomó como muestra a toda la población censal de mujeres con cáncer de cuello uterino operadas con y sin tratamiento adyuvante de radioterapia que cumplieron con los criterios de selección en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”- Trujillo durante los años 2014-2023. Para la realización se solicitó el permiso correspondiente a la Red Asistencial de La Libertad (RALL) (Constancia N.º 55); quienes autorizaron que el área de estadística del hospital en mención, permita la obtención de las historias clínicas digitales y el acceso respectivo a las áreas de archivamiento de las historias clínicas en físico.

Se seleccionó las historias clínicas de pacientes que fueron registradas con el diagnóstico CIE-10: C53, C53.0, C53.1, C53.9 y se consideró a toda la población que cumplió con los criterios de selección. Se recolectó los datos de interés en base a las variables del estudio mediante el uso de una hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Los datos fueron registrados en una base de datos en Microsoft Excel 2019 para el posterior análisis. Finalmente se hizo uso de los softwares estadísticos para la elaboración de tablas y gráficos y así comprobar la hipótesis planteada. El punto de corte determinado fue el 01 de mayo del 2023.

## 2.6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron registrados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2019. Los softwares estadísticos usados fueron SPSS 26.0 y STATA 17.

**Estadística Descriptiva:** Las variables numéricas se resumieron de acuerdo a su normalidad: medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico). Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

**Estadística Analítica:** Se empleó las curvas de sobrevida de Kaplan Meier y el test de Log-Rank para la diferencia de las curvas de sobrevida entre los dos grupos de riesgo. Además, se usó la regresión de Cox para determinar el Hazard Ratio y de esta manera evaluar la asociación entre los factores de riesgo y la sobrevida de este grupo de pacientes. Se consideró un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Se logró obtener una población de 82 mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en estadio clínico precoz, intervenidas quirúrgicamente desde enero del año 2014 hasta el 01 de mayo del 2023, contando con un periodo de seguimiento mínimo de 1 año (hasta mayo del 2024)

## **2.7. ASPECTOS ÉTICOS**

El proyecto actual se adhiere a las directrices y principios éticos proporcionados por el Colegio Médico a través del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) para la investigación biomédica. Respetando sus pautas de manera estricta, las mismas que están dirigidas a la protección total de los pacientes haciendo valer los derechos humanos de cada persona y brindando protección y libertad durante la investigación. Asimismo, se rechaza completamente la violación de sus derechos durante toda la investigación, asegurando el respeto por la dignidad y el bienestar de los participantes, con una prioridad clara en su seguridad y salud. (30)

De acuerdo a la Ley General de Salud N.º 26842 se tiene como objetivo asegurar la preservación de los derechos de los pacientes en el ámbito de estudios de investigación (31).

Conforme al Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, se respetó los principios que rigen el ejercicio profesional para asegurar el respeto de los pacientes en el marco de la investigación clínica. (32)

Asimismo, se contó con el permiso al Comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego (Nº01115-2024-UPAO) para la ejecución del presente trabajo.

### III. RESULTADOS

La presente investigación evaluó a una población de 82 pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino estadio clínico precoz, del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – Trujillo durante el periodo 2014 -2023, que cumplieron los criterios de selección. Los pacientes fueron agrupados en aquellos que cumpliendo los criterios de Sedlis recibieron terapia adyuvante (n=43) y los que no cumplían dichos criterios, por tanto, no recibían terapia adyuvante (n=39).

En la tabla 1 se observa el análisis bivariado entre factores asociados y tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz, operadas. La edad no estuvo asociada al tratamiento adyuvante ( $p > 0.05$ ), cuando se agrupaba en categorías. La categoría con mayor proporción de pacientes fue la de 50 a 59 años. Esta variable no se asoció de manera significativa ( $p=0.429$ ). La categoría con mayor proporción fue la ausencia de obesidad tanto para el grupo que recibió tratamiento adyuvante (79.1%), como para el que no recibió (76.9%). Esta variable no se asoció de manera significativa ( $p=0.815$ ). El estadio más frecuente fue el IB1 tanto para el grupo con tratamiento adyuvante (69.8%), como para el grupo sin tratamiento adyuvante (35.9%). Esta variable se asoció de manera significativa ( $p=0.024$ ). Se encontró que la mayor proporción fueron mujeres multíparas en ambos grupos (74.4% y 79.5%). Esta variable no se asoció de manera significativa ( $p=0.847$ ).

Los antecedentes de uso de medicamentos hormonales, no se asociaron significativamente con el tratamiento adyuvante ( $p=0.791$ ). Lo mismo ocurrió con el antecedente familiar de neoplasia en familiares de primer y segundo grado ( $p=0.364$ ). Finalmente, el status no se asoció de forma significativa respecto a la terapia adyuvante ( $p=0.112$ ).

La figura 1 evaluó la sobrevida global al año, tres y cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz, intervenidas quirúrgicamente y se reportó que la sobrevida fue de 100%, 94.6%, 85.5%, respectivamente.

En la figura 2 se evaluó la sobrevida global al año, tres y cinco años en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz, intervenidas quirúrgicamente, con y sin tratamiento adyuvante y se observó que las mujeres con tratamiento adyuvante presentaron mayor sobrevida a los cinco años comparado con las mujeres que no recibieron dicho tratamiento (85.5% vs 78.1%); sin embargo, al realizar el test de Log-Rank no se encontraron diferencias significativas ( $p=0.089$ ). En la tabla 2 se realizó un análisis de supervivencia según la terapia adyuvante, añadiendo la desviación estándar y el intervalo de confianza al 95%.

En la tabla 3 se realizó un análisis multivariado de factores asociados a supervivencia en pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino precoz, utilizando la regresión de Cox y se obtuvo como resultado que el estadio clínico IB2 se encuentra asociado a mortalidad ( $p= 0.033$ ). El resto de factores no se asociaron de manera significativa.

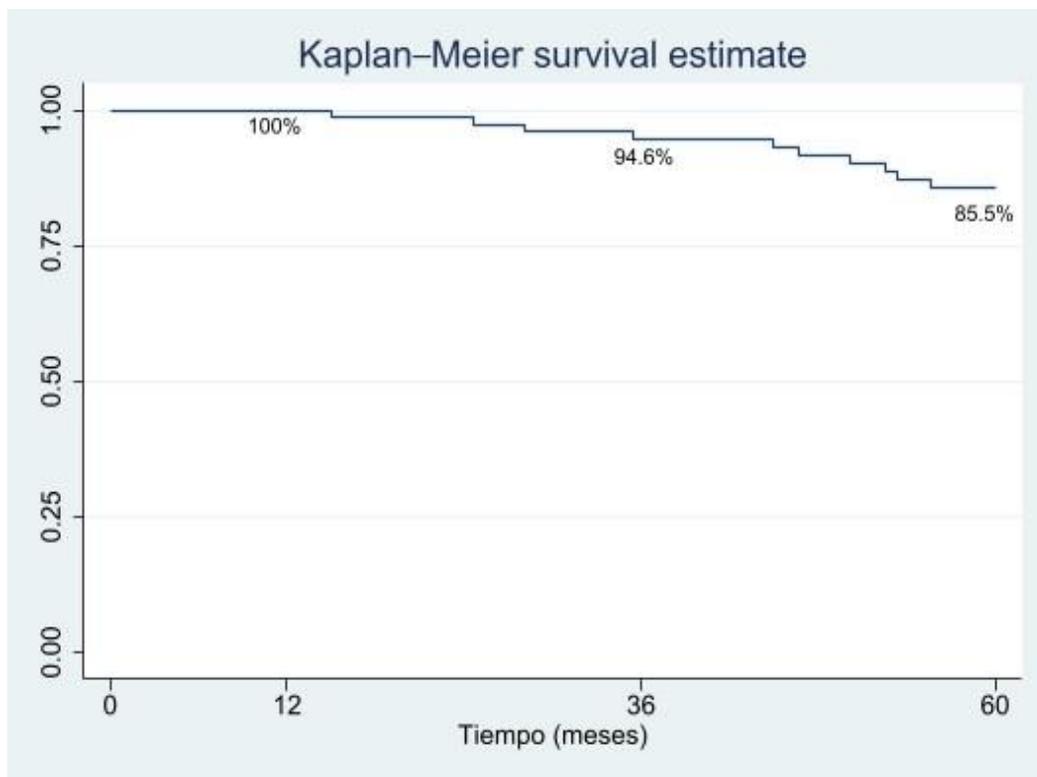
**Tabla 1: Análisis bivariado entre factores asociados y tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz, operadas**

	Tratamiento adyuvante		Valor P
	Sí n=43(%)	No n=39(%)	
<b>Edad</b>			
< 40 años	3 (6.1%)	6 (14.6%)	0.429*
40 - 49 años	13 (26.5%)	13 (31.7%)	
50 - 59 años	19 (38.8%)	13 (31.7%)	
60 - 69 años	11 (22.4%)	5 (12.2%)	
70 - 79 años	3 (6.1%)	4 (9.8%)	
> 80 años	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
<b>Obesidad</b>			
Sí	9 (20.9%)	9 (23.1%)	0.815*
No	34 (79.1%)	30 (76.9%)	
<b>Estadio</b>			
IA1	5 (11.6%)	9 (23.1%)	<b>0.024*</b>
IA2	2 (4.7%)	4 (10.3%)	
IB1	30 (69.8%)	14 (35.9%)	
IB2	6 (14.0%)	12 (30.8%)	
<b>Paridad</b>			
Nulípara	6 (14.0%)	4 (10.3%)	0.847*
Primípara	5 (11.6%)	4 (10.3%)	
Múltipara	32 (74.4%)	31 (79.5%)	
<b>Antecedente de medicamentos hormonales <sup>a</sup></b>			
Sí	23 (53.5%)	22 (56.4%)	0.791*
No	20 (46.5%)	17 (43.6%)	
<b>Antecedente familiar de cáncer de cuello uterino en 1er o 2do grado</b>			
Sí	15 (34.9%)	10 (25.6%)	0.364*
No	28 (65.1%)	29 (74.4%)	
<b>Status</b>			
Fallecido	6 (14.0%)	11 (28.2%)	0.112*
Vivo	37 (86.0%)	28 (71.8%)	

\*Valor p hallado mediante Chi2

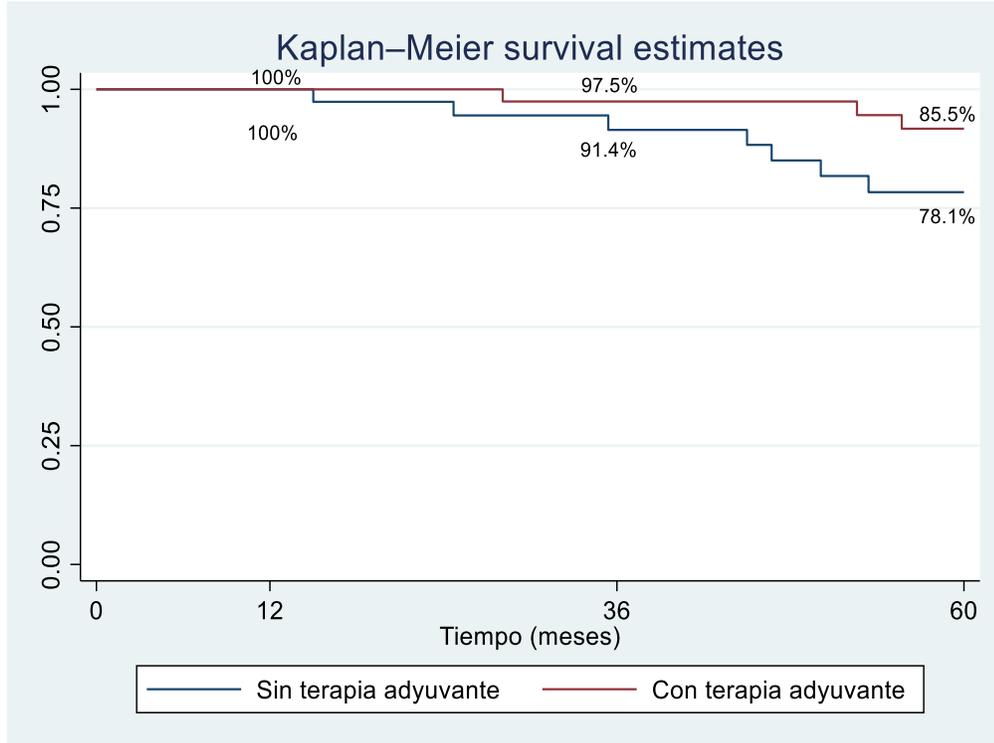
<sup>a</sup> Medicamentos hormonales: Tratamiento con ACOS (etinilestradiol+ progestágeno), tratamiento de reemplazo hormonal

Fuente: Hoja de recolección de datos



**Figura 1: Sobrevida global al año, tres y cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz, intervenidas quirúrgicamente**

Fuente: Hoja de recolección de datos



TEST LOG-RANK

$p=0.089$

**Figura 2: Sobrevida global al año, tres y cinco años en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz, intervenidas quirúrgicamente, con y sin radioterapia adyuvante.**

Fuente: Hoja de recolección de datos

**Tabla 2: Análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier a los 12,36 y 60 meses según radioterapia adyuvante**

<b>Terapia adyuvante</b>	<b>Estimación*</b>	<b>Desv. de Error</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Sí</b>			
12 meses	100.00%	0.00%	-
36 meses	97.47%	2.50%	83.36% - 99.64%
60 meses	91.82%	4.54%	76.69% - 97.29%
<b>No</b>			
12 meses	100.00%	0.00%	-
36 meses	91.37%	4.77%	75.54% - 97.13%
60 meses	78.12%	7.37%	59.41% - 89.98%

(\*) Kaplan Meier

Fuente: Hoja de recolección de datos

**Tabla 3: Análisis multivariado de factores asociados a supervivencia en pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino precoz**

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p*</b>
<b>Terapia adyuvante</b>			
Sí	0.37	0.11 - 1.19	0.094
No	Ref.	Ref.	Ref.
<b>Edad</b>			
< 40 años	Ref.	Ref.	Ref.
40 - 49 años	0.25	0.03 - 1.96	0.188
50 - 59 años	0.45	0.08 - 2.53	0.363
60 - 69 años	0.13	0.02 - 1.05	0.056
70 - 79 años	2.52	0.29 - 21.72	0.400
> 80 años	-	-	-
<b>Obesidad</b>			
Sí	1.12	0.23 - 5.37	0.890
No	Ref.	Ref.	Ref.
<b>Estadio</b>			
IA1	Ref.	Ref.	Ref.
IA2	7.25	0.45 - 117.86	0.164
IB1	5.61	0.51 - 62.03	0.160
IB2	13.43	1.23 - 146.26	<b>0.033</b>
<b>Paridad</b>			
Nulípara	Ref.	Ref.	Ref.
Primípara	3.62	0.21 - 63.83	0.380
Múltipara	4.23	0.35 - 51.35	0.258
<b>Antecedente de medicamentos hormonales <sup>a</sup></b>			
Sí	3.41	0.85 - 13.68	0.083
No	Ref.	Ref.	Ref.
<b>Antecedente familiar de cáncer de cuello uterino en 1er o 2do grado</b>			
Sí	1.85	0.49 - 7.01	0.364
No	Ref.	Ref.	Ref.

<sup>a</sup> Medicamentos hormonales: Tratamiento con ACOS (etinilestradiol+ progestágeno), tratamiento de reemplazo hormonal

\* Regresión de Cox,  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo

Fuente: Hoja de recolección de datos

#### IV. DISCUSIÓN

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino representa el cuarto lugar en frecuencia en cuanto a mortalidad. En nuestro país es la tercera causa de muerte por cáncer y en mujeres con grupo etario comprendido entre los 15 a 44 años ocupa el primer lugar. (5)

Las opciones de tratamiento dependen del estadio del tumor, la presencia de factores de riesgo histopatológicos y consideración de los deseos genésicos de la paciente. Por ello, estudiar el cáncer de cuello uterino en estadio temprano resulta ser crucial debido a su alta prevalencia y potencial de curación cuando se detecta y trata a tiempo. El diagnóstico temprano permite la aplicación de múltiples tratamientos como la radioterapia, que pueden mejorar significativamente las tasas de sobrevida según estudios anteriores (31). Sin embargo, la radioterapia se asocia con una morbilidad significativa y puede tener un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes.(32)

Es así que la finalidad de la presente cohorte fue analizar la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz operadas más radioterapia comparada con las que no recibieron radiación. Se efectuó un estudio cohorte retrospectivo en 82 pacientes, dentro de las cuales 43 recibieron radioterapia adyuvante y 39 no recibieron dicho tratamiento.

En la tabla 1 se muestra que la radioterapia adyuvante se asoció de manera significativa al estadio de la enfermedad ( $p=0.024$ ), Asimismo las pacientes sometidas a radioterapia adyuvante presentaron estadios clínicos mayores, esto se explica porque los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante cumplieron los criterios de Sedlis, siendo uno de ellos el tamaño del tumor. Sin embargo, el resto de variables: edad, obesidad, paridad, antecedentes de uso de anticonceptivos o tratamiento hormonales y antecedentes familiares, no se encontraron asociados significativamente a tratamiento adyuvante. Estos hallazgos coinciden con lo expresado por Alonso-Espías et al en España en 2023

y Cibula et al, en el año 2023, en un estudio internacional, multicéntrico que incluyó a centros de Europa, Asia, América del Norte y América Latina donde los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante presentaron estadios tumorales más avanzados, mayor tamaño tumoral clínico y radiológico, mayor invasión linfovascular y estromal profunda. Las variables como edad y peso no se asociaron de manera significativa. (21) (22)

En la figura 1 se observó que la sobrevida al año, tres y cinco años en las pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico I y sometidas a una intervención quirúrgica (histerectomía radical) fue de 100%, 94.6% y 85.5% respectivamente. Luego, en la figura 2, al realizar el análisis de supervivencia global a 5 años, haciendo la distinción entre las que recibieron y las que no recibieron terapia adyuvante, se halló que este porcentaje fue mayor en el grupo que recibió dicho tratamiento (85.5% y 78.1% respectivamente), sin embargo, mediante el test de Log-Rank ( $p=0.089$ ) no se evidenció diferencia significativa entre estos dos grupos de pacientes. Asimismo, en el análisis multivariado, representado en la tabla 3, la radioterapia no tiene efecto significativo sobre el tiempo de supervivencia (Hazard Ratio 0.37, IC95% 0.11 - 1.19,  $p=0.094$ ). Esto coincide con estudios recientes donde se buscó esclarecer el beneficio de la aplicación de terapia adyuvante en pacientes de riesgo intermedio y si muestra ser un factor pronóstico en la supervivencia como mencionaban estudios anteriores, o si es que la observación demuestra ser una opción aceptable para un control local, luego de la realización de la histerectomía radical, en estadios tempranos.

En años anteriores, Sedlis et al (31) publicaron una investigación para determinar el beneficio de la radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de cérvix FIGO IB con ganglios negativos y que cumplían al menos 2 criterios de riesgo intermedio (invasión de estroma, tumor >4cm o invasión de espacio linfovascular), evidenciando una tasa de supervivencia libre de enfermedad de 88% en el grupo que recibió tratamiento adyuvante y 79% en el grupo control. En dicho estudio, los pacientes tuvieron un riesgo significativamente menor de recurrencia (15 % vs 28 %) en el grupo que se sometió a radioterapia adyuvante frente al grupo de observación; sin embargo, los efectos adversos

de grado 3 o 4 fueron más frecuentes en el grupo que recibió radioterapia. (6% vs 2,1%). Posteriormente se publicaron los resultados de un mayor seguimiento realizado por los investigadores a largo plazo **(33)** . Aquí demostraron que no se encontró diferencia significativa en la supervivencia global entre el grupo de pacientes que recibieron radioterapia y los que no recibieron radioterapia (HR 0.70, IC90% 0.45 - 1.05,  $p=0.074$ ). En cuanto a tasa total de recurrencia (30,7% vs. 17,5%,  $p=0,007$ ) y progresión/muerte (35% vs 21,9%,  $p=0,009$ ) la evidencia pareció favorecer al grupo de radioterapia.

Sin embargo, debido al desfase de ciertas prácticas clínicas, técnicas diagnósticas, la no estandarización del tratamiento quirúrgico, así como el desequilibrio entre los factores de riesgo como la invasión linfovascular o el tamaño del tumor, entre los dos grupos y la tasa de recurrencia relativamente alta en el grupo de observación, investigaciones recientes buscan estudiar el beneficio de la aplicación de dichos criterios a nuestra realidad en los contextos actuales.

Un estudio cohorte retrospectivo multicéntrico e internacional más reciente realizado por Cibula et al. **(22)** a 692 pacientes postoperadas con factores de riesgo intermedios, buscó determinar el beneficio del tratamiento adyuvante en la supervivencia a 5 años. Se evidenció que tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global a 5 años es similar en el grupo que recibió y no recibió tratamiento adyuvante (83.2% vs 80.3%;  $p=0.365$  y 88.7% vs 89%,  $p=0.281$  respectivamente). Este estudio concluye que la cirugía radical por sí misma puede tener una supervivencia igual a la cirugía asociada a tratamiento adyuvante. No hallándose beneficio aparente tanto en supervivencia libre de enfermedad como en la sobrevida global a los 5 años.

Nasioudis et al. **(24)** realizaron un estudio cohorte retrospectivo que compara la radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia vs observación en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio clínico IB (según la FIGO 2018) de riesgo intermedio, luego de ser sometidas a una histerectomía radical. No se presentó una diferencia significativa en la supervivencia global entre las pacientes que recibieron y no recibieron radioterapia

adyuvante (88.4% vs 87.1%,  $p=0.44$ ). De igual manera, en un análisis estratificado, dentro de los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante, no hubo diferencia significativa en cuanto a supervivencia global entre aquellos que recibieron quimioterapia adicional y los que no la recibieron (89.8% vs 86.3%,  $p=0.36$ ). Es así que en base a estos resultados dicho estudio propone que la observación por sí sola podría representar una opción aceptable para un control local.

Alonso-Espías et. Al en un estudio cohorte retrospectivo analizaron la efectividad de la radioterapia adyuvante en la supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino, postoperadas y con factores de riesgo intermedio, así mismo estratificaron a las pacientes según cumplieran solo 1 o 2 criterios de Sedlis (21). En este estudio no se halló beneficio estadísticamente significativo para la supervivencia global (HR= 1,605, IC 95 %: 0,294-8,767,  $p = 0,584$ ). Asimismo, al realizar la comparación entre los pacientes que cumplieran uno o dos criterios de Sedlis no se encontró diferencia significativa en la supervivencia global entre la aplicación de radioterapia adyuvante y la observación en ninguno de los grupos (Test de Log-Rank 0,112 y 0,8553, respectivamente).

Contrario a estos estudios, en la revisión sistemática y metaanálisis de Sagi-Dain et al. (34), se observó significancia estadística, en cuanto a la supervivencia global, en pacientes con 2 o más factores intermedios que recibieron radioterapia adyuvante (OR 1,86, IC 95% 1,03-3,36,  $p = 0,04$ ). Por otro lado, cuando se analizó a pacientes con un factor de riesgo, la radioterapia no mostró beneficio en términos de supervivencia global, mientras que aumentó el porcentaje de efectos secundarios gastrointestinales (2,4 frente a 0%,  $p = 0,0156$ ). Sin embargo, se debe tener en cuenta que dicha revisión sistemática incluyó, entre los 5 artículos analizados, al estudio original de Sedlis (1999)

La diferencia entre estos resultados puede tener base en el contexto en el que se realizó el estudio original de Sedlis et al, ya que las directrices de tratamiento actual han evolucionado respecto al año de realización de dicho estudio. La medición del tamaño del tumor se realizó mediante examen clínico y no con técnicas de imágenes, además no

se describió la radicalidad quirúrgica, y este dato resulta ser importante para valorar si el manejo quirúrgico fue óptimo. También se debe considerar que incluyeron a pacientes con tumores de >4 cm que en la actualidad no serían candidatas a cirugía. Asimismo, la biopsia del ganglio centinela que se realiza actualmente permite excluir a pacientes consideradas como de alto riesgo que posiblemente no fueron identificadas en el ensayo GOG-92. De haberse dado lo expuesto se habrían incluido a pacientes con alto riesgo calificándolas como de riesgo intermedio, lo que representaría un sesgo significativo. En la actualidad hay técnicas de imagen preoperatorias mucho más avanzadas; mediciones del tamaño del tumor basadas en patología; mayor capacidad para identificar enfermedades ganglionares con técnicas quirúrgicas y de imagen, así como un mayor refinamiento de las definiciones de radicalidad quirúrgica. (22)

Cabe resaltar que la radioterapia de elección en los pacientes con factores de riesgo intermedio, es la de haz externo. Un estudio que evalúa el rol de la braquiterapia es el realizado por Yu et al. (35) . En dicho estudio se buscó determinar la eficacia de la braquiterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino postoperadas con factores de riesgo intermedio (Criterios de Sedlis) y factores de alto riesgo (Criterios de Peters). Se seleccionó a mujeres entre 18 a 70 años, con diagnóstico de cáncer de cuello uterino confirmado por biopsia, sin evidencia de metástasis, en estadio IB1 a IIA2, que hayan recibido tratamiento con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica más radioterapia adyuvante, con ganglios linfáticos positivos o invasión parametrial en el examen patológico postoperatorio o que cumpliera con los criterios de Sedlis y tipo histológico-patológico confirmado. Se evidenció los porcentajes de supervivencia libre de recurrencia locorregional a los 5 años en los pacientes que recibieron braquiterapia junto a la radioterapia de haz externo comparado con los que solo recibieron radioterapia de haz externo fue de 87,7% y 72,5%, respectivamente ( $p = 0,004$ ). Por su parte tanto la braquiterapia como el grupo con factores de alto riesgo mostraron ser factores asociados significativamente con la supervivencia libre de recurrencia locorregional ( $p = 0,029$  y  $p = 0,002$ ). Sin embargo, no evidenció mejoría en la supervivencia global a 5 años cuando se comparó el grupo que recibió adicionalmente braquiterapia y los que solo recibieron

radioterapia de haz externo (78.4% vs 75.3%).

Un estudio de mayor seguimiento fue el Landoni et al (36) .Su investigación cuenta con un seguimiento de 20 años a pacientes con cáncer de cérvix estadio IB – IIA sometidas a cirugía radical o radioterapia de haz externo , con el objetivo de comparar la supervivencia y recurrencia entre ambas. La supervivencia general a veinte años es del 72% en el grupo de cirugía radical y 77% en el grupo de radioterapia de haz externo (p = 0,280). Además, se evidencia que, en el caso de los tumores escamosos, el tratamiento quirúrgico tiene la misma eficacia que la radioterapia solo cuando el tamaño del tumor es menor de 3 cm, mientras que en tumores de más de 3,5 cm de tamaño la radioterapia produce una mejor supervivencia que la cirugía.

El subtipo histológico también interviene tanto en la recurrencia como en supervivencia de estos pacientes. Si bien la presente investigación incluyó todos los subtipos histológicos, los factores determinantes muestran ser diferentes para el carcinoma escamoso y para el adenocarcinoma. Levinson et al.(37) realizaron un estudio que comparó dos grupos de pacientes , cada uno con los subtipos histológicos mencionados anteriormente. Se evidenció que el 20 % de los pacientes con carcinoma escamocelular y el 17 % con carcinoma adenocarcinoma recidivaron. En el caso del carcinoma escamoso, los factores significativos asociados a recurrencia fueron el tamaño del tumor ( $\geq 4$ cm), profundidad de la invasión y la invasión del espacio linfovascular. mientras que para el adenocarcinoma solo el tamaño del tumor ( $\geq 4$ cm) resulto estadísticamente significativo.

Las limitaciones del presente estudio se encuentran relacionadas principalmente a su carácter retrospectivo, ya que la información recopilada es basada en los registros clínicos preexistentes. Además, se contó con una cantidad limitada de pacientes y a su vez se incluyó todos los subtipos histológicos de cáncer de cérvix uterino, lo que podría haber generado sesgo y no permitió realizar un análisis independiente de cada factor respecto a la supervivencia. Se sugiere, en futuras investigaciones ampliar el tiempo de

estudio, así como la realización de estudios multicéntricos con el fin de aumentar la casuística y así la muestra sea representativa.

## V. CONCLUSIONES

- La sobrevida global al año, tres y cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz, intervenidas quirúrgicamente y que adicionalmente recibieron radioterapia adyuvante fue mayor respecto a las que no recibieron dicha terapia; sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.
- El estadio clínico fue el único factor asociado al tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz operadas.
- El estadio clínico IB2 se asoció a mortalidad significativamente, asimismo, las variables edad, peso, paridad, uso de medicamentos hormonales y antecedente familiares no mostraron correlación.

## **VI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- Basado en el diseño del estudio, al ser de carácter retrospectivo, los datos son obtenidos luego de producida la exposición, así como el resultado de interés, esto hace que la información conseguida dependa de los registros existentes. Algunos datos pueden estar incompletos en las historias clínicas, y se presenta dificultades para poder obtener los resultados de cada paciente lo que expone a este estudio a un posible sesgo de selección y de la información.
- La recolección ocurrirá en tan solo un hospital, por tanto, los resultados serán significativos sólo a la institución, por lo que la posibilidad de extrapolar dichos resultados podría representar una limitación.
- El tamaño muestral fue limitado debido al estudio de un estadio clínico específico.
- Solo se consignaron los diagnósticos mediante CIE – 10.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- Debido a las limitaciones del presente estudio y la necesidad de un panorama mucho más esclarecedor en lo concerniente a decisiones terapéuticas se recomienda la elaboración de estudios multicéntricos o que incluyan a un mayor número de pacientes, de esta manera los resultados tengan mayor validez y puedan ser extrapolados.
- Teniendo en cuenta la relevancia de un registro claro y completo de los datos en las historias clínicas de los pacientes, se recomienda estandarizar, en los establecimientos que atienden a pacientes oncológicos, un sistema de registro protocolizado, para ayudar al desarrollo más completo de futuras investigaciones, así como en las decisiones de manejo.
- Remarcar la investigación en la influencia de otras variables como subtipo histológico.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet Lond Engl.* 25 de febrero de 2017;389(10071):847-60.
2. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 de octubre de 2018;29(Suppl 4):iv262.
3. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer.* 15 de junio de 2017;123(12):2219-29.
4. Wipperman J, Neil T, Williams T. Cervical Cancer: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 1 de abril de 2018;97(7):449-54.
5. ICO/IARC. Human Papillomavirus and Related Diseases Report in Peru [Internet]. 2023. Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/PER.pdf>
6. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl.* 10 de noviembre de 2007;370(9599):1609-21.
7. Park S, Eom K, Kim J, Bang H, Wang H young, Ahn S, et al. MiR-9, miR-21, and miR-155 as potential biomarkers for HPV positive and negative cervical cancer. *BMC Cancer.* 21 de septiembre de 2017;17(1):658.
8. Alexander-Rodríguez J, Sánchez-Montoya MI, Oliveros-Riveros LM, Vásquez-Trespalacios EM, Alexander-Rodríguez J, Sánchez-Montoya MI, et al. Carcinoma con células en anillo de sello primario del cuello uterino: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet México.* 2022;90(9):777-85.
9. Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer.* 1 de julio de 2017;123(13):2404-12.
10. Hernandez Carrillo C.S. Patrón histológico de cáncer cervicouterino predominante en la región carbonífera y su asociación con el virus del papiloma humano. *Rev Ocronos* [Internet]. 2022; Disponible en: <https://revistamedica.com/patron-histologico-cancer-cervicouterino-virus-papiloma-humano/>
11. Apgar BS, Kaufman AJ, Bettcher C, Parker-Featherstone E. Gynecologic procedures: colposcopy, treatments for cervical intraepithelial neoplasia and endometrial assessment. *Am Fam Physician.* 15 de junio de 2013;87(12):836-43.

12. Klerkx WM, Bax L, Veldhuis WB, Heintz APM, Mali WP, Peeters PHM, et al. Detection of lymph node metastases by gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 24 de febrero de 2010;102(4):244-53.
13. Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* abril de 2003;89(1):160-7.
14. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 25 de marzo de 2008;178(7):855-62.
15. De Guglielmo Z, Rodríguez A. Marcadores para el cribado del cáncer cervical. *Rev Obstet Ginecol Venezuela.* septiembre de 2016;76(3):284-94.
16. Sirtori R, Krug Stizmann J, Romero B, Rodríguez I, Sirtori R, Krug Stizmann J, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la estadificación pre operatoria del cáncer de endometrio. *An Fac Cienc Médicas Asunción.* diciembre de 2017;50(3):41-54.
17. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* julio de 2021;71(4):287-98.
18. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* abril de 2019;145(1):129-35.
19. Guimarães YM, Godoy LR, Longatto-Filho A, Reis RD. Management of Early-Stage Cervical Cancer: A Literature Review. *Cancers.* 24 de enero de 2022;14(3):575.
20. Dicu-Andreescu IG, Marinceş AM, Ungureanu VG, Ionescu SO, Prunoiu VM, Brătucu E, et al. Current Therapeutic Approaches in Cervical Cancer Based on the Stage of the Disease: Is There Room for Improvement? *Med Kaunas Lith.* 30 de junio de 2023;59(7):1229.
21. Alonso-Espías M, Gorostidi M, Gracia M, García-Pineda V, Diestro MD, Siegrist J, et al. Role of Adjuvant Radiotherapy in Patients with Cervical Cancer Undergoing Radical Hysterectomy. *J Pers Med [Internet].* octubre de 2023 [citado 7 de febrero de 2024];13(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10608331/>
22. Cibula D, Akilli H, Jarkovsky J, et al. Role of adjuvant therapy in intermediate-risk cervical cancer patients - Subanalyses of the SCCAN study. *Gynecol Oncol. [Internet].* marzo de 2023 [citado 7 de febrero de 2024];170. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706646/>

23. Zhang YF, Fan Y, Zhang P, Ruan JY, Mu Y, Li JK. Cervical Cancer Recurrence and Patient Survival After Radical Hysterectomy Followed by Either Adjuvant Chemotherapy or Adjuvant Radiotherapy With Optional Concurrent Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022; 12:823064.
24. Nasioudis D, Latif NA, Giuntoli Ii RL, Haggerty AF, Cory L, Kim SH, et al. Role of adjuvant radiation therapy after radical hysterectomy in patients with stage IB cervical carcinoma and intermediate risk factors. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* junio de 2021;31(6):829-34.
25. Scharl S, Becher C, Gerken M, Scharl A, Anapolski M, Ignatov A, et al. Is there a benefit for adjuvant radio(chemo)therapy in early cervical cancer? Results from a population-based study. *Arch Gynecol Obstet.* septiembre de 2021;304(3):759-71.
26. Tabatabaei FS, Saeedian A, Azimi A, Kollahdouzan K, Esmati E, Maddah Safaei A. Evaluation of Survival Rate and Associated Factors in Patients with Cervical Cancer: A Retrospective Cohort Study. *J Res Health Sci.* 30 de junio de 2022;22(2):e00552.
27. Kim HJ, Rhee WJ, Choi SH, Nam EJ, Kim SW, Kim S, et al. Clinical outcomes of adjuvant radiation therapy and prognostic factors in early stage uterine cervical cancer. *Radiat Oncol J.* 30 de junio de 2015;33(2):126-33.
28. Du W, Wang Y, Li D, Xia X, Tan Q, Xiong X, et al. Preoperative Prediction of Lymphovascular Space Invasion in Cervical Cancer With Radiomics -Based Nomogram. *Front Oncol.* 2021;11:637794.
29. Ten Eikelder MLG, Hinten F, Smits A, Van der Aa MA, Bekkers RLM, IntHout J, et al. Does the New FIGO 2018 Staging System Allow Better Prognostic Differentiation in Early Stage Cervical Cancer? A Dutch Nationwide Cohort Study. *Cancers.* 27 de junio de 2022;14(13):3140.
30. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [Internet]. 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
31. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* mayo de 1999;73(2):177-83.
32. Fiorica JV, Roberts WS, Greenberg H, Hoffman MS, LaPolla JP, Cavanagh D. Morbidity and survival patterns in patients after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol.* marzo de 1990;36(3):343-7.

33. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de mayo de 2006;65(1):169-76.
34. Sagi-Dain L, Abol-Fol S, Lavie O, Sagi S, Ben Arie A, Segev Y. Cervical Cancer with Intermediate Risk Factors: Is there a Role for Adjuvant Radiotherapy? A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(6):606-15.
35. Yu XL, Hu J, Cai XL, Fang JN, Yang J, Luo M, et al. Role of brachytherapy in post-operative cervical cancer patients with risk factors other than positive stump. *Brachytherapy.* 2023;22(2):166-73.
36. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* mayo de 2017;28(3): e34.
37. Levinson K, Beavis AL, Purdy C, Rositch AF, Viswanathan A, Wolfson AH, et al. Beyond Sedlis-A novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: An NRG/GOG ancillary analysis. *Gynecol Oncol.* septiembre de 2021;162(3):532-8.

## IX. ANEXOS

### ANEXO 01: INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS:

1. **PROYECTO DE TESIS:** Sobrevida a los 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz operadas con tratamiento adyuvante.

**ALUMNO:** Angie Ximena Sánchez Yépez

#### I. DATOS GENERALES:

- Nro. de historia clínica: \_\_\_\_\_

#### II. VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Pacientes intervenidas quirúrgicamente:

Con tratamiento adyuvante ( )

Sin tratamiento adyuvante ( )

#### III. VARIABLE DEPENDIENTE:

- Sobrevida global a los 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz: Vivo ( ) Fallecido ( )

#### IV. VARIABLES INTERVINIENTES:

- Edad: < 40 años ( ) 40- 49 años ( ) 50-59 años ( ) 60 -69 años ( ) 70 – 79 años ( ) > 80 años ( )
- Obesidad: Si ( ) No ( )
- Estadio: IA : IAI ( ) IA2 ( ) IB : IB1 ( ) IB2 ( )
- Antecedente de uso de medicamentos hormonales: Si ( ) No ( )
- Paridad: Con hijos ( ) Sin hijos ( )
- Antecedente Familiar de cáncer en familiares de primera y segunda línea: Si ( ) No ( )

**ANEXO 02: SOLICITUD DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA**

Dr (a):

**Lisett Jeanette Fernández Rodríguez**

Presidente del Comité Bioética UPAO.

Yo, **Angie Ximena Sánchez Yépez** identificada con ID **000164510**, alumna del Programa de Estudio de Medicina Humana, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder obtener el Título Profesional de Médico Cirujano, recurro a su digno despacho a fin de solicitar mi resolución de Bioética de mi proyecto de tesis titulado “**Sobrevida a los cinco años en mujeres con cáncer de cuello uterino precoz con tratamiento quirúrgico y adyuvante**”

Asimismo, dejo constancia que usted, Dra. Lisett Jeanette Fernández Rodríguez es mi asesora.

Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar.

Trujillo, 04 de marzo del 2024



Angie Ximena Sánchez Yépez  
ID: 000164510  
Teléfono: 950732951  
Correo: asanchez1@upao.edu.pe