

Julia Madani Pérez

Estudio de factores pronósticos y
predictivos de respuesta en cáncer
de cérvix tratado con radioterapia
y quimioterapia concomitante

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Antón Torres, Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

1542

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DE FACTORES
PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE
RESPUESTA EN CÁNCER DE CÉRVIX
TRATADO CON RADIOTERAPIA Y
QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE**

Autor

Julia Madani Pérez

Director/es

Antón Torres, Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE FACTORES
PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE
RESPUESTA EN CÁNCER DE CÉRVIX
TRATADO CON RADIOTERAPIA Y
QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE.

Autor

Julia Madani Pérez

Director

Antonio Antón Torres

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2015

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza



Universidad Zaragoza

**ESTUDIO DE FACTORES
PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE
RESPUESTA EN CÁNCER DE CÉRVIX
TRATADO CON RADIOTERAPIA Y
QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE.**

Memoria presentada por:

Julia Madani Pérez

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirigida por:

Dr. Antonio Antón Torres. Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

ANTONIO ANTÓN TORRES, doctor en medicina, jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza **CERTIFICA** que la licenciada en Medicina y Cirugía Julia Madani Pérez ha realizado en el Servicio de Oncología Médica y bajo mi dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título: "Factores pronósticos y predictivos de respuesta en cáncer de cérvix tratado con radioterapia y quimioterapia concomitante".

Dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación. Y, para que así conste, firmo el presente certificado, en Zaragoza, a fecha 3 de Noviembre de 2015.

Dr. Antonio Antón Torres. JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA. PROFESOR ASOCIADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

A Teresa y Bassam, mis padres.

***Vivimos años y años pero, en realidad,
únicamente durante un tiempo se vive de verdad,
y es cuando se consigue encontrar aquello
para lo que nacimos
(Questa storia , Alessandro Baricco)***

AGRADECIMIENTOS

Una mención especial a mi director de tesis, el Dr. Antonio Antón, por depositar su confianza en este proyecto, brindándome desde un principio todos los consejos y medios a su alcance. Te agradezco el apoyo durante estos años.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet, muy especialmente a la Dra. Beatriz Eizaguirre por su inestimable ayuda y el esfuerzo realizado en el estudio inmunohistoquímico de las muestras tumorales.

A mi madre, Teresa, por su cariño, confianza incondicional y cuidados infinitos, sin los cuales hubiese sido imposible realizar este trabajo. A mi padre, el Dr. Bassam Madani, por transmitirme desde pequeña su pasión y entrega por la medicina lo que me animó a adentrarme en esta profesión y cuyo ejemplo me ha ido acompañando durante estos años como médico.

A Jose, por su apoyo constante y su paciencia. Por intentar mostrarme siempre el lado positivo y pintar de color mis días más grises.

A Carmina, por tanto cariño y los buenos consejos de antaño.

A Maya y Sofía, con mi deseo de un futuro lleno de éxitos.

A mis amig@s, por los buenos momentos compartidos. Pero sobre todo, gracias por saber escucharme y animarme en tiempos difíciles.

A mis compañeros médicos del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Miguel Servet, a quienes debo mi formación como especialista y tomo a diario como ejemplo por su entrega y dedicación laboral.

Al personal de enfermería, auxiliares, administrativos, celadores y *data-managers* de dicho servicio. Gracias por vuestro cariño y profesionalidad.

A Pilar Rica, por su cariño y sabios consejos.

A todas las pacientes que han hecho posible la realización de esta tesis.

ÍNDICE GENERAL

1. ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	29
2. REVISIÓN DEL TEMA.....	35
2.1. Epidemiología.....	35
2.2. Etiología y Factores de riesgo.....	38
2.2.1. Papel del virus del papiloma humano.....	38
2.2.2. Factores de riesgo y coadyuvantes.....	41
2.2.2.1. Factores ambientales.....	41
2.2.2.1.1. Historia sexual.....	41
2.2.2.1.2. Anticonceptivos orales.....	42
2.2.2.1.3. Tabaquismo.....	42
2.2.2.1.4. Otros.....	42
2.2.2.2. Factores del huésped.....	43
2.2.2.2.1. Inmunodeficiencia.....	43
2.2.2.2.2. Otros.....	43
2.2.2.3. Factores relacionados con el VPH.....	43
2.2.2.3.1. Genotipo viral.....	43
2.2.2.3.2. Otros.....	43
2.3. Anatomía Patológica.....	44
2.3.1. Clasificación histopatológica de los tumores de cuello uterino de la OMS.....	44
2.3.2. Tumores epiteliales.....	48
2.3.2.1. Tumores escamosos y precursores.....	48
2.3.2.1.1. Carcinoma de células escamosas (carcinoma escamoso o epidermoide).....	48
2.3.2.1.2. Carcinoma de células escamosas microinvasor.....	50
2.3.2.1.3. Neoplasia intraepitelial cervical.....	50
2.3.2.2. Tumores glandulares.....	51
2.3.2.2.1. Adenocarcinoma infiltrante.....	51
2.3.2.2.2. Adenocarcinoma microinvasor (estadio FIGO IA).....	53
2.3.2.2.3. Adenocarcinoma in situ.....	53
2.3.2.3. Otros tumores epiteliales.....	53
2.3.2.3.1. Carcinoma adenoescamoso.....	53

2.3.2.3.2. Tumores neuroendocrinos.	53
2.3.3. Otros tumores malignos de cérvix.	53
2.4. Biología Molecular.	54
2.4.1. Estructura del virus del papiloma humano.	54
2.4.2. Mecanismos de carcinogénesis del VPH.	55
2.4.2.1. ¿Cómo infecta el VPH a las células sanas?	55
2.4.2.2. Estimulación de la proliferación celular: el papel de las proteínas E6 y E7	56
2.4.2.3. Esamblaje viral y liberación	57
2.4.2.4. Infección proliferativa.	57
2.5. Prevención.	59
2.5.1. Prevención primaria: vacunas profilácticas.	60
2.5.2. Prevención secundaria: citología y prueba de VPH.	62
2.5.2.1. Citología.	63
2.5.2.2. Test del virus del papiloma humano	63
2.5.3. Prevención terciaria.	66
2.6. Historia natural.	67
2.6.1. Generalidades.	67
2.6.2. Extensión locorregional.	70
2.6.3. Diseminación metastásica.	71
2.6.3.1. Diseminación linfática.	71
2.6.3.2. Diseminación hematogena.	72
2.7. Diagnóstico y Estadíaje.	73
2.7.1. Diagnóstico.	73
2.7.1.1. Manifestaciones clínicas.	73
2.7.1.2. Exploración física.	74
2.7.1.3. Determinaciones analíticas.	74
2.7.1.4. Diagnóstico histológico.	75
2.7.1.5. Exploraciones radiológicas.	75
2.7.1.6. Estadíaje quirúrgico.	77
2.7.1.6.1. Linfadenectomía de estadíaje.	77
2.7.1.6.2. Biopsia selectiva del ganglio centinela.	77

2.7.2. Estadificación.....	78
2.8. Tratamiento.....	83
2.8.1. Consideraciones generales.....	83
2.8.1.1. Cirugía.....	83
2.8.1.2. Radioterapia.....	84
2.8.1.2.1. Radioterapia externa.....	85
2.8.1.2.2. Braquiterapia.....	87
2.8.1.2.3. Radioterapia intraoperatoria (IORT).....	88
2.8.1.2.4. Toxicidad.....	88
2.8.1.3. Quimioterapia.....	88
2.8.1.3.1. Quimioterapia neoadyuvante.....	88
2.8.2. Tratamiento de la enfermedad localizada (<i>IA, IB1 y IIA1nonbulky</i>).....	89
2.8.2.1. Papel de la radioquimioterapia adyuvante.....	92
2.8.3. Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada.....	94
2.8.3.1. Cirugía tras la radioquimioterapia.....	99
2.8.4. Tratamiento del cáncer de cérvix recurrente.....	99
2.8.4.1. Tratamiento de la recurrencia local.....	100
2.8.4.2. Tratamiento de la enfermedad diseminada (IVb).....	100
2.8.4.2.1. Papel de la quimioterapia sistémica en la enfermedad avanzada.....	101
2.8.4.3. Nuevas terapias.....	104
2.8.4.3.1. Bevacizumab.....	105
2.9. Factores pronósticos y predictivos de respuesta.....	106
2.9.1. Factores clínico-patológicos clásicos.....	107
2.9.1.1. Factores relacionados con las características de las pacientes.	107
2.9.1.2. Factores relacionados con las características del tumor.....	108
2.9.1.3. Factores relacionados con el tratamiento.....	111
2.9.2. Marcadores tumorales.....	112
2.9.3. Anemia.....	112
2.9.4. Virus del papiloma humano.....	114
2.9.5. Angiogénesis.....	115
2.9.5.1. Angiogénesis en cáncer de cérvix.....	117

2.9.5.1.1. VEGF.	117
2.9.6. Hipoxia tumoral.	119
2.9.6.1. HIF-1alpha.	120
2.9.7. Ciclinas.	120
2.9.7.1. p16.	121
2.9.8. p53.	121
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.	125
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	131
4.1. Características de las pacientes.	131
4.2. Diagnóstico.	132
4.3. Tratamiento.	133
4.4. Evaluación de respuesta.	135
4.5. Seguimiento de las pacientes.	136
4.6. Supervivencia evaluada.	136
4.7 Análisis de factores pronósticos y predictivos.	137
4.7.1. Variables relacionadas con las características de las pacientes. ...	137
4.7.2. Variables relacionadas con las características del tumor primario.	139
4.7.3. Variables relacionadas con los tratamientos recibidos.	140
4.7.4. Variables relacionadas con la respuesta al tratamiento recibido. ...	141
4.7.5. Variables relacionadas con el seguimiento de las pacientes.	142
4.8. Material utilizado para el estudio.	142
4.8.1. Listado de pacientes.	142
4.8.2. Recogida de datos.	142
4.8.3. Análisis moleculares.	143
4.9. Metodología estadística utilizada.	144
4.9.1. Análisis descriptivo.	144
4.9.2. Análisis inferencial.	145
4.9.2.1. Análisis bivalente.	145
4.9.2.2. Análisis multivalente.	146

4.9.2.2.1. Análisis de Supervivencia.	146
4.9.2.2.2. Regresión Logística.	148
5. RESULTADOS.....	153
5.1 Estadística Descriptiva.....	153
5.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES.....	153
5.1.1.1. Edad al diagnóstico.	153
5.1.1.2. Nacionalidad.....	154
5.1.1.3. ECOG.....	154
5.1.1.4. Historia ginecológica.....	154
5.1.1.5. Historia oncológica previa.....	155
5.1.1.6. Inmunodeficiencia.....	155
5.1.1.7. Fecha del diagnóstico.....	155
5.1.1.8. Clínica al diagnóstico.....	155
5.1.1.9. Diagnóstico histológico.	156
5.1.1.10. Hemoglobina al diagnóstico.....	156
5.1.1.11. Marcador tumoral al diagnóstico.....	156
5.1.1.12. Virus del papiloma humano.	157
5.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.....	158
5.1.2.1. Tamaño.	158
5.1.2.2. Parametrios.	159
5.1.2.3. Afectación ganglionar.	159
5.1.2.4. Histología.....	160
5.1.2.5. Estadio de la FIGO.	161
5.1.2.6. Grado nuclear.....	162
5.1.2.7. p16.....	162
5.1.2.8. p 53.....	163
5.1.2.9. CD 31.	163
5.1.2.10. VEGF.....	164
5.1.2.11. HIF – 1 alpha.	164
5.1.3. TRATAMIENTO.....	165
5.1.3.1. Cirugía.	165
5.1.3.2. Radioterapia.	166
5.1.3.3. Quimioterapia.	168
5.1.3.4. Toxicidad.	169
5.1.3.5. Retraso de tratamiento.	170
5.1.3.6. Suspensión de tratamiento.	170
5.1.3.7. Hemoglobina nadir.....	171
5.1.4. RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	172
5.1.4.1. Respuesta clínica.	172
5.1.4.2. Hemoglobina post - tratamiento.....	172

5.1.4.3. Marcador tumoral post - tratamiento.....	173
5.1.4.4. Cirugía de rescate.	173
5.1.4.5. Respuesta patológica.	174
5.1.4.6. Recaída.	174
5.1.4.6.1. Tratamiento a la recaída.	175
5.1.5. SEGUIMIENTO.	176
5.1.6. DISTRIBUCIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA.	178
5.2 Análisis Inferencial (Bivariante)	180
5.2.1. HEMOGLOBINA AL DIAGNÓSTICO.	180
5.2.1.1. Edad	180
5.2.1.2. Estadio FIGO	181
5.2.1.3. Tamaño (cm.)	181
5.2.1.4. Tamaño (mm.)	182
5.2.1.5. Ganglios	183
5.2.1.6. Grado nuclear	183
5.2.2. HEMOGLOBINA NADIR.	184
5.2.2.1. Edad	184
5.2.2.2. Estadio FIGO	185
5.2.2.3. Tamaño (cm.)	185
5.2.2.4. Tamaño (mm.)	186
5.2.2.5. Ganglios	187
5.2.2.6. Grado nuclear	187
5.2.3. MARCADOR TUMORAL AL DIAGNÓSTICO	188
5.2.3.1. Estadio FIGO.....	188
5.2.3.2. Ganglios	188
5.2.3.3. Tamaño (cm.)	189
5.2.3.4. Tamaño (mm.)	189
5.2.3.5. Grado nuclear	190
5.2.4. MARCADOR TUMORAL POST-TRATAMIENTO.	190
5.2.4.1. Estadio FIGO	190
5.2.4.2. Ganglios	191
5.2.4.3. Tamaño (cm.)	192
5.2.4.4. Tamaño (mm.)	192
5.2.4.5. Grado nuclear	193
5.2.5. VEGF.	193
5.2.5.1. Edad	194

5.2.5.2. Estadio FIGO	195
5.2.5.3. Ganglios	195
5.2.5.4. Tamaño (mm.)	196
5.2.5.5. Tamaño (cm.)	197
5.2.5.6. Histología	197
5.2.5.7. Grado nuclear	197
5.2.5.8. VPH alto riesgo.....	198
5.2.6. CD 31.....	198
5.2.6.1. Edad	198
5.2.6.2. Estadio FIGO	199
5.2.6.3. Ganglios	200
5.2.6.4. Tamaño (mm.)	200
5.2.6.5. Tamaño (cm.)	201
5.2.6.6. Histología	201
5.2.6.7. Grado nuclear	202
5.2.6.8. CD31	202
5.2.7. p16.....	203
5.2.7.1. Edad	203
5.2.7.2. Estadio FIGO	204
5.2.7.3. Ganglios	204
5.2.7.4. Tamaño (mm.)	205
5.2.7.5. Tamaño (cm.)	206
5.2.7.6. Histología	206
5.2.7.7. Grado nuclear	207
5.2.7.8. VPH alto riesgo.....	207
5.2.8. p53.....	208
5.2.8.1. Edad	208
5.2.8.2. Estadio FIGO	209
5.2.8.3. Ganglios	209
5.2.8.4. Tamaño (mm.)	210
5.2.8.5. Tamaño (cm.)	211
5.2.8.6. Histología	211
5.2.8.7. Grado nuclear	212
5.2.8.8. VPH alto riesgo.....	212
5.2.9. HIF – 1 ALPHA.....	213
5.2.9.1. Edad	213
5.2.9.2. Estadio FIGO	214
5.2.9.3. Ganglios	214
5.2.9.4. Tamaño (mm.)	215
5.2.9.5. Tamaño (cm.)	216
5.2.9.6. Histología.....	216
5.2.9.7. Grado nuclear	217

5.2.9.8. VPH alto riesgo	217
5.3. Análisis de Supervivencia.....	218
5.3.1. CURVAS DE SUPERVIVENCIA.	218
5.3.2. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS.	220
5.3.2.1. Análisis Univariante. Kaplan Meier.	222
5.3.2.1.1. Grupos de edad.	222
5.3.2.1.2. ECOG.....	224
5.3.2.1.3. Tamaño tumoral clínico (cm).....	226
5.3.2.1.4. Parametrios positivos.....	228
5.3.2.1.5. Estadio FIGO.	230
5.3.2.1.6. Estado ganglionar.	232
5.3.2.1.7. Histología.	234
5.3.2.1.8. Grado nuclear.	236
5.3.2.1.9. Hemoglobina al diagnóstico.	238
5.3.2.1.10. Hemoglobina nadir.	240
5.3.2.1.11. Hemoglobina post – tratamiento.	242
5.3.2.1.12. Tratamiento de Soporte (Hb al diagnóstico <11 g/dl).....	244
5.3.2.1.13. Tratamiento de Soporte (HB nadir <11 g/dl).	246
5.3.2.1.14. Marcador tumoral al diagnóstico.	248
5.3.2.1.15. Marcador tumoral post – tratamiento.	250
5.3.2.1.16. Respuesta clínica al tratamiento.	252
5.3.2.1.17. VPH de alto riesgo.	254
5.3.2.1.18. Carga viral del VPH.....	256
5.3.2.1.19. p16.....	258
5.3.2.1.20. p53.....	260
5.3.2.1.21. CD31.....	268
5.3.2.1.22. VEGF.	276
5.3.2.1.23. HIF 1-alpha.	284
5.3.2.2. Análisis multivariante. Regresión de COX.	290
5.3.2.2.1 Supervivencia global.	290
5.3.2.2.2. Supervivencia libre de enfermedad.....	295
5.4 Análisis de Factores Predictivos de Respuesta.	301
5.4.1. Análisis Bivariante.....	301
5.4.1.1. Grupos de Edad.....	301
5.4.1.2. Edad.	302
5.4.1.3. ECOG.....	304
5.4.1.4. Tamaño clínico (mm).	305
5.4.1.5. Tamaño clínico (cm).	306
5.4.1.6. Histología.....	307
5.4.1.7. Tiempo a la recaída.	308

5.4.1.8. Hemoglobina al diagnóstico.....	309
5.4.1.9. Hemoglobina nadir.....	310
5.4.1.10. Marcador tumoral al diagnóstico.....	311
5.4.1.11. Marcador tumoral post – tratamiento.....	312
5.4.1.12. VPH alto riesgo.....	313
5.4.1.13. Carga viral VPH.....	313
5.4.1.14. Tratamiento de soporte (hb al diagnóstico < 11 g/dl).....	314
5.4.1.15. Tratamiento de soporte (hb nadir < 11 g/dl).....	315
5.4.1.16. VEGF.....	316
5.4.1.17. CD31.....	317
5.4.1.18. p16.....	318
5.4.1.19. p53.....	319
5.4.1. 20. HIF-1 alpha.....	320
5.4.1. 21. Grado nuclear.....	321
5.4.2. Análisis multivariante. El modelo de Regresión Logística.....	322
6. DISCUSIÓN.....	329
6.1. Discusión acerca de la Estadística Descriptiva y Análisis Inferencial.....	329
6.2. Comentarios al análisis de Factores Pronósticos.....	340
6.3. Comentarios al análisis de Factores Predictivos para alcanzar una Respuesta Completa.....	359
7. CONCLUSIONES.....	367
8. BIBLIOGRAFÍA.....	371
9. ANEXOS.....	409

ABREVIATURAS

1. ABREVIATURAS UTILIZADAS

ACS: American Cancer Society

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AGUS: Células Glandulares de Significado Incierto

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASCUS: Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto

BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CIN: Neoplasia Cervical Intraepitelial

CTC: Common Toxicity Criteria

CTV: Clinical Target Volume

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EE: Enfermedad Estable

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA: European Medicines Agency

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

EPO: Eritropoyetina

ESAD: Equipos de Soporte de Atención Domiciliaria

FDA: Food and Drug Administration

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

GOG: Gynecologic Oncology Group

GTV: Gross Tumor Volume

Hb: Hemoglobina

HDR: Braquiterapia de Alta Tasa

HIF: Factor Inducible por Hipoxia

HSIL: Lesión Intraepitelial de Alto grado

IARC: International Agency for Research on Cancer

IHQ: Inmunohistoquímica

LSIL: Lesión Intraepitelial de Bajo grado

MVD: Densidad de Microvasos

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCI: National Cancer Institute

OMS: Organización Mundial de la Salud

PE: Progresión de Enfermedad

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

pRb : Proteína del Retinoblastoma

PTV: Planning Target Volume

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta Completa

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RLU: Unidades Lumínicas Relativas

RM: Resonancia Magnética

RP: Respuesta Parcial

RT: Radioterapia

SCC-Ag: Antígeno del Carcinoma de Células Escamosas

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

TC: Tomografía Computerizada

VaIN: Neoplasia Intraepitelial Vaginal

VEGF: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VIN: Neoplasia Intraepitelial Vulvar

VPH: Virus del Papiloma Humano

REVISIÓN DEL TEMA

2. REVISIÓN DEL TEMA.

2.1. Epidemiología.

De forma global, y a nivel mundial, el cáncer de cérvix constituye la séptima neoplasia en frecuencia y la cuarta neoplasia más frecuente en la mujer después del cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón, lo que le convierte en un problema de salud de primer orden. Sin embargo, la distribución de su incidencia es muy variable de unas regiones a otras y está íntimamente relacionada con el nivel de desarrollo. La mayoría de los casos, más de tres cuartas partes, se presentan en los países en vías de desarrollo donde los programas de cribado (citología cervical y la detección del virus del papiloma humano) no han sido implantados. En estos países esta neoplasia constituye la principal causa de muerte por cáncer en la mujer ¹.

Según los datos presentados por la IARC la incidencia estimada de cáncer de cérvix en el mundo en 2012 fue de 528,000 nuevos casos. Los países en vías de desarrollo del África Subsahariana, América Latina y Caribe, y regiones centrales y del sudeste asiático son responsables del 85% de los casos, con una incidencia estimada de 30 casos por cada 100000 mujeres. La mortalidad estimada fue de 266,000 muertes por cáncer de cérvix en 2012 siendo la mayoría de los casos (87%) en países en vías de desarrollo con más de 20 muertes por cada 100000 mujeres ².

En Estados Unidos se diagnosticaron 12,360 nuevos casos en 2014, y 4020 mujeres fallecieron por esta enfermedad ³.

Se estima que 34000 nuevos casos de cáncer de cérvix fueron diagnosticados en 2012 en Europa, y que 13000 mujeres fallecieron por esta enfermedad ². La incidencia y mortalidad son mayores en los países del Este de Europa, siendo los de menor incidencia los países mediterráneos: España, Italia y Grecia.

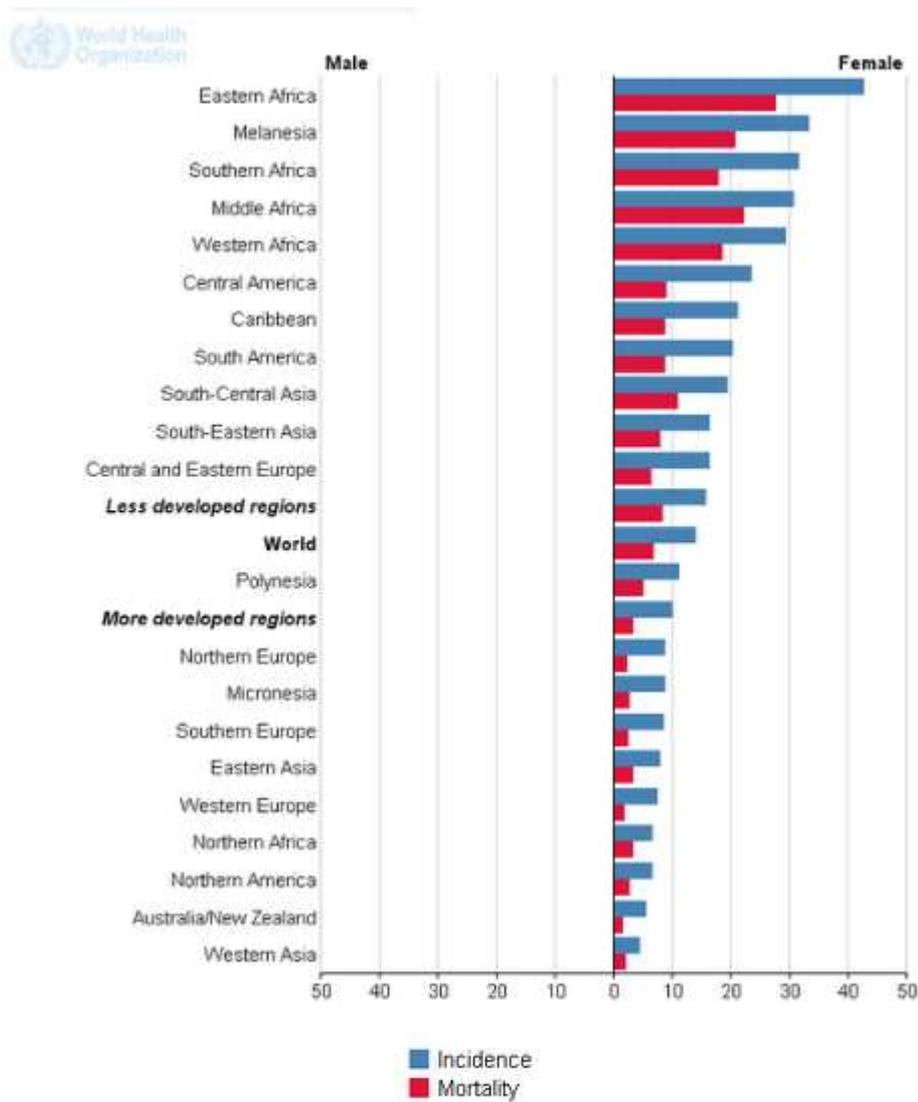


Figura 1. Incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero en los países en vías de desarrollo y en los países industrializados. GLOBOCAN 2012

Las cifras en España en 2008 fueron de 6,3 nuevos casos y 1,9 muertes por cada 100000 mujeres. Estas tasas sitúan a España entre los países con menor tasa de incidencia y de mortalidad de la Unión Europea ⁴.

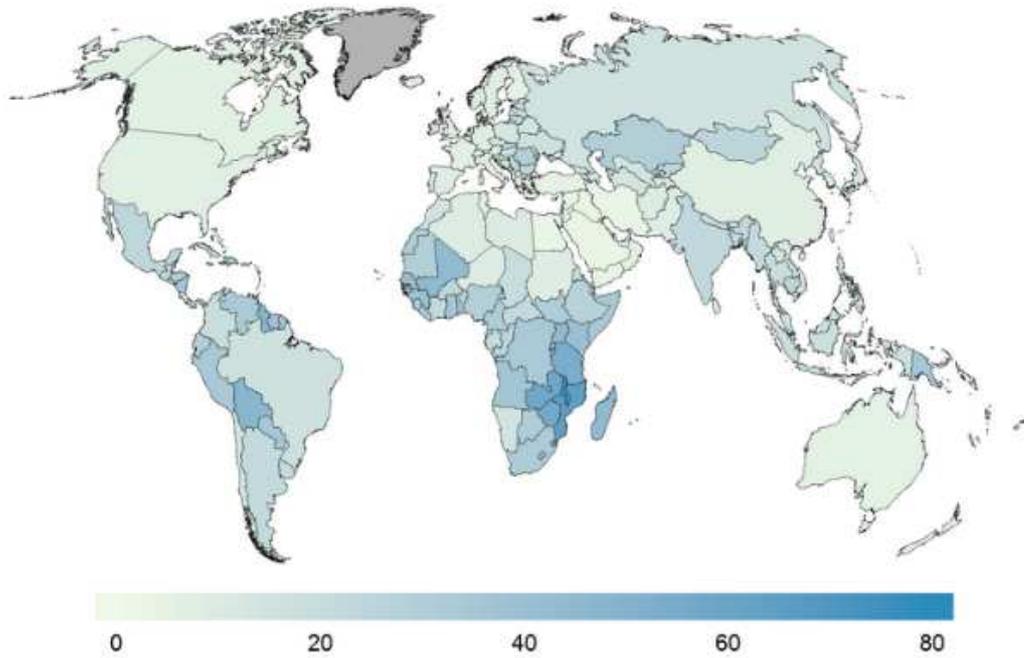


Figura 2. Incidencia del cáncer de cuello de útero: GLOBOCAN 2012 IARC

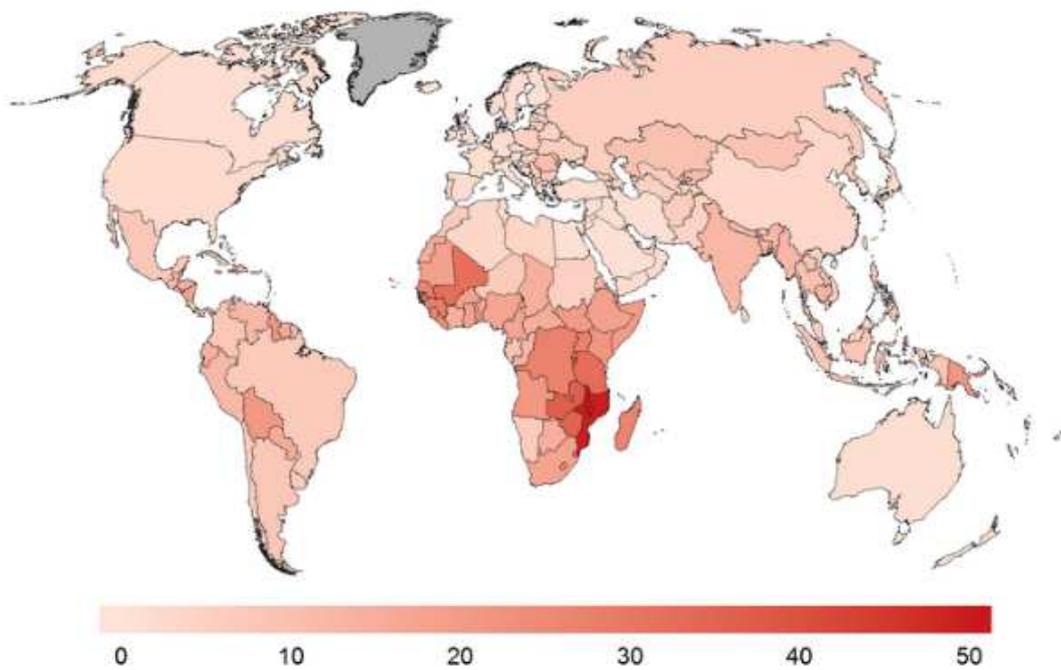


Figura 3. Mortalidad por cáncer de cuello de útero: GLOBOCAN 2012 IARC

La incidencia también varía con el estatus socioeconómico, de manera que en EE.UU. se detecta un 50% más de casos entre la población afroamericana y latina. Parte de la mayor incidencia en grupos socioeconómicos más bajos se debe a un menor cumplimiento de las campañas de *screening*.

La edad media de presentación está en torno a los 50 años, con un pico de incidencia entre los 40-60 años. Lo que supone una edad más temprana que para cualquier otro carcinoma. Sólo un 10% de los casos ocurren en pacientes de más de 75 años.

2.2. Etiología y Factores de riesgo.

2.2.1. Papel del virus del papiloma humano.

Los avances en las últimas décadas en el conocimiento de la etiopatogenia del cáncer de cérvix y su historia natural han determinado que en la actualidad el cáncer de cuello uterino sea considerado una enfermedad de transmisión sexual, siendo la infección crónica por varios genotipos del virus del VPH su causa fundamental.

La distribución geográfica de la prevalencia de la infección por el VPH se correlaciona con la del cáncer de cérvix, con una prevalencia global de 11,4% que asciende a un 22,1 % en el continente africano, mientras que en el sur de Europa se sitúa en un 9,2% ⁵. Los datos disponibles en estudios españoles reflejan que la prevalencia de VPH en la población general española oscila entre el 3 y el 10,6 % en algunas zonas ⁶.

El VPH es un virus ADN que se transmite por vía sexual e induce lesiones proliferativas en el epitelio cutáneo y mucoso. Pertenece a la familia *Papovaviridae* y se han identificado más de 150 subtipos con diferente potencial oncogénico, diferenciando entre aquellos de alto riesgo y los de bajo riesgo:

- **Tipos de alto riesgo** : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
- **Tipos de bajo riesgo** : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Las infecciones por VPH alto riesgo siguen predominantemente un curso asintomático, tienden a provocar infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas como son las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN). Podemos encontrar ADN del VPH en más del 95% de las lesiones premalignas (CIN) y en el 99% de los tumores de cérvix. Los tipos de VPH más comunes en pacientes con carcinoma de cérvix por orden descendiente de frecuencia son los tipos 16,18,33,45,31,58,52 y 53 ⁷. Dentro de los genotipos de alto riesgo, los de mayor potencial son los tipos 16 y 18, de manera que el riesgo de padecer un cáncer de cérvix entre las portadoras de estos tipos es hasta 200 veces mayor. El VPH 16 se asocia al 54% de los carcinomas epidermoides y al 41% de los adenocarcinomas, lo que le convierte en el principal VPH de alto riesgo. El VPH 18 es el segundo virus encontrado con mayor frecuencia y es responsable del 11% de los carcinomas epidermoides y del 37% de los adenocarcinomas. En conjunto, ambos tipos son responsables del 70% de los carcinomas de cérvix, del 50-60% de los CIN grado II y III y de un 25% de los CIN grado I. Hay que tener en cuenta que una parte considerable de las infecciones por VPH es autolimitada, desapareciendo en los primeros 12 - 18 meses hasta en un 80 % de las mujeres, ya que la mayoría se resuelven espontáneamente por el sistema inmune ⁸⁻¹⁰. Por todo ello, sólo en la minoría de pacientes que mantienen una infección persistente por un tipo de VPH de alto riesgo, las lesiones cervicales evolucionaran a carcinoma.

Los VPH de bajo riesgo, rara vez se encuentran en las lesiones neoplásicas y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles (condilomas acuminados).

Tabla 1. Tipos de virus del papiloma humano y enfermedades asociadas.

RIESGO	TIPO	ENFERMEDADES
Bajo riesgo	6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81	<ul style="list-style-type: none"> • Condilomas acuminados • Papilomatosis laríngea • Tumor de Buschke-Loewenstein
Alto riesgo	16,18,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82	<ul style="list-style-type: none"> • Verrugas planas • Enfermedad de Bowen • Displasia cervical • Carcinoma cervical • Carcinoma de pene, vulva, vagina • Carcinoma orofaríngeo

Además de las variaciones geográficas, la infección por VPH tiene clara relación con la edad, de forma que el mayor porcentaje de afectación se produce en la edad joven y en torno a la menopausia¹¹. En las poblaciones < 25 años la prevalencia puede alcanzar el 40%. Este pico de prevalencia en adolescencia y juventud va seguido de una estabilización (prevalencia entre 3-10%) en las edades intermedias (25 - 40 años). En la mayoría de poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres peri y postmenopáusicas, el cual puede guardar relación con la reactivación de una infección latente que hubiera pasado indetectable y que se hace aparente debido a la reducción fisiológica de la inmunidad natural debido a la edad.

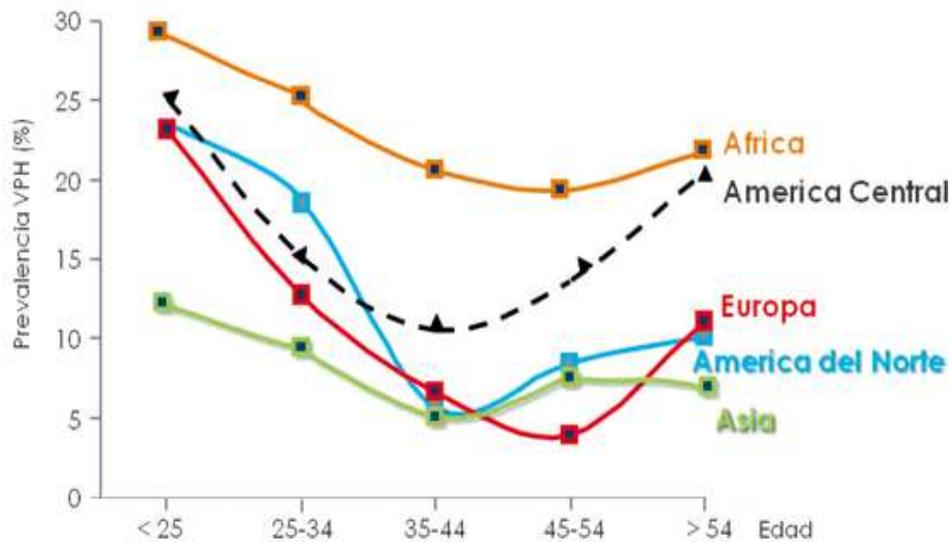


Figura 4. Prevalencia mundial del virus del papiloma humano según el continente y la edad.

2.2.2. Factores de riesgo y coadyuvantes.

La infección por VPH es condición indispensable, pero no suficiente, en el desarrollo de la enfermedad. Se han descrito factores de riesgo y coadyuvantes que pueden favorecer la progresión de una lesión cervical hacia carcinoma invasivo en las personas infectadas por VPH. La mayoría de estos cofactores son comunes a las enfermedades de transmisión sexual, y se exponen a continuación.

2.2.2.1. Factores ambientales.

2.2.2.1.1. Historia sexual.

Varios estudios han encontrado un aumento en el riesgo de carcinoma de cérvix en mujeres con más de seis parejas sexuales a lo largo de la vida. Este hecho se ha relacionado con un aumento en el riesgo de adquirir una infección por VPH. También el número de parejas se ha asociado a la evolución de la infección por VPH, de manera que la posibilidad de regresión espontánea de lesiones CIN II y CIN III es mayor en mujeres con menos de cinco parejas a lo largo de la vida ¹².

Por otra parte, también se ha observado un mayor riesgo de carcinoma de cérvix en las mujeres que tienen la primera relación sexual en etapas muy tempranas de la vida.

Otros factores a tener en cuenta son la pobre higiene sexual y una pareja de riesgo.

2.2.2.1.2. Anticonceptivos orales.

El papel de los anticonceptivos orales ha sido demostrado definitivamente en un meta-análisis ¹³ de 28 estudios en mujeres con infección por VPH. Este estudio demuestra que el riesgo de cáncer de cérvix en estas mujeres aumenta con la duración de la toma de anticonceptivos. El riesgo relativo es 0,9, 1,3 y 2,5 para las mujeres que usaron anticonceptivos orales durante menos de 5 años, de 5 a 10 años o más de 10 años, respectivamente. Este mismo estudio ha demostrado que el aumento de riesgo ocurre tanto para el carcinoma epidermoide como para el adenocarcinoma.

2.2.2.1.3. Tabaquismo.

Existe un largo periodo de “estado pre-canceroso” que permite la acumulación de cambios genéticos secundarios que definitivamente provocan el desarrollo del tumor invasor. Aunque las alteraciones genéticas pueden ocurrir al azar, la presencia de carcinógenos del tabaco, como las nitrosaminas, en la secreción cervical puede contribuir a dichos cambios. En un análisis conjunto de 10 estudios caso-control se demostró que las pacientes con infección VPH que fumaban tenían un mayor riesgo de desarrollar carcinoma de cérvix ¹⁴.

2.2.2.1.4. Otros.

- Alta paridad.
- Coinfección con otras infecciones de transmisión sexual como la Chlamydia Trachomatis, el virus del herpes simple (VHS-2) y el VIH.

2.2.2.2. Factores del huésped.

2.2.2.2.1. Inmunodeficiencia.

Varios estudios han demostrado un incremento en la incidencia de infección por VPH, lesiones preinvasivas y carcinoma de cérvix en mujeres con algún déficit de la inmunidad, como las pacientes con infección por VIH ^{15,16} o las que han requerido un trasplante renal ¹⁷. De hecho, en las pacientes con VIH hay una mayor incidencia de lesiones premalignas (20 vs 4-5%) y más rápida evolución a carcinoma invasivo ¹⁸.

2.2.2.2.2. Otros.

- Estado hormonal
- Susceptibilidad genética
- Malnutrición

2.2.2.3. Factores relacionados con el VPH.

2.2.2.3.1. Genotipo viral.

Según estudios realizados por el Grupo Multicéntrico para el estudio de Cáncer Cervical de la IARC, los VPH más frecuentemente implicados en el desarrollo de carcinoma de cérvix son el 16 y el 18 (70% de los casos) ¹⁹.

2.2.2.3.2. Otros.

- Coinfección con otros tipo de VPH
- Carga viral
- Integración viral en el huésped

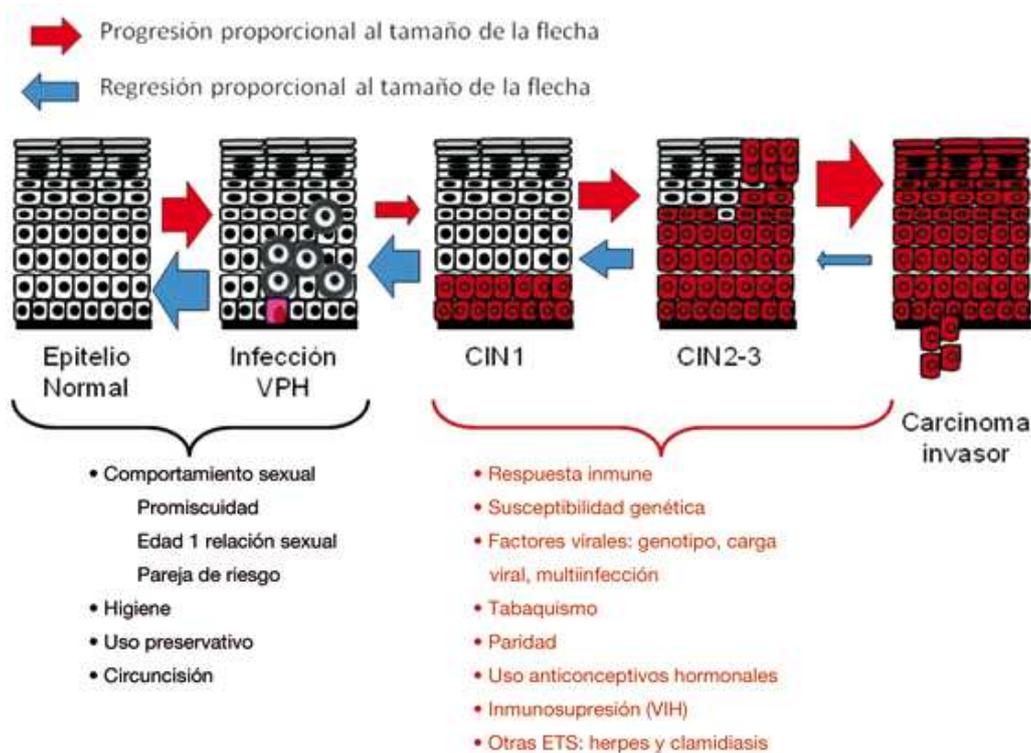


Figura 5. Cofactores del VPH en la génesis del cáncer de cérvix.

2.3. Anatomía Patológica.

La clasificación anatomopatológica más extensamente utilizada es la clasificación histopatológica de la OMS. A continuación, comentaremos los aspectos más relevantes de las histopatologías más frecuentes²⁰.

2.3.1. Clasificación histopatológica de los tumores de cuello uterino de la OMS.

TUMORES EPITELIALES

Tumores escamosos y precursores

- **Carcinoma de células escamosas, inespecífico (NOS)**
 - Queratinizante
 - No queratinizante

Basaloide

Verrucoso

Condilomatoso (Warty)

Papilar

Tipo linfocitoma

Escamoso transicional

- **Carcinoma escamoso microinvasor**

- **Carcinoma escamoso intraepitelial**

Neoplasia intraepitelial cervical (CIN) / Carcinoma escamoso *in situ*

- **Lesiones escamosas benignas**

Condiloma acuminado

Papiloma escamoso

Pólipo fibroepitelial

Tumores glandulares y precursores

- **Adenocarcinoma**

Adenocarcinoma mucinoso

Endocervical

Intestinal

De células en anillo de sello

Desviación mínima

Villoglandular

Adenocarcinoma endometriode

Adenocarcinoma de células claras

Adenocarcinoma seroso

Adenocarcinoma mesonéfrico

- **Adenocarcinoma microinvasor**
- **Adenocarcinoma in situ**
- **Displasia glandular**
- **Lesiones glandulares benignas**
 - Pólipo endocervical
 - Pólipo mülleriano

Otros tumores epiteliales

- **Carcinoma adenoescamoso**
 - Variedad de células en vidrio esmerilado (Glassy Cell)
- **Carcinoma adenoide quístico**
- **Carcinoma adenoide basal**
- **Tumores neuroendocrinos**
 - Carcinoide
 - Carcinoide atípico
 - Carcinoide de células pequeñas
 - Carcinoide neuroendocrino de células grandes
- **Carcinoide indiferenciado**

TUMORES Y CONDICIONES PSEUDOTUMORALES MESENQUIMALES

- **Leiomioma**
- **Sarcoma del estroma endometrial, bajo grado**
- **Sarcoma endocervical indiferenciado**
- **Sarcoma botrioides**
- **Sarcoma alveolar de partes blandas**

- **Angiosarcoma**
- **Tumor maligno de vainas nerviosas periféricas**
- **Leiomioma**
- **Rabdomioma genital**
- **Nódulo de células fusiformes postoperatorio**

TUMORES MIXTOS EPITELIAL Y MESENQUIMAL

- **Carcinosarcoma (tumor mixto mülleriano maligno , carcinoma metaplásico)**
- **Adenosarcoma**
- **Tumor de Wilms**
- **Adenofibroma**
- **Adenomioma**

TUMORES MELANOCÍTICOS

- **Melanoma maligno**
- **Nevus azul**

TUMORES MISCELÁNEOS

- **Tumores de células germinales**
 - Tumores del saco vitelino
 - Quiste dermoide
 - Teratoma quístico maduro
- **Linfoma maligno (especificar tipo)**
- **Leucemia (especificar tipo)**

TUMORES SECUNDARIOS

2.3.2. Tumores epiteliales.

El tumor maligno más frecuente de cérvix es epitelial. La mayoría de las veces será un carcinoma escamoso o epidermoide. No obstante, en el cérvix también pueden desarrollarse otras variedades de tumores epiteliales, como los tumores glandulares o adenocarcinomas.

En el momento actual hay un aumento de la frecuencia en algunos países clásicamente considerados como de baja incidencia, en mujeres menores de 50 años, a expensas fundamentalmente de la histología de adenocarcinomas y tumores adenoescamosos, que puede alcanzar hasta el 25% de los casos ^{21,22,23}. Para algunos autores es consecuencia de la extensión de la citología como método de *screening*, menos efectiva para la detección de adenocarcinomas dado que ocurren en el canal cervical.

2.3.2.1. Tumores escamosos y precursores.

2.3.2.1.1. Carcinoma de células escamosas (carcinoma escamoso o epidermoide).

El carcinoma escamoso de cérvix es el subtipo histológico más frecuente. Constituye el 80 % de los carcinomas de cuello uterino. Su origen se sitúa frecuentemente en la zona de transición entre el epitelio escamoso y el cilíndrico del orificio exocervical o en sus proximidades, y puede extenderse hacia el endocérvix o el ectocérvix.

Macroscópicamente lo que observamos es una erosión que sangra fácilmente al roce o en fases más avanzadas, lesiones induradas, mamelonadas, polipoides o ulceradas con zonas de necrosis y hemorragia que incluso se extienden y comprometen la vagina, el cuerpo uterino y otras estructuras adyacentes. Microscópicamente consiste en cordones de células de citoplasma eosinófilo y nucléolos alargados hiper cromáticos, asociados a una importante reacción desmoplásica estromal en torno a los nidos celulares. Pueden ser queratinizantes o no queratinizantes dependiendo de si existen perlas de

queratina o no, si bien esta división no tiene ningún significado pronóstico. Atendiendo al grado de diferenciación se clasifican en:

- **Grado 1** o tumores **bien diferenciados** caracterizados por la presencia de perlas córneas y células queratinizadas, discreta atipia nuclear y una actividad mitótica no muy importante.
- **Grado 2** o **moderadamente diferenciados** constituidos por células no queratinizadas, con un mayor pleomorfismo nuclear y frecuentes mitosis.
- **Grado 3** o **pobrementemente diferenciados** en el que observamos células de menor tamaño, con un importante pleomorfismo y actividad proliferativa.

Existen algunas variantes del carcinoma escamoso de cérvix que se detallan brevemente a continuación:

- **Carcinoma escamoso basaloide**
Carcinoma invasivo de alta agresividad constituido por células basaloideas.
- **Carcinoma verrucoso**
Variedad poco frecuente caracterizada por su tendencia a la invasión local y una tasa de recaída local que puede alcanzar el 50%, pero rara vez da metástasis ganglionares o a distancia. Habitualmente se presenta como una lesión sésil de gran tamaño que recuerda un condiloma. Se suele asociar con infección por VPH 16.
- **Carcinoma escamoso papilar**
Tiene un comportamiento clínico similar al carcinoma escamoso típico. Su perfil inmunohistoquímico demuestra positividad de la citoqueratina 7 y negatividad de la citoqueratina 20, en consonancia con el carcinoma escamoso. Es positivo para VPH 16 y tiende a invadir localmente y a diseminar a distancia.
- **Carcinoma escamoso transicional**
Variedad muy rara, que tiene una apariencia similar al carcinoma transicional del tracto urinario, con presencia de células que recuerdan al epitelio transicional pero con un perfil inmunohistoquímico compatible

con un carcinoma escamoso. Suele presentar un comportamiento agresivo, debutando con gran extensión local y tendencia a la recaída local y metástasis.

- **Carcinoma condilomatoso o de Warty**

Carcinoma papilar caracterizado por la presencia de cambios condilomatosos y cambios citológicos propios de la infección por VPH.

- **Carcinoma linfoepitelioma –like**

Más frecuentemente observado en la nasofaringe asociado a la infección por el virus de Epstein – Barr. Se considera un tumor poco agresivo.

2.3.2.1.2. Carcinoma de células escamosas microinvasor.

El carcinoma microinvasor se caracteriza por la presencia de nidos celulares que sobrepasan la membrana basal acompañados normalmente de una reacción desmoplásica estromal. La profundidad de invasión la definimos como la medida entre la unión epitelio – estromal y el punto más profundo dónde localizamos nidos neoplásicos. Según la clasificación de la FIGO, el carcinoma microinvasor o estadio IA correspondería a aquel tumor sin lesión macroscópica visible que invade una profundidad inferior o igual a 5 mm y que en su extensión horizontal máxima es inferior o igual a 7 mm.

Suele observarse en las lesiones in situ extensas, que alcanzan gran profundidad o muestran necrosis. Tienen bajo riesgo de metastatizar en los ganglios linfáticos locales. En la actualidad, teniendo en cuenta diferentes metaanálisis, se considera que los tumores en estadio IA1 muestran una frecuencia 0% de metástasis linfoganglionares. Para los tumores IA2, cuando la invasión es hasta 3 mm muestran una frecuencia de metástasis del 3% y cuando invaden entre 3 y 5 mm la frecuencia de metástasis es del 5% ²⁴.

2.3.2.1.3. Neoplasia intraepitelial cervical.

CIN (Richart, 1967) constituye la lesión precursora del carcinoma escamoso producida por el ADN del VPH y transmitida sexualmente. El epitelio es sustituido por células atípicas con presencia frecuente de figuras mitóticas. En función de nivel que alcanzan los cambios en el espesor del epitelio, se

distinguen 3 grados histológicos y dos categorías de CIN: CIN grado 1 o de bajo grado que correspondería a la afectación del tercio inferior y CIN grado 2 y 3 o carcinoma in situ, ambos de alto grado e invasión de dos tercios o la totalidad del espesor del epitelio, respectivamente.

Las dos categorías de CIN (de bajo y alto grado) se correlacionan, respectivamente, con el SIL de bajo grado (LSIL) y con el de alto grado (HSIL) del sistema Bethesda de los citólogos ²⁵.

2.3.2.2. Tumores glandulares.

2.3.2.2.1. Adenocarcinoma infiltrante.

El adenocarcinoma con todas sus variantes constituye alrededor del 20% de los carcinomas de cérvix. Al igual que el carcinoma escamoso, se origina como consecuencia de una infección por VPH, principalmente por el tipo 18. Puede presentarse de forma pura o mixta (carcinoma adenoescamoso).

Macroscópicamente pueden ser tumores polipoides, papilares o crecer intramuralmente, expandiendo el cérvix. En ocasiones no puede determinarse si es de origen endometrial o endocervical. El endocervical se considera: RE negativo, vimentina negativo y CEA positivo.

Se han descrito algunas variantes del adenocarcinoma de cérvix:

- **Adenocarcinoma mucinoso**

Es la variante más común (70%). Sus células producen mucina en cantidad variable. Microscópicamente se suele tratar de tumores bien o moderadamente diferenciados con marcada atipia y numerosas mitosis. Constituyen estructuras glanduloides complejas con formación frecuente de papilas. El carcinoma mucinoso muestra una serie de variantes:

- **Adenocarcinoma mucinoso endocervical**

Es la variante más frecuente de los adenocarcinomas de cérvix. Está constituido por células con características similares al epitelio glandular endocervical.

- **Adenocarcinoma mucinoso variante intestinal , de células en anillo de sello**
Muy infrecuentes. Con presencia de células en anillo de sello. Dada su rareza, requieren realizar un diagnóstico diferencial con metástasis de un tumor del tracto gastrointestinal.
- **Adenocarcinoma mucinoso variante desviación mínima**
Es una variante muy rara (1,3% de los adenocarcinomas), caracterizada por ser tan diferenciada que es difícil de distinguir del epitelio normal, pero con la presencia de alguna atipia leve o moderada, mayor índice mitótico o reacción desmoplásica. Puede aparecer de forma esporádica o en pacientes afectos del síndrome de Peutz-Jeghers ²⁶.
- **Adenocarcinoma mucinoso variante villoglandular**
Esta variante de aspecto papilar de bajo grado tiene muy escasa tendencia a la recurrencia y rara vez metastatiza ²⁷. Se ha relacionado con la toma de anticonceptivos orales.
- **Adenocarcinoma endometriode**
Este subtipo tiene una apariencia similar al adenocarcinoma endometriode de origen endometrial pero suele tener menos mucoproducción. Representa el 30% de los adenocarcinomas de cérvix.
- **Adenocarcinoma de células claras**
Se asocia en mujeres jóvenes con la toma de dietilestilbestrol ²⁸.
- **Adenocarcinoma seroso**
Ésta es una variante agresiva, que debido a su rareza debe descartarse que se trate de una metástasis de otro adenocarcinoma seroso de origen ginecológico, especialmente del endometrio. Suele dar metástasis ganglionares pélvicas, paraaórticas e inguinales, especialmente aquellos tumores de más de 2 cm y un espesor superior a 10 mm.

- **Adenocarcinoma mesonéfrico**

Es muy poco frecuente, al proceder de remanentes mesonéfricos suele localizarse en las paredes laterales del cérvix.

2.3.2.2.2. Adenocarcinoma microinvasor (estadio FIGO IA).

Los criterios que lo definen son los mismos que en el carcinoma escamoso. El pronóstico es excelente.

2.3.2.2.3. Adenocarcinoma in situ.

Definido por la sustitución del epitelio glandular normal por células neoplásicas que no sobrepasan la unión epitelio – estromal. Aproximadamente el 50% de los casos se asocian con CIN ²⁹.

2.3.2.3. Otros tumores epiteliales.

2.3.2.3.1. Carcinoma adenoescamoso.

Constituido por una mezcla de células glandulares y escamosas, ambas malignas. Una variante la constituye el **carcinoma de células en vidrio esmerilado (Glassy cell carcinoma)** de alta agresividad y con frecuente presencia de diseminación a distancia.

2.3.2.3.2. Tumores neuroendocrinos.

Inmunohistoquímicamente presentan un perfil compatible con un tumor neuroendocrino similar a otras localizaciones, siendo la cromogranina A y la Sinaptofisina altamente específicas. El **carcinoma de células pequeñas** es el más frecuente. Como en otras localizaciones, es un tumor agresivo, con una tasa media de supervivencia a los 5 años en torno a un 25% ³⁰.

2.3.3. Otros tumores malignos de cérvix.

De forma ocasional se han descrito sarcomas (principalmente leiomiomas), melanomas, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) y linfomas extranodales primarios de cérvix.

Por último, en el cérvix pueden detectarse tumores por extensión local (útero, vejiga o recto) y metástasis a distancia, principalmente del ovario y el útero.

2.4. Biología Molecular.

2.4.1. Estructura del virus del papiloma humano.

Las partículas del VPH consisten en una molécula circular de ADN que contiene 8.000 pares de bases y que se encuentra recubierta por una cápside proteica. Está constituido por genes de expresión temprana (E6, E7, E1, E2, E4, E5) que codifican proteínas no estructurales implicadas en la regulación y replicación y, 2 genes de replicación tardía (L1-L2) que codifican proteínas de ensamblaje de la cápside. La región reguladora (URR, *upstream regulatory región*) separa las dos anteriores e incluye genes que regulan la expresión génica, la replicación del genoma y el ensamblaje de las partículas virales ³¹.

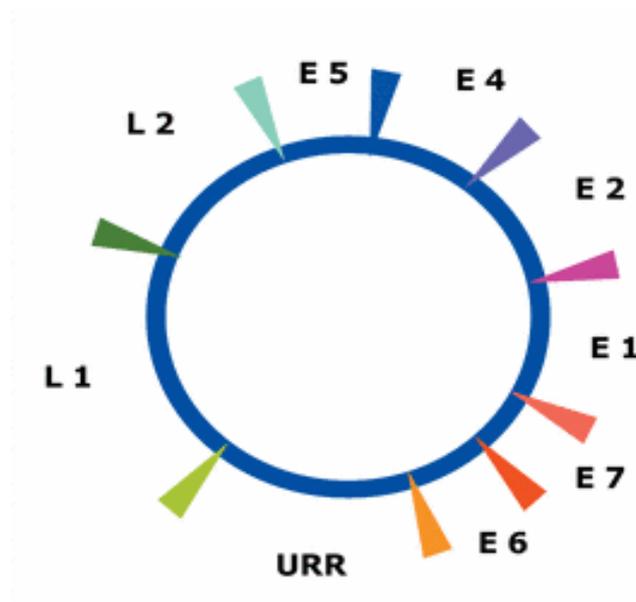


Figura 6. Representación gráfica del genoma viral.

En las lesiones benignas o de bajo grado el ADN viral mantiene su estructura circular, mientras que en las lesiones de alto grado el ADN viral se integra en el cromosoma de la célula.

2.4.2. Mecanismos de carcinogénesis del VPH.

2.4.2.1. ¿Cómo infecta el VPH a las células sanas? ³²

La primera etapa en la etiopatogenia del cáncer de cérvix se inicia en la mujer a los 15-20 años de edad, con el comienzo de las relaciones sexuales. La presencia de erosiones en el epitelio cervical permite a las partículas de VPH alcanzar e infectar las células basales del epitelio estratificado. En las células basales el ADN viral se almacena en forma de episomas, los cuales inician la replicación cuando la célula huésped inicia la diferenciación en estratos más altos. El mecanismo exacto por el cual los virus consiguen entrar no es totalmente conocido, si bien el mecanismo por el cual el VPH 16 penetra dentro de la célula se asemeja a una endocitosis. La partícula viral dentro de la célula es descompuesta por los lisosomas y el ADN viral es transferido al núcleo por la proteína de la cápside L2.

La infección intracelular después de la exposición a VPH puede ocurrir o no dependiendo de la coexistencia de un gran número de factores, entre los que se incluyen el tipo de VPH, edad de la exposición, función inmune del huésped, la coexistencia de una infección cervical o el hábito tabáquico.

Las infecciones por VPH se dividen en productivas o proliferativas. Las infecciones proliferativas se caracterizan por la integración del ADN viral en el genoma de la célula huésped, mientras que infecciones productivas tienen como resultado la formación de partículas virales intactas. En esta fase, las proteínas E1 y E2 desempeñan un papel crítico ya que la proteína E2 es necesaria para el inicio de la replicación y segregación del genoma viral, pudiendo actuar como un factor de la transcripción y controlar la expresión de las proteínas E 6 y E 7.

La inmunidad celular a través de las células de Langerhans es la responsable de la activación de la respuesta inmune contra la infección y, por tanto, del aclaramiento o la persistencia del proceso infeccioso.

2.4.2.2. Estimulación de la proliferación celular: el papel de las proteínas E6 y E7 ³³.

Las células suprabasales normalmente finalizan el ciclo celular y empiezan el proceso de diferenciación para producir la barrera protectora de la piel o mucosa. En el epitelio infectado por VPH, las células en las capas suprabasales mantienen la división celular y pierden la fase de diferenciación terminal. El aumento en la proliferación ha sido atribuido a los oncogenes virales E6 y E7 que se expresan conjuntamente en los VPH de alto riesgo. El mecanismo por el cual estos genes de VPH estimulan la progresión del ciclo celular está relacionado con la inactivación de pRb y de p53.

La **proteína E7** se une con **pRb** interfiriendo el papel inhibitorio de pRb sobre la familia de factores de transcripción E2F. Este hecho permite que E2F active las proteínas requeridas para la replicación del ADN viral, como las ciclinas A y E. E7 también se une con otras proteínas relacionadas con la proliferación celular como las histonas deacetilasas y los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina p21 y p27. Parece que la capacidad de E7 para conducir a las células a la mitosis en los epitelios puede estar limitada a aquellas células que expresan bajos niveles de p21 y p27 o expresan suficiente E7 para vencer el bloqueo que p21 y p27 ejercen a la progresión del ciclo celular.

La **proteína E6** se une a **p53** favoreciendo la ubiquitinización y degradación de p53. La inactivación de p53 impide la detención del ciclo celular estimulado por E7 y la consecuente apoptosis. Esta acción de E6 es crítica en el desarrollo del carcinoma de cérvix, puesto que compromete la posibilidad de la célula de reparar el daño en el ADN y permite que se acumulen nuevas mutaciones.

En resumen, la acción de E6 induce el escape del control del ciclo celular que ejerce p53, alterando la respuesta normal al daño del ADN y favoreciendo la acumulación de mutaciones, a la vez que E7 mantiene el estímulo mitótico celular y con ello permite la replicación del ADN viral. De manera que la actividad continua de E6 y E7 determina una situación de inestabilidad genómica que favorecerá la aparición de displasias, con el pico de máxima

incidencia 10 años después de la exposición al virus, y en último término la progresión a neoplasia 15 a 20 años después (década de los 40 a 50 años).

2.4.2.3. Esamblaje viral y liberación ³².

El estadio final del ciclo productivo del papilomavirus requiere que los genomas virales replicados sean empaquetados dentro de las partículas infecciosas. Las proteínas de la cápside (L1 y L2) se acumulan después del comienzo de la amplificación del genoma. El ensamblaje de los viriones infecciosos se produce en las capas superiores del epitelio y se piensa que requiere la adición de E2 a las proteínas L1 y L2, sugiriendo que E2 puede aumentar la eficacia de la envoltura por la cápside al genoma. Como consecuencia del recambio natural de las capas superficiales, las células epiteliales se rompen, liberando los papilomavirus. La supervivencia del VPH está garantizada por su resistencia a la desecación y la protección que le proporciona la escama cornificada. Además el hecho de que los antígenos de papilomavirus se mantengan intracelularmente hasta que las células infectadas alcanzan la superficie del epitelio limita la capacidad del sistema inmune para detectar la infección. En la última fase, la liberación viral requiere la acción de la proteína E4, que puede degradar la envoltura queratinizada.

2.4.2.4. Infección proliferativa.

Después de la propagación viral las células huésped habitualmente mueren. De forma ocasional, en alguna de las células infectadas, los genes de E6 y E7 se integran dentro del ADN celular, como ocurre en las lesiones de alto grado y el carcinoma invasivo. La integración genómica del VPH es un evento crítico en el desarrollo del cáncer de cérvix. Aunque puede ocurrir en cualquier gen, algunos estudios han demostrado la existencia de zonas con mayor susceptibilidad y que la expresión de los genes cercanos al punto de integración puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de cáncer. El lugar de ruptura del genoma viral ocurre en la región E1/E2, lo cual produce la pérdida de la función de las proteínas E1/E2, pero mantienen los genes E6/E7. E2 es un gen represor de E6 y E7, por lo que su pérdida da lugar a una

expresión aún mayor de E6/E7. Este mecanismo se añade a la estimulación continua para entrar en fase S mediada por E7 junto con la pérdida de los mecanismos de reparación de ADN mediados por p53 como resultado de la expresión de E6, lo que permite la acumulación de mutaciones secundarias en el genoma celular que eventualmente pueden derivar a una neoplasia.

Como consecuencia final, las mujeres que presentan una infección activa por el VPH, principalmente por los genotipos oncogénicos, pueden desarrollar cambios displásicos que afecten al tercio basal del epitelio, dos terceras partes o el espesor completo (CIN 1, 2 y 3, respectivamente). El aumento de la expresión de las proteínas E6 y E7, junto con la integración viral al genoma celular, favorecen una situación de inestabilidad genómica y la progresión a carcinoma invasor ³⁴.

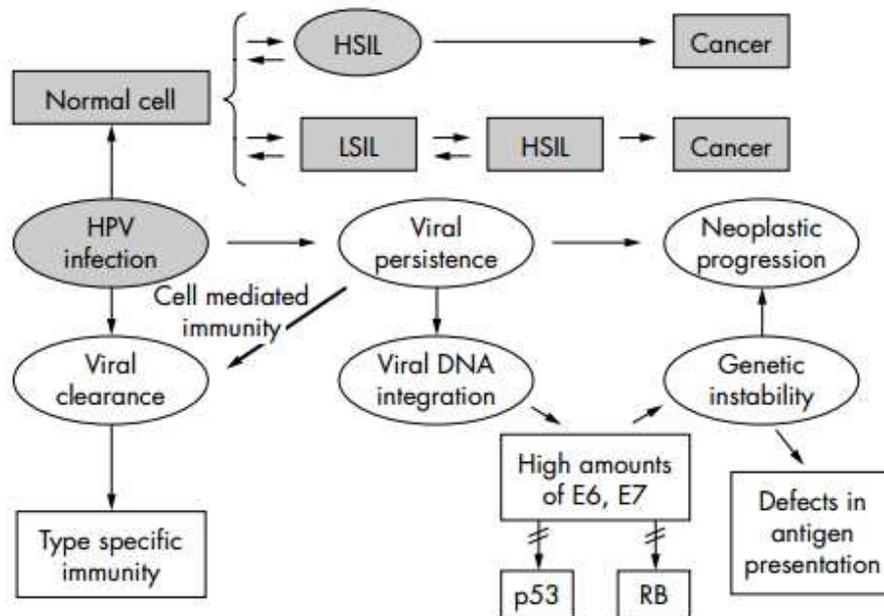


Figura 7. Etiopatogenia de la displasia de cérvix y el carcinoma invasor I ³³

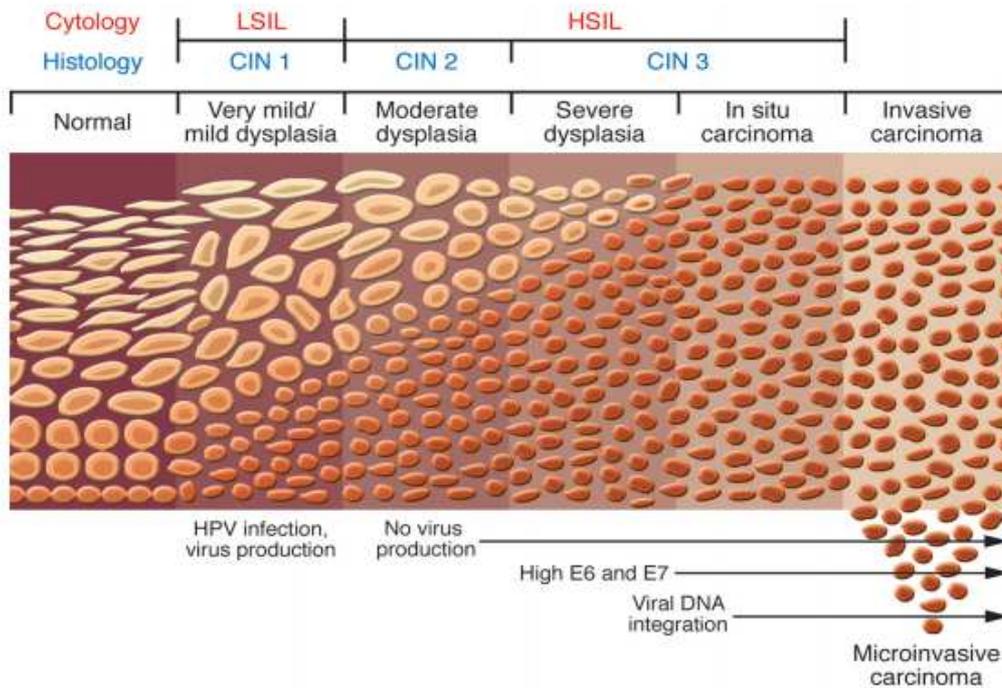


Figura 8. Etiopatogenia de la displasia de cérvix y carcinoma invasor II ³⁴

2.5. Prevención.

Uno de los descubrimientos más importantes de la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de la relación causal entre la infección persistente por ciertos genotipos del VPH y el posterior desarrollo del cáncer de cuello uterino.

La puesta en marcha de los diferentes programas de cribado en los países industrializados, así como la mejora en el tratamiento de las lesiones precursoras han sido el principal determinante del descenso observado en las curvas de incidencia y de mortalidad por cáncer de cérvix en las últimas décadas. El desarrollo de las vacunas contra el VPH y su actual administración en la población adolescente se prevé que condicionará a medio plazo un descenso aún mayor de estas cifras.

Los sistemas de prevención sobre cualquier enfermedad pueden ser agrupados en tres tipos:

- **Prevención primaria** : Vacunas
- **Prevención secundaria** : Diagnóstico precoz
- **Prevención terciaria**: Tratamiento de las lesiones precursoras

2.5.1. Prevención primaria: vacunas profilácticas.

Con el descubrimiento de la relación causal entre la infección por VPH y el carcinoma de cérvix se abrió una nueva línea de investigación centrada en el desarrollo de vacunas profilácticas contra el VPH. La respuesta inmune frente a la infección genital por VPH se caracteriza por una reacción inmunitaria celular local que produce una regresión de la lesión y la protección frente al mismo tipo de VPH de por vida. En dicha respuesta inmunitaria se genera una respuesta humoral, con la consiguiente producción de anticuerpos frente a la proteína L1 de la cápside viral. Este es el fundamento en el que se basan las vacunas frente el VPH, en generar anticuerpos frente a la proteína L1.

Las dos vacunas estudiadas en ensayos fase III son **Gardasil** y **Cervarix**. El mecanismo de síntesis de ambas ha sido bastante similar. Mediante ingeniería genética se elaboran estructuras tridimensionalmente idénticas al VPH sin material genético en su interior y, por tanto, sin capacidad de infección, asociadas a un adyuvante que favorece la respuesta inmunitaria. Estas estructuras tridimensionales están constituidas por la proteína estructural L1, producida mediante la introducción del gen L1 en cultivos de células eucariotas. Cuando el sujeto sano es vacunado, las células dendríticas presentan el antígeno L1 a los linfocitos T helper y B generando anticuerpos capaces de neutralizar el virus ³⁵.

- **Gardasil** es una vacuna tetravalente que protege frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, desarrollada por *Merck and Co Inc*. La eficacia de esta vacuna ha sido estudiada en dos ensayos fase III denominados FUTURE I ³⁶ y FUTURE II ³⁷ y aprobada por la FDA en 2006 ³⁸.

- **Cervarix** es una vacuna bivalente frente al VPH 16 y 18 desarrollada por *GlaxoSmithKline* y aprobada por la FDA en 2009 ³⁹.

Los datos procedentes de los ensayos clínicos realizados para la valoración de la eficacia y seguridad de estas vacunas han mostrado su eficacia no sólo en la prevención de la infección, sino también en el desarrollo de CIN grado 2 / 3 y adenocarcinomas. La vacuna tetravalente, además, se ha mostrado también altamente eficaz en la prevención de los condilomas acuminados. En el FUTURE I la eficacia de la vacuna fue del 100% en la prevención de verrugas, VIN o VaIN relacionados con VPH 6, 11, 16 y 18. También previno el 100 % de las lesiones cervicales de cualquier grado por los mismos tipos de VPH. En el estudio FUTURE II, la vacuna consiguió una protección del 98 % frente al desarrollo de CIN grado 2 y 3, adenocarcinoma in situ o carcinoma de cérvix relacionados con los tipos VPH 16 y 18, en el grupo de pacientes que no tenían infección previa. Estos estudios tienen un periodo de seguimiento de 60 meses así que está por definir el tiempo de protección de la vacuna y, por tanto, la necesidad de administrar dosis de recuerdo en el tiempo. En la siguiente tabla se presentan las principales características de las dos vacunas.

Tabla 2. Principales características de vacunas profilácticas contra VPH.

VACUNA	BIVALENTE	TETRAVALENTE
Tipo	L1 VPH 16 y 18	L1 VPH 6 , 11 , 16 , 18
Adyuvante	Lípido A monofosforilado	Alumino
Pauta administración	0, 1 ,6 meses	0, 2 ,6 meses
Vía administración	Intramuscular	Intramuscular
Nombre comercial	Cervarix	Gardasil
Laboratorio	GlaxoSmithkline	Merck

En la actualidad, las recomendaciones de la ACS para la vacunación frente al VPH son ⁴⁰:

- Se recomienda la vacunación rutinaria a chicas de 11-12 años.
- Se puede vacunar a chicas a partir de los 9 años, antes de la edad de inicio de las relaciones sexuales y de la exposición al virus.
- La vacuna también se recomienda a chicas de 13 – 18 años que no hubieran completado la vacunación antes.
- Todas las mujeres deben continuar el *screening* periódico con citología, independientemente de que hayan sido vacunadas.

Existen cuestiones abiertas al respecto, como el papel de la vacunación en ambos sexos o la ampliación de la edad de vacunación.

Los primeros datos con las vacunas profilácticas resultan muy esperanzadores, pero, dado el tiempo de latencia de la enfermedad, tendremos que esperar un mínimo de dos o tres décadas desde la puesta en marcha de los programas de vacunación para ver su repercusión real en la incidencia del carcinoma de cérvix.

2.5.2. Prevención secundaria: citología y prueba de VPH.

En espera de ver el impacto de la vacunación profiláctica en nuestras adolescentes, el cribado citológico sigue siendo una herramienta fundamental en el control de esta enfermedad. Tiene como objetivo fundamental la detección de lesiones precursoras de alto grado y carcinomas *in situ*. Para ello se debe garantizar una cobertura mínima y continuada sobre el 70% de la población diana.

- **Población diana:** mujeres asintomáticas, con relaciones sexuales y edad comprendida entre 25 y 65 años.

2.5.2.1. Citología.

La citología ginecológica ha sido, desde su introducción a mediados del siglo XX, el instrumento principal en la prevención del cáncer de cuello uterino mediante el diagnóstico precoz de lesiones malignas y premalignas. Se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por raspado o cepillado de la superficie del exocérvix y del endocérvix. Estas células presentan cambios morfológicos cuando son infectadas por el VPH, pero también por otros organismos, o cuando existen cambios en la flora vaginal normal.

La citología vaginal se caracteriza por una alta especificidad, en torno al 85-100%, pero una baja sensibilidad que oscila entre un 30 – 60%.

- La edad recomendada de inicio de los controles es dentro de los tres años posteriores al primer coito o a partir de los 25 años. Tras dos controles anuales sin alteraciones, y ante la ausencia de factores de riesgo la recomendación actual es seguir controles cada 3 – 5 años ⁴¹.
- En mujeres con factores de riesgo de neoplasia cervical se recomienda una citología anual. Se incluyen en este grupo⁴¹: 1) infección conocida por el VPH, 2) inmunosupresión (por ejemplo, VIH), 3) antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial (CIN/SIL/displasia) y 4) exposición en el útero materno a dietilestilbestrol.

Desde la introducción de la citología se ha reducido un 75% el carcinoma de cérvix con coberturas del 70%.

2.5.2.2. Test del virus del papiloma humano ⁴¹.

La detección del ADN del virus de VPH en células del epitelio cervical es posible gracias a técnicas de hibridación. El uso de las pruebas de VPH validadas presenta una mayor sensibilidad que la citología vaginal, pero una especificidad algo menor. La superioridad de la prueba de VPH en la sensibilidad frente a la citología se evidencia por la observación de una menor

incidencia de cáncer de cérvix después de 5 años de una prueba de VPH de alto riesgo negativa que tras 3 años de una citología negativa. Además, poseen un elevado valor predictivo negativo (VPN), cercano al 99% en mujeres mayores de 30 años, lo que significa que una determinación negativa se traduce en una muy baja probabilidad de tener una lesión CIN2 / 3 actual y en los próximos 5-7 años.

La prueba de detección de VPH de alto riesgo también incrementa sustancialmente la detección de adenocarcinoma cervical y sus lesiones precursoras. La incidencia de este subtipo de neoplasia cervical permanece estable o ha aumentado en algunos países en los que el cribado se basa exclusivamente en la citología, ya que este método es muy poco sensible para su detección.

Por último, las pruebas de detección de VPH validadas han demostrado una gran reproducibilidad (menor variabilidad inter-laboratorio que la citología), son sencillas y tienen un bajo coste.

- El cribado entre 30 y 65 años debe realizarse con una prueba de detección VPH alto riesgo, clínicamente validada, cada 5 años.
- Se puede considerar complementario a la citología en aquellos casos con lesiones dudosas (L-SIL y ASC – US) dado su alto valor predictivo negativo.
- A partir de los 65 años, se finalizará el cribado siempre que se cumpla un cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no haya antecedentes CIN (20 años).

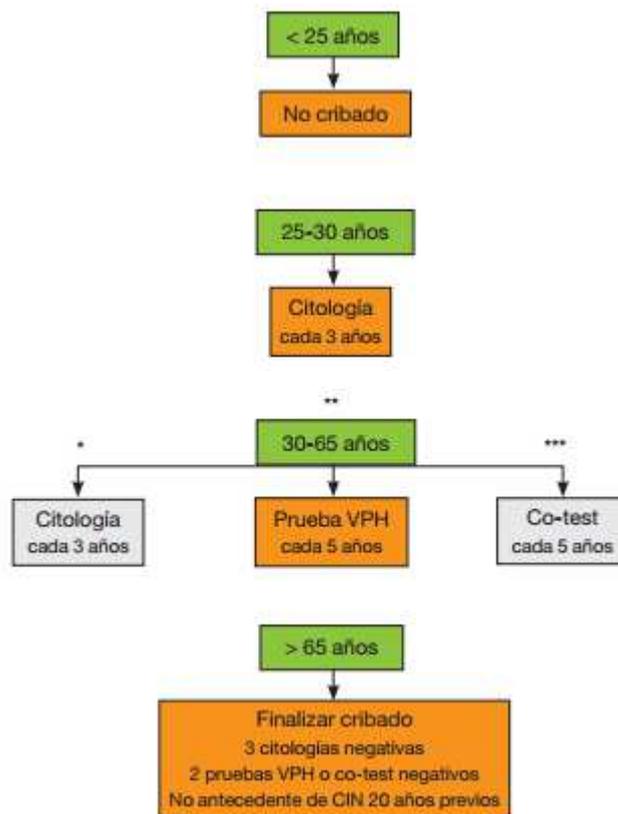


Figura 9. Estrategias de cribado en función del subgrupo de edad ⁴¹

Recientemente, el análisis conjunto de los resultados de cuatro ensayos aleatorizados europeos realizados en Suecia (Swedescreen), Holanda (POBOSCAM), Inglaterra (ARTISTIC) e Italia (NTCC) con 176.464 mujeres y 6,5 años de seguimiento medio confirma que el cribado basado en la prueba de VPH aporta una mayor protección en la prevención de cáncer de cérvix (60-70%) que el cribado convencional basado en la citología. Este estudio también sustenta la recomendación de iniciar el cribado con prueba de VPH a los 30 años, con un intervalo entre pruebas de 5 años. La incidencia acumulada de cáncer de cérvix a los 5,5 años tras una prueba de VPH negativa fue menor que a los 3,5 años tras una citología negativa. Por último, este estudio evidencia que existe mayor beneficio con la prueba de VPH en la detección de los casos de adenocarcinoma que con la citología ⁴².

Tabla 3. Recomendaciones de cribado de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2014 ⁴³

Población diana y estrategia de cribado		Niveles de evidencia	Recomendación
Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad		Moderado	Fuerte a favor
El cribado, independientemente de la prueba utilizada, debería garantizar una propuesta de base poblacional con mecanismos de evaluación de cobertura		Moderado	Fuerte a favor
Edad	Prueba de cribado		
Antes de los 25 años	Ninguna prueba de cribado	Moderado	Fuerte a favor
Entre 25 y 30 años	Citología cervical cada 3 años	Alto	Fuerte a favor
Entre 30 y 65 años	Prueba VPH cada 5 años. (opción preferente) Prueba VPH y citología (co-test) cada 5 años. (opción aceptable) Citología cada 3 años. (opción aceptable)	Alto Bajo Moderado	Fuerte a favor Débil a favor Débil a favor
A partir de los 65 años	Finalizar cribado. Cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no CIN o CCU (20 años)	Moderado	Fuerte a favor
Histerectomía (No CIN ni CCU previos)	Ninguna prueba de cribado	Alto	Fuerte a favor
Antecedentes de lesión \geq a HSL/CIN2	Cribado al menos 20 años	Moderado	Fuerte a favor
Inmunodeprimidas	Citología a partir de los 21 años Co-test a partir de los 30 años	Bajo Bajo	Fuerte a favor Fuerte a favor
Obtención de muestras de cribado			
Citología en medio líquido			Preferente
Citología, extensión en portaobjetos			Aceptable
Pruebas moleculares, otros medios			Aceptable
Actuación ante una prueba de cribado anormal			
Prueba VPH	Citología "réflex" si medio líquido		Aceptable
Citología	Prueba VPH o Colposcopia (Protocolo específico)		Aceptable

2.5.3. Prevención terciaria.

El tratamiento de la CIN ocupa un lugar fundamental en la prevención del cáncer de cérvix; ésta debe ser tratada para evitar que progrese a cáncer invasor.

El tratamiento de estas lesiones ha evolucionado en los últimos años debido a un cambio en el manejo clínico de las mismas y a un mejor conocimiento de su etiología. Las técnicas empleadas actualmente persiguen tratamientos

conservadores, así se intenta preservar los deseos genésicos; no debemos olvidar que cada vez son más las mujeres jóvenes que sufren esta patología.

El tratamiento ideal debe incluir los siguientes requisitos:

- Baja morbilidad
- Máxima conservación de la función reproductiva
- Baja incidencia de persistencia o de recidiva
- Garantía de *follow – up* citológico y colposcópico adecuado
- Relación coste – beneficio favorable

Los tratamientos realizados pueden ser:

Destructivos locales

Electrocoagulación
Termocoagulación
Criocoagulación
Vaporización láser
Terapia fotodinámica

Escisionales

Conización fría
Conización láser
Asa diatérmica
Histerectomía

Tan importante como el tratamiento resulta que después se realice un correcto seguimiento.

2.6. Historia natural.

2.6.1. Generalidades.

El pico de prevalencia de la infección por el VPH se produce en la mujer en la década de los 10 a los 20 años, con el inicio de las relaciones sexuales. Diez años después observamos la mayor prevalencia de las lesiones precancerosas y entre los 40 y 50 años la del carcinoma invasor. Es decir, el tiempo que transcurre desde que se produce la infección hasta el desarrollo de una lesión pre-maligna y finalmente un carcinoma invasor es de 15-20 años.

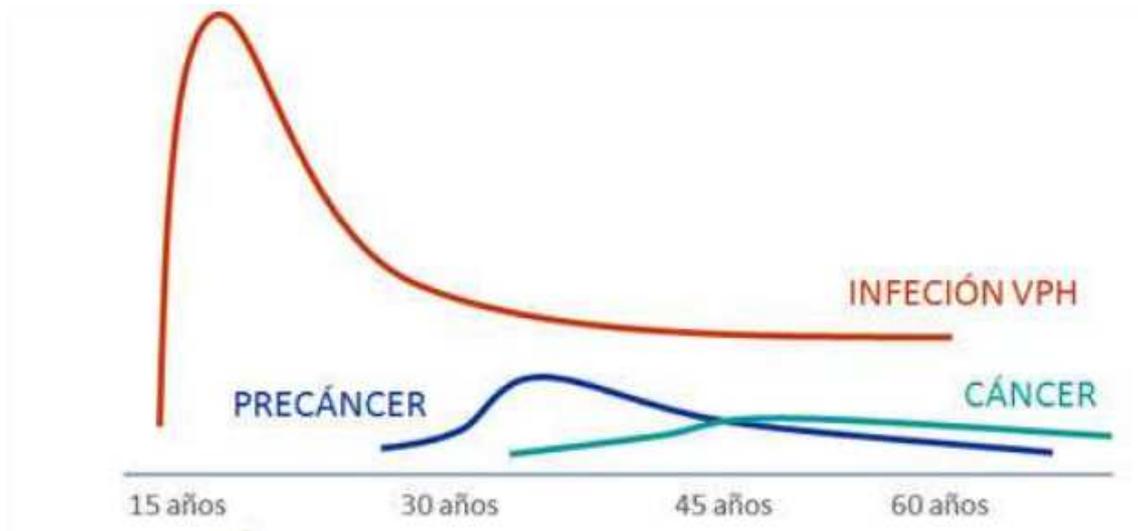


Figura 10. Historia natural de la infección por VPH y cáncer de cérvix

El límite entre el epitelio escamoso que reviste el exocérnix y el epitelio cilíndrico que reviste el endocérnix, constituye **la unión escamo-cilíndrica o zona transición** y es aquí donde se originan la mayoría de carcinomas de cérvix. Esta zona sufre continuamente procesos de metaplasia, que pueden progresar hacia una displasia (CIN) y ésta derivar en un carcinoma invasor.

- En las fases iniciales, la displasia se encuentra limitada al tercio basal del epitelio (displasia de bajo grado) : **CIN 1**
- En las fases más avanzadas tiende a afectar el resto del espesor epitelial (displasia de alto grado):
 - **CIN 2** : afecta a dos terceras partes
 - **CIN 3** o **carcinoma in situ** : compromete a todo el grosor del epitelio

La clasificación de Bethesda del NCI, revisada en 2001, creó una terminología uniforme en los resultados de las citologías y biopsias de cérvix ⁴⁴ que se expone en la siguiente tabla.

Tabla 4. SISTEMA BETHESDA MODIFICADO, 2001.

VALORACIÓN DE LA MUESTRA	
Satisfactoria para la evaluación	
Insatisfactoria para la evaluación	
Muestra rechazada/ no procesada	No datos clínicos Error identificación Artefacto
Muestra procesada y examinada	Hipo celularidad Citólisis Inflamación Fondo hemático Ausencia células endocervicales
INTERPRETACIÓN / RESULTADO	
Valoración funcional	Compatible con edad e historia No compatible con edad e historia No valorable
Negativo para lesión epitelial	
Organismos	<i>Trichomonas vaginalis</i> Hongos (<i>Candida sp</i>) Vaginosis bacteriana Bacterias consistentes con <i>Actinomyces</i> Cambios sugestivos <i>virus herpes simple</i>
Otros hallazgos no neoplásicos	Cambios reactivos asociados con <ul style="list-style-type: none"> ○ Inflamación ○ Atrofia “ vaginitis atrófica” ○ Radioterapia ○ DIU ○ Células glandulares (postHT)

Anomalías de la célula epitelial	
Células escamosas	<ul style="list-style-type: none"> • ASCUS • L-SIL : infección VPH displasia leve (CIN 1) • H-SIL: displasia moderada y severa (CIN 2, CIN 3) carcinoma <i>in situ</i> • Carcinoma de células escamosas
Células glandulares	<ul style="list-style-type: none"> • Células glandulares atípicas <ul style="list-style-type: none"> ○ AGUS ○ endocervicales ○ endometriales ○ células endometriales en mujer > 40 años • Adenocarcinoma

La mayoría de las displasias leves son transitorias y no requieren tratamiento ya que se resuelven espontáneamente en un máximo de 24 meses. Solamente en el 20-40% de las mujeres, dependiendo del área geográfica, con infección cervical persistente por VPH de alto riesgo se desarrollan cambios displásicos graves (CIN 2 y 3) que han de controlados y tratados, dado que son los que tienen mayor probabilidad de progresar a carcinoma ^{45,46}.

2.6.2. Extensión locorregional.

El tumor primario puede aparecer como una ulceración superficial, una lesión exofítica en exocérnix o una infiltración endocervical difusa. Al progresar tiende a invadir estructuras vecinas, proyectándose longitudinalmente hacia la vagina y el cuerpo uterino y transversalmente en fases más avanzadas hacia los parametrios, la pared pélvica y menos frecuentemente la vejiga urinaria y el recto.

La afectación de los ovarios por extensión directa de la neoplasia es rara, mientras que las metástasis ováricas ocurren en aproximadamente el 0,5% de los carcinomas escamosos y el 1,7% de los adenocarcinomas ⁴⁷.

2.6.3. Diseminación metastásica.

El carcinoma de cérvix puede diseminarse por vía linfática y hematogena.

2.6.3.1. Diseminación linfática.

El cuello cervical presenta un importante drenaje linfático recogido en varias estaciones linfáticas: los ganglios parametriales, hipogástricos (obturadores), iliacos internos, externos y comunes. Otros ganglios que también pueden verse comprometidos son los sacros, los presacros, los subaórticos y los paraaórticos.

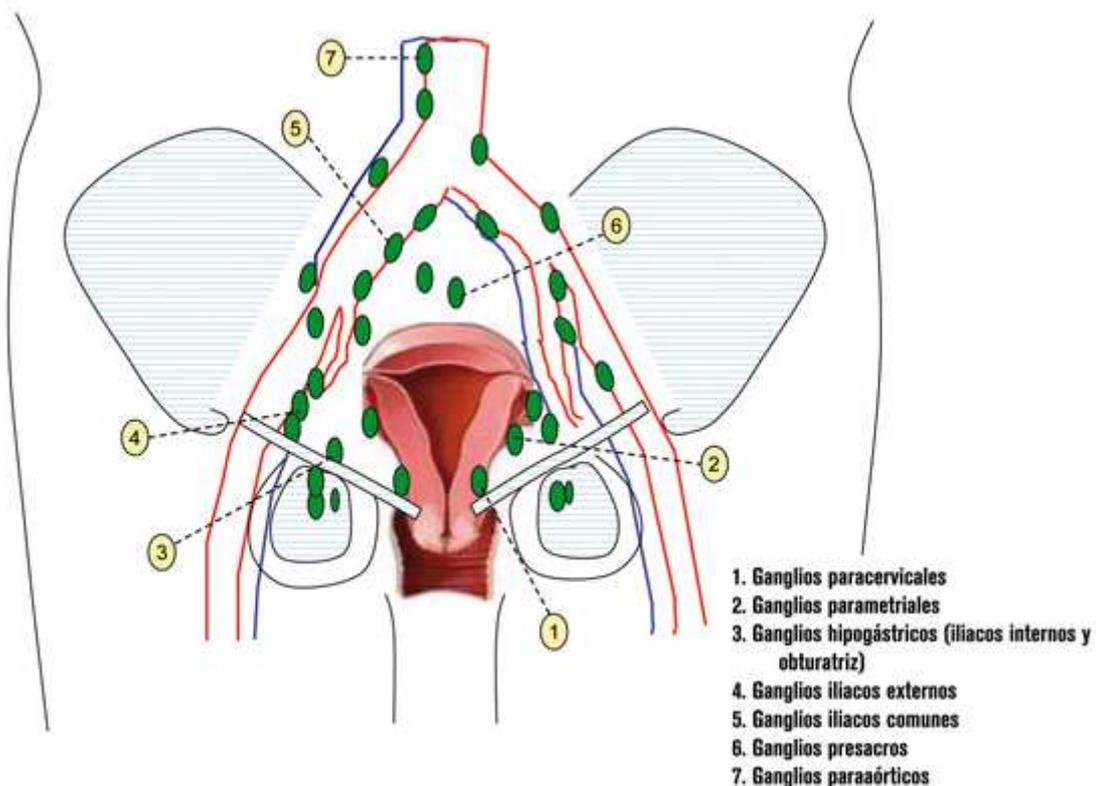


Figura 11. Principales vías de drenaje linfático de la vagina, cuello cervical, útero y ovarios.

La diseminación linfática sigue un orden progresivo. Así, el carcinoma de cérvix puede diseminarse a través de los vasos linfáticos cervicales a los ganglios linfáticos del parametrio, de la cadena obturadora y de las cadenas iliacas externas e internas. También puede diseminarse a la cadena linfática paraaórtica, si bien es excepcional la afectación de los ganglios paraaórticos sin afectación de las cadenas iliacas, y a distancia, a los ganglios mediastínicos y supraclaviculares.

El riesgo de diseminación pélvica y paraaórtica se correlaciona con el estadio del tumor primario, de manera que conforme el tumor progresa localmente el riesgo de diseminación pélvica y paraaórtica se incrementa.

Tabla 5. Riesgo afectación de ganglios pélvicos y paraaórticos en función del estadio del tumor primario ⁴⁸

ESTADIO TUMOR PRIMARIO	% GANGLIOS PÉLVICOS	% GANGLIOS PARAAÓRTICOS
IB1	13-17%	1,7%
IB2	24-30%	12%
IIA	26-29%	2-18%
IIB	38-39%	17-33%
IIIA	48%	33%
IIIB	61%	25-31%
IVa	57%	12-33%

2.6.3.2. Diseminación hematológica.

La diseminación hematológica al diagnóstico es poco frecuente incluso en aquellos casos detectados en fases avanzadas localmente. Tan sólo un 5-6% de las pacientes se presentan como un estadio IVB.

La observamos principalmente en la recurrencia. A través del plexo venoso y las venas parametiales, pudiendo dar metástasis por orden de frecuencia en pulmón, huesos e hígado.

Algunos subtipos histológicos como el carcinoma neuroendocrino o el *glassy cell carcinoma* pueden dar metástasis a distancia en ausencia de extensa afectación local.

2.7. Diagnóstico y Estadíaje.

2.7.1. Diagnóstico.

2.7.1.1. Manifestaciones clínicas.

El cáncer de cérvix en sus estadios iniciales suele ser asintomático. Por esto, la implementación del cribado del cáncer de cérvix en los países industrializados y el consecuente diagnóstico temprano de la enfermedad ha determinado que las pacientes se encuentren con frecuencia asintomáticas al diagnóstico. En estos casos, el diagnóstico de malignidad se realizará a partir de una biopsia indicada tras un estudio citológico sospechoso.

En el resto de casos el estudio diagnóstico suele iniciarse por la aparición de sintomatología secundaria al proceso neoplásico. El síntoma inicial más frecuente es el sangrado vaginal anormal, bien espontáneo o en forma de coitorragia. No es infrecuente que se acompañe de un aumento del flujo vaginal serosanguinolento o amarillento, que en ocasiones es maloliente en pacientes con lesiones necróticas.

En situaciones más avanzadas, las pacientes pueden presentar síntomas derivados de la infiltración local, como por ejemplo dolor pélvico o lumbar, hematuria, rectorragia o tenesmo rectal o vesical. Como consecuencia de la diseminación linfática y la invasión locorregional podemos observar linfedema en las extremidades inferiores y dolor de características neuropáticas por

compromiso de las raíces nerviosas. La emisión de orina o contenido fecal por vagina asociado a fístulas recto o vesicovaginales suele ser muy infrecuente en el momento del diagnóstico.

2.7.1.2. Exploración física.

En las fases iniciales, la presentación de esta neoplasia puede ser un cérvix con apariencia normal en una paciente con una citología cervical patológica. O bien presentarse como una erosión o úlcera en la zona de transición del cuello cervical que sangra fácilmente al roce, como una lesión sobreelevada polipoides o, en estadios más avanzados, un cuello cervical indurado y fijo o completamente reemplazado por la tumoración.

Tras el examen visual se debe realizar una exploración digital incluyendo un examen rectovaginal para definir el compromiso de las estructuras adyacentes (parametrios, tabique rectovaginal) y un examen físico, con especial atención a los territorios ganglionares inguinales y supraclaviculares.

Idealmente, la exploración debe ser realizada por un ginecólogo oncólogo. Si es dificultosa o existen dudas sobre la afectación vaginal / parametrial deberá hacerse bajo anestesia con el fin de que la musculatura este relajada.

2.7.1.3. Determinaciones analíticas.

La realización de una analítica sanguínea nos permitirá valorar la repercusión del proceso neoplásico en el funcionalismo renal y hepático, y la situación hematológica (anemia, trombopenia).

Los marcadores tumorales como el CEA y Ca 125, pueden verse elevados al diagnóstico ⁴⁹ y de esta forma servirnos en la monitorización de la respuesta al tratamiento y en el seguimiento evolutivo de las enfermas.

Existe un mayor desacuerdo en cuanto a la realización de serologías de VIH al diagnóstico. Las guías NCCN 2015 la incluyen como categoría 3.

2.7.1.4. Diagnóstico histológico.

Todas las lesiones sospechosas han de ser biopsiadas. En pacientes sintomáticas sin lesión visible y en aquellas que únicamente presentan una citología cervical anormal, debe realizarse una colposcopia con biopsia directa.

- **Colposcopia:** es una técnica basada en la exploración magnificada de los epitelios del cuello uterino, vagina y vulva. Su objetivo fundamental, es el diagnóstico y orientación terapéutica de las lesiones invasivas o preinvasivas del tracto genital inferior. Una colposcopia adecuada requiere que la unión escamocolumnar se visualice de forma completa y que la biopsia de las lesiones explique la citología patológica.

La conización estará indicada para el diagnóstico de lesiones endocervicales ocultas en aquellos casos en los que existía una discrepancia entre los hallazgos citológicos, patológicos y por colposcopia, y en el diagnóstico del cáncer microinvasor (estadio IA).

2.7.1.5. Exploraciones radiológicas.

Tanto la FIGO como el AJCC establecieron los dos sistemas de estadiaje del carcinoma cervical sobre la base de criterios clínicos. Las exploraciones contempladas por la FIGO para la estadificación del cáncer de cérvix son: palpación, inspección, colposcopia, curetaje endocervical, histeroscopia, cistoscopia, rectoscopia, urografía endovenosa, radiología pulmonar y ósea. El objetivo es que esta clasificación sea accesible en países con escasos recursos y pueda ser reproducida.

Sin embargo, el empleo de técnicas radiológicas más sofisticadas permite una mayor precisión en la definición de la extensión de la enfermedad con el fin de seleccionar el tratamiento más adecuado ⁵⁰.

- **TC de abdomen y pelvis con contraste:** permite evaluar la presencia de hidronefrosis y afectación ganglionar. La TC tiene una especificidad

del 96% pero una sensibilidad baja para la detección de ganglios pélvicos, si bien en la valoración de ganglios paraaórticos es algo mayor.

- **RM pelvis:** ha demostrado en algunos estudios ser superior a la TC a la hora de determinar el tamaño del tumor y la afectación de tejidos paracervicales. Además, permite detectar con mayor sensibilidad que la TC la afectación de parametrios, con una seguridad del 87-95%, y la invasión vesical y rectal ⁵¹. En un metaanálisis de 57 estudios se demostró que la RM presenta una sensibilidad superior a la TC para la detección de afectación ganglionar pélvica (60 vs 43%) y especificidad equivalente (alrededor del 92%) ⁵¹.
- **PET:** La valoración de la afectación ganglionar pélvica y paraaórtica por TC y RM es limitada, presentando una baja sensibilidad. En esta situación son varios los estudios que muestran la PET como técnica superior, principalmente en la valoración de los territorios ganglionares paraaórticos, con una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo. Por esto, aunque el papel de la PET en la estadificación está aún por definir, su uso está aumentando de forma considerable como estudio de extensión previo al tratamiento con radioterapia externa y la delimitación de las áreas ganglionares. Su aplicación como método de diagnóstico pretratamiento tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de afectación ganglionar pélvica (sensibilidad 0,79 y especificidad 0,99), y especialmente en la detección de la afectación retroperitoneal paraaórtica (sensibilidad 0,84 y especificidad 0,95) en pacientes con enfermedad localmente avanzada ^{52,53,54}. En estadios iniciales la **PET/TC** tiene una sensibilidad del 53-73% y una especificidad del 90-97% para la detección de la afectación ganglionar ⁵⁵.
- **Cistoscopia / rectosigmoidoscopia:** se recomienda en pacientes con sintomatología urinaria o gastrointestinal baja, así como en estadios IVa.

2.7.1.6. Estadiaje quirúrgico.

Aunque el cáncer de cérvix se estadifica clínicamente, los resultados de la evaluación quirúrgica, tales como la afectación de los ganglios iliacos comunes y paraaórticos, pueden modificar la estrategia terapéutica hasta en un 18-43% de casos ⁵⁶.

2.7.1.6.1. Linfadenectomía de estadiaje.

Debido a las limitaciones comentadas en el apartado anterior en cuanto a las pruebas de imagen y la repercusión terapéutica y pronóstica de la afectación ganglionar paraaórtica, en el momento actual la linfadenectomía paraaórtica de estadiaje constituye el *gold standard* con el que deberían compararse las nuevas técnicas en desarrollo. Su realización vía laparoscópica y preferiblemente retroperitoneal permite disminuir la morbilidad asociada a esta exploración. En un análisis de 555 pacientes que participaron en tres ensayos del GOG: GOG 85, GOG 120 y GOG 165; se detectó un mejor pronóstico en aquellas pacientes en las que se realizó una linfadenectomía paraaórtica de estadiaje frente a estadiaje radiológico ⁵⁷.

Si bien, la afectación ganglionar paraaórtica está ligada a la presencia de afectación ganglionar pélvica, tumores > 2 cm y afectación de la cadena iliaca común ^{58,59}. Por lo que, la decisión de realizar una linfadenectomía paraaórtica debería hacerse de forma individualizada y consensuada. Las guías NCCN recomiendan realizar un muestreo ganglionar paraaórtico en los casos en los que se realiza una linfadenectomía pélvica.

2.7.1.6.2. Biopsia selectiva del ganglio centinela.

La técnica del ganglio centinela es todavía un procedimiento experimental. Hay que tener en cuenta que hasta un 80-85% de las pacientes con un carcinoma cervical estadio IA2-IB1 no presentaran afectación ganglionar y que la linfadenectomía pélvica incrementa de forma significativa la morbilidad quirúrgica y postquirúrgica (hemorragias, lesiones vasculares, linfedema). Por

ello, la BSGC permitiría reducir el número de linfadenectomías pélvicas en estadios iniciales.

Los estudios publicados hasta la fecha sobre la aplicación del ganglio centinela en esta patología presentan datos favorables con una identificación del ganglio en un 90% de los casos, una sensibilidad para la detección de metástasis y un valor predictivo negativo en torno a un 92% y un 97% respectivamente ^{60,61,62}. La sensibilidad es mayor en tumores iguales o inferiores a 2 cm ⁶³. El estudio SENTICOL ha evidenciado que la realización bilateral proporciona una evaluación más fiable y con menos falsos negativos ⁶⁴.

2.7.2. Estadificación.

Existen dos sistemas de estadificación, el de la FIGO, que es el más comúnmente utilizado ^{65,66}, y el del AJCC ⁶⁷. Como hemos comentado previamente, ambos basados en criterios exclusivamente clínicos ⁶⁸.

ESTADIFICACIÓN FIGO Y AJCC (TNM) del cáncer de cérvix . 2009.

TNM FIGO

Tx		Tumor primario no valorado
T0		No evidencia de tumor primario
Tis	0	Carcinoma in situ

TNM	FIGO	
T1	I	Cáncer cérvix confinado a útero
T1a	IA	Carcinoma invasivo diagnosticado sólo con microscopio
T1a1	IA1	Invasión estromal < o igual a 3mm en profundidad y < o igual a 7mm en extensión horizontal
T1a2	IA2	Invasión estromal en profundidad entre 3mm y menos de 5mm y extensión horizontal < o igual a 7mm
T1b	IB	Lesiones visibles macroscópicamente confinadas a cérvix o lesión microscópica > IA2/T1a2
T1b1	IB1	Lesión clínica visible < o igual a 4cm en su diámetro mayor
T1b2	IB2	Lesión clínica visible > 4 cm en su diámetro mayor
T2	II	Tumor que invade más allá del útero pero no alcanza la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina
T2a	IIA	Tumor sin invasión parametrial
T2a1	IIA1	Lesión clínica visible < o igual a 4cm en su diámetro mayor
T2a2	IIA2	Lesión clínica visible > 4 cm en su diámetro mayor
T2b	IIB	Tumor con invasión parametrial

TNM FIGO

T3	III	El tumor se extiende a pared pélvica y/ o alcanza el tercio inferior de la vagina y/ o produce hidronefrosis o riñón no funcional
T3a	IIIA	El tumor alcanza el tercio inferior de la vagina sin extensión a pared pélvica
T3b	IIIB	El tumor se extiende a pared pélvica y/o produce hidronefrosis o riñón no funcional
T4	IVa	El tumor se extiende más allá de la pelvis y/ o invade la mucosa vesical o rectal (biopsia)
M1	IVb	Metástasis a distancia (peritoneales, ganglionares mediastínicas, supraclaviculares y paraaórticas, pulmonares, hepáticas, óseas).

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N). Sólo en la clasificación AJCC (parametriales, paracervicales, hipogástricos (obturador), iliacos, presacros, sacros)

NX	Metástasis en ganglios linfáticos regionales no valoradas
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Tabla 6. Tabla resumen de estadios clínicos según la FIGO / TNM

ESTADIO FIGO	T	N	M
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IA1	T1a1	N0	M0
Estadio IA2	T1a2	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIA1	T2a1	N0	M0
Estadio IIA2	T2a2	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T3b	Cualquier N	M0
	T1-3	N1	
Estadio IVa	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1

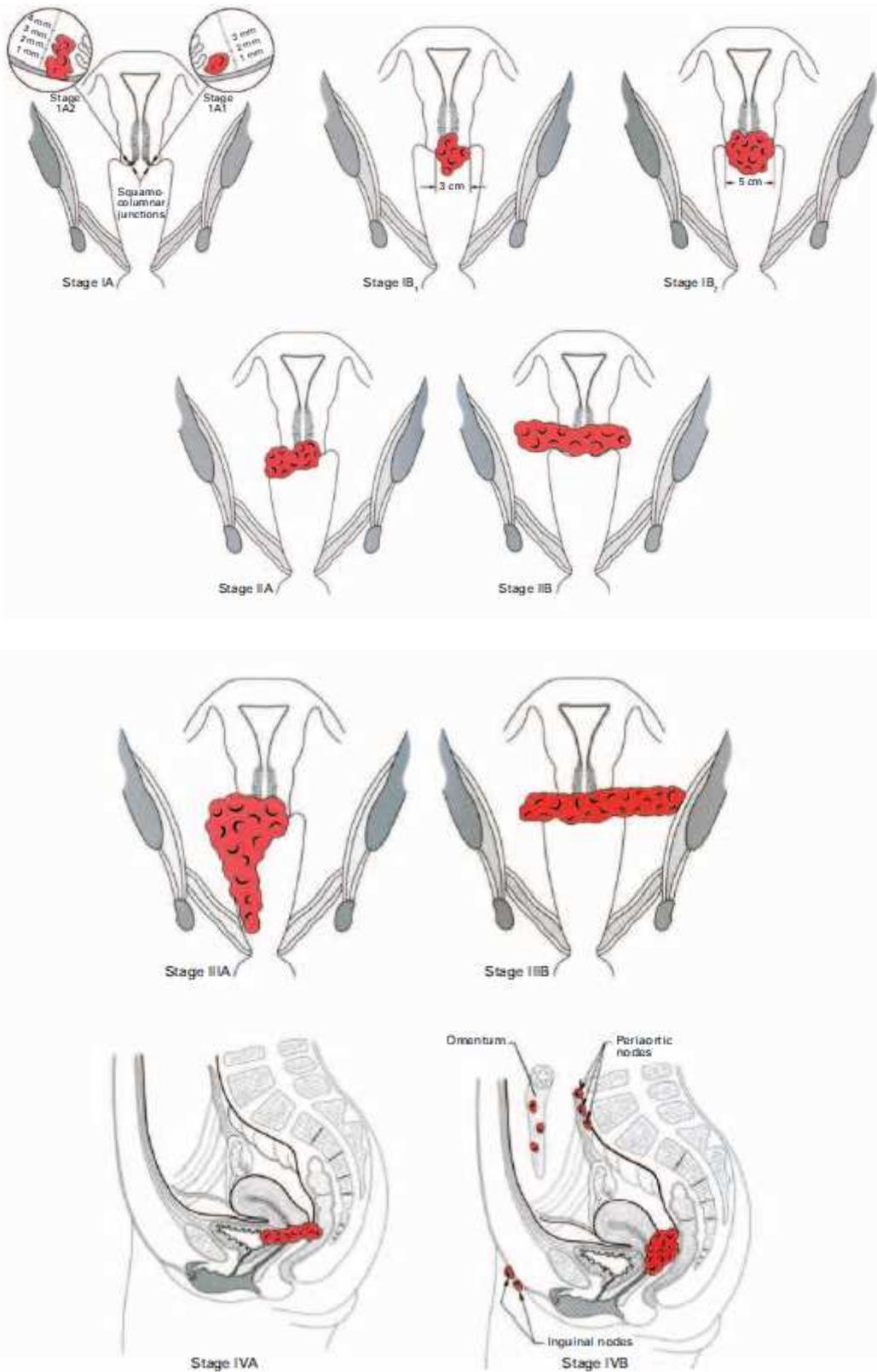


Figura 12. Clasificación clínica del carcinoma invasivo de cérvix según la FIGO ⁶⁹.

2.8. Tratamiento.

El tratamiento del carcinoma de cérvix depende del estadio clínico y se basa fundamentalmente en cirugía y / o radioterapia o combinación de radioterapia y quimioterapia.

2.8.1. Consideraciones generales.

2.8.1.1. Cirugía.

La cirugía se acepta como tratamiento en los estadios iniciales que son el IA, IB1 y IIA1 nonbulky (no voluminoso) de la FIGO ⁷⁰ y representan el 71% de los tumores al diagnóstico. El tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix incluye la realización de una linfadenectomía cuya necesidad y extensión depende del estadio de la enfermedad.

Las principales opciones de cirugía indicadas en la actualidad son:

- **Conización**

Extirpación de la zona de transformación escamocelular mediante asa de diatermia, bisturí frío o láser.

- **Traquelectomía radical**

Exéresis completa del cuello uterino incluyendo el manguito vaginal, paracolpio y parametrios por debajo de la arteria uterina, conservando el cuerpo uterino seccionando el cuello un centímetro por debajo del istmo. Esta técnica se usa sólo cuando existe un deseo de preservar la fertilidad en la paciente. Se coloca un cerclaje de manera que se preserve la unión uterovaginal competente para el mantenimiento intrauterino del embrión y feto.

- **Histerectomía tipo II o radical modificada**

Exéresis del cuello uterino, útero, parte superior de la vagina, del tejido paracervical, de la mitad medial del parametrio y uterosacro. La

operación de Wertheim – Meigs incluye la exéresis del tumor y de las áreas ganglionares pélvicas.

- **Exanteración pélvica**

Exéresis en bloque del aparato genital interno con los órganos pélvicos comprometidos: vejiga (anterior), recto (posterior) o ambos (total).

- **Linfadenectomía pélvica**

Exéresis del tejido ganglionar bilateral desde la arteria iliaca común hasta la vena circunfleja incluyendo fosa obturatriz y lateralmente desde la porción media del músculo psoas hasta el uréter.

- **Linfadenectomía paraaórtica retroperitoneal**

Procedimiento indicado habitualmente para adecuar los campos de irradiación. Es recomendable su realización vía laparoscópica para disminuir la formación de adherencias que interfieran con el tratamiento radioterápico posterior e incrementen su morbilidad.

Con las técnicas actuales el riesgo de mortalidad es inferior al 1%, y el desarrollo de fístulas vesicovaginales o ureterovaginales se sitúa en el 1-2%.

2.8.1.2. Radioterapia.

La radioterapia consiste en una combinación de irradiación pélvica completa externa e irradiación intracavitaria (braquiterapia). Constituye el tratamiento principal en combinación con quimioterapia de los tumores de cérvix localmente avanzados (IB2-IVa). En estadios iniciales es una alternativa a la cirugía, ya que ha demostrado una eficacia equivalente. Y en las pacientes intervenidas con criterios de alto riesgo la radioquimioterapia adyuvante mejora de forma significativa la SLP y SG y disminuye la tasa de recaídas.

Comentaremos todos estos aspectos de manera más detallada más adelante.

2.8.1.2.1. Radioterapia externa.

La radioterapia externa en tres dimensiones – 3D con 4 campos conformados es la más utilizada desde los años noventa y en ella se adquieren las imágenes de la zona a tratar en cada paciente mediante imágenes de TC. Se coloca a la paciente en posición de tratamiento en decúbito supino, lo que permite adquirir las imágenes anatómicas en múltiples cortes (generalmente cada 3-5 mm desde L2-L3 hasta 5 cm por debajo del agujero obturador, ampliando el límite superior a D10 si se quieren incluir cadenas lumboaórticas), y se planifica el tratamiento con las imágenes obtenidas de la TC. Esta técnica permite adaptar el volumen de la irradiación al volumen tumoral, disminuir la dosis recibida por los tejidos sanos y, por tanto, facilitar la administración de dosis más altas con una menor toxicidad.

Los campos de irradiación incluirán:

- **GTV:** tumor macroscópico, cérvix y las adenopatías visibles en la TC, RM o PET.
- **CTV:** GTV más la enfermedad subclínica locorregional que son el útero, dos o tres tercios superiores de vagina, parametrios, cadenas iliacas externas, hipogástricas y obturadora en estadios IB1, y en el resto se incluirá la iliaca común, el límite inferior será el borde inferior de los agujeros obturadores. Si hay afectación de la vagina se incluirá en su totalidad. En estadios avanzados (II, III, IVa) se incluirán también las adenopatías presacras, hasta S3 y los ligamentos uterosacros. La irradiación abarcará también las cadenas inguinales en el caso de invasión del tercio inferior de vagina.
- **PTV:** el cálculo del volumen final ha de tener en cuenta el movimiento de los órganos, del tumor (*Internal Margin –IM*) y los problemas de posicionamiento (errores de *setup –SM*). Añadir una expansión de 1cm en todas las direcciones, excepto alrededor del útero, que se deberá expandir 2 cm en todas las direcciones para compensar el movimiento

del órgano. La expansión para el PTV se puede modificar según la precisión en el posicionamiento y en la verificación de cada institución.

En aquellas pacientes en las que exista afectación alta ganglionar (iliacos comunes/ paraaórticos) detectada por TC, PET o en la cirugía de estadificación, el campo se ampliará a los ganglios retroperitoneales desde D12 – L1. Como hemos comentado anteriormente, la estadificación quirúrgica es el único método fiable para el estudio ganglionar cuando la TC o la PET son negativas pero asocia un aumento en la tasa de complicaciones. La irradiación paraaórtica electiva es una alternativa en base a los resultados de 3 estudios aleatorizados ^{71,72,73} que han analizado el papel de la irradiación pélvica extendida (incluyendo paraaórticas) en pacientes con tumores de alto riesgo y ausencia de afectación paraaórtica radiológica pero con un aumento de la toxicidad .

La dosis recomendada de radioterapia externa está entre 45 Gy (en 25 fracciones de 1,8 Gy /día) a 50, 4 Gy (en 28 fracciones de 1,8 Gy /día). En caso de tumor persistente o enfermedad voluminosa (bulky) se administrará una dosis extra hasta 60 Gy, esta sobreimpresión también puede hacerse con braquiterapia. La duración total del tratamiento debe ser inferior a 50 - 55 días, la prolongación más allá de este tiempo se ha asociado a un peor control de la enfermedad.

- **Radioterapia con intensidad modulada (IMRT)**

Es una técnica de última generación con múltiples campos de irradiación que permiten planificar y administrar de forma más precisa el tratamiento, y a la vez evitar los órganos críticos. Los estudios publicados reportan datos similares de control local, pero con una menor toxicidad gastrointestinal y genitourinaria ^{74,75}. Con la IMRT se pueden variar los gradientes de dosis en cada campo de tratamiento y librar diferentes dosis a diferentes órganos al mismo tiempo, lo que ayuda a reducir las dosis en los tejidos sanos (protección) y administrar mayores dosis en el tumor ⁷⁶.

2.8.1.2.2. Braquiterapia.

Es un tratamiento en el que las fuentes radiactivas se disponen directamente en contacto con el tumor. Permite administrar dosis altas en un periodo corto de tiempo. Según la tasa de dosis, se clasifica en:

- Baja tasa de dosis (LDR) : tasa de irradiación de 0,4 – 2 Gy / hora
- Tasa media o pulsada (MDR o PDR) : de 2 a 12 Gy /hora
- Alta tasa de dosis (HDR): más de 12 Gy/ hora, requiriendo un tiempo de tratamiento de pocos minutos.

La técnica más usada es la braquiterapia de alta tasa (HDR) ⁷⁷ por diversas razones, como la comodidad (no se requiere hospitalización y la paciente no necesita aislamiento durante el implante) y la seguridad (para el personal y evita la movilidad del implante). Las principales indicaciones en el carcinoma cervical son ⁷⁸:

- En la enfermedad localmente avanzada, completada la radioquimioterapia externa.
- En la enfermedad localizada como alternativa a la cirugía, tras la irradiación externa. En estadios muy iniciales, IA, con contraindicación quirúrgica hay estudios que demuestran un buen control de enfermedad con braquiterapia sola.
- En las pacientes intervenidas con presencia de márgenes afectados en la pieza quirúrgica, tras la radioquimioterapia externa.

La dosis se encuentran alrededor de 27 - 30 Gy con fraccionamientos (Fx) variables. Los más usados son: 7 Gy x 4 Fx, 6 Gy x 5 Fx, 5 Gy x 6 Fx. La dosis total sumando la RT externa y braquiterapia debe ser 72- 80 Gy. Entre un 5-10% de las pacientes no podrán recibir la radioterapia endocavitaria por dificultades técnicas y en ellas el tratamiento se completará con una sobreimpresión externa.

2.8.1.2.3. Radioterapia intraoperatoria (IORT).

Técnica especializada en la administración de una dosis única de radioterapia en el lecho tumoral o bien en el resto tumoral irresecable, durante un procedimiento quirúrgico. Puede ser especialmente útil en pacientes con enfermedad recurrente que no han recibido radioterapia ⁷⁹.

2.8.1.2.4. Toxicidad.

La radioterapia puede causar complicaciones agudas, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, disuria o citopenias, pero también tardías, que pueden aparecer años después del tratamiento y son más difíciles de controlar, requiriendo en ocasiones cirugías derivativas. Entre estas destacan : rectitis, estenosis rectal, perforación u obstrucción cólica, obstrucción de intestino delgado, síndrome de malabsorción, fístula vesicovaginal o rectovaginal, retracción vaginal, cistitis crónica, estenosis uretral, edemas en miembros inferiores, fibrosis pélvica y trombosis de vasos pélvicos.

2.8.1.3. Quimioterapia.

La indicación de tratamiento citostático en el manejo del carcinoma de cérvix se establece en las siguientes situaciones clínicas:

- Carcinoma de cérvix estadio inicial con criterios de alto riesgo
- Carcinoma de cérvix localmente avanzado
- Enfermedad metastásica

Todas ellas las analizaremos más adelante.

2.8.1.3.1. Quimioterapia neoadyuvante.

Una opción de tratamiento es la quimioterapia neoadyuvante. Las bases teóricas a favor de su utilización serían el tratamiento precoz de las micrometástasis, la reducción del volumen tumoral facilitando el tratamiento local radioterápico o quirúrgico y la disminución del número de células hipóxicas favoreciendo el efecto de la radioterapia. Las posibles desventajas

serían el retraso de un tratamiento potencialmente curativo para el 20-30 % de las pacientes refractarias a QT y el posible desarrollo de resistencia cruzada a la radioterapia. Varios estudios fase II y fase III han explorado esta estrategia terapéutica en la enfermedad localizada y localmente avanzada, con resultados dispares. La gran heterogeneidad de los estudios hace difícil extraer conclusiones, por lo que a día de hoy el papel de la quimioterapia neoadyuvante, tanto de forma previa a la radioterapia como a la cirugía, no está bien definido y no existe una evidencia sólida para su empleo estándar frente a la radioquimioterapia^{80,81,82}. La EORTC está llevando a cabo un estudio en pacientes con carcinoma de cérvix en estadios IB2, IIA2 y IIB de quimioterapia basada en cisplatino seguida de cirugía versus radioquimioterapia concomitante (EORTC 55994) que ayudará a esclarecer el papel de la quimioterapia neoadyuvante.

2.8.2. Tratamiento de la enfermedad localizada (IA, IB1 y IIA1nonbulky).

El carcinoma de cérvix localizado puede ser tratado tanto con cirugía como con radioterapia. Ambos son considerados como tratamientos definitivos y se consideran equivalentes en eficacia, consiguiendo tasas de supervivencia a 5 años en torno al 80-90%. Su elección depende de las características de la paciente (edad, comorbilidades, riesgo quirúrgico, situación hormonal, deseos genésicos) y de la propia enfermedad (tamaño, estadio, factores de riesgo en la biopsia). Sólo existe un estudio prospectivo y aleatorizado que compare ambos tratamientos⁸³. *Landoni y colaboradores* publicaron (1997) los resultados de este estudio que comparaba la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica frente a la radioterapia externa más la braquiterapia en un grupo de 343 mujeres diagnosticadas de un carcinoma cervical estadio IB-IIA. Si el estudio anatomopatológico indicaba afectación parametrial, márgenes positivos, invasión estromal profunda o afectación ganglionar, las pacientes recibían radioterapia postoperatoria. Los resultados del estudio no mostraron diferencias significativas en la SLP ni SG entre ambas ramas (83% y 74%, respectivamente, para las dos ramas). Sin embargo, se observó una mayor

morbilidad en la rama quirúrgica, con un 28% de las pacientes tratadas con cirugía con complicaciones grado 2- 3 que requirieron un tratamiento médico o quirúrgico comparado con un 12% en el grupo tratado con radioterapia radical (p 0.0004). El grupo de pacientes intervenidas que precisaron de radioterapia adyuvante fue el que presentó mayor morbilidad, principalmente a largo plazo. En términos generales, se suele optar por la cirugía, en particular en pacientes jóvenes. Las ventajas a favor son:

- Preservación de la función ovárica
- Permite obtener información anatomopatológica adicional y realizar una linfadenectomía con implicaciones pronósticas
- Proporciona un mejor funcionalismo vaginal
- No conlleva riesgo de segundas neoplasias radioinducidas

Por otro lado, la radioterapia puede ser un tratamiento más apropiado en pacientes que tienen alto riesgo quirúrgico, por su condición médica o por la edad, y en aquellas con factores de mal pronóstico que hagan prever la indicación de tratamiento adyuvante postquirúrgico, con la finalidad de evitar el incremento de morbilidad observado con la suma de tratamientos.

Las opciones de cirugía son:

- **Conización:** sólo posible en **estadios IA1**. Para que este procedimiento sea seguro los márgenes no deben tener tumor ni displasia. La presencia de algún margen con displasia obliga a una ampliación de la conización para descartar que exista mayor invasión ⁸⁴.
- **Cirugía conservadora de la fertilidad (traquelectomía radical):** **estadios IA** y **casos seleccionados de estadio IB1** (tumores inferiores a 2 cm, sin evidencia de invasión del espacio linfovascular). Desde el punto de vista oncológico es una técnica segura, con una tasa de recaídas similar a la histerectomía ⁸⁵. En todas las traquelectomías se han comunicado embarazos a término ⁸⁶, aunque las pacientes deben

ser avisadas de que el riesgo de perder el feto en los dos primeros trimestres de embarazo es del 30% y que un 30% tendrán un parto prematuro.

- **Histerectomía radical:** *estadios IA* que no quieran conservar fertilidad, **IB1 y IIA nonbulky.**

El tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix incluye la realización de una linfadenectomía. El papel de la linfadenectomía es doble. Por una parte, permite la resección de adenopatías macroscópicas infiltradas, lo que puede tener un impacto favorable en la evolución de la enfermedad y, fundamentalmente, permite la estadificación patológica de los ganglios regionales, identificando aquellas pacientes que se pueden beneficiar de radioquimioterapia postoperatoria. La necesidad y extensión de la linfadenectomía depende del estadio de la enfermedad:

- En **estadios IA1** El riesgo de afectación ganglionar es menos al 1% y **no** requiere la realización de **linfadenectomía** salvo presencia de invasión linfovascular.
- En **estadios IA2 y IB1 pequeños**, el riesgo de afectación ganglionar es del 2 al 8% por lo que se debe realizar **linfadenectomía pélvica**. La linfadenectomía paraaórtica sólo es necesaria a menos que la TC o PET preoperatoria sean positivas en esa localización o se encuentren adenopatías paraaórticas en la cirugía.
- En **estadios IB1 mayores y IIA nonbulky** se recomienda realizar **linfadenectomía pélvica y muestreo ganglionar paraaórtico.**

El estudio postoperatorio de la pieza quirúrgica nos permite definir diferentes grupos de riesgo de recaída y determinar la indicación de un tratamiento complementario a la cirugía. Los factores clásicos riesgo son:

Tabla 7. Grupos de riesgo según las características de la pieza quirúrgica.

GRUPO ALTO RIESGO	GRUPO RIESGO INTERMEDIO	GRUPO BAJO RIESGO
<p>Presencia de una de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afectación ganglionar • Afectación microscópica parametrial • Márgenes quirúrgicos afectos 	<p>Presencia de dos o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Invasión del espacio linfovascular • Infiltración de más de un tercio del espesor del estroma • Tumores > 4 cm 	<p>Ausencia de los criterios previos</p>

2.8.2.1. Papel de la radioquimioterapia adyuvante.

- **Pacientes de alto riesgo**

Cuando uno de estos factores de alto riesgo está presente, la supervivencia a 5 años se ve reducida drásticamente (50%). Dado que los tumores que presentaban estas características tenían una historia natural mucho más agresiva, se diseñaron estudios con tratamientos complementarios a la cirugía con el objetivo de mejorar los resultados de recurrencia y supervivencia.

El papel de la radioquimioterapia como tratamiento adyuvante de las pacientes de alto riesgo fue demostrado en un estudio aleatorizado de los grupos SWOG y GOG (GOG 109)⁸⁷. En este estudio se incluyeron 268 pacientes intervenidas mediante histerectomía y linfadenectomía pélvica por carcinoma de cérvix estadio IA2, IB y IIA, que presentaban afectación ganglionar y/o márgenes positivos y/o afectación microscópica de parametrios. Las pacientes fueron aleatorizadas a

radioterapia pélvica estándar, alcanzando 49,3 Gy en 29 fracciones, o la misma radioterapia asociada a cuatro ciclos de quimioterapia con cisplatino 70mg/m² día 1, seguido de 5-fluorouracilo (5FU) 1000 mg/m²/día en infusión continua de 96 h cada 21 días en cuatro ciclos, los dos primeros de forma concurrente con la radioterapia. El tratamiento de radioquimioterapia incrementó de forma significativa la SLP a 4 años (63% con RT versus 80% con RT-QT) y la SG a 4 años (71% con RT versus 81% con RT – QT). En un análisis retrospectivo posterior se demostró que el mayor beneficio de la RT-QT se obtenía en pacientes con tumores de más de 2 cm y aquellas con al menos 2 ganglios afectados⁸⁸.

- **Pacientes de riesgo intermedio**

El grupo de riesgo intermedio presenta una tasa de recurrencia superior a un 30%. La radioterapia adyuvante en esta situación mejora las tasas de control local con una tendencia a una mejor supervivencia. El estudio GOG 92⁸⁹ incluyó a 277 pacientes intervenidas por carcinoma de cérvix estadio IB sin afectación ganglionar pero que presentaban dos de los siguientes factores de riesgo: infiltración en profundidad de más de un tercio del estroma, invasión del espacio linfovascular, tamaño de 4 o más cm de diámetro. Las pacientes fueron aleatorizadas a observación (140 pacientes) o irradiación pélvica (137 pacientes) con dosis de 46 Gy, en 23 fracciones, a 50,4 Gy en 28 fracciones. Los resultados de este estudio se publicaron inicialmente en 1999 y se actualizaron en 2006 tras un seguimiento de 10 años⁹⁰. La radioterapia adyuvante en este grupo de pacientes redujo de forma significativa el riesgo de recaída en un 46% (24 vs 43 recaídas, HR: 0,54; IC 90%: 0,35-0,81; p 0,007), y mejoró significativamente la SLP en un 42% (HR: 0,58; IC 90%:0,4-0,85; p 0,009). Sin embargo, el incremento en SG del 30% no alcanzó la significación estadística (HR: 0,70; IC 90%:0,45-1,05; p 0,074).

El papel de la quimioterapia concomitante a la irradiación en esta población aún no está definido. Sin embargo, el concepto de la

superioridad de la RT-QT derivado del estudio GOG 109, ha hecho que en la práctica clínica habitual las pacientes con buen estado general y riesgo intermedio sean tratadas con RT-QT. En la actualidad hay en marcha un ensayo fase III randomizado (GOG 263, NCT 01101451) que está evaluando el papel de la quimioterapia concomitante a radioterapia en estas pacientes de riesgo intermedio.

En general, la administración de quimioterapia basada en **cisplatino (40 mg/m² semanal) durante la radioterapia adyuvante** presenta una eficacia similar al régimen clásico de cisplatino y 5-fluorouracilo, con un perfil de toxicidad más favorable que la asociación, por lo que actualmente constituye el **tratamiento adyuvante estándar**.

2.8.3. Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada.

El carcinoma de cérvix localmente avanzado hace referencia a los **estadios IB₂, IIA bulky, IIB, III y IVa**. Históricamente, la radioterapia ha constituido el tratamiento estándar. Sin embargo, los pobres resultados observados en control local de la enfermedad (88-95% estadio I, 70-80% estadio IIB, 30-40% estadio III) y en la supervivencia a 5 años (> 80% estadio I, 65% estadio IIB, y 40% estadio III)^{91,92} impulsaron la investigación de alternativas terapéuticas. Varios estudios aleatorizados han valorado el papel de la quimioterapia concomitante a la irradiación en este grupo de pacientes, demostrando la mayoría de ellos un aumento significativo de la supervivencia y un mayor control de la enfermedad. En **1999**, tras la comunicación de los resultados de cinco de estos ensayos (**Keys , Morris , Peters , Rose y Whitney**) que demuestran la superioridad en supervivencia de la administración de quimioterapia basada en cisplatino concurrente con radioterapia frente a radioterapia sola, el NCI realizó un anuncio en el que recomendaba el cambio del estándar terapéutico en este grupo de pacientes de la radioterapia sola a la **radioterapia combinada con quimioterapia, principalmente cisplatino en monoterapia**.

La adicción de quimioterapia basada en platino a la radioterapia externa convencional demostró reducir el riesgo relativo de muerte por cáncer de cérvix entre un 30 y un 50%, disminuyendo tanto la recaída local/pélvica como el desarrollo de metástasis a distancia. A continuaciones hacemos referencia a estos 5 ensayos clínicos randomizados fase III, realizados sobre más de 1800 pacientes en estadios IB-IVa:

- **Keys et al**⁹³. En el estudio GOG 123 se incluyeron 369 pacientes con estadios IB de igual o más de 4 cm que fueron aleatorizados a radioterapia sola o en combinación con cisplatino 40 mg/m²/semanal durante 6 semanas. En todas las pacientes se realizó posteriormente histerectomía adyuvante. La asociación de cisplatino semanal redujo a la mitad el riesgo de progresión (RR: 0,51; IC 95%: 0,34-0,75) y de muerte (RR : 0,54 ; IC 95% : 0,34 – 0,86), y mejoró la supervivencia a 3 años (83 vs 74%).
- **Rose et al**⁹⁴. Otro estudio del GOG (GOG 120) comparó tres esquemas de quimioterapia concurrente a la radioterapia pélvica en pacientes con estadios IIB, III o IVa sin afectación paraaórtica tras estadificación quirúrgica. Se incluyeron 526 pacientes, y los esquemas de quimioterapia en estudio fueron: hidroxiurea oral, cisplatino 40 mg/m²/semanal durante la radioterapia o cisplatino, 5FU e hidroxiurea. Tras una mediana de seguimiento de 35 meses se observó un claro beneficio en SLP (RR: 0,55-0,57) y SG a favor de los esquemas que incluyeron cisplatino (RR: 0,58 -0,61). En una reciente actualización de los resultados a largo plazo de este estudio tras una mediana de seguimiento de 106 meses se confirman los resultados iniciales. El riesgo relativo de progresión o fallecimiento fue 0,57 (IC 95%:0,43-0,75) con cisplatino semanal y 0,51 (IC 95%:0,38-0,67) con poliquimioterapia basada en platino frente a hidroxiurea. No se observaron diferencias significativas en toxicidad aguda o tardía en las pacientes que recibieron cisplatino⁹⁵.

- **Morris et al** ⁹⁶. Un tercer estudio fue el RTOG 90-01 en el que 403 pacientes con estadios IB o IIA mayores de 5 cm o estadios IIB-IVA fueron aleatorizadas a radioterapia pélvica y paraaórtica o radioterapia pélvica con un esquema de cisplatino y 5 – FU en infusión de 96 horas concurrente. Con una mediana de seguimiento de 6,6 años, se confirma que la radioquimioterapia aporta una reducción significativa de las recaídas (RR: 51%; IC 95%:36-66%) y un incremento significativo de la SLP (67 vs 40% a 5 años; p < 0,001) y SG (73 vs 58% a 5 años ; p 0,004). La tasa de complicaciones graves fue similar en ambas ramas.
- **Whitney et al** ⁹⁷. Otro estudio del GOG (GOG 85) comparó la radioterapia pélvica estándar asociada a hidroxiurea oral con la misma radioterapia asociada a cisplatino (50 mg/m² d1 y 29) y 5-FU (1000 mg/m² en infusión de 24 horas los días 2-5 y 30-33). En este estudio se incluyeron 368 pacientes con estadios IIB, III y IVa que debían tener una estadificación quirúrgica con linfadenectomía paraaórtica negativa y citología de lavado pélvico también negativa. La toxicidad grave hematológica fue superior en la rama de hidroxiurea (24 vs 4%). La administración concurrente de cisplatino y 5 FU mejoró significativamente la SLP y SG. Tras una mediana de seguimiento de 8,7 años un 55% de pacientes en la rama de platino están vivas frente a un 43% en la rama de hidroxiurea, lo que supone un riesgo relativo para supervivencia a favor de la rama de platino del 0,74 (IC 90% : 0,58-0,95).
- **Peters et al** ⁹⁸. Como hemos comentado en el apartado anterior en el estudio GOG 109 se objetivó que el tratamiento de radioquimioterapia adyuvante incrementaba de forma significativa la SLP a 4 años (63% con RT versus 80% con RT-QT) y la SG a 4 años (71% con RT versus 81% con RT – QT) frente a RT sola.

Tabla 8. Estudios aleatorizados de RT-QT concomitante en cáncer de cérvix

ESTUDIO	ESTADIO FIGO	N	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	RESULTADOS
Keys et al. 1999 (GOG123)	IB2	369	Radioterapia	Radioterapia + cisplatino semanal	RR de progresión o muerte de 0,51 y 0,54 con RT-QT
Rose et al. 1999 (GOG 120)	IIB-IVa	526	Radioterapia + hidroxiurea	1. Radioterapia + Cisplatino semanal 2. Radioterapia+ Cisplatino, fluorouracilo e hidroxiurea	SLP a 2 años 67 y 64% en grupo experimental y 47% en grupo control. RR de muerte, 0.61 y 0.58 en grupo experimental comparado con grupo control
Morris et al. 1999 (RTOG 9001)	IB2-IVa	403	Radioterapia (campo extendido)	Radioterapia + cisplatino y fluorouracilo	SG y SLP a 5 años, 73% y 67% en grupo experimental vs 58% y 40% en grupo control
Whitney et al. 1999 (GOG 85)	IIB-IVa	368	Radioterapia + hidroxiurea	Radioterapia + cisplatino y fluorouracilo	RR de progresión o muerte , 0.79 y 0.74 a favor de grupo experimental
Peters et al. 2000 (SWOG 8797/GOG 109)	IB o IIA (poscirugía)	268	Radioterapia	Radioterapia + cisplatino y fluorouracilo	SLP a 4 años y tasa de supervivencia , 80% y 81% en grupo experimental vs 63% y 71% en grupo control

En contra de estos resultados, un estudio coordinado por el NCI de Canadá (2002)⁹⁹ no demostró beneficio de la radioquimioterapia. Un total de 259 pacientes con estadios FIGO IB-IVa con tumor central de igual o más de 5 cm o afectación ganglionar linfática pélvica confirmada fueron aleatorizadas a radioterapia externa + braquiterapia con o sin cisplatino 40 mg/m²/semanal. Tras una mediana de seguimiento de 82 meses no se encontraron diferencias significativas en la SLP (p= 0,33) ni en la supervivencia a 5 años (62 vs 58%). Sin embargo, tres revisiones sistemáticas posteriores reafirmaron la mejoría significativa en la SG, SLP y en el control local de la recurrencia a favor de la radioquimioterapia:

- La Cochrane realizó un metaanálisis (2005)¹⁰⁰ sobre todos los ensayos aleatorizados que habían comparado la radioquimioterapia y la radioterapia en el carcinoma de cérvix avanzado. Se identificaron un total de 24 ensayos (21 publicados) que incluyeron a 4921 pacientes. La radioquimioterapia proporcionó un beneficio absoluto en SLP y SG del 13 y 10%, respectivamente. El tratamiento concomitante se asoció a una mayor tasa de complicaciones agudas, principalmente hematológicas y gastrointestinales.
- Otro metaanálisis (2002)¹⁰¹ que evaluó específicamente los regímenes que empleaban cisplatino concurrente con radioterapia, ratificó las mejoras en SG del tratamiento concomitante en pacientes con enfermedad localmente avanzada, IB voluminosa o estadios precoces de alto riesgo tras cirugía.
- Y en otra revisión¹⁰² publicada en 2008, que incluyó 18 estudios con más de 4800 pacientes, el tratamiento combinado se asociaba a una reducción del riesgo relativo de muerte de un 19% frente a la radioterapia, lo que se traduce en un incremento en la supervivencia a los 5 años de un 60% a un 66% (HR: 0,81; p < 0,001) y un beneficio absoluto en SLP de un 8% a los 5 años (de un 50% a un 58%). Este beneficio significativo se demostró tanto en el grupo en que la quimioterapia estuvo basada en platino (HR: 0,83; p 0,017) como en el que

no (HR: 0,77; p 0,009); y no se demostraron diferencias en supervivencia dependiendo de la dosis de radioterapia administrada o de la duración total del tratamiento en semanas.

Sobre la base de los resultados de los estudios aleatorizados y metaanálisis que acabamos de comentar, el tratamiento de elección en el carcinoma de cérvix localmente avanzado es la combinación de radioterapia externa y quimioterapia basada en platino (+ braquiterapia). Los dos esquemas de quimioterapia que han mostrado beneficio son el tratamiento concomitante con cisplatino en monoterapia y la combinación de cisplatino y 5 fluorouracilo. La menor toxicidad de la monoterapia con una eficacia similar determina que el tratamiento con cisplatino como agente único, a 40 mg/m² semanal concomitante con radioterapia, sea el tratamiento de elección ¹⁰³. El carboplatino u otros regímenes no basados en platino pueden ser una opción en pacientes que no vayan a tolerar el tratamiento con cisplatino ^{104,105,106}.

2.8.3.1. Cirugía tras la radioquimioterapia.

Varios estudios retrospectivos han sugerido que la histerectomía tras la radioquimioterapia puede aumentar la tasa de control local, si bien su impacto en supervivencia no está bien definido ¹⁰⁷. Algunos autores recomiendan la realización de una biopsia cervical 8-10 semanas tras completar la radioquimioterapia y ofrecer la cirugía a aquellas pacientes con persistencia de tumor. Otros recomiendan sistemáticamente la cirugía de rescate en pacientes con pobre respuesta al tratamiento ¹⁰⁸.

2.8.4. Tratamiento del cáncer de cérvix recurrente.

Aunque la mayoría de las pacientes se diagnostican en estadios precoces que permiten la aplicación de tratamientos locorregionales curativos, más de un tercio de las pacientes con enfermedad localmente avanzada fallecen por el desarrollo de una recurrencia tras el tratamiento local. La decisión terapéutica está condicionada por el lugar de la recidiva, el tratamiento previo y el estado general de la paciente. Y salvo aquellas que presenten una recaída pélvica

central que pueda ser rescatada con cirugía o radioterapia, la mayoría deben recibir un tratamiento paliativo de quimioterapia.

2.8.4.1. Tratamiento de la recurrencia local.

En un 50% de los casos la recaída se localizara en la pelvis. Ante la sospecha de una recaída pélvica es necesario obtener la confirmación histológica de la misma y excluir que exista enfermedad a distancia.

La recaída pélvica puede ser subsidiaria de un tratamiento local con cirugía y/o radioterapia con intención curativa en pacientes seleccionadas.

- Las pacientes con recaída central tras radioterapia o tras cirugía seguida de radioterapia pueden ser candidatas a una cirugía de rescate que consiste habitualmente en la **exanteración**. Todas las pacientes deben ser evaluadas cuidadosamente, llevando a cabo un exhaustivo estudio de extensión que descarte la presencia de enfermedad a distancia. El riesgo de mortalidad de la exanteración oscila entre el 5% y 8% .La supervivencia a 5 años tras una exanteración anterior o total es del 33 al 60% y 20 al 46%, respectivamente. Sin embargo, las pacientes con gran enfermedad central, ganglios linfáticos positivos ó un año o menos entre el tratamiento inicial y la exanteración tienen un pronóstico pobre¹⁰⁹. La afectación de la pared lateral pélvica supone una contraindicación.
- La **radioterapia radical concurrente con cisplatino** es una buena alternativa para aquellas pacientes que no sean candidatas a una cirugía de rescate, por extensión local o comorbilidad, y que no hayan recibido radioterapia pélvica previamente.

2.8.4.2. Tratamiento de la enfermedad diseminada (IVb).

Menos de un 10% de las pacientes diagnosticadas de un carcinoma de cérvix tienen enfermedad diseminada al diagnóstico. El principal volumen de mujeres con presencia de metástasis corresponde a población en recaída tras un

tratamiento local. Este riesgo de recurrencia se incrementa con el estadio, siendo de un 10-20% en los estadios iniciales y alcanzando un 50-70% en la enfermedad localmente avanzada ¹¹⁰.

Las principales localizaciones de la enfermedad diseminada incluyen pulmón (21%), hueso (16%), cavidad abdominal (8%) y ganglios supraclaviculares (7%) ¹¹¹; menos frecuentemente también pueden verse comprometidos el hígado, las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso central.

En esta situación la **quimioterapia sistémica** constituye la principal opción terapéutica. Las respuestas a la quimioterapia son limitadas y la duración de la respuesta es habitualmente corta (aproximadamente de 4 a 6 meses). La mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 6-9 meses.

2.8.4.2.1. Papel de la quimioterapia sistémica en la enfermedad avanzada.

El carcinoma avanzado de cérvix ha sido considerado una neoplasia relativamente resistente al tratamiento con quimioterapia. Agentes aislados como la ciclofosfamida, el metotrexato, la bleomicina, la mitomicina C o el 5-fluorouracilo, la doxorubicina y la vincristina, fueron probados en varios estudios a partir de la década de 1970, pero las respuestas objetivas no superaron el 20%, sin mejoría en la supervivencia.

El cisplatino fue el primer fármaco que demostró en la década de los 70 una cierta actividad, con una tasa de respuestas de un 13 a 38%, una SLP de 2,8 a 3,2 meses y una SG de 6,5 a 8,8 meses, según diversos estudios ^{112,113,114,115}.

En 1985, el GOG llevó a cabo un ensayo fase III (GOG 43) ¹¹⁶ para avalar el mejor esquema de administración de cisplatino. En este estudio se comparaban 2 esquemas en monoterapia (50 mg/m² cada 21 días versus 100 mg/m² cada 21 días). Aunque la tasa de respuestas fue significativamente mayor en el grupo de altas dosis (31 vs 21%), no se encontraron diferencias significativas en tasa de respuestas completas (13% vs 10%), ni en la SLP ni en la SG entre las dos ramas. Lo que mostró que la utilización del doble de dosis de cisplatino es insuficiente para superar la resistencia celular primaria

del cáncer de cuello uterino. Sobre la base de este estudio, se estableció la dosis de 50 mg/m² cada 21 días como la recomendada en el tratamiento paliativo del cáncer de cérvix.

Son muchos los ensayos realizados que exploran la actividad de otros fármacos. Sobre la base de estos estudios, **cisplatino** se posiciona como el **fármaco más activo en monoterapia** y, en un segundo término, se sitúan ifosfamida ¹¹⁷, paclitaxel ^{118,119}, vinorelbina ¹²⁰, irinotecan ¹²¹, topotecan ^{122,123}, gemcitabina ¹²⁴ y carboplatino ¹²⁵.

Tabla 9. Fármacos citotóxicos activos en cáncer de cérvix

FÁRMACO	TASA DE RESPUESTAS
CISPLATINO	23%
IFOSFAMIDA	22%
PACLITAXEL	19%
IRINOTECAN	19%
TOPOTECÁN	19%
VINORELBINA	18%
CARBOPLATINO	15%
GEMCITABINA	9%

Los pobres resultados observados con la monoterapia y que la mayoría de las pacientes que recaen han recibido cisplatino previo concomitante a la radioterapia, impulsaron el estudio de otras estrategias terapéuticas como el papel de la combinación. Cuatro ensayos fase III coordinados por el GOG constituyen los estudios más relevantes ^{126,127,129,131}. En general la incorporación de un segundo agente a cisplatino conseguía doblar la tasa de respuestas, pero con un mínimo impacto en la supervivencia. A continuación describimos brevemente 3 de ellos:

- **GOG 169** ¹²⁷. Se reclutaron 280 pacientes entre 1997 y 1999 y se comparó la combinación de cisplatino (50 mg/m²) y paclitaxel (135 mg/m² en infusión de 24 horas) con cisplatino en monoterapia (50 mg/m²), cada 3 semanas, 6 ciclos. Un 24 % de las pacientes de la rama experimental y un 30% en la rama control habían recibido previamente cisplatino en combinación con la radioterapia. Los resultados fueron una tasa de respuestas de un 36% con la combinación frente a un 19% con cisplatino en monoterapia (p 0,002), una SLP de 4,8 meses vs. 2,8 meses, respectivamente (p < 0,001) y una SG de 9,7 meses vs. 8,8 meses, diferencia que no alcanzó la significación estadística. La toxicidad hematológica fue superior con el doblete, pero sin detrimento en la calidad de vida. La combinación de paclitaxel y carboplatino puede ser una alternativa en pacientes tratadas previamente con cisplatino, frágiles o con deterioro de la función renal ¹²⁸.
- **GOG 179** ¹²⁹. Este estudio comparó la combinación de cisplatino (50mg/m² día 1) y topotecán (0,75 mg/m² día 1,2 y 3) con cisplatino en monoterapia (50 mg/m²), cada tres semanas, 6 ciclos. Inicialmente existía una tercera rama que combinaba metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino (MVAC), que fue cerrada de forma prematura tras presentar 4 muertes tóxicas. 294 pacientes fueron reclutadas en las otras 2 ramas. Un 58% en la rama experimental y un 56% en la monoterapia habían recibido previamente cisplatino concomitante con la radioterapia. La tasa de respuestas fue de un 27% en la rama de cisplatino – topotecán y un 13% en la rama de cisplatino (p 0,004),

observándose también diferencias significativas en la SLP 4,6 meses y 2,9 meses, respectivamente (p 0,014), y por primera vez en carcinoma de cérvix metastásico o recurrente, en la SG , 9,4 meses y 6,5 meses (p 0,017) . La terapia combinada presentó mayor toxicidad principalmente hematológica, sin diferencias en el análisis de calidad de vida ¹³⁰.

- **GOG 204** ¹³¹. Ensayo fase III de cuatro ramas que comparaba la combinación de cisplatino + vinorelbina, cisplatino + paclitaxel, cisplatino + topotecán y cisplatino + gemcitabina. La rama de cisplatino – paclitaxel fue considerada la rama control. El estudio fue cerrado prematuramente con 513 pacientes incluidas cuando un análisis interino no observó diferencias significativas en la SG, ni en la SLP ni en la tasa de respuestas objetivas (RECIST), con una tendencia favorable a la rama de cisplatino – paclitaxel (SG: 12.9 meses vs.10 meses). Los autores concluyen que en ausencia de diferencias significativas en la eficacia serán las diferencias en el perfil de toxicidad y en el esquema de administración las determinantes en la elección de tratamiento en cada paciente.

Si previamente se ha utilizado cisplatino concomitante con radioterapia, a la recaída se recomienda utilizar una combinación basada en platino frente a monoterapia en base a los resultados de los ensayos fase III que acabamos de exponer. La combinación **carboplatino/paclitaxel** ha demostrado no inferioridad frente a cisplatino/paclitaxel en términos de SG (17.5 meses vs. 18.3 meses, p 0.032) y muestra un mejor perfil de tolerancia ^{132,133}. Ambos son los esquemas más utilizados a la recaída.

2.8.4.3. Nuevas terapias.

Aunque los estudios expuestos han supuesto un avance en el tratamiento del cáncer de cérvix, el impacto real de estos esquemas en la supervivencia de las pacientes es muy discreto. Es necesario un mayor conocimiento de las vías moleculares de esta neoplasia que nos permita el desarrollo de alternativas terapéuticas y tratamientos individualizados.

La alta expresión de EGFR y VEGF en el carcinoma cervical hace atractiva la valoración de la actividad de terapias dirigidas frente a estas dianas terapéuticas. En nuestro trabajo nos centraremos en el papel que juega la angiogénesis en el desarrollo del carcinoma cervical, siendo una de las principales vías implicadas el VEGF que se expresa en un 51.7 % - 90% de los tumores de cérvix.

2.8.4.3.1. Bevacizumab.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une y neutraliza al VEGF. Hasta el momento, es el primer agente biológico que ha demostrado una actividad significativa en cáncer de cérvix recurrente ^{134,135}. El GOG realizó un estudio fase II, para la valoración de la eficacia de bevacizumab en 46 pacientes en progresión a una o dos líneas de quimioterapia. Un 82,6% había recibido radioterapia previa. Recibieron tratamiento con bevacizumab a dosis de 15 mg/kg cada 21 días. Los resultados del estudio muestran una tasa de respuestas de un 11% con un 45,7% de estabilizaciones, una SLP de 3,4 meses y una SG de 7,29 meses ¹³⁶. Como efectos adversos grado 3-4 las enfermas presentaron hipertensión (n = 7), tromboembolismo (n = 5), anemia (n = 2), toxicidad cardiovascular (n = 2) y fístulas (n = 1). A pesar de ello, la tolerancia fue aceptable.

Estos resultados justificaron la puesta en marcha de un ensayo fase III coordinado por el GOG (GOG 240) ¹³⁷ que comparaba cisplatino – paclitaxel con/sin bevacizumab frente a topotecán/paclitaxel con/sin bevacizumab en 425 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IVb o recurrente sin quimioterapia previa salvo concomitante a radioterapia. La **adición de bevacizumab incrementa de manera significativa la SG** (17 meses vs. 13.3 meses, p 0,004) y aumenta **la tasa de respuestas objetivas** (48% vs. 36%, p = 0,008). La terapia combinada con bevacizumab presentó mayor toxicidad en forma de hipertensión (25% vs. 2%), tromboembolismo (8% vs. 1%) y fístulas gastrointestinales (3% vs. 0%), sin diferencias en el análisis de calidad de vida. En base a estos datos, la FDA y recientemente la EMA han aprobado

bevacizumab en combinación paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan en carcinoma de cérvix recurrente, persistente o metástasico ¹³⁸.

2.9. Factores pronósticos y predictivos de respuesta.

El carcinoma de cérvix engloba un grupo complejo de tumores cuyo comportamiento no es uniforme en cuanto a su evolución clínica ni a la respuesta a los diversos tratamientos.

En los últimos años se han desarrollado avances tanto en el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix como en su tratamiento mediante el uso de radioterapia y quimioterapia concomitante. Sin embargo, alrededor del 50% de las enfermas diagnosticadas de un cáncer invasivo de cérvix fallecerán debido a la aparición de recidivas locales irresecables o por metástasis a distancia.

Por tanto, resulta de trascendental importancia conocer cual será la evolución de las pacientes mediante la definición de factores pronósticos, y cual será su comportamiento ante un determinado tratamiento mediante la determinación de factores predictivos de respuesta.

Se definen como **factores pronósticos** aquellas variables clínicas o biológicas que se relacionan con una evolución más o menos agresiva del tumor, con implicación directa en la SG y la SLE. Estos factores predicen la evolución del paciente independientemente de la terapia que se aplique.

Algunas de estas variables, están a su vez relacionadas con una respuesta diferente a distintos tipos de tratamiento, siendo capaces de predecir una evolución específica según el tratamiento que se aplique. A estas variables se las conoce como **factores predictivos de respuesta**. Estos factores podrían servir para la selección de un tipo u otro de tratamiento para cada paciente según sus características biológicas iniciales.

Disponemos de factores clínico-patológicos clásicos a través de los cuales intentamos establecer el curso evolutivo de la enfermedad, que comentaremos a continuación.

En los últimos años, se está estudiando la importancia en la génesis y progresión del cáncer de cérvix de diversos factores relacionados con las oncoproteínas virales del VPH, causa fundamental del carcinoma de cérvix, como son determinados genes supresores de ciclinas (p16, p21, p27 y p53), factores angiogénicos (VEGF) y el factor inducible por hipoxia (HIF -alpha). Dichos factores moleculares son los que analizaremos en nuestro trabajo, tal y como detallaremos más adelante.

2.9.1. Factores clínico-patológicos clásicos.

2.9.1.1. Factores relacionados con las características de las pacientes.

- **EDAD y ESTADO GENERAL**

Esta descrito en la literatura que las pacientes en la quinta y sexta década de la vida presentarían un mejor pronóstico respecto a las más jóvenes. Así, las pacientes de menor edad tendrían una menor probabilidad de respuesta a quimioterapia, por lo que se ha postulado que en este grupo se encontrarían tumores más agresivos ^{139,140}.

Por otro lado, las pacientes con mejor situación general (ECOG 0-1) presentarían una mayor probabilidad de respuesta ¹³⁹.

- **NACIONALIDAD**

La población asiática y la hispana son las que presentan un mejor pronóstico independientemente de otros factores pronósticos ¹⁴⁰.

2.9.1.2. Factores relacionados con las características del tumor.

- **ESTADIO FIGO**

El **principal factor pronóstico** de esta patología lo constituye el estadio tumoral. Se correlaciona con el tamaño del tumor, el riesgo de afectación ganglionar pélvica y paraaórtica, el número de ganglios afectados y con la posibilidad de diseminación metastásica. Así como, con la aparición de recidivas pélvicas y la supervivencia a 5 años.

Tabla 10. Supervivencia global a 5 años del cáncer de cérvix según los diferentes estadios de la FIGO ¹⁴¹

ESTADIO	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)
IA1	98,7%
IA2	95,9%
IB1	88%
IIA	68,8%
IIB	64,7%
IIIA	40,4%
IIIB	43,3%
IVa	19,5%
IVb	15%

La correlación con el tamaño tumoral es de gran importancia, de manera que la tasa de supervivencia a 5 años sería del 82% para el estadio I “non bulky” y del 75 % para lesiones “bulky” ¹⁴¹.

- **TAMAÑO TUMORAL**

Un mayor tamaño tumoral se ha asociado a un mayor riesgo de afectación ganglionar y recaída local tanto después de la cirugía como de la radioquimioterapia. Las pacientes con estadio IB - IIA y tumores de

más de 3 cm tienen una SLE menor que las pacientes con tumores de menos de 3 cm (67 vs 90% y 40 vs 70%, respectivamente, en los estadios IB y IIA). Si bien no hay un límite claro establecido (3, 4 o 6 cm) a partir del cual el pronóstico cambie de manera radical ^{142,143,144}. En nuestro estudio utilizamos un punto de corte intermedio (4,5 cm).

El tamaño tumoral también es un factor predictor de respuesta a radioterapia en la medida en que los tumores de gran tamaño tienen regiones hipóxicas en su interior, que son más resistentes a la radioterapia dado que su mecanismo de acción es la generación de radicales libres de oxígeno ¹⁴⁵.

- **AFECTACIÓN GANGLIONAR**

El impacto de la afectación ganglionar en el pronóstico ha sido ampliamente demostrado, aunque no esté incluida en la clasificación de la FIGO. Siendo la afectación de ganglios linfáticos paraaórticos la que confiere un especial mal pronóstico.

En un metaanálisis del GOG ¹³⁹, se demostró que las pacientes con metástasis en ganglios paraaórticos tenían un mayor riesgo de recaída (RR: 11,0) y mortalidad (RR: 6,2).

Lee et al ¹⁴⁶, comprobaron que las pacientes con estadios IB o IIA sometidas a histerectomía y linfadenectomía que no presentaban afectación ganglionar tenían una supervivencia a 5 años del 88-96%, comparando con un 64-74% en aquellas que tenían afectación ganglionar pélvica y un 20-45% si la afectación era paraaórtica.

Por otro lado, el estudio de *Tanaka et al* ¹⁴⁷, también mostró como la supervivencia a 5 años de las pacientes tratadas con cirugía, era diferente en función de la afectación ganglionar, así en las pacientes con afectación ganglionar paraaórtica era del 10%, de un 49% cuando la afectación ganglionar era pélvica, y de un 92% cuando no había afectación ganglionar. El número de ganglios también afectaba al pronóstico, de manera que la supervivencia a 5 años para pacientes con uno, dos, tres o cuatro y cinco o más ganglios fue, respectivamente, 62% ,32% ,20% y 0% ¹⁴⁷.

- **HISTOLOGIA**

El carcinoma escamoso y el adenocarcinoma son los subtipos histológicos más frecuentes. Existen datos controvertidos sobre el impacto pronóstico de la histopatología de adenocarcinoma en comparación con el carcinoma escamoso. Varios estudios muestran ausencia de diferencias pronósticas entre ambos grupos ^{140,148}, mientras que otros observan supervivencias significativamente inferiores en el adenocarcinoma ¹⁴⁹. En un metaanálisis ¹⁵⁰ en el que se analizaron 1767 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB, tratadas con radioterapia, se comunicaron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre el carcinoma escamoso (81%) y el adenocarcinoma (72%) ($p < 0.01$). En el análisis multivariante el riesgo relativo de muerte para las pacientes con adenocarcinoma fue 1.9 veces mayor que para los carcinomas escamosos ($p < 0.01$).

Los tumores neuroendocrinos (indiferenciados) y también el carcinoma adenoide quístico y el *glassy cell carcinoma* son variantes más agresivas que el carcinoma epidermoide clásico ¹⁵¹.

- **GRADO DE DIFERENCIACIÓN**

No hay estudios que demuestren una relación entre el grado de diferenciación del tumor y la evolución del carcinoma escamoso. Si los hay que demuestran un cierto valor pronóstico entre el grado de diferenciación y el adenocarcinoma de cérvix ^{152,153,154}.

- **INVASIÓN DEL ESTROMA**

Es un factor pronóstico muy importante que se contempla en la clasificación de la FIGO. Una mayor profundidad de invasión estromal se asocia a mayor incidencia de metástasis ganglionares y tasa de recaídas, sobre todo en tumores con una profundidad mayor a 20mm ¹⁵⁵.

2.9.1.3. Factores relacionados con el tratamiento.

- **ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE A RADIOTERAPIA**

Como ya hemos comentado anteriormente varios estudios ^{93,94,95,96,97,98} han demostrado la superioridad en SLP y SG de la administración de quimioterapia basada en cisplatino concurrente con la radioterapia frente a radioterapia sola. La radioquimioterapia proporciona un beneficio absoluto de un 6% en SG y un 8% en SLP ¹⁰².

- **DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**

Existen datos procedentes de estudios retrospectivos que muestran un impacto negativo en control de enfermedad y SG cuando el tratamiento de RT se prolonga más de 8 semanas ^{140,156}.

- **RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

La ausencia de respuesta a tratamiento es uno de los factores pronósticos más importantes, de manera que las pacientes que no responden al tratamiento inicial de radioquimioterapia tienen un peor pronóstico ¹⁵⁷. La supervivencia a 5 años es del 32% en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que a los 3 meses de finalizar el tratamiento concomitante de radioterapia y quimioterapia presentan persistencia de enfermedad tanto clínica como radiológica ¹⁵⁸.

- **OTROS**

En carcinoma de cérvix localmente avanzado tratado con radioterapia y quimioterapia concomitante no se han objetivado diferencias en supervivencia en función del esquema de QT, dosis de RT y ciclos de QT recibidos ^{159,160}.

2.9.2. Marcadores tumorales.

Un alto porcentaje de pacientes, en torno al 70-80%, presentan elevación de marcador tumoral en el diagnóstico inicial y en la recurrencia. Por ello, la determinación de marcadores tumorales en suero ^{161,162,163,164} es útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento, en el seguimiento evolutivo de las enfermas y en el diagnóstico de la enfermedad avanzada. Un valor elevado de marcador tumoral después del tratamiento se asocia a recurrencia o persistencia de enfermedad ^{165,166,169,172}.

Las concentraciones séricas del marcador tumoral se han correlacionado con el estadio de la FIGO ^{165,166}, el tamaño tumoral y la afectación ganglionar ^{167,168}. Pero los resultados acerca de su valor pronóstico en cuanto a supervivencia son inciertos, hay tendencia a una peor supervivencia si existe elevación de marcador tumoral al diagnóstico y tras tratamiento pero no siempre es significativa ^{163,170,171,172,173}.

2.9.3. Anemia.

La anemia puede disminuir la sensibilidad al tratamiento de radioquimioterapia por lo que ha demostrado ser un factor pronóstico y predictivo desfavorable. Estudios retrospectivos sugieren que puede actuar como mecanismo de resistencia a la radioterapia, al aumentar la hipoxia tumoral, y por tanto asociarse a un menor control local, mayor tasa de recurrencias, menor SLP y SG ^{174,175}.

- **Winter et al** ¹⁷⁶ llevaron a cabo un estudio retrospectivo que incluyó a 494 mujeres con carcinoma de cérvix localmente avanzado (278 estadio II y 216 estadio III/IV) tratadas con RT y QT basada en cisplatino concomitante. Analizaron la relación entre el nivel de hemoglobina antes y durante el tratamiento como factor pronóstico. La SLE a 5 años para pacientes que mantenían cifras de hb superiores o iguales a 12g/dl fue del 73% y para hb inferiores a 10 g/dl del 40% ($p < 0.0001$). Se objetivó

progresión de enfermedad en un 33.5% de las mujeres con hb igual o > 12 g/dl al diagnóstico y en un 43.4% con hb < 10 g/dl (p 0.0236).

- **Obermair et al** ¹⁷⁷ estudiaron los niveles de hemoglobina de 57 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB-IVa, antes y durante el tratamiento de radioquimioterapia. En el análisis multivariante objetivaron que el valor nadir de hemoglobina era el factor predictivo de respuesta más importante, de manera que el 90% de las respuestas completas fueron en pacientes que mantenían unos niveles de hb >11g/dl.
- **Grogam et al** ¹⁷⁸ analizaron 630 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB-IVa tratadas con RT radical. La supervivencia a los 5 años fue del 74% para pacientes con hb nadir igual o > 12 g/dl, del 52% para hb entre 11-11.9 g/dl y del 45% para hb < 11g/dl. Existía una significativa reducción de las recidivas locales (p> 0.0001) y a distancia (p > 0.0006) en pacientes que mantenían durante el tratamiento una hb igual o superior a 12g/dl.

A diferencia de otros factores la anemia es potencialmente reversible, las transfusiones sanguíneas y el uso de EPO durante el tratamiento pueden incrementar la cifra de hemoglobina y así aumentar la oxigenación tumoral y sensibilidad a la radioterapia. **Lavey et al** ¹⁷⁹ estudiaron 53 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IIB-IVa y cifras de hemoglobina entre 8 y 12.5 g/dl que recibieron EPO tres veces por semana y hierro oral dos semanas antes y durante el tratamiento de radioquimioterapia. La SLP a 2 años y SG fue del 43 y 51% respectivamente, inferior a la de pacientes con cifras normales de hemoglobina. En el estudio canadiense de **Grogam et al** ¹⁷⁸, la aplicación de transfusiones sanguíneas durante la radioterapia revertía el efecto negativo de la anemia no presentando diferencias con las pacientes que espontáneamente tenían niveles de hb >12g/dl. Hay que tener en cuenta que el empleo de EPO durante la radioquimioterapia se ha asociado a un aumento en la incidencia de fenómenos tromboembólicos pero el riesgo exacto es indeterminado. En un metaanálisis¹⁸⁰ de 35 ensayos se observó una tasa de episodios

tromboembólicos del 4,5 % en pacientes con EPO frente a un 1,4% en pacientes sin EPO (RR: 1,67; IC 95%:1,35-2,06).

En nuestro estudio analizaremos si hay relación entre los niveles de hemoglobina al inicio, durante y al finalizar la radioquimioterapia y la supervivencia, así como el impacto pronóstico de administrar transfusiones de hematíes o EPO durante el tratamiento. Utilizamos el punto de corte para la anemia en hb < 11 g/dl en base al estudio austríaco de *Kapp et al*¹⁸¹ como veremos posteriormente.

2.9.4. Virus del papiloma humano.

La infección persistente por el VPH de alto riesgo es un factor necesario para el desarrollo de los tumores de cérvix. Encontramos ADN del VPH en el 95-100% de las pacientes con tumores invasivos de cérvix. Como ya hemos explicado su potencial oncogénico depende fundamentalmente de la actividad de las oncoproteínas E6 y E7, a través de la inactivación de p53 y pRb respectivamente, lo que anula la apoptosis y altera la regulación del ciclo celular permitiendo la proliferación de las células VPH positivas. Estas 2 oncoproteínas, a su vez, estimulan la expresión de moléculas pro-angiogénicas (bFGF, IL-8, TGF – beta, TNF – alpha, VEGF)^{182,183,184} y al factor inducible por hipoxia (HIF -1)^{185,214}.

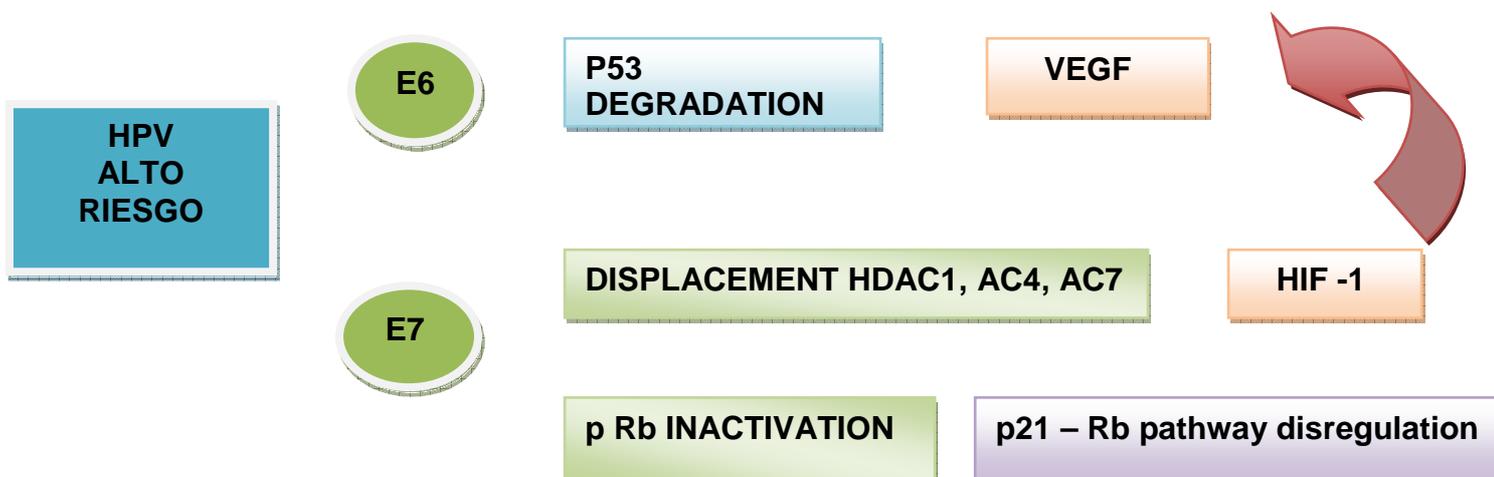


Figura 13. Papel del VPH de alto riesgo en la angiogénesis.

El papel pronóstico del VPH todavía no está definido por completo. En algunas series de pacientes sometidas a cirugía de inicio la persistencia de infección por VPH, y concretamente el subtipo 18, se ha asociado a un mayor riesgo de recaída y mortalidad causa específica^{186,187,188}. Mientras que, *Harima et al*¹⁸⁹ observaron en un grupo de 65 pacientes tratadas con radioterapia que las pacientes con VPH positivo tenían mejor SG y SLP. *Lindel et al*¹⁹⁰ también objetivaron en un grupo de 40 pacientes con carcinoma de cérvix localmente avanzado que las pacientes con infección persistente por VPH que reciben tratamiento de radioterapia presentan mejor SG, SLP y mayor tasa de respuestas completas (67% versus 33% , p 0.04).

Varios estudios han analizado el valor pronóstico de la carga viral del VPH de alto riesgo con resultados dispares. *Kim et al*¹⁹² no encontraron diferencias en cuanto a SLP en función de la carga viral en pacientes con estadios iniciales tratadas con cirugía. Sin embargo, *Datta et al*¹⁹¹ y *Kim et al*¹⁹², observaron que las pacientes con mayor carga viral pretratamiento (> 1000 RLU) presentaban una mejor respuesta a radioterapia y una mayor SG y SLP.

En nuestra serie se ha utilizado el test de Captura Híbrida DIGENE II para la detección del VPH.

2.9.5. Angiogénesis.

La biología del cáncer ha experimentado en los últimos años un avance muy importante que nos ha permitido empezar a entender los mecanismos que subyacen desde las etapas más precoces de su desarrollo hasta la adquisición de los fenotipos más agresivos y de mayor resistencia al tratamiento antineoplásico. El estroma ha alcanzado un papel crítico en todos estos mecanismos, siendo la angiogénesis unos de los pilares centrales.

La angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos desde la vasculatura preexistente, es un paso necesario para la proliferación de las células tumorales y el desarrollo y crecimiento de las lesiones metastásicas. Este proceso está controlado por un número de citoquinas y factores genéticos,

entre los cuales destacan los factores de crecimiento del endotelio vascular y sus receptores. La familia de factores de crecimiento vascular consiste en al menos 7 glicoproteínas estructuralmente parecidas. Las funciones de los VEGFs están mediada por la unión a los receptores con actividad tirosin-quinasa VEGFR1 (Flt-1), VEGFR 2 (KDR/Flk-1) y VEGFR 3 (Flt-4). Se piensa que el VEGFR 2 es responsable de la mayoría de los efectos proangiogénicos asociados a la actividad de VEGFs ¹⁹⁴. Los efectos biológicos de los VEGFs incluyen la promoción de la proliferación de las células endoteliales, la migración, la invasión, y la supervivencia de los vasos inmaduros. Los VEGFs también incrementan la permeabilidad vascular y la vasodilatación y podrían potencialmente actuar como estímulo autocrino, protegiendo las células tumorales de la apoptosis e influyendo sobre el tumor a través de la angiogénesis.

La angiogénesis inducida por VEGFs puede ser inhibida a través de la terapia dirigida contra los VEGFs o contra sus receptores. El anticuerpo monoclonal humanizado Bevacizumab, que se une a los VEGFs circulantes, ha sido el compuesto más estudiado. Este anticuerpo monoclonal se une y neutraliza todas las isoformas de VEGFA. En contraste, las pequeñas moléculas inhibitoras de la actividad tirosina-quinasa de los receptores para los VEGFs inhiben las vías de señalización del receptor hacia abajo. Así varios inhibidores de tirosina quinasa, como es el Sorafenib, Sunitinib o Pazopanib tienen actividad antiangiogénica.

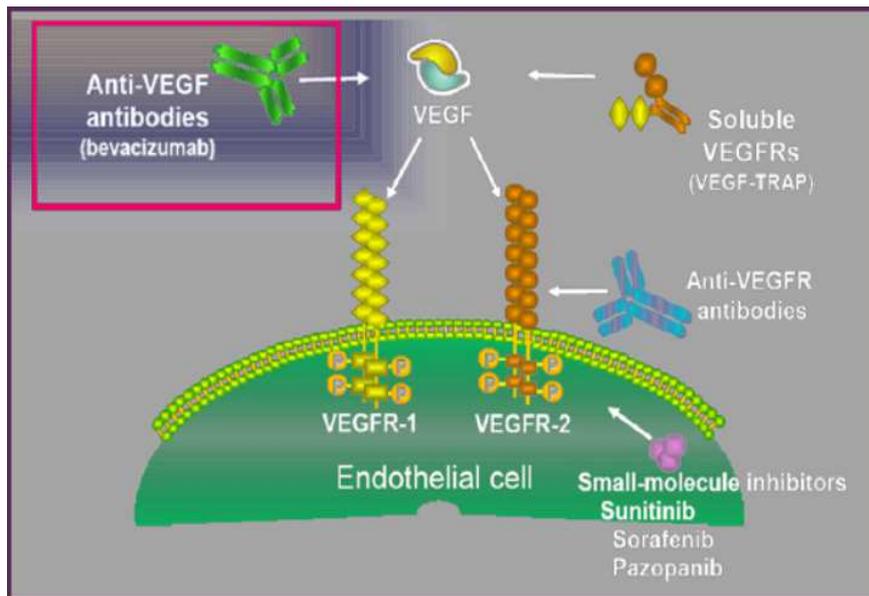


Figura 14. Terapias anti-VEGF.

2.9.5.1. Angiogénesis en cáncer de cérvix.

La angiogénesis está ligada a la carcinogénesis del cáncer de cérvix lo que le convierte en una diana racional de la terapia biológica, tal y cómo está ocurriendo en otros tumores sólidos. Varias oncoproteínas virales del VPH están implicadas en el proceso de angiogénesis. Como hemos comentado anteriormente, la oncoproteína E6 inactiva p53 y a su vez desregula VEGF activando el proceso de angiogénesis en el carcinoma de cérvix ¹⁹⁵. Este proceso se relaciona directamente con la progresión de enfermedad e inversamente con la supervivencia ¹⁹⁶.

La determinación por IHQ de la densidad de microvasos mediante CD 31 y CD 105 es el método utilizado para evaluar la angiogénesis tumoral. En cáncer de cérvix, un aumento de la MVD se correlaciona con una mayor incidencia de metástasis, un peor control local y peor pronóstico ^{197,198,199,200}.

2.9.5.1.1. VEGF.

El VEGF se expresa en un 51.7 - 90% de los tumores de cérvix ²⁰¹. Varios estudios han analizado la sobreexpresión de VEGF en pacientes con cáncer de cérvix y se ha observado una importante asociación entre la sobreexpresión de

factores de crecimiento vascular y un estadio más avanzado, mayor riesgo de metástasis ganglionares ²⁰² y un peor pronóstico.

- **Gaffney et al** ²⁰³, analizaron 55 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB-IVa tratadas con radioterapia radical. Determinaron la expresión de VEGF mediante IHQ. Los casos positivos presentaron una disminución significativa en la SLE (p 0.014) y en la SG (p 0.005).
- **Loncaster et al** ²⁰⁴, analizaron la expresión por IHQ de VEGF en 100 pacientes con carcinoma de cérvix localmente avanzado que habían recibido radioterapia con intención radical. La sobreexpresión de VEGF se asoció a una menor SG (p 0.0008) y SLP (p 0.0062). No hubo diferencias significativas en cuanto a control local (p 0.23).
- **Choi et al** ²⁰⁵, analizaron 29 pacientes con carcinoma escamoso de cérvix estadio IB – IIA (bulky) tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Se determinó la expresión de VEGF por IHQ y se observó que su sobreexpresión se asociaba a peor respuesta al tratamiento (p 0.032) y peor SLP (p 0.033).
- **Lee et al** ²⁰⁶ estudiaron la expresión de VEGF en 117 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB sometidas a cirugía radical. Una alta intensidad en la expresión de VEGF se asoció a peor SG (p 0.009) y SLP (p 0.003).

Otros estudios ^{207,208} han analizado la expresión de VEGF, por método ELISA, en pacientes operadas de carcinoma de cérvix en estadios iniciales y también han observado niveles mayores de VEGF en pacientes que experimentan una recaída (p< 0.001).

Tabla 11. Correlación entre la expresión VEGF y el pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix.

AUTOR	Nº CASOS	ESTADIO	MÉTODO VEGF+	SIGNIFICADO CLÍNICO
Gaffney 2003	55	IB-IVa	IHQ	Menor SLP (p 0.01) Menor SG (p 0.005)
Choi 2008	29	Ib2-IIA	IHQ	Menor SLP (p 0.033)
Loncaster 2000	100	I-III	IHQ	Menor SG (p 0.0008) Menor SLP (p 0.0062)
Cheng 2000	135	IB-IIA	IHQ	Menor SLP (p<0.001)
Kim 2010	55 199	IB-IV IA1-IIA	IHQ Tissue microarrays	Menor SLP (p0.03) (p0.028)
Lee 2002	117	IB	IHQ	Menor SLP (p 0.001) Menor SG (p 0.009)

En base a estos resultados, la inhibición de VEGF se ha convertido en una nueva estrategia terapéutica en cáncer de cérvix, como hemos comentado anteriormente.

2.9.6. Hipoxia tumoral.

La hipoxia influye en el desarrollo de fenotipos tumorales más agresivos, con una mayor capacidad de angiogénesis, proliferación, invasión y formación de metástasis, y con una peor respuesta a los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos^{209,210}. En los años 60 fue identificada como una característica de los carcinomas cervicales que podría causar resistencia a la radioterapia.

Estudios posteriores también evidenciaron que podría ser un factor pronóstico desfavorable en las pacientes tratadas con cirugía^{211,212,213}.

2.9.6.1. HIF-1alpha.

Uno de los factores que se expresan como respuesta a la hipoxia es la proteína HIF-1 alpha, a su vez estimulada por la oncoproteína E7 del VPH en pacientes con carcinoma de cérvix^{185,214,215}.

Esta proteína se encuentra sobreexpresada en diversos tumores y sus metástasis y se asocia a un comportamiento más agresivo de los mismos^{216,217}. En cáncer de cérvix se ha demostrado que actúa como un indicador de peor pronóstico y de resistencia a la radioquimioterapia^{218,219,220}. Una expresión anormalmente alta se correlaciona con un estadio avanzado y la presencia de afectación ganglionar²²¹ y sirve de estímulo para la neoangiogénesis y por tanto la progresión tumoral a través de la activación de VEGF^{220,222}.

2.9.7. Ciclinas.

Las ciclinas son una familia de proteínas que actúan como reguladoras del ciclo celular. La sobreexpresión de las ciclinas D1, E y A ha sido observada en carcinomas cervicales, con ligero predominio en los casos de estadio avanzado^{223,224}. Las ciclinas son inhibidas por dos familias de proteínas;

- **INK4** que incluye p15, p16, p18 y p19
- **Cip/Kip** que incluye p21, p27 y p57

Una baja expresión de p16, p21 y p27 se ha detectado en el 57%, 12.9% y 58% de los carcinomas de células escamosas y, en el 27.5%, 12.9% y 18.3% de los adenocarcinomas²⁰¹.

2.9.7.1. p16.

Una vez más el VPH juega un papel fundamental, mediante la oncoproteína E7 inactiva pRb y a su vez estimula a p16²²⁵. La inmunotinción de proteína p16 marca los núcleos cancerizados por VPH, esto es con el genoma del virus integrado en el núcleo de la célula escamosa neoplásica. La intensidad del marcado con p16 se relaciona con el grado de la lesión. Varios estudios han analizado el papel pronóstico de la proteína p16:

- **Alfsen et al**²²⁶ detectaron que la pérdida de expresión de p16 se asocia con un mayor estadio de la FIGO (p 0.01), mayor edad (p 0.01) y mayor profundidad de invasión (p 0.003).
- **Putte et al**²²⁷ demostraron que la baja expresión de p16 estaba asociada a menor SG (p 0.036). No se observó asociación significativa con la SLE.
- **Schwarz et al**²²⁸ mostraron que la alta expresión de p16 se relaciona con una mayor tasa de respuesta a radioquimioterapia y una mayor supervivencia posterior.

En diversos estudios p21 y 27 no han demostrado relevancia como factores pronósticos.

2.9.8. p53.

p53 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17p y actúa como gen supresor de tumores, desempeñando un papel importante en la apoptosis y control del ciclo celular. La pérdida de función de p53, bien por mutación o por inactivación (oncoproteína E6 del VPH) juega un papel importante en la carcinogénesis tumoral^{229,230}. La sobreexpresión de p53 se asocia con un peor pronóstico en diversos tumores, como el carcinoma gástrico²³¹, de endometrio²³² y mama²³³. En carcinoma de cérvix se expresa en un 33.6 - 45.3% de los casos, pero su valor pronóstico es incierto²²³. En el estudio de *Suzuki et al*²³⁴,

llegaron a la conclusión que la expresión de p53 en pacientes con carcinoma de cérvix tratadas con radioterapia radical se asociaba a una menor SLP. Sin embargo, en otros estudios, la expresión de p53 no tiene valor pronóstico en mujeres tratadas con cirugía^{235,236}, radioterapia^{237,238} o radioquimioterapia²³⁹.

Tabla 12. Correlación entre la expresión p53 y el pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix

AUTOR	NºCASOS	ESTADIO	TRATAMIENTO	EXPRESIÓN P53	SIGNIFICADO CLÍNICO
SUZUKI (2004)	53	I-IVa	RT	p53 positivo p53 negativo	SLP a 5 años 30% 62% (p 0.019)
HELLBERG (2009)	158	IB-IV	RT	p53 >0% p53=0%	SG a 10 años 63.6% 50% (no significativo)
YAMASHITA (2009)	57	II-IVa	QT-RT	p53 negativo p53 positivo	SG a 5 años 48% 51% (p 0.48)
HANPRASERT PONG (2010)	235	IA2-IB1	Cirugía	p53 0% >0% < 10% >10%	SLP a 5 años 95.6% 90.2% 87.4% (p 0.172)

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

A partir de los conocimientos y la información disponible en el momento actual se pueden realizar las siguientes **consideraciones**:

1. El cáncer de cérvix es un problema de salud de primera magnitud, siendo la cuarta neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte en mujeres.
2. A pesar de los avances logrados en el diagnóstico precoz, hasta un 30% de pacientes son diagnosticadas en estadios localmente avanzados, constituyendo un grupo de peor pronóstico con supervivencias inferiores al 50% en 5 años. Las pacientes intervenidas que presenten factores de alto riesgo tras la cirugía también ven reducida drásticamente su supervivencia, hasta en un 50%. Por tanto, es prioritario incrementar las opciones de curabilidad en este grupo de pacientes.
3. En los últimos años la combinación de radioterapia y quimioterapia basada en platinos en el abordaje terapéutico del cáncer de cérvix ha supuesto una mejora en supervivencia para estas pacientes.
4. A pesar de ello, el riesgo de recaída tras un tratamiento local alcanza entre un 50 y un 70%. En estos casos la eficacia de los citostáticos es muy limitada, con tasas de respuesta en torno al 20-30% y supervivencias globales inferiores a 10 meses.
5. Resulta de trascendental importancia conocer que variables condicionan el pronóstico y las posibilidades de respuesta a la hora de desarrollar ensayos clínicos y así investigar nuevas dianas terapéuticas.
6. Los factores clínico-patológicos clásicos siguen siendo los principales factores que determinan más claramente la evolución. Sin embargo, se

han estudiado otros factores independientes como posibles marcadores pronósticos y predictivos de respuesta.

7. La angiogénesis tumoral se relaciona directamente con la progresión de enfermedad e inversamente con la supervivencia. Una de las principales vías implicada es el VEGF. Su sobreexpresión además de implicaciones en el pronóstico tiene un papel determinante en la respuesta a tratamiento con radioquimioterapia y ha sido el primer marcador biológico que ha supuesto una diana terapéutica eficaz, a raíz de la introducción de bevacizumab dentro del arsenal terapéutico del carcinoma de cérvix recurrente o metastásico.
8. Existen otros factores potenciales como la anemia que actúa como un mecanismo de resistencia a la radioterapia y por tanto, como un factor pronóstico y predictivo desfavorable. El papel pronóstico del VPH de alto riesgo no está definido por completo, pero si sabemos que varias oncoproteínas virales están implicadas en el proceso de la angiogénesis e hipoxia tumoral mediante la estimulación de VEGF y HIF-1alpha, este último también con implicaciones pronósticas.
9. Existen otros factores cuyo papel pronóstico es más incierto. Algunos marcadores tumorales séricos son útiles en la monitorización de la respuesta al tratamiento y en el seguimiento evolutivo de las enfermas, sin embargo su valor pronóstico está por definir. También se ha analizado el papel pronóstico de p16 y p53 aunque con resultados diversos.

De las consideraciones anteriores surgieron las hipótesis que intentarán ser contestadas en el presente estudio mediante el cumplimiento de los siguientes **objetivos**:

1. Estudiar las características de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de cérvix que han recibido tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante, en el servicio de Oncología Médica del

Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza entre los años 2003 y 2012.

2. A partir de los datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas, realizar un análisis descriptivo de las características de las pacientes, tratamientos administrados, resultados terapéuticos y evolución.
3. Analizar todas las variables clínico – patológicas clásicas que pudieran estar implicadas en el pronóstico o como factores predictivos de respuesta a radioquimioterapia.
4. Identificar otros posibles factores pronósticos y predictivos de respuesta, tanto clínicos como biológicos.
5. Realizar de forma específica un análisis retrospectivo de la sobreexpresión de CD31, VEGF, HIF-1alpha, p16 y p53 sobre las muestras parafinizadas almacenadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “Miguel Servet “.
6. Analizar específicamente el valor pronóstico y predictivo de la infección por VPH y su carga viral, así como los niveles de hemoglobina y marcadores tumorales previos, durante y tras la radioquimioterapia y su relación con las variables clínico-patológicas clásicas.
7. Correlacionar la sobreexpresión de CD31, VEGF, HIF-1alpha, p16 y p53 con otras variables clínico-patológicas clásicas.
8. Identificar mediante análisis estadístico univariante el significado pronóstico en relación con la respuesta, supervivencia y recaída, de cada una de las variables a estudio, y mediante análisis multivariante las que presentan un valor pronóstico independiente.
9. Comparar los resultados obtenidos en la serie estudiada con otros datos publicados.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. Características de las pacientes.

Se han estudiado de forma retrospectiva las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cérvix atendidas en el Hospital Universitario “Miguel Servet” entre Enero del 2003 y Diciembre del 2012. El listado de pacientes fue proporcionado por el servicio de Documentación Clínica y Farmacia del Hospital Universitario “Miguel Servet”. De las 161 pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cérvix, fueron seleccionadas un total de 119, por cumplir los siguientes criterios:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma infiltrante de cérvix en estadios IB2-IVa de la FIGO.
- Haber recibido tratamiento con radioterapia y quimioterapia (basada en platino) con o sin cirugía previa.
- Seguimiento mínimo de 2 años tras la radioquimioterapia, excepto en el caso de fallecer con anterioridad a la fecha que determinó dicho periodo de tiempo.
- Muestras anatomopatológicas conservadas en parafina y accesibles para el análisis

Dentro de las pacientes que inicialmente cumplían estos requisitos, 4 fueron excluidas por historia clínica perdida o documentación clínica incompleta.

No disponemos de material histológico accesible por haber sido intervenidas fuera del hospital en 4 pacientes, pero si fueron incluibles para el análisis de factores pronósticos y predictivos clínicos.

La población final evaluable para el estudio fue de 115 pacientes. La mediana de seguimiento ha sido de 35 meses (rango 1-140), siendo la fecha de la última revisión de los datos el 1 de Marzo de 2015.

4.2. Diagnóstico.

El diagnóstico inicial se realizó en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario “Miguel Servet” en 106 pacientes, 4 pacientes fueron diagnosticadas en el Hospital Nuestra Señora de Gracia, 3 pacientes en el Hospital de Alcañiz, 1 paciente en el Hospital de Barbastro y 1 paciente en el Hospital “Obispo Polanco” de Teruel siendo remitidas posteriormente al Hospital “Miguel Servet” para tratamiento.

Se estableció el diagnóstico de cáncer de cérvix tras el examen anatomopatológico a través de:

- Citología cervicovaginal
- Biopsia cervical

El diagnóstico completo de la enfermedad se realizó en base a los criterios de la FIGO.

Se realizaron las siguientes exploraciones:

- **Anamnesis**
 - Antecedentes patológicos
 - Antecedentes familiares
 - Embarazos, partos y abortos
 - Ciclo menstrual
 - Fecha menopausia
 - Uso anticonceptivos orales
 - Revisiones ginecológicas previas
 - Hábitos tóxicos
 - Sintomatología de inicio y tiempo de evolución

- **Exploración física**

Exploración completa por aparatos, con especial atención a la exploración pélvica:

- Aspecto y características de la lesión cervical
- Parametrios
- Cadenas ganglionares

Estado de actividad en el momento del diagnóstico de acuerdo a la escala ECOG.

- **Análisis de sangre**

Se examinaron los parámetros habituales de función hepática y renal.

Hemograma: recuento leucocitario, hematíes, plaquetas.

Marcadores tumorales: se determinaron por técnicas de inmunoanálisis enzimático, el CEA y el antígeno Ca 125.

- **Diagnóstico por imagen**

Se practicó en todas las pacientes:

- Ecografía ginecológica
- RX tórax PA. y lateral
- RM pelvis
- TC abdominopélvico

- **Otras maniobras**

- PET/TC: Si existe alguna duda en el TC o en ocasiones, tras finalizar la radioterapia externa y antes de comenzar la braquiterapia, para valorar la respuesta tumoral.
- Cistoscopia: si existe sospecha de infiltración vesical.
- Rectoscopia: si existe sospecha de infiltración rectal.

4.3. Tratamiento.

Todas las pacientes fueron evaluadas en sesiones multidisciplinarias (ginecólogo, radiólogo, anatomopatólogo, oncólogo médico y oncólogo radioterápico) para decidir la pauta terapéutica.

De las 115 pacientes, 27 (23,5%) fueron intervenidas al diagnóstico y posteriormente se administró radioquimioterapia adyuvante, en base a la presencia de algún factor de alto riesgo de recaída (ganglios positivos, invasión microscópica de parametrios o margen quirúrgico afecto). 88 pacientes (76,5%) recibieron de inicio tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante con intención radical.

Se administró **radioterapia externa** en todas las pacientes. Se adquieren las imágenes de la zona a tratar mediante TC (cortes cada 0,3 - 0,5 cm desde L2-L3 hasta 5 cm por debajo del agujero obturador, ampliando el límite superior si se quieren incluir las cadenas lumboaórticas) tras colocar a la paciente en decúbito supino e inmovilizar la pelvis (cuñas bajo rodillas).

- **Tratamiento adyuvante:** 45 – 50,4 Gy en 25-28 fracciones de 180 cGy/día.
- **Tratamiento radical:** 45 - 50,4 Gy en 25-28 fracciones a 180 - 200cGy / día. En caso de afectación parametrial y/o adenopatías patológicas, se realizará una sobreimpresión que alcance una dosis total de 55-60 Gy, teniendo en cuenta en el parametrio la contribución de la braquiterapia.

En nuestra serie la dosis media total fue de 50,18 Gy (rango: 45-60 Gy). En caso de afectación ganglionar paraaórtica se amplió el campo de irradiación con similar forma de administración que antes, incluyendo desde D12-L1. En alguna paciente con gran enfermedad ganglionar pélvica también se incluyó parte de la cadena paraaórtica.

En 82 pacientes (71,3%) el tratamiento se completó con **braquiterapia** endocavitaria de alta tasa. En las pacientes que no pueden recibir radioterapia endocavitaria se administra una sobreimpresión externa entre 10 -15 Gy.

Se administró **quimioterapia** en todas las pacientes, el tratamiento consistió en la administración de un esquema basado en platino durante la radioterapia externa:

- 88 pacientes (76,5%) : cisplatino 40 mg/m² semanal
- 22 pacientes (19,1%) : carboplatino 2 AUC semanal (comorbilidad)
- 5 pacientes (4,3%): cis/carboplatino-etopósido cada 3 semanas (carcinoma neuroendocrino).

El número medio de ciclos administrados fue de 5,13 (mediana: 5, rango: 3-7). Todas las pacientes firman el consentimiento informado antes de iniciar ambos tratamientos.

4.4. Evaluación de respuesta.

La evaluación de la respuesta se realizó mediante exploración ginecológica con toma citológica y RM pélvica aproximadamente a las 4 semanas de finalizar el tratamiento de radioterapia y quimioterapia concomitante. Se siguieron los siguientes criterios de respuesta RECIST:

- **Respuesta Completa:** imposibilidad de detectar la enfermedad desde el punto de vista clínico y radiológico. En 2 casos operados, tras radioquimioterapia, no se detectó tumor residual en el estudio anatomopatológico de la pieza considerándose una Respuesta Completa Patológica (pRC).
- **Respuesta Parcial:** se definió como la disminución de más de un 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones medibles pero persistiendo enfermedad.
- **Progresión de Enfermedad:** se definió como un crecimiento del 20% en la suma de los diámetros de la lesión medible o aparición de otras nuevas
- **Enfermedad Estable:** se consideró cuando la variación en la suma de los diámetros no disminuyó un 30% ni aumentó un 20%.

Una vez finalizado el tratamiento también se realizó una determinación de marcadores tumorales (CEA y Ca 125).

En 7 (6,1%) pacientes se practicó una cirugía de rescate. En 5 de ellas se confirmó la presencia de tumor residual en el estudio anatomopatológico.

4.5. Seguimiento de las pacientes.

El seguimiento de las pacientes una vez finalizados todos los tratamientos fue llevado a cabo conjuntamente por el Servicio de Ginecología y el Servicio de Oncología Médica. Los intervalos establecidos para las visitas generalmente fueron los siguientes:

- Los dos primeros años visitas cada 3-4 meses
- De 2 a 5 años : cada 6 meses
- De 5 a 10 años : anual

Generalmente, en cada visita se realizaba una exploración ginecológica completa. Las pruebas que habitualmente se realizaban eran:

- Analítica completa con marcadores CEA y Ca 125 : en todas las visitas
- RX tórax :en visitas alternas
- Ecografía abdominopélvica: en visitas alternas
- TC toracoabdominopélvico: en visitas alternas

4.6. Supervivencia evaluada.

La supervivencia a evaluar es:

- **Supervivencia libre de enfermedad (SLE):** Tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la fecha de recaída o la última fecha de seguimiento en el caso de no haber ocurrido la recaída.

- **Supervivencia global (SG):** Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte por cáncer de cérvix o la última fecha de seguimiento en el caso de no haber ocurrido el evento muerte. Por tanto, aquellas pacientes fallecidas por otras causas no relacionadas con la enfermedad objeto de estudio, y que se hallaban libres de enfermedad en el momento de la muerte, fueron consideradas como censuradas para la variable muerte y con un seguimiento máximo igual al de la fecha de esta.

La supervivencia global se considera como una medida exacta para usar en estudios estadísticos sobre factores pronósticos. Sin embargo, en las series con seguimiento prolongado, y con un porcentaje considerable de pacientes de edad avanzada, está indicada el uso de la supervivencia causa específica como medida de la supervivencia. Por lo tanto en este estudio, siempre que hablemos de supervivencia global, nos referiremos a la supervivencia causa-específica por cáncer de cérvix.

4.7 Análisis de factores pronósticos y predictivos.

En cada paciente han sido valorados una serie de factores clínicos, histológicos, de características de los distintos tratamientos recibidos, de respuesta y de evolución.

4.7.1. Variables relacionadas con las características de las pacientes.

- **EDAD:** se consideraba la edad al momento del diagnóstico.
- **ESTADO GENERAL:** definido según la escala ECOG.

ESCALA	ECOG
asintomático, actividad normal	ECOG 0
sintomático, puede deambular	ECOG 1
encamado < 50 % día, asistencia mínima	ECOG 2
encamado > 50 % día, asistencia notable	ECOG 3
encamado todo el día, gravemente limitado	ECOG 4

- **NACIONALIDAD**
- **HISTORIA GINECOLÓGICA**
 - Citologías periódicas
 - Patología cervical previa
 - Tipo de patología cervical previa
- **FECHA DE DIAGNÓSTICO:** Se considera la fecha de diagnóstico aquella en la que se obtiene el material anatomopatológico por biopsia o intervención quirúrgica. En caso de no disponer de dicha información se toma como fecha del diagnóstico la fecha de realización de la RM pélvica en la que se describe la enfermedad.
- **CLINICA AL DIAGNÓSTICO**
- **VALOR DE HEMOGLOBINA al DIAGNÓSTICO:** Diferenciando entre < 11g/dl y > 11g/dl. En pacientes con valores de hemoglobina inferiores a 11g/dl se valora la administración o no de tratamiento de soporte.
- **MARCADOR TUMORAL AL DIAGNÓSTICO:** Diferenciando entre normal y aumentado.
- **VPH:** Se valora si se ha realizado el test del VPH al diagnóstico. En los casos en que lo tengamos se diferencia entre positividad para alto y bajo riesgo. En función de la carga viral medida por el test de captura híbrida DIGENE II diferenciamos entre 1-100, 101-1000, > 1000 RLU.

4.7.2. Variables relacionadas con las características del tumor primario.

- **TAMAÑO TUMORAL:** Se toma como referencia el tamaño tumoral descrito en la RM pélvica. Diferenciando entre < 4,5 cm y > 4,5 cm.
- **PARAMETRIOS:** Se considera la afectación parametrial descrita por RM pélvica o bien en la pieza quirúrgica en pacientes operadas. En caso de existir afectación parametrial, se distingue entre unilateral y bilateral.
- **AFECTACIÓN GANGLIONAR:** Se toma como referencia lo descrito en la prueba radiológica (TC y RM) y se diferencia entre afectación pélvica y paraaórtica. En las pacientes operadas se toma como referencia la afectación ganglionar de la pieza de linfadenectomía y se diferencia, en función del número de ganglios positivos resecados, entre 0%, 1-10%, > 10%.
- **HISTOLOGÍA:** diferenciando entre carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma neuroendocrino y otros.
- **GRADO : Gx :** no se valora grado histológico, **G1 :** bien diferenciado, **G2 :** moderadamente diferenciado, **G3:** pobremente diferenciado
- **ESTADIO TUMORAL:** Estadaje clínico realizado al diagnóstico, según los criterios de la FIGO del 2009. En los casos en los que el diagnóstico era previo a dicha clasificación se ha realizado para el presente trabajo un reestadaje. No se utiliza el sistema TNM.
- **p16:** según el área de expresión (porcentaje de células positivas) diferenciamos entre negativo, < 25%, 26-50% y > 50%.
- **p53:** según el área de expresión diferenciamos entre negativo, < 25%, 26-50% y > 50%.
- **CD31:** según la intensidad de la neo-vascularización acompañante al tumor diferenciamos entre negativa, < 25%, 26-50% y > 50%.
- **VEGF:** según el área de expresión diferenciamos entre negativo, < 25%, 26-50% y > 50%.
- **HIF-1 alpha:** según el área de expresión diferenciamos entre negativo, < 25%, 26-50% y > 50%.

4.7.3. Variables relacionadas con los tratamientos recibidos.

- **FECHA DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**
- **TÉCNICA QUIRÚRGICA** : diferenciando entre :
 - Wherteim – Meigs
 - Histerectomía
- **FECHA DE INICIO Y FIN DE RADIOTERAPIA:** para calcular una nueva variable: **semanas de radioterapia**. Diferenciando entre < 8 semanas y > 8 semanas.
- **BRAQUITERAPIA**
- **ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA** : diferenciando entre cisplatino, carboplatino y carbo/cisplatino-etopósido
- **TOXICIDAD:** Para la estimación de dicha toxicidad se ha utilizado la escala CTC del NCI que asigna un grado según la severidad de dicha toxicidad: **G 0** si no hay toxicidad, **G1 y 2** para toxicidades leves, **G 3 y 4** para toxicidades severas y G5 para toxicidades con resultado de muerte. En el presente estudio se valora por un lado si existe toxicidad grado 3 y 4 y por otro, se describe la distribución de las pacientes en los distintos tipos de toxicidad
 - Hematológica : anemia, neutropenia, trombopenia
 - Digestiva
 - Cutánea
 - Genitourinaria
 - Astenia
- **RETRASO DE TRATAMIENTO:** en los casos en que exista se valora los días y ciclos de retrasados.
- **SUSPENSION DE TRATAMIENTO:** en los casos en que exista se valora los días y ciclos suspendidos.
- **VALOR DE HEMOGLOBINA NADIR** durante la radioquimioterapia. Diferenciando entre < 11g/dl y > 11g/dl. En pacientes con valores de hemoglobina inferiores a 11g/dl se valora la administración o no de tratamiento de soporte.

4.7.4. Variables relacionadas con la respuesta al tratamiento recibido.

- **RESPUESTA CLÍNICA:** Diferenciamos entre Respuesta completa, Respuesta parcial, Enfermedad estable y Progresión de enfermedad.
- **VALOR DE HEMOGLOBINA POST - TRATAMIENTO** de radioquimioterapia. Diferenciando entre $< 11\text{g/dl}$ y $> 11\text{g/dl}$.
- **MARCADOR TUMORAL POST - TRATAMIENTO:** Diferenciando entre normal y aumentado.
- **CIRUGÍA DE RESCATE:** analizar la frecuencia de pacientes intervenidas tras radioquimioterapia y su relación con la respuesta al tratamiento. .
- **FECHA CIRUGÍA DE RESCATE:** de especial interés para calcular el tiempo transcurrido desde la fecha fin de radioterapia y la intervención quirúrgica.
- **RESPUESTA PATOLÓGICA:** considerar si existe o no tumor residual en el estudio anatomopatológico de la pieza.
- **RECAÍDA:** Si hubo o no recaída y la localización de la misma: local , sistémica o ambas.
- **FECHA DE RECAÍDA:** De especial interés para calcular el tiempo transcurrido entre la fecha fin de radioterapia y la recaída y crear una nueva variable: **tiempo a la recaída**. Diferenciando < 12 meses y > 12 meses.
- **TRATAMIENTO A LA RECAÍDA:** Considerar los diferentes tipos de tratamiento a la recaída: cirugía, quimioterapia, radioterapia o sintomático. En caso de tratamiento con quimioterapia analizar el número de líneas recibidas.

4.7.5. Variables relacionadas con el seguimiento de los pacientes.

- **TIEMPO DE SEGUIMIENTO:** Calcular el tiempo transcurrido entre la fecha fin de radioterapia y la fecha del último seguimiento.
- **SITUACIÓN DEL PACIENTE:** Muerta, viva sin enfermedad, viva con enfermedad. En los casos en los que por cualquier razón hay una pérdida de seguimiento, se considera la fecha del último seguimiento exitoso, considerándose la situación del paciente en dicho seguimiento.

4.8. Material utilizado para el estudio.

4.8.1. Listado de pacientes.

La elaboración de la lista de pacientes se ha realizado a través de la base de datos del servicio de Documentación Clínica y Farmacia del Hospital Universitario “Miguel Servet”, de dicho listado se seleccionaron los pacientes con estadios IB2-IVa de la FIGO que habían recibido tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante.

4.8.2. Recogida de datos.

Tras realizar una revisión inicial de la literatura acerca del problema, se eligieron las variables objeto del estudio y se elaboró una base de datos y una hoja de recogida de los mismos, la cual permitió extraer a posteriori los datos referentes a cada paciente relacionándolos con la aparición de los distintos eventos objetos de estudio.

Los datos de dichas pacientes fueron recogidos a partir de la información almacenada en la historia clínica de cada paciente y completada, en algunos casos, con llamadas telefónicas para conocer el estado actual.

- **HOJA RECOGIDA DE DATOS. ANEXO I**

4.8.3. Análisis moleculares.

En primer lugar se revisan los cristales de hematoxilina-eosina de los casos elegidos y se selecciona el bloque más idóneo para un posterior análisis molecular a partir de técnicas de IHQ.

En los bloques de parafina seleccionados se realizan cortes con un micrótopo a dos micras de espesor y se depositan en un baño de agua destilada a 45 °C. Se cogen los cortes con portas cargados positivamente (Thermo ultra plus) y posteriormente, los cristales se dejan secar en estufa a 60 °C durante una hora. En la siguiente tabla se muestran las técnicas inmunohistoquímicas realizadas automáticamente en Benchmark XT (Roche Diagnostics):

ANTICUERPO	CLON	FABRICANTE	DILUCIÓN	TIEMPO DE INCUBACIÓN
p 16 ^{INK4a}	E6H4	ROCHE	Prediluido	20 min.
p 53	DO7	ROCHE	Prediluido	20 min.
CD 31	JC70	ROCHE	Prediluido	44 min.
VEGF	SP 28	DIAGNOSTIC BIOSYSTEMS	Prediluido	12 min.
HIF -1 alpha	H1alpha 67: sc-53546	SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY	1:50	1:44 min.

Una vez terminada la técnica IHQ, se procede al montaje de las secciones y posterior interpretación de los resultados. Para cada técnica se utilizó como caso control:

- p16 : otro carcinoma de cérvix
- p 53 : carcinoma seroso de ovario
- CD31: tejido renal normal
- VEGF : tejido renal normal
- HIF 1 alpha: tejido renal normal

En 4 de los factores moleculares (p16, p53, VEGF y HIF 1 alpha) se valoró el área de expresión o porcentaje de células positivas, siendo:

- **negativo** : ninguna célula se teñía
- **+** : < o igual al 25% de células teñidas
- **++** : 26-50% de células teñidas
- **+++**: > 50% de células teñidas.

En CD31 se valoró la intensidad de tinción en relación a la neovascularización acompañante al tumor: negativa, < 25%, 26-50% y > 50%.

4.9. Metodología estadística utilizada^{240 , 241 , 242, 243}

Material: El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido:

- PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.).

El análisis estadístico se ha dividido en dos partes fundamentalmente:

- Análisis descriptivo.
- Análisis inferencial.

4.9.1. Análisis descriptivo.

Para una muestra de 115 pacientes que han padecido cáncer de cérvix, se ha realizado un estudio descriptivo de las diferentes características de las pacientes y del tumor primario, tratamientos recibidos, respuesta al tratamiento y seguimiento.

Las variables en estudio se han descrito utilizando medidas descriptivas tales como frecuencias, porcentajes, mínimos, máximos, medianas, medias y gráficos (de sectores y barras).

4.9.2. Análisis inferencial.

4.9.2.1. Análisis bivariante.

- Se han realizado una serie de cruces de diferentes variables (edad, estadio FIGO, tamaño tumoral, ganglios, grado nuclear, histología) con Hemoglobina al diagnóstico, Hemoglobina NADIR, Marcador tumoral al diagnóstico, Marcador tumoral post-tratamiento, VEGF, CD31, p16, p53, HIF1 y VPH alto riesgo para ver si existe algún tipo de relación entre ellas.

- Factores predictivos de alcanzar una respuesta completa: se han realizado una serie de cruces de diferentes variables (Grupos de edad, Edad, ECOG, Tamaño (mm.), Tamaño(cm.), Histología, Tiempo a la recaída, Hemoglobina al diagnóstico, Hemoglobina NADIR, Marcador tumoral al diagnóstico, Marcador tumoral post-tratamiento, VPH alto riesgo, Carga viral, Tratamiento de soporte, VEGF, CD31, p16, p53, HIF 1 y Grado nuclear) con Respuesta completa, para ver si existe algún tipo de relación entre ellas.

- Factores predictivos de alcanzar una respuesta objetiva: se han realizado una serie de cruces de diferentes variables (Grupos de edad, Edad, ECOG, Tamaño (mm.), Tamaño(cm.), Histología, Tiempo a la recaída, Hemoglobina al diagnóstico, Hemoglobina NADIR, Marcador tumoral al diagnóstico, Marcador tumoral post-tratamiento, VPH alto riesgo, Carga viral, Tratamiento de soporte, VEGF, CD31, p16, p53, HIF 1 y Grado nuclear) con Respuesta objetiva, para ver si existe algún tipo de relación entre ellas.

Para las variables que toman valores cuantitativos se aplicará el test de la t-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se utilizará la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

Para las variables que toman valores cualitativos se aplicará el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección por continuidad o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario.

- El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

4.9.2.2. Análisis multivariante.

4.9.2.2.1. Análisis de Supervivencia.

El objetivo de los siguientes análisis es determinar qué variables o factores influyen o modifican el riesgo de padecer un evento, en nuestro caso, tenemos dos eventos, recaída y muerte por cáncer de cérvix. Con sus tiempos asociados: **Tiempo hasta muerte** (Tiempo (meses) transcurrido desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte por cáncer de cérvix (ó muerte por cualquier otra causa) ó la fecha de la última visita en el caso de no haber ocurrido la muerte) y **Tiempo hasta recaída** (Tiempo (meses) transcurrido desde la fecha de inicio de tratamiento: fecha de cirugía de inicio (en las pacientes operadas) o desde la fecha de inicio de radioterapia (en las pacientes no operadas) hasta la fecha recaída ó fecha última visita en el caso de no haber ocurrido recaída).

Las variables en estudio han sido: Edad, ECOG, Tamaño tumor, Parametrios positivos, Estadio FIGO, Ganglios, Histología, Hemoglobina al diagnóstico, Hemoglobina NADIR, Hemoglobina post-tratamiento, Tratamiento de soporte, Marcador tumoral al diagnóstico, Marcador tumoral post-tratamiento, Respuesta clínica al tratamiento, VPH alto riesgo, Carga viral, Grado nuclear, p16, p53, CD31, VEGF y HIF 1.

Para ello se ha utilizado un conjunto de técnicas estadísticas denominadas “Análisis de Supervivencia”, estas técnicas son de tipo no paramétrico, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo, en todo caso y de forma intuitiva se examinarán los gráficos (función de supervivencia y función de riesgo

acumulado estimados) que proporcionarán una idea aproximada de cómo evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

4.9.2.2.1.1. Kaplan-Meier

Se ha procedido a analizar de una forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores, para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) por parejas de grupos para variables cualitativas, y el de tendencia lineal para variables ordinales o continuas. Anteriormente se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis exige que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se crucen, y que los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en los grupos sean líneas paralelas.

4.9.2.2.1.2. Regresión de Cox

Se ha llevado a cabo regresión de Cox de riesgo proporcional para contrastar el efecto simultáneo, de las variables en estudio que resultan significativas en el análisis de Kaplan-Meier.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo $h(t)$, viene dada por una función de riesgo base $h_0(t)$ (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ($\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Las estimaciones de los coeficientes son los valores de B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe de llevar a cabo con

$\exp(B)$ que indica el ratio entre las funciones de riesgo de las personas que tienen la característica a aquellas que no la tienen (variables cualitativas) o el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable (variables cuantitativas).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste.

Anteriormente a la estimación del modelo se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige esta regresión. Esta hipótesis exige que el ratio entre los riesgos para dos casos debe ser constante a lo largo del tiempo.

4.9.2.2.2. Regresión Logística.

Se ha llevado a cabo una regresión logística para evaluar el efecto de una serie de variables (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se ha utilizado para evaluar el efecto de una serie de variables (ECOG, Tamaño tumor, Hemoglobina al diagnóstico, Hemoglobina NADIR, Marcador tumoral post-tratamiento, VEGF y HIF 1) sobre el hecho de presentar Respuesta completa.

Primeramente se ha realizado un análisis bivariante para ver si estas variables resultaban significativas para introducirlas en el análisis de regresión.

El objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (v. independientes). No se realiza exactamente una previsión sino que lo que se calcula es la probabilidad de ocurrencia que tiene dicho suceso. El modelo de regresión

logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

$$P(\text{Ocurra el suceso}) = \frac{e^Z}{1+e^Z} = \frac{1}{1+e^{-Z}}$$

$$\text{donde } Z = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_p \cdot X_p$$

También se ha utilizado la regresión logística no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su habilidad para estimar la ventaja relativa (odds-ratio) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas determinadas condiciones. Para reconocer las variables con influencia significativa se ha utilizado un método de selección paso-a-paso hacia delante. El criterio de selección se basa en el *score statistic* a un nivel de significación de 0,05. Por otro lado, el criterio de eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (likelihood ratio) basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial, exigiendo un nivel de significación superior a 0,10 para salir.

RESULTADOS

5. RESULTADOS.

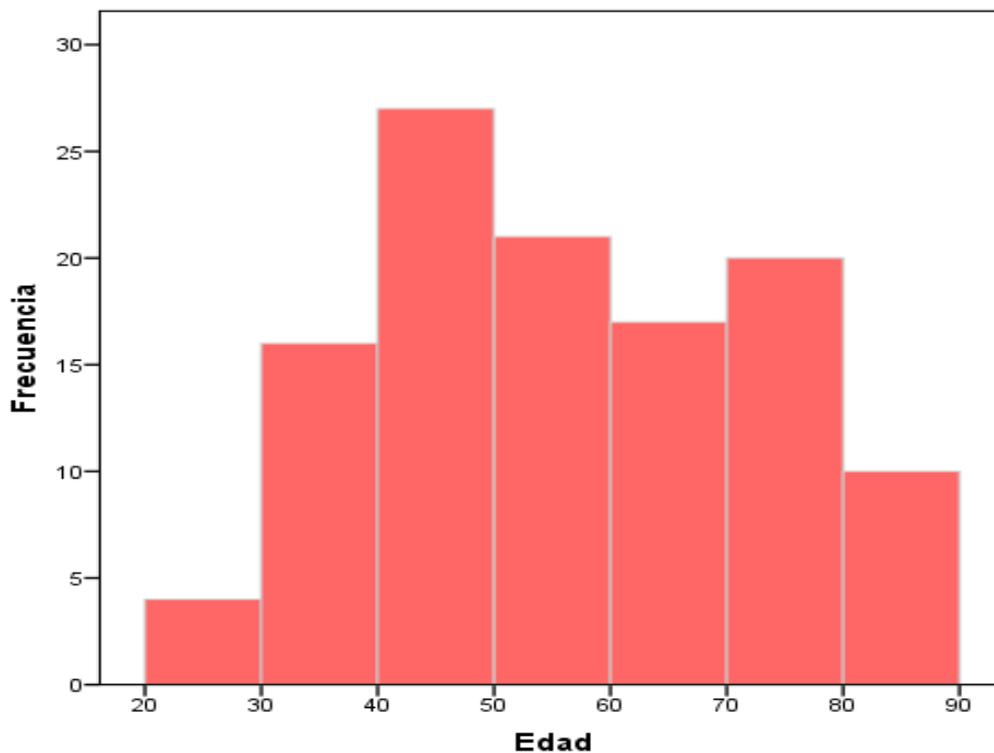
5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

5.1.1. Características de las pacientes.

5.1.1.1. Edad al diagnóstico.

La edad de las 115 pacientes incluidas en el estudio oscila entre los 22 y 89 años, siendo la edad media de 55,59 años y la mediana de 53 años.

Figura 15. Distribución por edades.



Más de la mitad de las pacientes (59.1%) eran menores de 60 años.

Tabla 13. Distribución por grupos de edad.

	Frecuencia	%
< 60 años	68	59,1
≥ 60 años	47	40,9
Total	115	100,0

5.1.1.2. Nacionalidad.

En nuestra serie el 76,5 % de las pacientes eran españolas, el 9,6% de América Latina, el 8,7% del Este de Europa y el 5,2% Africanas.

Tabla 14. Distribución por Nacionalidad.

	Frecuencia	%
Española	88	76,5
Este de Europa	10	8,7
América Latina	11	9,6
Africa	6	5,2
Total	115	100,0

5.1.1.3. ECOG.

La mayoría de las pacientes (91,3 %) presentaban al diagnóstico un ECOG 0-1, mientras que un 6,1% tenía un ECOG 2 y un 2,6% un ECOG 3.

Tabla 15. Distribución por ECOG.

	Frecuencia	%
0-1	105	91,3
2	7	6,1
3	3	2,6
Total	115	100,0

5.1.1.4. Historia ginecológica.

Únicamente el 33% de las pacientes de nuestra serie realizaban controles citológicos periódicos. De las 38 pacientes que se realizaban citologías periódicas, 10 presentaron patología cervical previa:

- 7 pacientes CIN III (70%)
- 2 ASCUS/AGUS (20%)
- 1 CIN II (10%)

5.1.1.5. Historia oncológica previa.

8 pacientes habían padecido neoplasias previas:

- 5 pacientes carcinoma de mama
- 1 paciente carcinoma superficial de vejiga
- 1 paciente carcinoma de vulva
- 1 paciente carcinoma de recto

5.1.1.6. Inmunodeficiencia.

3 pacientes tenían una infección por VIH y una paciente había sido sometida a un trasplante pulmonar.

5.1.1.7. Fecha del diagnóstico.

Las pacientes diagnosticadas cada año que han cumplido los criterios para entrar en el estudio se han distribuido de la siguiente forma:

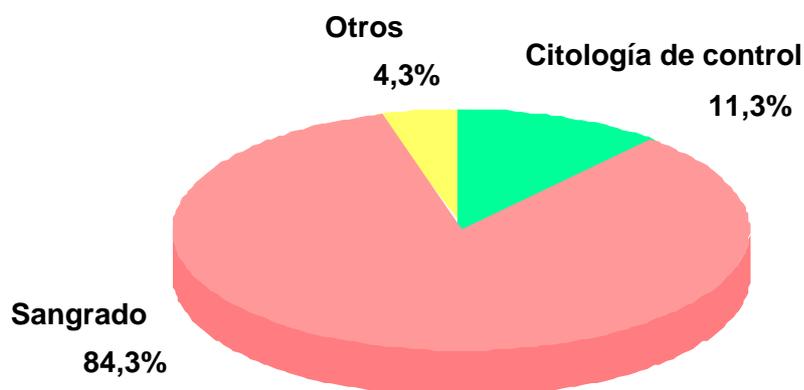
- 2003: 12 (10,4%)
- 2004: 10 (8,8%)
- 2005 : 16 (13,9%)
- 2006: 16 (13,9%)
- 2007: 10 (8, 8%)
- 2008: 11 (9,5%)
- 2009: 7 (6,08 %)
- 2010: 11 (9,5%)
- 2011:13 (11,3%)
- 2012:9 (7,8%)

5.1.1.8. Clínica al diagnóstico.

El síntoma de presentación más frecuente fue el sangrado (84,3%). Mientras que sólo un 11,3% de las pacientes fueron diagnosticadas en una citología de control.

- Asintomática (diagnóstico en citología de control) : 13 pacientes
- Sangrado vaginal : 97 pacientes
- Otros : Dolor 4 pacientes , flujo vaginal serosanguinolento 1 paciente

Figura 16. Síntomas de presentación.



5.1.1.9. Diagnóstico histológico.

El diagnóstico anatomopatológico de carcinoma infiltrante de cérvix fue obtenido en todas las pacientes mediante biopsia.

5.1.1.10. Hemoglobina al diagnóstico.

Los niveles de hemoglobina, en el momento del diagnóstico, fueron en la mayoría de las pacientes (77,9%) iguales o superiores a 11 g/dl. Carecemos de los datos de dos pacientes.

Tabla 16. Valor de hemoglobina al diagnóstico.

	Frecuencia	%
HB < 11 g/dl	25	22,1
HB ≥ 11 g/dl	88	77,9
Total	113	100,0

5.1.1.11. Marcador tumoral al diagnóstico.

La mayoría de las pacientes tenían un marcador tumoral normal en el momento del diagnóstico (61,8%). Mientras que, un 38,2% presentaban elevación del mismo. Carecemos de los datos de 5 pacientes.

Tabla 17. Marcador tumoral al diagnóstico.

	Frecuencia	%
Normal	68	61,8
Elevado	42	38,2
Total	110	100,0

5.1.1.12. Virus del papiloma humano.

En 40 pacientes (34,8%) de nuestra serie se había realizado el test por captura híbrida del VPH. Y la mayoría (77,5%) resultaron positivas para VPH de alto riesgo.

Tabla 18. Distribución según VPH de alto riesgo.

	Frecuencia	%
Negativo	9	22,5
Positivo	31	77,5
Total	40	100,0

La distribución en función de la carga viral fue la siguiente:

Tabla 19. Carga viral.

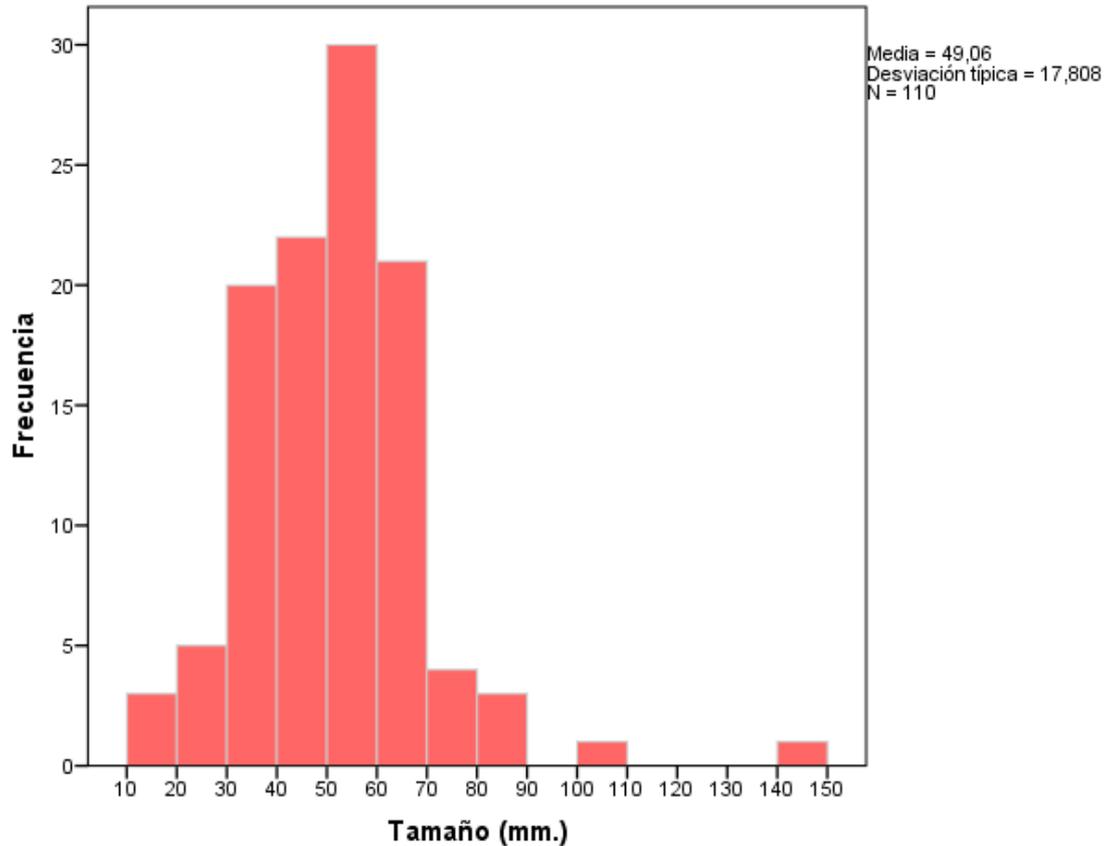
	Frecuencia	%
1 a 100	13	41,9
101 a 1000	8	25,8
Más 1000	8	25,8
Desconocida	2	6,5
Total	31	100,0

5.1.2. Características del tumor.

5.1.2.1. Tamaño.

La mediana del tamaño tumoral clínico fue de 50 mm (rango 10 mm – 140 mm). La media fue de 49,06 mm.

Figura 17. Distribución por tamaño tumoral (mm).



Más de la mitad de los tumores (63,6%) presentaban un tamaño igual o superior a los 4,5 cm. Carecemos de los datos de 5 pacientes.

Tabla 20. Distribución por Tamaño tumoral (cm).

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
< 4,5	40	36,4
≥ 4,5	70	63,6
Total	110	100,0

5.1.2.2. Parametrios.

En más de la mitad de los casos (67%) existe afectación parametrial. Y en la mayoría (62,3%) la afectación es bilateral.

Tabla 21. Parametrios.

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
No	38	33,0
Sí	77	67,0
Total	115	100,0

5.1.2.3. Afectación ganglionar.

Un tercio de las pacientes (38,3 %) presentaban afectación ganglionar.

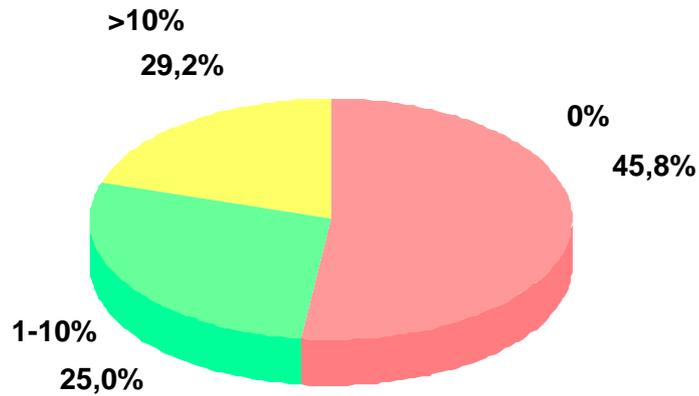
Tabla 22. Distribución según la afectación ganglionar.

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Negativos	71	61,7
Positivos	44	38,3
Total	115	100,0

De los 24 casos en que se practicó una linfadenectomía:

- 11 no presentaban afectación ganglionar.
- 7 presentaban entre un 1-10% de ganglios afectados.
- 6 presentaban más del 10% de ganglios afectados.

Figura 18. Ganglios patológicos positivos.



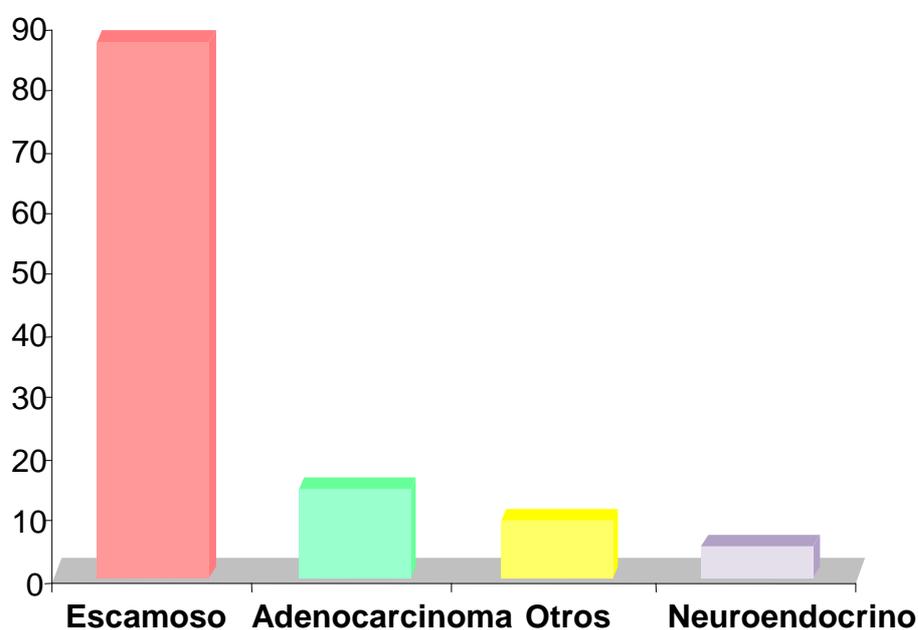
5.1.2.4. Histología.

En nuestra serie la mayor parte de los tumores (75,7%) eran carcinomas escamosos. En segundo lugar estaban los adenocarcinomas (12,2%), seguido de los tumores neuroendocrinos (4,3%) y otros subtipos (7,8%).

Otros subtipos:

- Adenoescamoso 3 pacientes
- Carcinoma indiferenciado 5 pacientes
- Tumor mixto mülleriano maligno 1 paciente

Figura 19. Distribución por histología.



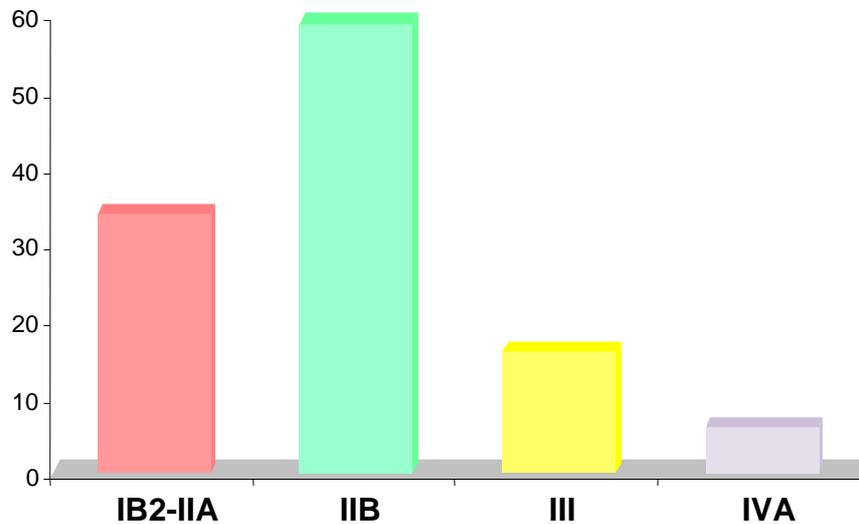
5.1.2.5. Estadio de la FIGO.

La mitad de las pacientes de nuestra serie (51,3%) presentaba un estadio II B de la FIGO. El orden decreciente en frecuencias fue el siguiente: IB2- IIA (29,6%), III (13%) y IVa (5,2%).

Tabla 23. Distribución por Estadio FIGO

	Frecuencia	%
IB2- IIA	34	29,6
IIB	59	51,3
III	16	13,9
IVA	6	5,2
Total	115	100,0

Figura 20. Distribución por estadios.



5.1.2.6. Grado nuclear.

Se disponía de su valoración en 114 pacientes. La distribución de las pacientes según el grado nuclear se expone en la siguiente tabla.

Tabla 24. Grado Nuclear

	Frecuencia	%
1	20	17,5
2	48	42,1
3	46	40,4
Total	114	100,0

5.1.2.7. p16.

Se evaluó en 111 de las 115 pacientes incluidas en el estudio. En la mayor parte (82,9%) existía una alta expresión de p16.

Tabla 25. Distribución por p16

	Frecuencia	%
Negativo	6	5,4
≤ 25%	6	5,4
26-50%	7	6,3
> 50%	92	82,9
Total	111	100,0

5.1.2.8. p 53.

En la mayoría de las pacientes o no se encontraba expresión de p53 (36,9%) o su expresión era baja (51,4%). Carecemos de datos en 4 pacientes.

Tabla 26. Distribución por p53

	Frecuencia	%
Negativo	41	36,9
≤ 25%	57	51,4
26-50%	8	7,2
> 50%	5	4,5
Total	111	100,0

5.1.2.9. CD 31.

En prácticamente la totalidad de las pacientes (90,1%) existía una alta expresión de CD31. Carecemos de datos en 4 pacientes.

Tabla 27. Distribución por CD31

	Frecuencia	%
Negativo	-	-
≤ 25%	4	3,6
26-50%	7	6,3
> 50%	100	90,1
Total	111	100,0

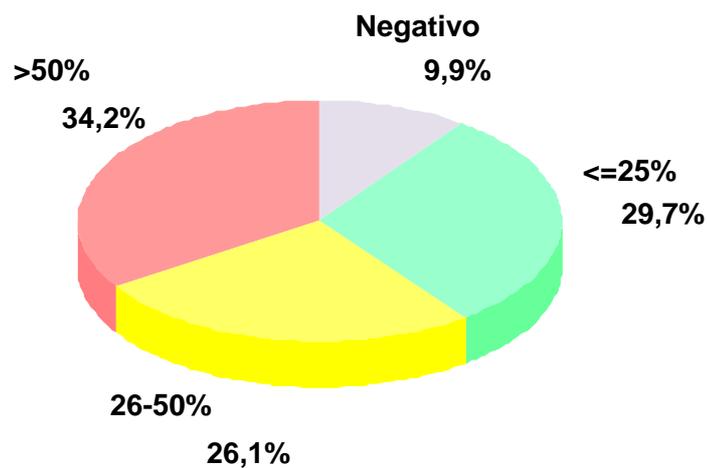
5.1.2.10. VEGF.

Evaluado en 111 de 115 pacientes. Se distribuyó de la siguiente manera:

Tabla 28. Distribución según VEGF

	Frecuencia	%
Negativo	11	9,6
≤ 25%	33	28,7
26-50%	29	25,2
> 50%	38	33,0
Total	111	100,0

Figura 21. Distribución por VEGF.



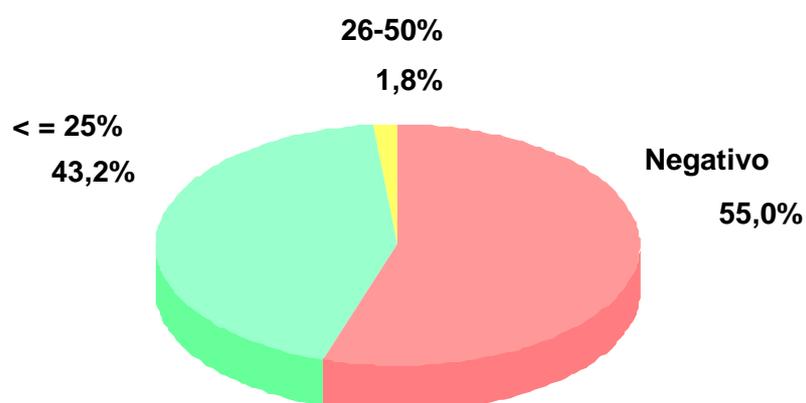
5.1.2.11. HIF – 1 alpha.

Carecemos de datos en 4 pacientes. Se distribuyó de la siguiente manera:

Tabla 29. Distribución según HIF -1alpha

	Frecuencia	%
Negativo	61	55,0
≤ 25%	48	43,2
26-50%	2	1,8
> 50%	-	-
Total	111	100,0

Figura 22. Distribución por HIF-1 alpha.



5.1.3. Tratamiento.

5.1.3.1. Cirugía.

Al diagnóstico fueron operadas 27 (23,5%) de las 115 pacientes incluidas en el estudio.El tipo de cirugía que fue practicada se distribuyó de la siguiente manera:

Tabla 30. Técnica quirúrgica

	Frecuencia	%
Wherteim - Meigs	24	88,9
Histerectomia	3	11,1
Total	27	100,0

En 3 pacientes no se practicó linfadenectomía por obesidad.

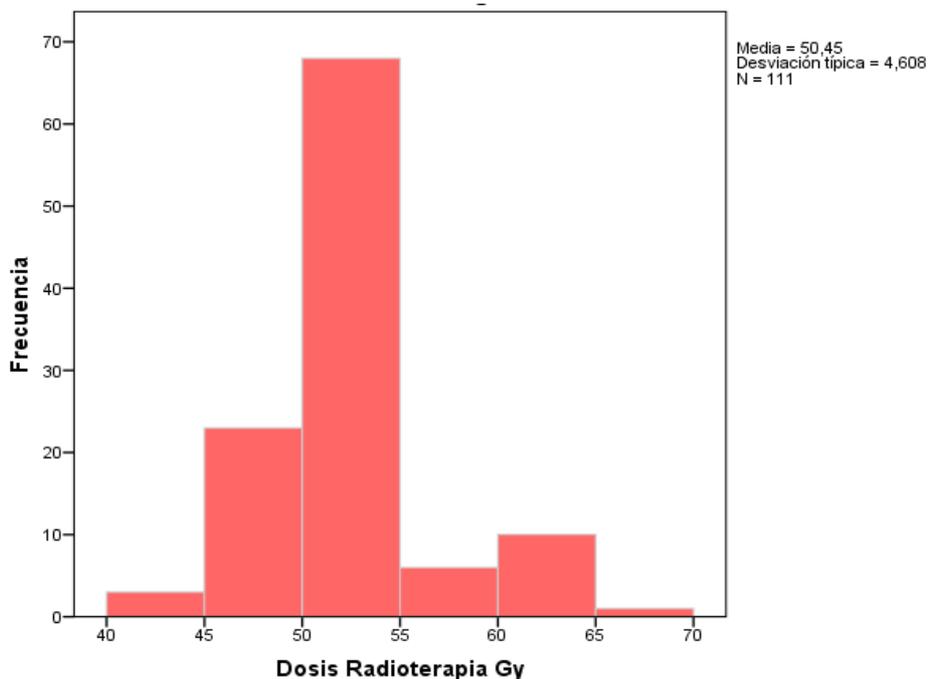
Tabla 31. Estadío FIGO y Cirugía

Estadío FIGO	Cirugía de inicio					
	No		Sí		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
IB2-IIA	13	14,8	21	77,8	34	29,6
IIB	55	62,5	4	14,8	59	51,3
III	16	18,2	0	0,0	16	13,9
IVa	4	4,5	2	7,4	6	5,2
Total	88	100,0	27	100,0	115	100,0

5.1.3.2. Radioterapia.

Todas las pacientes recibieron radioterapia, como tratamiento adyuvante (27 pacientes) o con intención radical (88 pacientes), combinada con quimioterapia. La dosis de Radioterapia administrada oscilaba entre un mínimo de 45 Gy y un máximo de 60 Gy, con una media de 50,18 Gy y una mediana de 50 Gy. Carecemos de los datos de 4 pacientes.

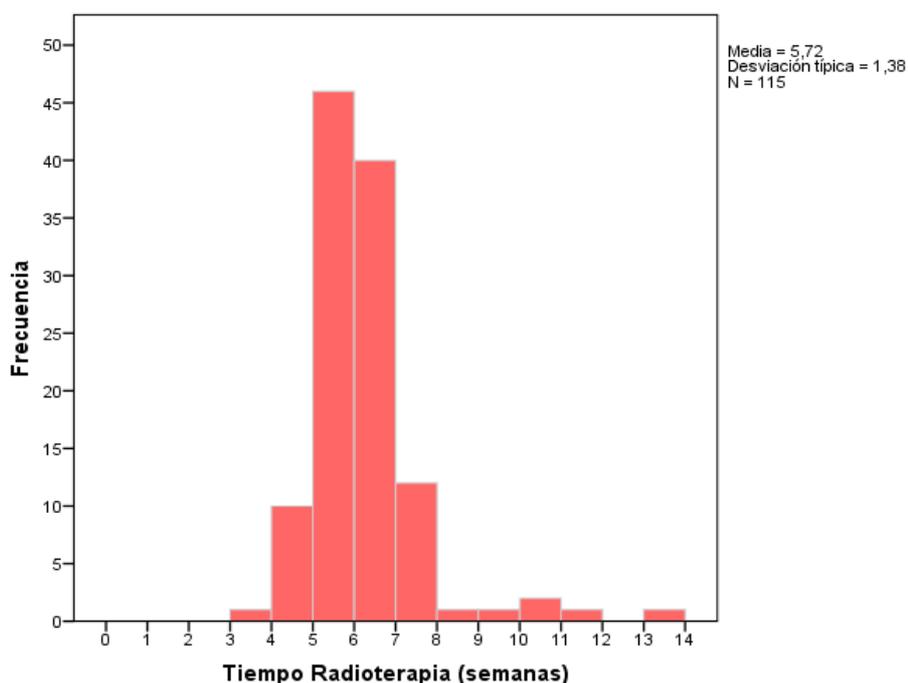
Figura 23. Distribución por dosis de radioterapia.



Si agrupamos a las pacientes en función de la dosis de radioterapia, la mayoría recibieron una dosis igual o superior a 50 Gy (76,6%).

La mediana de tiempo de radioterapia fueron 6 semanas y el rango osciló entre 3 y 13 semanas. La media fue de 5,72 semanas.

Figura 24. Distribución por tiempo de radioterapia (semanas).



Si agrupamos a las pacientes en función de las semanas de radioterapia, la mayoría (95,7%) recibieron el tratamiento en 8 semanas o menos.

Tabla 32. Distribución por Semanas de Radioterapia.

	Frecuencia	%
≤ 8	110	95,7
> 8	5	4,3
Total	115	100,0

Más de la mitad de las pacientes (71,3%) recibieron braquiterapia.

Tabla 33. Braquiterapia.

	Frecuencia	%
No	33	28,7
Sí	82	71,3
Total	115	100,0

5.1.3.3. Quimioterapia.

Todas las pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia combinada con radioterapia, como tratamiento adyuvante (27 pacientes) o con intención radical (88 pacientes).

Las pacientes que recibieron radioquimioterapia adyuvante presentaban los siguientes factores de alto riesgo:

- Ganglios positivos: 15 pacientes
- Afectación microscópica de parametrios: 6 pacientes
- Margen quirúrgico afecto: 6 pacientes

La distribución de las pacientes según el esquema de quimioterapia administrado fue:

Tabla 34. Esquema quimioterapia

	Frecuencia	%
Cisplatino 40mg/m2 semanal	88	76,5
Carboplatino 2AUC semanal	22	19,1
Carbo/Cisplatino-etopósido	5	4,3
Total	115	100,0

Los motivos por los que 22 pacientes recibieron carboplatino semanal fueron:

- Edad: 8 pacientes (36,3%)
- ECOG: 6 pacientes (27,3%)
- Patología cardíaca: 4 pacientes (18,1%)
- Patología auditiva: 2 pacientes (9,1%)
- Uropatía obstructiva: 2 pacientes (9,1%)

5 pacientes recibieron carbo/cisplatino – etopósido por tumores de estirpe neuroendocrina.

La media de ciclos recibidos fue de 5,13 y la mediana de 5. El rango osciló entre 3 y 7 ciclos. La mayoría de las pacientes (81,5 %) recibieron 5 o más ciclos de quimioterapia.

5.1.3.4. Toxicidad.

La toxicidad reflejada en las historias clínicas de las pacientes y en las analíticas realizadas fue la siguiente:

Tabla 35. Toxicidad presentada con el tratamiento QT-RT

		No	Sí	Total
Astenia	n	76	39	115
	%	66,1	33,9	100,0
Toxicidad digestiva	n	45	70	115
	%	39,1	60,9	100,0
Toxicidad genitourinaria	n	84	31	115
	%	73	27	100,0
Toxicidad cutánea	n	103	12	115
	%	89,5	10,5	100,0
Toxicidad hematológica	n	49	64	113
	%	43,4	56,6	100,0

En 2 pacientes carecemos de datos en toxicidad hematológica.

Una minoría de las pacientes (14,8%) presentaban toxicidad grado 3 o 4.

Tabla 36. Toxicidad grado 3 ó 4

	Frecuencia	%
No	98	85,2
Sí	17	14,8
Total	115	100,0

La distribución según toxicidad grado 3 – 4 fue la siguiente:

- Hematológica:
 - Anemia: 6 pacientes (35,2%)
 - Neutropenia: 3 pacientes (17,6%)
 - Trombopenia: 2 pacientes (11,7%)
- No hematológica :
 - Astenia: 3 pacientes (17,6%)
 - Diarrea: 3 pacientes (17,6%)

No hubo muertes tóxicas con el tratamiento de radioquimioterapia.

5.1.3.5. Retraso de tratamiento.

Se retrasó el tratamiento en 22 pacientes (19,1%). Con una mediana de 7 días de retraso y un rango entre 7 y 21 días. La mediana de ciclos retrasados fue de 1 (rango 1 a 3 ciclos).

5.1.3.6. Suspensión de tratamiento.

Se suspendió el tratamiento en 17 pacientes (14,9%). La mediana de ciclos suspendidos fue de uno, con un rango que oscilaba entre 1 y 3 ciclos.

5.1.3.7. Hemoglobina nadir.

Los niveles de hemoglobina durante el tratamiento fueron igual o superior a 11 g/dl en 60 pacientes (54,5%) e inferior a 11 g/dl en 50 pacientes (45,5%). Carecemos de los datos en cinco pacientes.

Tabla 37. Valor de hemoglobina nadir

	Frecuencia	%
HB < 11 g/dl	50	45,5
HB ≥11 g/dl	60	54,5
Total	110	100,0

44 pacientes (38,6%) reciben tratamiento de soporte. Carecemos de datos en una paciente.

Tabla 38. Tratamiento de soporte

	Frecuencia	%
No	70	61,4
Sí	44	38,6
Total	114	100,0

Los diferentes tipos de tratamiento de soporte se distribuyen de la siguiente manera:

- Eritropoyetina + hierro intravenoso: 29 pacientes (65,9%)
- Transfusión sanguínea: 11 pacientes (25%)
- Ambas: 4 pacientes (9,1%)

5.1.4. Respuesta al tratamiento.

5.1.4.1. Respuesta clínica.

La respuesta clínica al tratamiento fue la siguiente:

Tabla 39. Respuesta clínica

	Frecuencia	%
RC	76	66,1
RP	26	22,6
NO RESPUESTA (EE /PE)	13	11,3
Total	115	100,0

Figura 25. Distribución según respuesta al tratamiento.



5.1.4.2. Hemoglobina post - tratamiento.

Los niveles de hemoglobina, tras finalizar el tratamiento, fueron en la mayoría de las pacientes (74,3%) iguales o superiores a 11 g/dl. Carecemos de datos en dos pacientes.

Tabla 40. Valor de hemoglobina post-tratamiento

	Frecuencia	%
HB < 11 g/dl	29	25,7
HB ≥ 11 g/dl	84	74,3
Total	113	100,0

5.1.4.3. Marcador tumoral post - tratamiento.

La mayor parte de las pacientes tenían un marcador tumoral normal al finalizar el tratamiento (76,4%). Un 23,6% presentaban elevación del mismo. Carecemos de datos en 5 pacientes.

Tabla 41. Marcador tumoral post tratamiento

	Frecuencia	%
Normal	84	76,4
Elevado	26	23,6
Total	110	100,0

5.1.4.4. Cirugía de rescate.

Tras la radioquimioterapia fueron intervenidas 7 pacientes (6,1%).

El tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento de radioterapia y quimioterapia hasta la cirugía osciló entre 1 y 10 meses, siendo la media de 6,43 meses y la mediana de 8 meses.

El grupo de pacientes que no obtuvieron una respuesta completa son las que se asociaron a cirugía de rescate.

Tabla 42. Respuesta clínica y Cirugía.

<i>Respuesta clínica</i>	Cirugía de rescate					
	No		Sí		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
RC	74	68,5	2	28,6	76	66,1
RP	22	20,4	4	57,1	26	22,6
NO RESPUESTA (EE/PE)	12	11,1	1	14,3	13	11,3
Total	108	100,0	7	100,0	115	100,0

5.1.4.5. Respuesta patológica.

La respuesta patológica fue la siguiente:

Tabla 43. Respuesta patológica

	Frecuencia	%
RC	2	28,6
RP	5	71,4
Total	7	100,0

5.1.4.6. Recaída.

En total fueron 56 enfermas (48,7%) las que presentaron algún tipo de recidiva o progresión en algún momento de su evolución, incluyendo: recidivas locales, metástasis a distancia, y pacientes que no responden a tratamiento, sin llegar a estar libres de enfermedad en ningún momento.

El tiempo transcurrido entre el final del tratamiento de radioquimioterapia y la recaída oscila entre los 1 y los 58 meses, con una media de 15,68 meses y una mediana de 11,50 meses. La mitad de las 56 pacientes (55,4%) recayeron a menos de 12 meses de finalizar el tratamiento de radioquimioterapia.

Tabla 44. Tiempo a la recaída (meses)

	Frecuencia	%
< 12 meses	31	55,4
≥ 12 meses	25	44,6
Total	56	100,0

El tipo de recidiva se distribuyó de la siguiente forma:

Tabla 45. Tipo de recidiva

	Frecuencia	%
Local	32	57,1
A distancia	18	32,1
Ambas	6	10,8
Total	56	100,0

5.1.4.6.1. Tratamiento a la recaída.

El tratamiento recibido por las pacientes que presentaron recidiva de la enfermedad incluyó la cirugía del tumor primario y/ o metástasis ganglionares, quimioterapia paliativa, radioterapia paliativa y tratamiento sintomático. La distribución fue la siguiente:

Tabla 46. Tratamiento a la recaída

	Frecuencia	%
Sintomático	19	33,9
Quimioterapia	32	57,1
Cirugía	2	3,6
Radioterapia	3	5,4
Total	56	100,0

32 pacientes recibieron algún tipo de quimioterapia en la recaída. La mediana de líneas de quimioterapia recibidas fue de 1,50, con un rango que oscila entre

1 y 5 líneas. Los esquemas de quimioterapia paliativa utilizados fueron los siguientes:

- Monoterapia :
 - Gemcitabina : 12 pacientes
 - Paclitaxel : 5 pacientes
 - Caelyx : 2 pacientes
 - Ifosfamida : 2 pacientes
 - Topotecan : 1 paciente

- Combinaciones:
 - Carboplatino- paclitaxel : 22 pacientes
 - Cisplatino-vinorelbina : 5 pacientes
 - Cisplatino-topotecan: 1 paciente
 - Paclitaxel- Gemcitabina : 1 paciente
 - Carboplatino – Epirubicina : 1 paciente

5.1.5. Seguimiento.

Contamos con los datos actualizados de 112 de las 115 pacientes (97,4%). La última actualización en términos de supervivencia fue el 1 de marzo de 2015. Así la mediana de seguimiento fue de 35 meses (rango 1-140 meses).

Al revisar las historias clínicas existían datos de seguimiento actualizado en 93 pacientes (80,9%). En aquellas en las que faltaban datos actualizados sobre seguimiento se intentaron obtener a través de la historia clínica electrónica o telefónicamente, recuperando en casi todas ellas los datos que faltaban.

- 6 pacientes habían sido perdidas de seguimiento por traslado a otro centro.
- 3 pacientes perdieron el seguimiento por marcha a su país. Tras investigar por datos indirectos se constató que dos de ellas permanecían vivas, sin poder conocer el estado de su enfermedad. Con la otra no se pudo contactar de ninguna forma.

- 6 pacientes fueron dadas de alta de seguimiento.
- 7 pacientes fueron derivadas para control por ESAD.

Tras un seguimiento de casi 3 años (mediana de 35 meses), la situación en la que se encuentran las pacientes es la siguiente:

Tabla 47. Situación vital tras 3 años de seguimiento

	Frecuencia	%
Muerta	59	51,3
Viva	55	47,8
Desconocido	1	0,9
Total	115	100,0

Con los datos actualizados en Marzo 2015, la mayoría (90,9%) de las pacientes vivas no tienen enfermedad. Carecemos de datos en 2 pacientes.

Tabla 48. Estado de enfermedad en pacientes vivas.

	Frecuencia	%
Sin enfermedad	50	90,9
Con enfermedad	3	5,5
Desconocido	2	3,6
Total	55	100,0

De las 59 pacientes fallecidas, 48 (81,4%) lo fueron por cáncer de cérvix. Las causas de la muerte en las pacientes fallecidas por otras causas diferentes fueron:

- 3 pacientes por segundas neoplasias: 2 pacientes por carcinoma de pulmón y 1 paciente por carcinoma de mama.

- 1 paciente por insuficiencia cardiaca
- 5 pacientes por complicación secundaria a demencia degenerativa avanzada
- 1 paciente por cirrosis hepática
- 1 paciente por causa desconocida

El tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la muerte oscila entre los 7 y los 109 meses, con una media de 28,65 meses y una mediana de 21 meses.

5.1.6. Distribución de factores pronósticos y predictivos de respuesta.

A continuación presentamos en una tabla la distribución de las variables pronósticas y predictivas de respuesta tal y como después se utilizaron en el análisis estadístico inferencial en relación con la supervivencia y la respuesta.

Tabla 49. Distribución general de las variables pronósticas y predictivas analizadas

ECOG	0 - 1
	2
	3
EDAD	< 60 AÑOS
	>60 AÑOS
TAMAÑO	< 4,5 CM
	>4,5 CM
PARAMETRIOS	POSITIVOS
	NEGATIVOS
GANGLIOS	POSITIVOS
	NEGATIVOS
HISTOLOGÍA	ESCAMOSO
	ADENOCARCINOMA
	NEUROENDOCRINO
	OTROS
GRADO	1
	2
	3
ESTADIO FIGO	IB2-IIA
	IIB
	III
	IVa

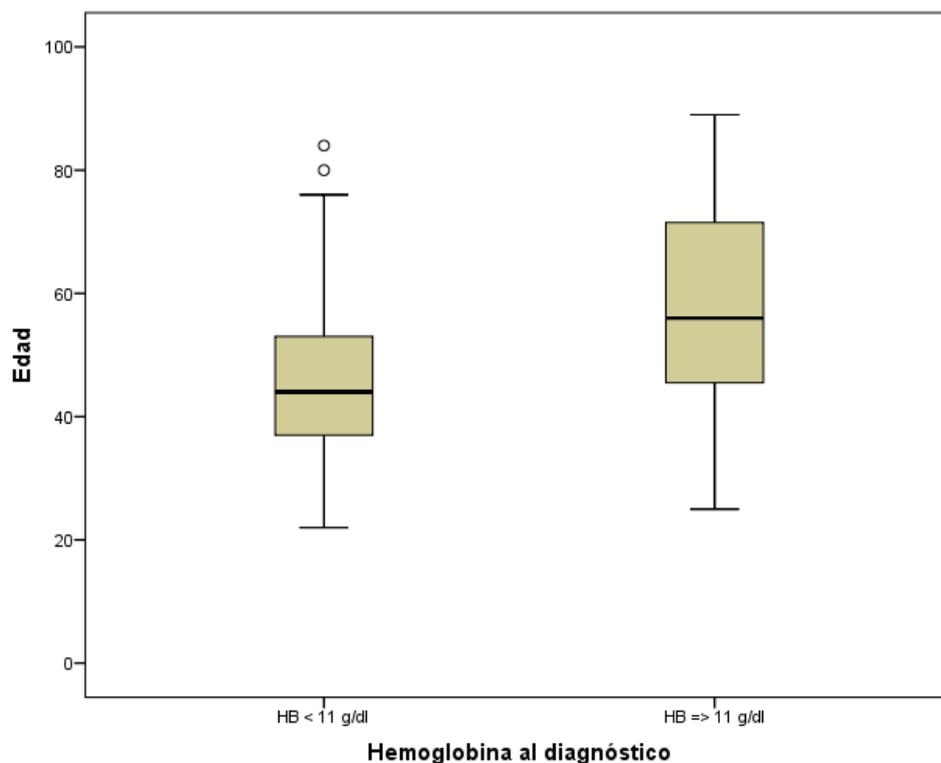
MARCADOR TUMORAL	NORMAL
	ELEVADO
NIVELES HEMOGLOBINA	< 11 g/dl
	>11 g/dl
TRATAMIENTO DE SOPORTE	SI
	NO
VPH alto riesgo	NEGATIVO
	POSITIVO
CARGA VIRAL VPH	1 A 100
	101 A 1000
	>1000
RESPUESTA CLINICA OBJETIVA	SI
	NO
RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA	SI
	NO
TIEMPO A LA RECAÍDA	< 12 SEMANAS
	>12SEMANAS
P16	NEGATIVO
	<25%
	26-50%
P53	>50%
	NEGATIVO
	<25%
CD31	26-50%
	>50%
	NEGATIVO
VEGF	<25%
	26-50%
	>50%
HIF-1ALPHA	NEGATIVO
	<25%
	26-50%
	>50%

5.2 ANÁLISIS INFERENCIAL (BIVARIANTE).

En primer lugar se realizó un **análisis bivalente** en el que se estudia si existe relación entre diferentes factores pronósticos clínico – patológicas clásicos (edad, estadio FIGO, tamaño tumoral, ganglios, grado nuclear e histología) y otros posibles factores pronósticos clínicos (marcadores tumorales, niveles de hemoglobina) y moleculares (p16, p53, CD31, VEGF, HIF – 1 alpha).

5.2.1. Hemoglobina al diagnóstico.

5.2.1.1. Edad & Hemoglobina al diagnóstico:



Hemoglobina al diagnóstico	Edad				Significación T- Student
	N	Media	D.T.	Mediana	
HB < 11 g/dl	25	49,16	17,95	44,00	0,021
HB ≥ 11 g/dl	88	57,65	15,49	56,00	

Viendo el p -valor=0,021 ($\leq 0,05$) de la prueba t de Student para muestras independientes se observa que, existen **diferencias significativas en el valor de la edad según el grupo de hemoglobina al diagnóstico**. Observando el gráfico de cajas y los valores de las variables se puede concluir que **la edad toma valores más altos en el grupo $HB \geq 11$ g/dl**.

5.2.1.2. Estadio FIGO & Hemoglobina al diagnóstico:

Estadio FIGO	Hemoglobina al diagnóstico						Significación Chi-cuadrado
	HB < 11 g/dl		HB ≥ 11 g/dl		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
IB2-IIA	3	12,0	31	35,2	34	30,1	0,082
IIB	16	64,0	41	46,6	57	50,4	
III + IVa	6	24,0	16	18,2	22	19,5	
Total	25	100,0	88	100,0	113	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías III y IVa en una sola. Viendo el p -valor=0,082 ($> 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre estadio FIGO y hemoglobina al diagnóstico**.

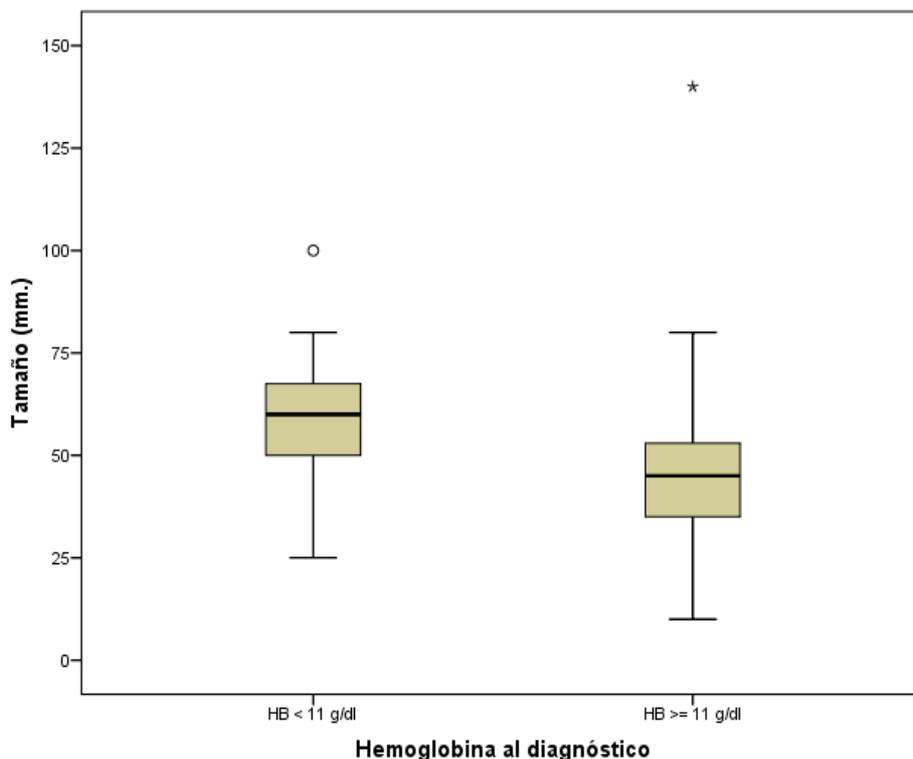
5.2.1.3. Tamaño (cm.) & Hemoglobina al diagnóstico:

Tamaño (cm.)	Hemoglobina al diagnóstico						Significación Chi-cuadrado
	HB < 11 g/dl		HB ≥ 11 g/dl		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 4,5	1	4,2	39	46,4	40	37,0	0,000
$\geq 4,5$	23	95,8	45	53,6	68	63,0	
Total	24	100,0	84	100,0	108	100,0	

Viendo el p -valor=0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre el tamaño tumoral**

(cm.) y la hemoglobina al diagnóstico. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de Tamaño < 4,5 cm. se asocia al grupo de HB \geq 11 g/dl y el grupo de Tamaño \geq 4,5 cm. se asocia al grupo de HB<11 g/dl.

5.2.1.4. Tamaño (mm.) & Hemoglobina al diagnóstico:



Hemoglobina al diagnóstico	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
HB < 11 g/dl	24	60,67	14,36	60,00	0,000
HB \geq 11 g/dl	84	45,61	17,52	45,00	

Viendo el p-valor=0,000 (\leq 0,05) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **existen diferencias significativas** en el Tamaño (mm.) según el grupo de Hemoglobina al diagnóstico. Observando el gráfico de cajas y los valores de las variables se puede concluir que **el Tamaño (mm.) toma valores más altos en el grupo HB<11 g/dl.**

5.2.1.5. Ganglios & Hemoglobina al diagnóstico:

<i>Ganglios</i>	Hemoglobina al diagnóstico						Significación Chi-cuadrado
	HB < 11 g/dl		HB ≥11 g/dl		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Negativos	10	40,0	60	68,2	70	61,9	0,020
Positivos	15	60,0	28	31,8	43	38,1	
Total	25	100,0	88	100,0	113	100,0	

Viendo el p-valor=0,020 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre Ganglios y Hemoglobina al diagnóstico**. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de Ganglios negativos se asocia al grupo de HB≥11 g/dl y el grupo de Ganglios positivos se asocia al grupo de HB<11 g/dl**.

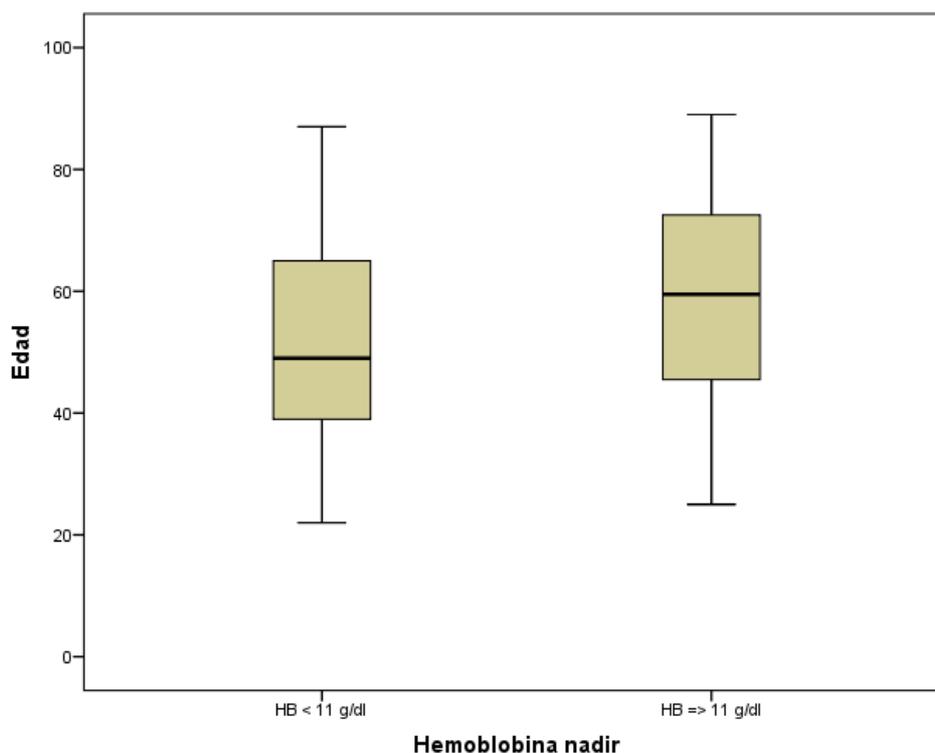
5.2.1.6. Grado nuclear & Hemoglobina al diagnóstico:

<i>Grado nuclear</i>	Hemoglobina al diagnóstico						Significación Chi-cuadrado
	HB < 11 g/dl		HB ≥11 g/dl		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
1	3	12,0	16	18,4	19	17,0	0,379
2	9	36,0	39	44,8	48	42,9	
3	13	52,0	32	36,8	45	40,2	
Total	25	100,0	87	100,0	112	100,0	

Viendo el p-valor=0,379 ($> 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Grado nuclear y Hemoglobina al diagnóstico**.

5.2.2. Hemoglobina nadir.

5.2.2.1. Edad & Hemoglobina nadir:



Hemoglobina nadir	Edad				Significación T- Student
	N	Media	D.T.	Mediana	
HB < 11 g/dl	50	51,46	16,46	49,00	0,017
HB ≥ 11 g/dl	60	58,95	15,83	59,50	

Viendo el p-valor=0,017 ($\leq 0,05$) de la prueba t de Student para muestras independientes se observa que, **existen diferencias significativas en el valor de la Edad según el grupo de Hemoglobina nadir**. Observando el gráfico de cajas y los valores de las variables se puede concluir que **la edad toma valores más altos en el grupo HB \geq 11 g/dl**.

5.2.2.2. Estadio FIGO & Hemoglobina nadir:

Estadio FIGO	Hemoglobina nadir						Significación Chi-cuadrado
	HB < 11 g/dl		HB ≥11 g/dl		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
IB2-IIA	11	22,0	21	35,0	32	29,1	0,196
IIB	26	52,0	30	50,0	56	50,9	
III + IVa	13	26,0	9	15,0	22	20,0	
Total	50	100,0	60	100,0	110	100,0	

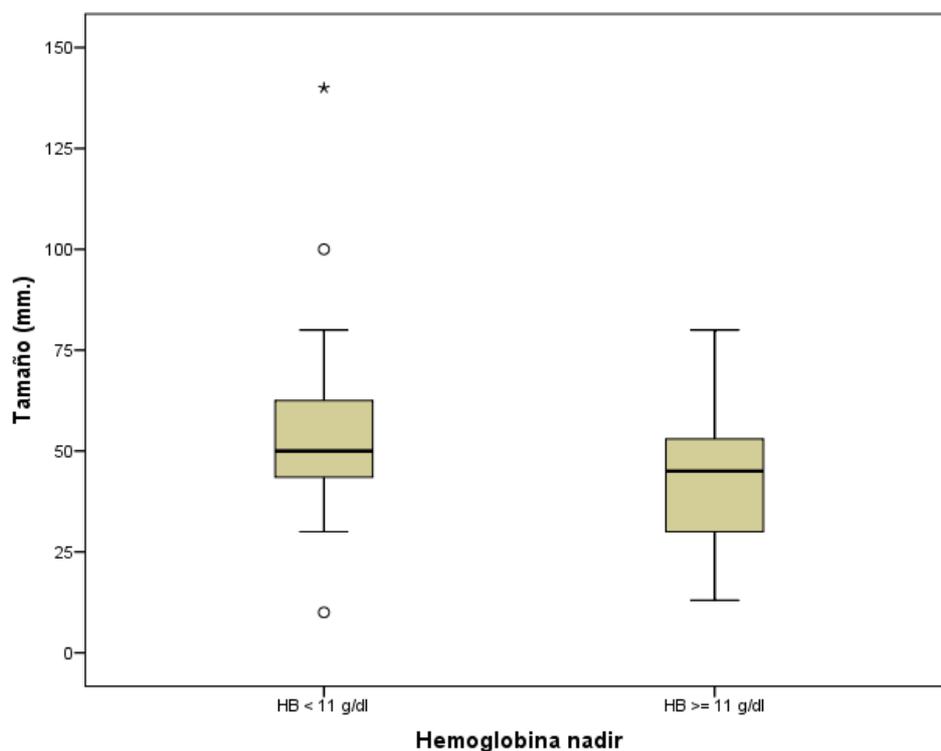
Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías III y IVa en una sóla. Viendo el p-valor=0,196 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Estadio FIGO y Hemoglobina nadir.**

5.2.2.3. Tamaño (cm.) & Hemoglobina nadir:

Tamaño (cm.)	Hemoglobina nadir						Significación Chi-cuadrado
	HB < 11 g/dl		HB ≥11 g/dl		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 4,5	12	25,0	26	45,6	38	36,2	0,047
≥ 4,5	36	75,0	31	54,4	67	63,8	
Total	48	100,0	57	100,0	105	100,0	

Viendo el p-valor=0,047 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, existe **asociación entre Tamaño tumoral (cm.) y Hemoglobina nadir.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de Tamaño <4,5 cm. se asocia al grupo de HB≥11 g/dl y el grupo de Tamaño ≥4,5 cm. se asocia al grupo de HB<11 g/dl.**

5.2.2.4. Tamaño (mm.) & Hemoglobina nadir:



Hemoglobina nadir	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
HB < 11 g/dl	48	55,00	19,69	50,00	0,002
HB ≥ 11 g/dl	57	44,65	14,73	45,00	

Viendo el p -valor=0,002 ($\leq 0,05$) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **existen diferencias significativas en el Tamaño (mm.) según el grupo de Hemoglobina nadir**. Observando el gráfico de cajas y los valores de las variables se puede concluir que **el Tamaño (mm.) toma valores más altos en el grupo HB<11 g/dl**.

5.2.2.5. Ganglios & Hemoglobina nadir:

<i>Ganglios</i>	Hemoglobina nadir						Significación Chi-cuadrado
	HB < 11 g/dl		HB ≥11 g/dl		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Negativos	31	62,0	37	61,7	68	61,8	1,000
Positivos	19	38,0	23	38,3	42	38,2	
Total	50	100,0	60	100,0	110	100,0	

Viendo el p-valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Ganglios y Hemoglobina nadir.**

5.2.2.6. Grado nuclear & Hemoglobina nadir:

<i>Grado nuclear</i>	Hemoglobina nadir						Significación Chi-cuadrado
	HB < 11 g/dl		HB ≥11 g/dl		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
1	4	8,0	14	23,7	18	16,5	0,034
2	21	42,0	27	45,8	48	44,0	
3	25	50,0	18	30,5	43	39,4	
Total	50	100,0	59	100,0	109	100,0	

Viendo el p-valor=0,034 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **existe asociación entre Grado nuclear y Hemoglobina nadir.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de **Grado nuclear 1 se asocia al grupo de HB≥11 g/dl** y el grupo de **Grado nuclear 3 se asocia al grupo de HB<11 g/dl.**

5.2.3. Marcador tumoral al diagnóstico.

5.2.3.1. Estadio FIGO & Marcador tumoral al diagnóstico:

Estadio FIGO	Marcador tumoral diagnóstico						Significación Chi-cuadrado
	Normal		Elevado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
IB2-IIA	24	35,3	9	21,4	33	30,0	0,018
IIB	36	52,9	19	45,2	55	50,0	
III + IVa	8	11,8	14	33,3	22	20,0	
Total	68	100,0	42	100,0	110	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías III y IVa en una sola. Viendo el p-valor=0,018 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **existe asociación entre Estadio FIGO y Marcador tumoral al diagnóstico**. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **los grupos IB2-IIA y IIB de estadio FIGO se asocian al grupo de Marcador tumoral al diagnóstico Normal y el grupo III-IVa de estadio FIGO se asocia al grupo de Marcador tumoral al diagnóstico Elevado**.

5.2.3.2. Ganglios & Marcador tumoral al diagnóstico:

Ganglios	Marcador tumoral diagnóstico						Significación Chi-cuadrado
	Normal		Elevado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Negativos	44	64,7	25	59,5	69	62,7	0,731
Positivos	24	35,3	17	40,5	41	37,3	
Total	68	100,0	42	100,0	110	100,0	

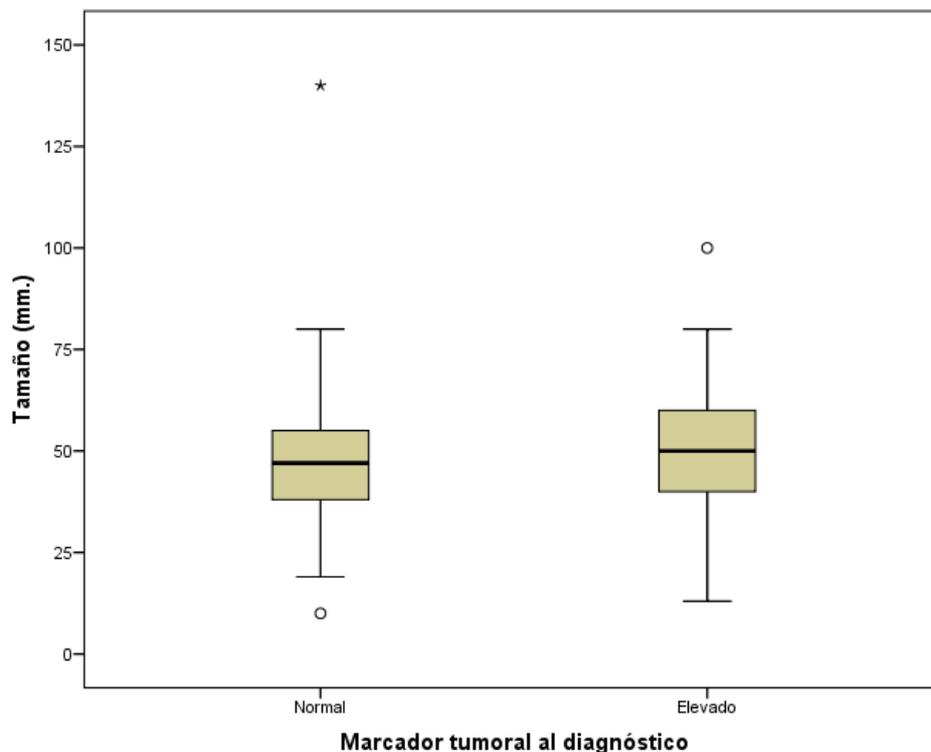
Viendo el p-valor=0,731 ($> 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Ganglios y Marcador tumoral al diagnóstico**.

5.2.3.3. Tamaño (cm.) & Marcador tumoral al diagnóstico:

Tamaño (cm.)	Marcador tumoral diagnóstico						Significación Chi-cuadrado
	Normal		Elevado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 4,5	28	43,1	11	26,8	39	36,8	0,138
≥ 4,5	37	56,9	30	73,2	67	63,2	
Total	65	100,0	41	100,0	106	100,0	

Viendo el p-valor=0,138 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Tamaño (cm.) y Marcador tumoral al diagnóstico.**

5.2.3.4. Tamaño (mm.) & Marcador tumoral al diagnóstico:



Marcador tumoral al diagnóstico	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
Normal	65	47,55	18,05	47,00	0,102
Elevado	41	51,85	17,52	50,00	

Viendo el p-valor=0,102 (>0,05) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **no existen diferencias significativas en el Tamaño tumoral (mm.) según marcador tumoral al diagnóstico.**

5.2.3.5. Grado nuclear & Marcador tumoral al diagnóstico:

<i>Grado nuclear</i>	Marcador tumoral diagnóstico						Significación Chi-cuadrado
	Normal		Elevado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
1	13	19,1	7	17,1	20	18,3	0,965
2	29	42,6	18	43,9	47	43,1	
3	26	38,2	16	39,0	42	38,5	
Total	68	100,0	41	100,0	109	100,0	

Viendo el p-valor=0,965 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Grado nuclear y Marcador tumoral al diagnóstico.**

5.2.4. Marcador tumoral post-tratamiento.

5.2.4.1. Estadio FIGO & Marcador tumoral post-tratamiento:

<i>Estadio FIGO</i>	Marcador tumoral post-tratamiento						Significación Chi-cuadrado
	Normal		Elevado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
IB2-IIA	28	33,3	4	15,4	32	29,1	0,121
IIB	42	50,0	14	53,8	56	50,9	
III + IVa	14	16,7	8	30,8	22	20,0	
Total	84	100,0	26	100,0	110	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías III y IVa en una sola. Viendo el p-valor=0,121 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre estadio FIGO y Marcador tumoral post-tratamiento.**

5.2.4.2. Ganglios & Marcador tumoral post-tratamiento:

<i>Ganglios</i>	Marcador tumoral post-tratamiento						Significación Chi-cuadrado
	Normal		Elevado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Negativos	59	70,2	11	42,3	70	63,6	0,019
Positivos	25	29,8	15	57,7	40	36,4	
Total	84	100,0	26	100,0	110	100,0	

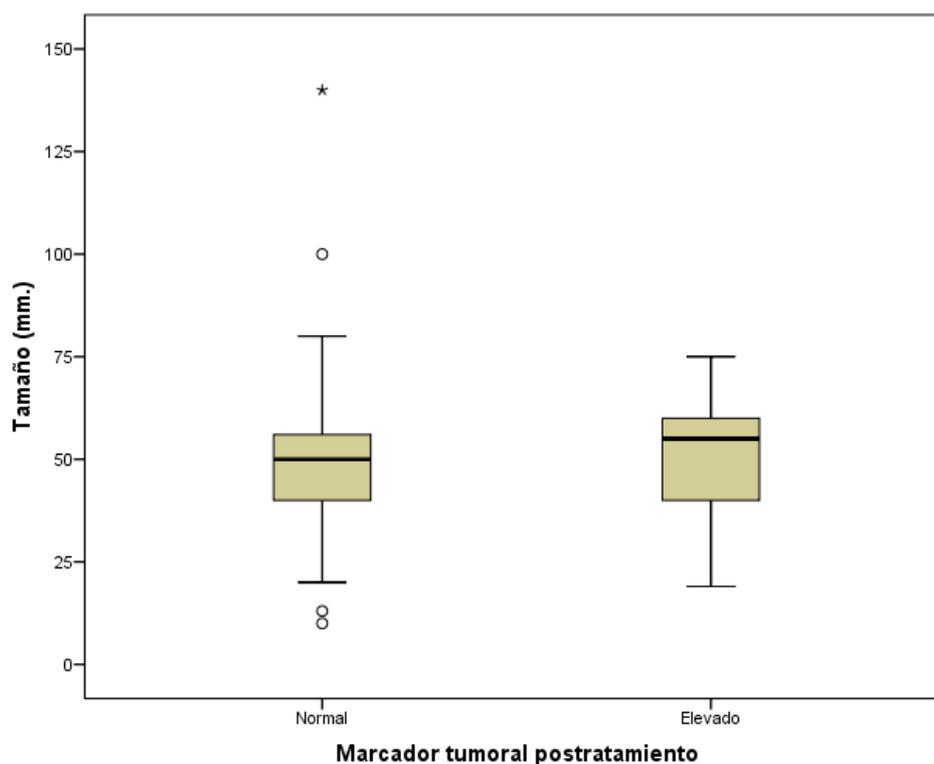
Viendo el p-valor=0,019 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre ganglios y marcador tumoral post-tratamiento.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de **ganglios negativos se asocia al grupo de marcador tumoral normal** y el grupo de **ganglios positivos se asocia al grupo de marcador tumoral elevado.**

5.2.4.3. Tamaño (cm.) & Marcador tumoral post-tratamiento:

Tamaño (cm.)	Marcador tumoral post-tratamiento						Significación Chi-cuadrado
	Normal		Elevado		Total		
	n	%	n	%	n	%	
< 4,5	31	38,3	7	28,0	38	35,8	0,485
≥ 4,5	50	61,7	18	72,0	68	64,2	
Total	81	100,0	25	100,0	106	100,0	

Viendo el p-valor=0,485 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre tamaño tumoral (cm.) y marcador tumoral post-tratamiento.**

5.2.4.4. Tamaño (mm.) & Marcador tumoral post-tratamiento:



Marcador tumoral Post-tratamiento	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
Normal	81	48,83	18,48	50,00	0,179
Elevado	25	51,00	15,87	55,00	

Viendo el p-valor=0,179 (>0,05) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **no existen diferencias significativas en el tamaño tumoral (mm.) según marcador tumoral post-tratamiento.**

5.2.4.5. Grado nuclear & Marcador tumoral al diagnóstico:

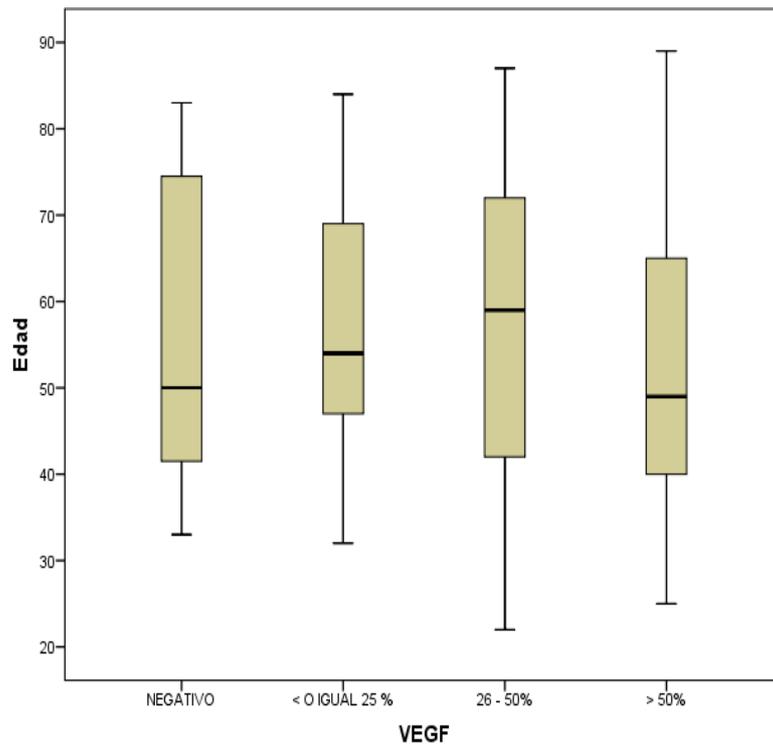
Grado nuclear	Marcador tumoral post-tratamiento						Significación Chi-cuadrado
	Normal		Elevado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
1	17	20,5	3	11,5	20	18,3	0,588
2	35	42,2	12	46,2	47	43,1	
3	31	37,3	11	42,3	42	38,5	
Total	83	100,0	26	100,0	109	100,0	

Viendo el p-valor=0,588 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Grado nuclear y Marcador tumoral post-tratamiento.**

5.2.5. VEGF.

Cuando fue necesario, se trabajó agrupando en dos categorías (VEGF1=Baja expresión: 0%-25% y Alta expresión: 26-50% + > 50%) ó (VEGF2= Baja expresión: 0 %- 25% + 26-50% y Alta expresión: > 50 %).

5.2.5.1. Edad & VEGF:



VEGF	Edad				Significación Anova
	N	Media	D.T.	Mediana	
Negativo	11	56,36	19,05	50,00	0,750
≤ 25%	33	56,58	13,84	54,00	
26-50%	29	56,83	17,71	59,00	
> 50%	38	52,97	17,45	49,00	

Viendo el p -valor=0,682 ($>0,05$) de la prueba F de Anova se observa que, **no existen diferencias significativas en la Edad según VEGF.**

5.2.5.2. Estadio FIGO & VEGF:

Estadio FIGO	VEGF1						Significación Chi-cuadrado
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	n	%	n	%	n	%	
IB2-IIA	18	40,9	15	22,4	33	29,7	0,099
IIB	20	45,5	37	55,2	57	51,4	
III + IVa	6	13,6	15	22,4	21	18,9	
Total	44	100,0	67	100,0	111	100,0	

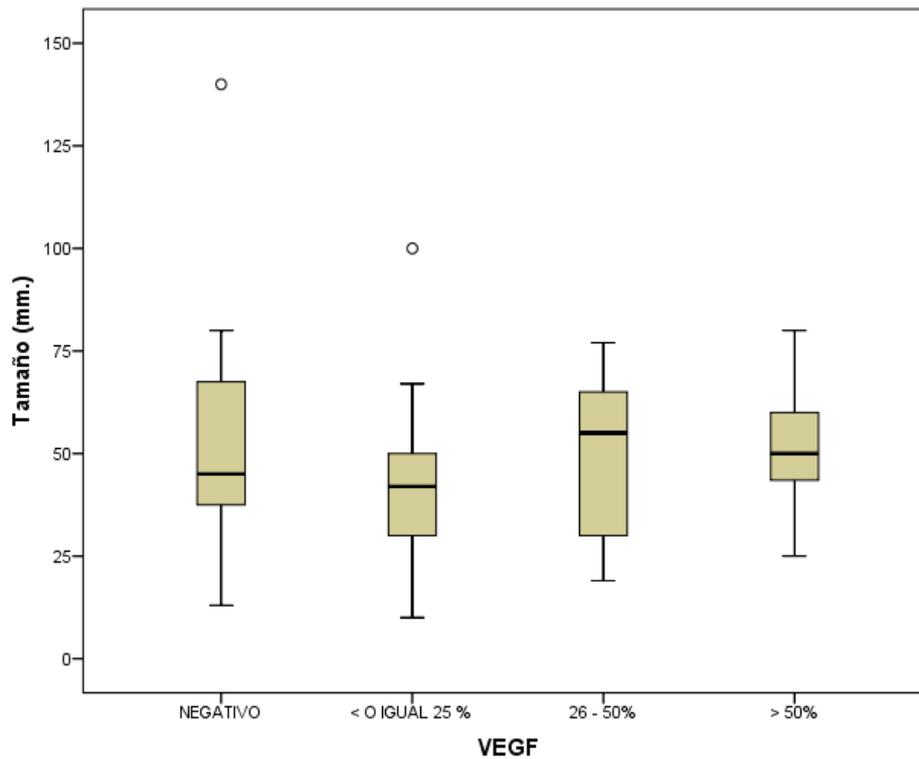
Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías estadio FIGO III y IVa en una sola y VEGF en alta y baja expresión (VEGF1). Viendo el p-valor=0,099 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Estadio FIGO y VEGF.**

5.2.5.3. Ganglios & VEGF:

Ganglios	VEGF										Significación Chi-cuadrado
	Negativo		< 25%		26-50%		> 50%		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Negativos	7	63,6	26	78,8	18	62,1	17	44,7	68	61,3	0,034
Positivos	4	36,4	7	21,2	11	37,9	21	55,3	43	38,7	
Total	11	100,0	33	100,0	29	100,0	38	100,0	111	100,0	

Viendo el p-valor=0,034 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **existe asociación entre Ganglios y VEGF.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de Ganglios Positivos se asocia al grupo de VEGF >50% y el grupo de Ganglios Negativos se asocia al resto de grupos de VEGF.

5.2.5.4. Tamaño (mm.) & VEGF:



VEGF	Tamaño (mm.)				Significación Kruskal- Wallis
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
Negativo	11	56,18	33,60	45,00	0,060
≤ 25%	30	42,83	16,28	42,00	
26-50%	29	49,90	17,05	55,00	
> 50%	36	51,44	12,52	50,00	

Viendo el p-valor=0,060 ($>0,05$) del test de Kruskal-Wallis se observa que, **no existen diferencias significativas en el Tamaño (mm.) según VEGF.**

5.2.5.5. Tamaño (cm.) & VEGF:

Tamaño (cm.)	VEGF										Significación Chi-cuadrado
	Negativo		< 25%		26-50%		> 50%		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
< 4,5	5	45,5	16	53,3	10	34,5	9	25,0	40	37,7	0,112
≥ 4,5	6	54,5	14	46,7	19	65,5	27	75,0	66	62,3	
Total	11	100,0	30	100,0	29	100,0	36	100,0	106	100,0	

Viendo el p-valor=0,112 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Tamaño (cm.) y VEGF.**

5.2.5.6. Histología & VEGF:

Histología	VEGF										Significación Chi-cuadrado
	Negativo		< 25%		26-50%		> 50%		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Escamoso	8	72,7	26	78,8	22	75,9	27	71,1	83	74,8	0,896
No escamoso	3	27,3	7	21,2	7	24,1	11	28,9	28	25,2	
Total	11	100,0	33	100,0	29	100,0	38	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías adenocarcinoma, neuroendocrino y otros en una sola. Viendo el p-valor=0,896 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Histología y VEGF.**

5.2.5.7. Grado nuclear & VEGF:

Grado nuclear	VEGF1							Significación Chi-cuadrado
	Baja expresión		Alta expresión		Total			
	n	%	n	%	n	%		
1	8	18,2	10	14,9	18	16,2	0,245	
2	22	50,0	25	37,3	47	42,3		
3	14	31,8	32	47,8	46	41,4		
Total	44	100,0	67	100,0	111	100,0		

Para poder realizar el test se han agrupado las categorías VEGF en alta y baja expresión (VEGF1). Viendo el $p\text{-valor}=0,245$ ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Grado nuclear y VEGF.**

5.2.5.8. VEGF & VPH alto riesgo:

VEGF1	VPH alto riesgo						Significación Fisher
	Negativos		Positivos		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Baja expresión	4	44,4	15	51,7	19	50,0	1,000
Alta expresión	5	55,6	14	48,3	19	50,0	
Total	9	100,0	29	100,0	38	100,0	

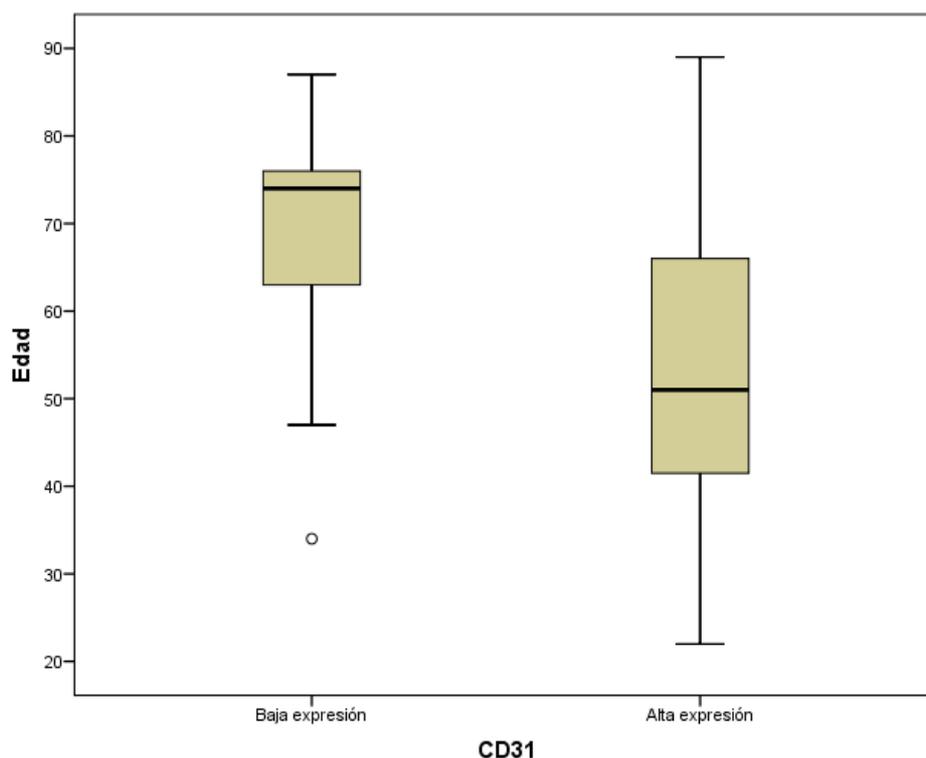
Para poder realizar el test se han agrupado las categorías VEGF en alta y baja expresión (VEGF1). Viendo el $p\text{-valor}=1,000$ ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre VEGF y VPH alto riesgo.**

5.2.6. CD 31.

Cuando fue necesario, se trabajó agrupando en dos categorías (Baja expresión: 0%-<25%+26-50% y Alta expresión: >50%).

5.2.6.1. Edad & CD31:

Agrupando las categorías de CD31, se tiene que:



CD31	Edad				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Baja expresión	10	68,27	15,74	74,00	0,009
Alta expresión	96	53,97	16,09	51,00	

Viendo el p-valor=0,009 ($\leq 0,05$) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, existen **diferencias significativas en la edad según CD31**. Observando el gráfico de cajas y los valores de las variables se puede concluir que la **edad toma valores más altos en el grupo Baja expresión de CD31**.

5.2.6.2. Estadio FIGO & CD31:

Estadio FIGO	CD31									
	Negativo		< 25%		26-50%		> 50%		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IB2-IIA	0	0,0	2	50,0	1	14,3	30	30,0	33	29,7
IIB	0	0,0	2	50,0	4	57,1	51	51,0	57	51,4
III	0	0,0	0	0,0	1	14,3	14	14,0	15	13,5
IVa	0	0,0	0	0,0	1	14,3	5	5,0	6	5,4
Total	0	0,0	4	100,0	7	100,0	100	100,0	111	100,0

No se puede realizar ningún test por la escasez de datos en alguna categoría, habría que prescindir o juntar categorías. Agrupando las categorías estadio FIGO y CD31, tampoco podemos realizar ningún test.

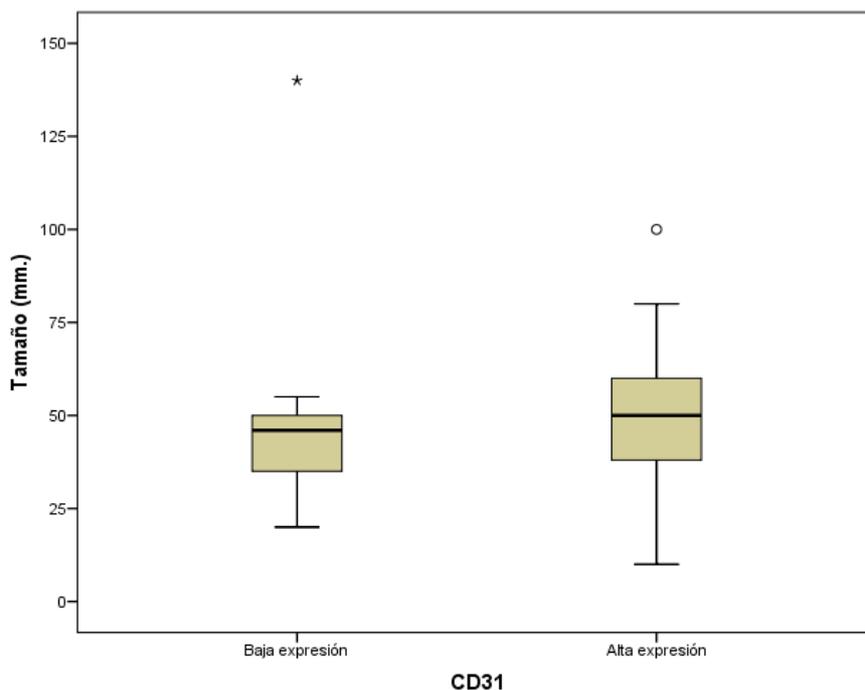
5.2.6.3. Ganglios & CD31:

Ganglios	CD31						Significación Fisher
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Negativos	8	72,7	60	60,0	68	61,3	0,525
Positivos	3	27,3	40	40,0	43	38,7	
Total	11	100,0	100	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías Alta expresión y Baja expresión de CD31. Viendo el p-valor=0,525 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Ganglios y CD31**.

5.2.6.4. Tamaño (mm.) & CD31:

Agrupando las categorías de CD31, se tiene que:



CD31	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
Baja expresión	10	51,20	33,00	46,00	0,438
Alta expresión	96	48,85	16,12	50,00	

Viendo el p-valor=0,438 (>0,05) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **no existen diferencias significativas en el Tamaño (mm.) según CD31.**

5.2.6.5. Tamaño (cm.) & CD31:

Tamaño (cm.)	CD31						Significación Fisher
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 4,5	5	50,0	35	36,5	40	37,7	0,498
≥ 4,5	5	50,0	61	63,5	66	62,3	
Total	10	100,0	96	100,0	106	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías en Alta expresión y Baja expresión de CD31. Viendo el p-valor=0,498 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Tamaño (cm.) y CD31.**

5.2.6.6. Histología & CD31:

Histología	CD31						Significación Fisher
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Escamoso	6	54,5	77	77,0	83	74,8	0,141
No Escamoso	5	45,5	23	23,0	28	25,2	
Total	11	100,0	100	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías adenocarcinoma, neuroendocrino y otros en una sola (no escamoso) y CD31 en Alta expresión y

Baja expresión. Viendo el p-valor=0,141 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Histología y CD31.**

5.2.6.7. Grado nuclear & CD31:

Grado nuclear	CD31									
	Negativo		< 25%		26-50%		> 50%		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	0	0,0	1	25,0	2	28,6	15	15,0	18	16,2
2	0	0,0	1	25,0	1	14,3	45	45,0	47	42,3
3	0	0,0	2	50,0	4	57,1	40	40,0	46	41,4
Total	0	0,0	4	100,0	7	100,0	100	100,0	111	100,0

No se puede realizar ningún test por la escasez de datos en alguna categoría, habría que prescindir o juntar categorías. Agrupando las categorías de CD31, tampoco podemos realizar ningún test.

5.2.6.8. CD31 & VPH alto riesgo:

CD31	VPH alto riesgo						Significación Fisher
	Negativos		Positivos		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Baja expresión	2	22,2	1	3,4	3	7,9	0,134
Alta expresión	7	77,8	28	96,6	35	92,1	
Total	9	100,0	29	100,0	38	100,0	

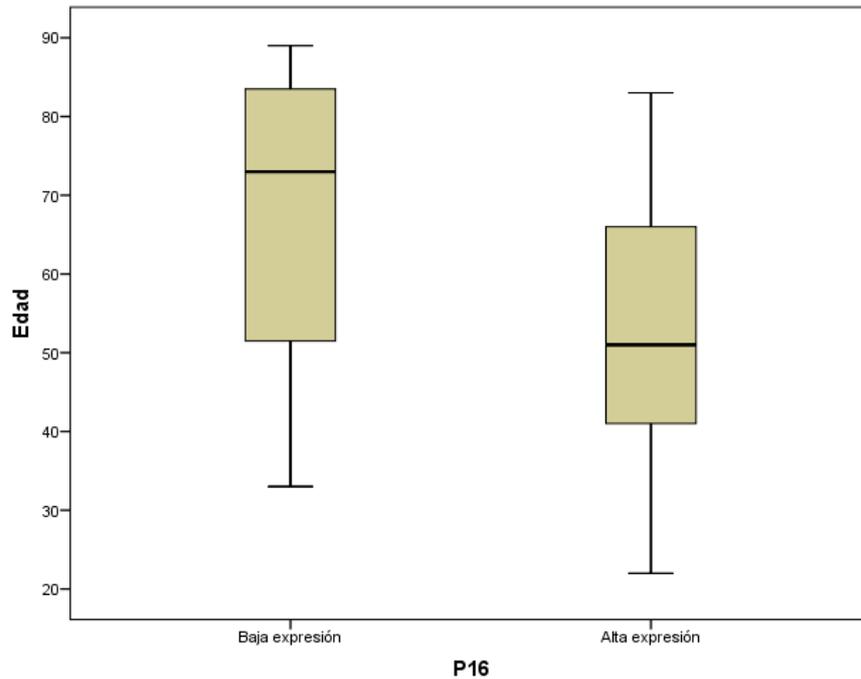
Para poder realizar el test se han agrupado las categorías de CD 31 en Baja expresión y Alta expresión. Viendo el p-valor=0,134 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre CD31 y VPH alto riesgo.**

5.2.7. p16.

Cuando fue necesario, se trabajó agrupando en dos categorías (Baja expresión: 0%- <25% + 26-50% y Alta expresión: >50%).

5.2.7.1. Edad & P16:

Agrupando las categorías de P16, se tiene que:



P16	Edad				Significación T-Student
	N	Media	D.T.	Mediana	
Baja expresión	19	67,16	18,25	73,00	0,001
Alta expresión	92	52,96	15,18	51,00	

Viendo el p-valor=0,001 ($\leq 0,05$) de la prueba t de Student para muestras independientes se observa que, **existen diferencias significativas en la Edad según P16**. Observando el gráfico de cajas y los valores de las variables se puede concluir que la **Edad toma valores más altos en el grupo Baja expresión de P16**.

5.2.7.2. Estadio FIGO & P16:

<i>Estadio FIGO</i>	P16						Significación Chi-cuadrado
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
IB2-IIA	5	26,3	28	30,4	33	29,7	0,927
IIB	10	52,6	47	51,1	57	51,4	
III + IVa	4	21,1	17	18,5	21	18,9	
Total	19	100,0	92	100,0	111	100,0	

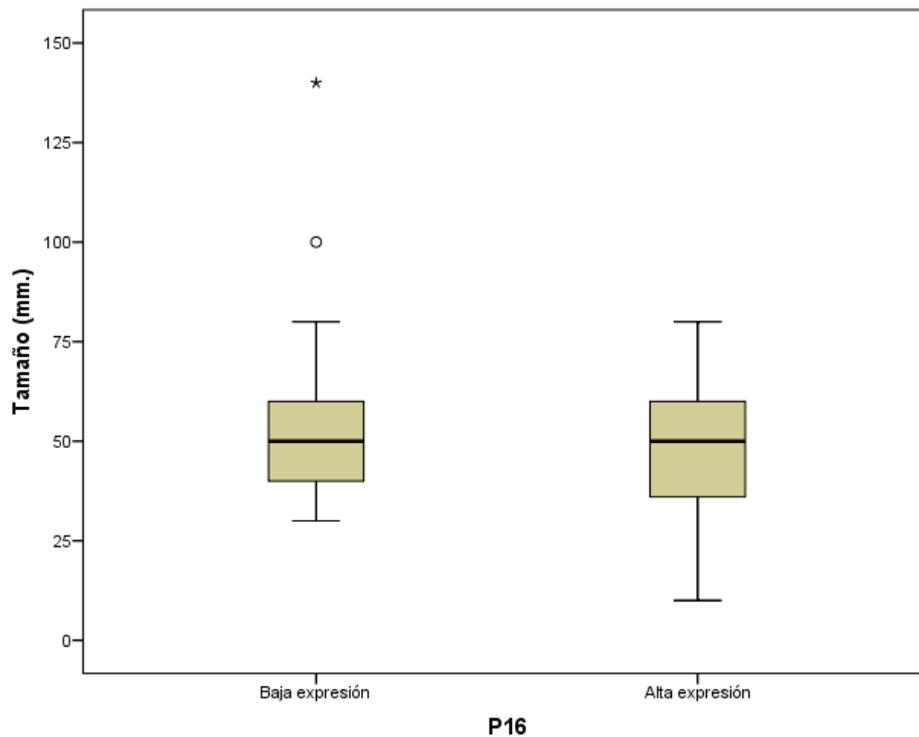
Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías estadio FIGO y p16. Viendo el p-valor=0,927 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Estadio FIGO y P16.**

5.2.7.3. Ganglios & P16:

<i>Ganglios</i>	P16						Significación Chi-cuadrado
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Negativos	12	63,2	56	60,9	68	61,3	1,000
Positivos	7	36,8	36	39,1	43	38,7	
Total	19	100,0	92	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p16. Viendo el p-valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Ganglios y P16.**

5.2.7.4. Tamaño (mm.) & P16:



P16	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Baja expresión	19	55,32	26,94	50,00	0,603
Alta expresión	87	47,71	15,47	50,00	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p16. Viendo el p-valor=0,603 ($>0,05$) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **no existen diferencias significativas en el Tamaño (mm.) según P16.**

5.2.7.5. Tamaño (cm.) & P16:

Tamaño (cm.)	P16						Significación Chi-cuadrado
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 4,5	7	36,8	33	37,9	40	37,7	1,000
≥ 4,5	12	63,2	54	62,1	66	62,3	
Total	19	100,0	87	100,0	106	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p16. Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Tamaño (cm.) y P16.**

5.2.7.6. Histología & P16:

Histología	P16						Significación Fisher
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Escamoso	11	57,9	72	78,3	83	74,8	0,082
No Escamoso	8	42,1	20	21,7	28	25,2	
Total	19	100,0	92	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p 16 en Alta expresión y Baja expresión y las categorías adenocarcinoma, neuroendocrino y otros en una sólo (no escamoso).Viendo el p-valor=0,082 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Histología y P16.**

5.2.7.7. Grado nuclear & P16:

Grado nuclear	P16						Significación Chi-cuadrado
	Baja expresión		Alta expresión		Total		
	n	%	n	%	n	%	
1	7	36,8	11	12,0	18	16,2	0,007
2	3	15,8	44	47,8	47	42,3	
3	9	47,4	37	40,2	46	41,4	
Total	19	100,0	92	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p16. Viendo el p-valor=0,007 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **existe asociación entre Grado nuclear y P16**. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de Grado nuclear 1 se asocia al grupo de P16 Baja expresión y el grupo de Grado nuclear 2 se asocia al grupo de P16 Alta expresión**.

5.2.7.8. P16 & VPH alto riesgo:

P16	VPH alto riesgo						Significación Fisher
	Negativos		Positivos		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Baja expresión	2	22,2	4	13,8	6	15,8	0,613
Alta expresión	7	77,8	25	86,2	32	84,2	
Total	9	100,0	29	100,0	38	100,0	

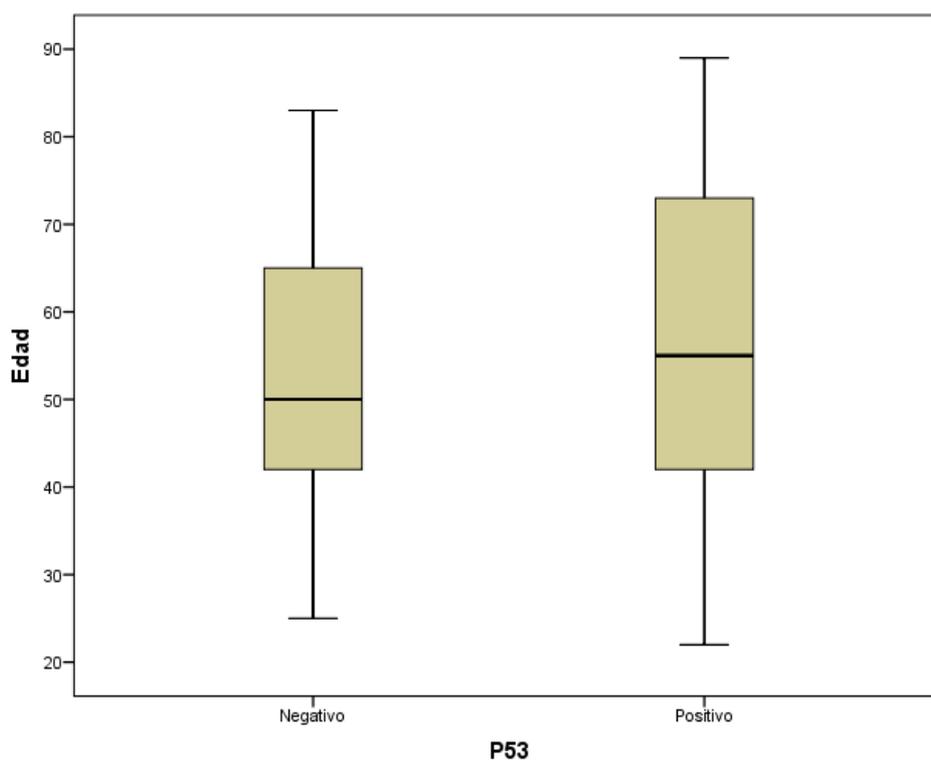
Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p16. Viendo el p-valor=0,613 ($> 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre P16 y VPH alto riesgo**.

5.2.8. p53.

Cuando fue necesario, se trabajó agrupando en dos categorías (Negativo y Positivo: <25% + 26-50% + >50%).

5.2.8.1. Edad & P53:

Agrupando las categorías de P53, se tiene que:



P53	Edad				Significación T-Student
	N	Media	D.T.	Mediana	
Negativo	41	53,54	14,88	50,00	0,370
Positivo	70	56,47	17,47	55,00	

Viendo el p-valor=0,370 (>0,05) de la prueba t de Student para muestras independientes se observa que, **no existen diferencias significativas en la Edad según P53.**

5.2.8.2. Estadio FIGO & P53:

<i>Estadio FIGO</i>	P53						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
IB2-IIA	16	39,0	17	24,3	33	29,7	0,208
IIB	17	41,5	40	57,1	57	51,4	
III + IVa	8	19,5	13	18,6	21	18,9	
Total	41	100,0	70	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías Estadio FIGO y P53. Viendo el p-valor=0,208 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Estadio FIGO y P53.**

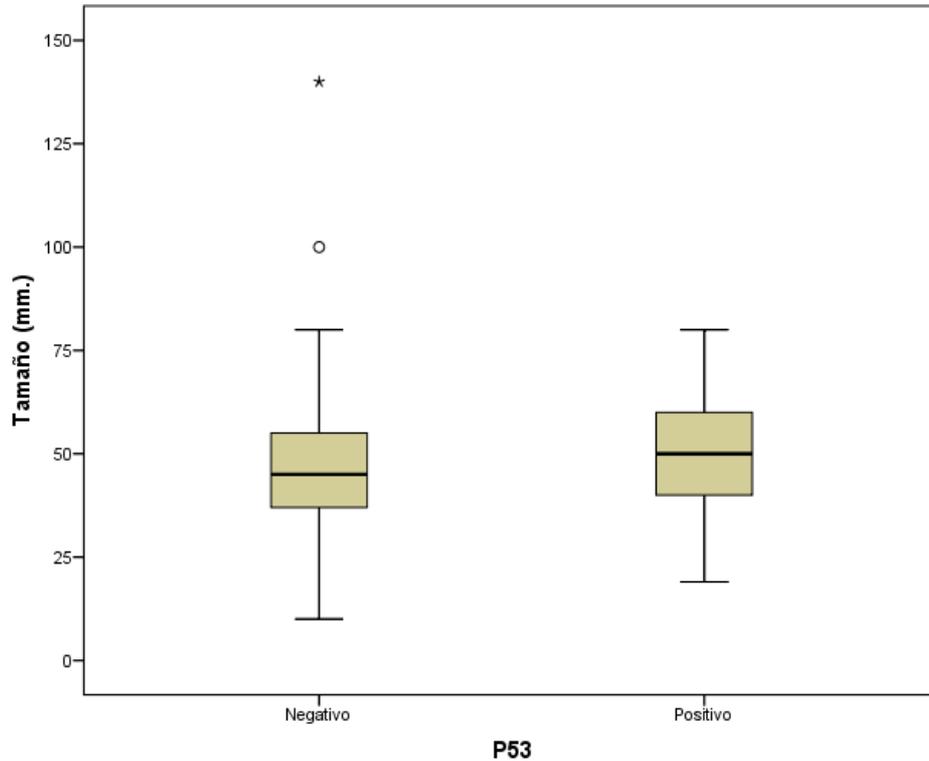
5.2.8.3. Ganglios & P53:

<i>Ganglios</i>	P53						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Negativos	26	63,4	42	60,0	68	61,3	0,877
Positivos	15	36,6	28	40,0	43	38,7	
Total	41	100,0	70	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p53. Viendo el p-valor=0,877 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Ganglios y P53.**

5.2.8.4. Tamaño (mm.) & P53:

Agrupando las categorías de P53, se tiene que:



P53	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
Negativo	37	48,59	23,43	45,00	0,352
Positivo	69	49,33	14,74	50,00	

Viendo el p-valor=0,352 ($>0,05$) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **no existen diferencias significativas en el Tamaño (mm.) según P53.**

5.2.8.5. Tamaño (cm.) & P53:

<i>Tamaño (cm.)</i>	P53						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 4,5	18	48,6	22	31,9	40	37,7	0,137
≥ 4,5	19	51,4	47	68,1	66	62,3	
Total	37	100,0	69	100,0	106	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p53. Viendo el p-valor=0,137 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Tamaño (cm.) y P53.**

5.2.8.6. Histología & P53:

<i>Histología</i>	P53						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Escamoso	26	63,4	57	81,4	83	74,8	0,060
No Escamoso	15	36,6	13	18,6	28	25,2	
Total	41	100,0	70	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías adenocarcinoma, neuroendocrino y otros en una sola (No escamoso) y las categorías de p53 en Positivo y Negativo. Viendo el p-valor=0,060 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Histología y P53.**

5.2.8.7. Grado nuclear & P53:

Grado nuclear	P53						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo		Total		
	n	%	n	%	n	%	
1	3	7,3	15	21,4	18	16,2	0,058
2	16	39,0	31	44,3	47	42,3	
3	22	53,7	24	34,3	46	41,4	
Total	41	100,0	70	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p53. Viendo el p-valor=0,058 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Grado nuclear y P53.**

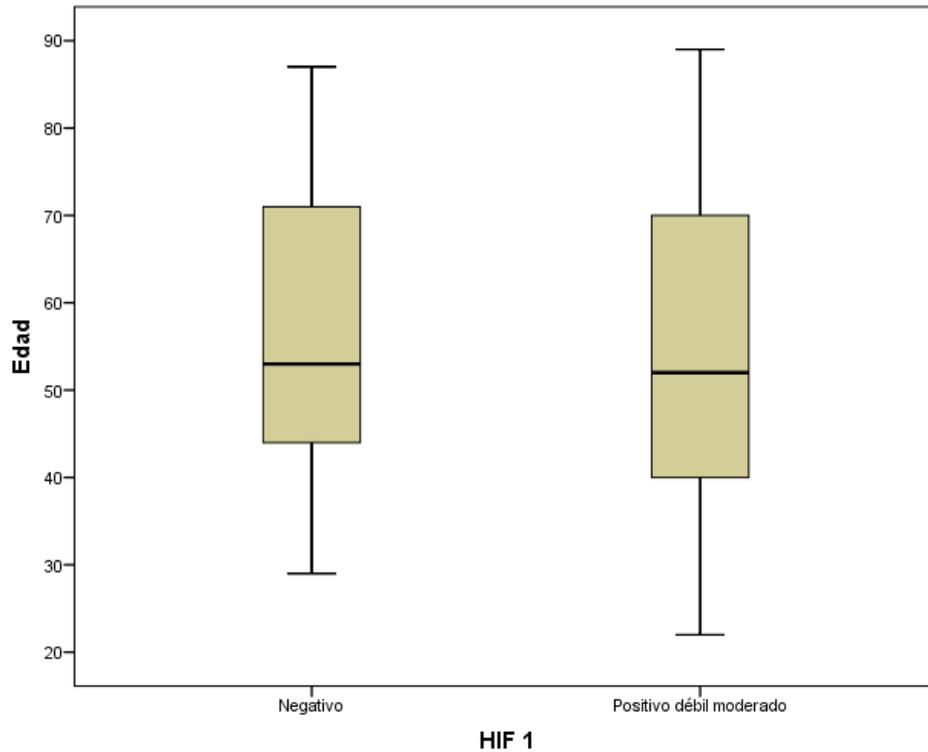
5.2.8.8. P53 & VPH alto riesgo:

P53	VPH alto riesgo						Significación Fisher
	Negativos		Positivos		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Negativo	7	77,8	6	20,7	13	34,2	0,003
Positivo	2	22,2	23	79,3	25	65,8	
Total	9	100,0	29	100,0	38	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p53. Viendo el p-valor=0,003 ($\leq 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **existe asociación entre P53 y VPH alto riesgo.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo Negativo de P53 se asocia al grupo Negativos de VPH alto riesgo y el grupo Positivo de P53 se asocia al grupo Positivos de VPH alto riesgo.**

5.2.9. HIF – 1 alpha.

5.2.9.1. Edad & HIF 1alpha:



HIF 1	Edad				Significación T-Student
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
Negativo	61	55,52	14,71	53,00	0,925
Positivo débil moderado	50	55,22	18,71	52,00	

Viendo el p-valor=0,925 ($>0,05$) de la prueba t de Student para muestras independientes se observa que, **no existen diferencias significativas en la Edad según HIF 1 alpha.**

5.2.9.2 .Estadio FIGO & HIF 1alpha:

<i>Estadio FIGO</i>	HIF 1 alpha						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo débil moderado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
IB2-IIA	22	36,1	11	22,0	33	29,7	0,054
IIB	25	41,0	32	64,0	57	51,4	
III + IVa	14	23,0	7	14,0	21	18,9	
Total	61	100,0	50	100,0	111	100,0	

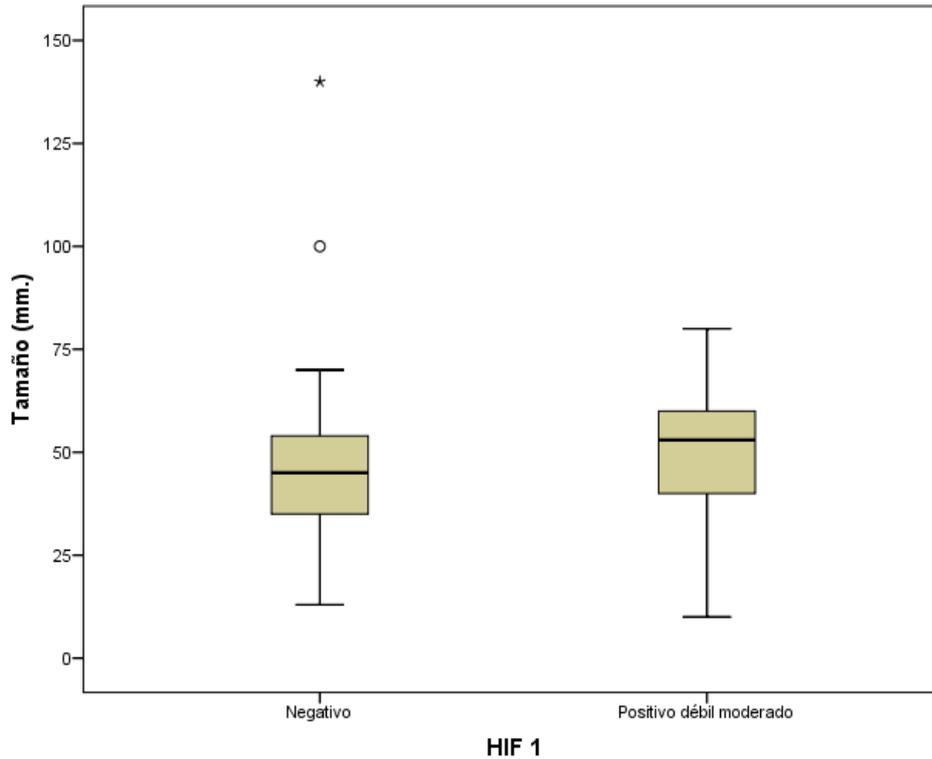
Viendo el p-valor=0,054 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Estadio FIGO y HIF 1 alpha.**

5.2.9.3. Ganglios & HIF 1 alpha:

<i>Ganglios</i>	HIF 1						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo débil moderado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Negativos	42	68,9	26	52,0	68	61,3	0,106
Positivos	19	31,1	24	48,0	43	38,7	
Total	61	100,0	50	100,0	111	100,0	

Viendo el p-valor=0,106 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Ganglios y HIF 1 alpha.**

5.2.9.4. Tamaño (mm.) & HIF 1alpha:



HIF 1	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
Negativo	60	46,75	19,34	45,00	0,021
Positivo débil moderado	46	52,11	16,20	53,00	

Viendo el p-valor=0,021 ($\leq 0,05$) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **existen diferencias significativas en el Tamaño (mm.) según HIF 1 alpha**. Observando el gráfico de cajas y los valores de las variables se puede concluir que **el Tamaño (mm.) toma valores más altos en el grupo de HIF 1alpha positivo**.

5.2.9.5. Tamaño (cm.) & HIF 1 alpha:

<i>Tamaño (cm.)</i>	HIF 1 alpha						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo débil moderado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 4,5	26	43,3	14	30,4	40	37,7	0,248
≥ 4,5	34	56,7	32	69,6	66	62,3	
Total	60	100,0	46	100,0	106	100,0	

Viendo el p-valor=0,248 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Tamaño (cm.) y HIF 1 alpha.**

5.2.9.6. Histología & HIF 1 alpha:

<i>Histología</i>	HIF 1 alpha						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo débil moderado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Escamoso	44	72,1	39	78,0	83	74,8	0,625
Adenocarcinoma+ Otros+Neuroendocrino	17	27,9	11	22,0	28	25,2	
Total	61	100,0	50	100,0	111	100,0	

Viendo el p-valor=0,625 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Histología y HIF 1 alpha.**

5.2.9.7. Grado nuclear & HIF 1 alpha:

<i>Grado nuclear</i>	HIF 1 alpha						Significación Chi-cuadrado
	Negativo		Positivo débil moderado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
1	10	16,4	8	16,0	18	16,2	0,760
2	24	39,3	23	46,0	47	42,3	
3	27	44,3	19	38,0	46	41,4	
Total	61	100,0	50	100,0	111	100,0	

Viendo el p-valor=0,760 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, no existe asociación entre Grado nuclear y HIF 1 alpha.

5.2.9.8. VPH alto riesgo & HIF 1 alpha:

VPH alto riesgo	HIF 1						Significación Fisher
	Negativo		Positivo débil moderado		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Negativos	4	20,0	5	27,8	9	23,7	0,709
Positivos	16	80,0	13	72,2	29	76,3	
Total	20	100,0	18	100,0	38	100,0	

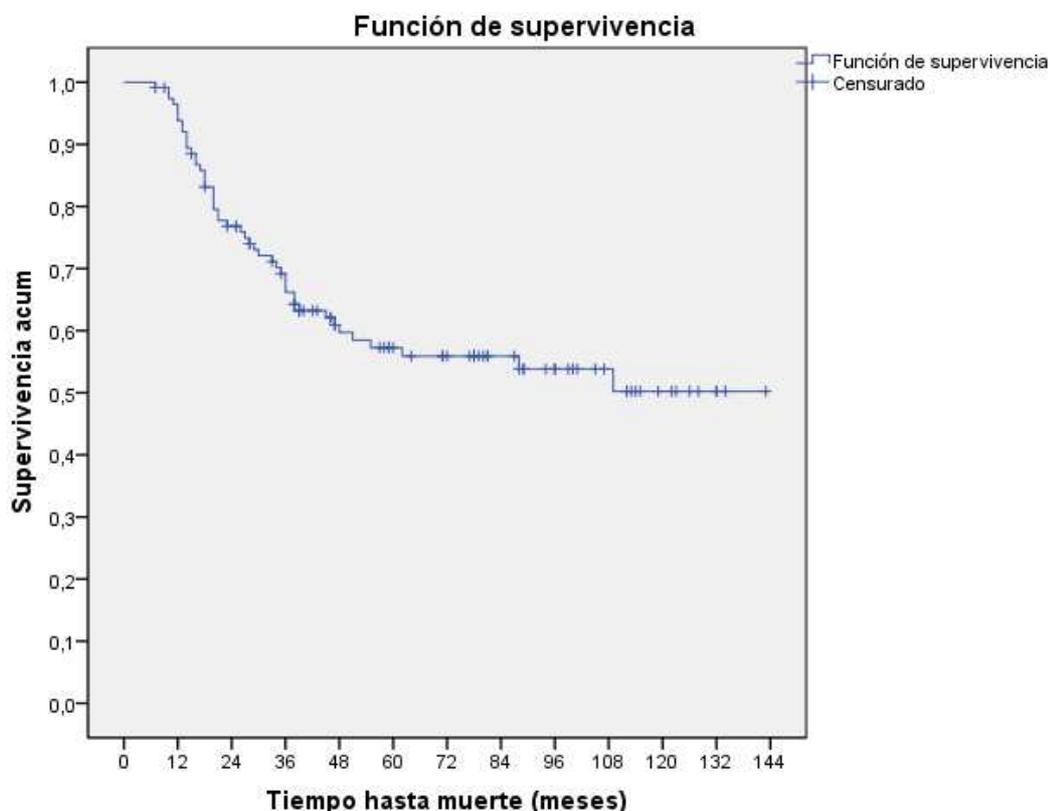
Viendo el p-valor=0,709 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre VPH alto riesgo y HIF 1 alpha.

5.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

5.3.1. CURVAS DE SUPERVIVENCIA.

Supervivencia Global (SG) (meses): Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte por cáncer de cérvix (ó muerte por cualquier otra causa) ó la fecha de la última visita en el caso de no haber ocurrido la muerte.

Supervivencia global por cáncer de cérvix



Evento Muerte

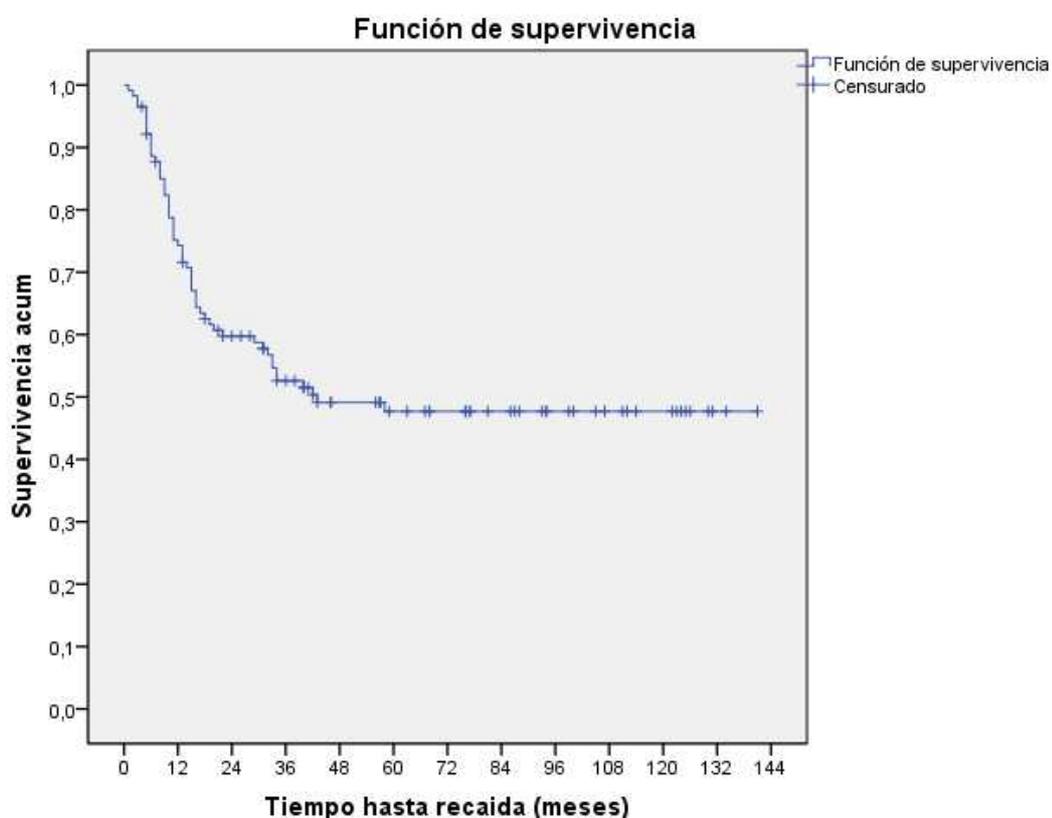
Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.	P ₂₅	P ₇₅
115	48	67	58,3%	-	-	-	-	27,00

La mediana de SG específica por cáncer de cérvix todavía no se ha alcanzado.

- La SG calculada a 5 años es del 57,3%.
- El 50,2% de las pacientes sobreviven a los 143 meses de seguimiento.

Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) (meses): Tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de tratamiento: fecha de cirugía de inicio (en las pacientes operadas) o desde la fecha inicio de radioterapia (en las pacientes NO operadas) hasta la fecha recaída ó fecha última visita en el caso de no haber ocurrido recaída.

Curva de supervivencia libre de enfermedad



Evento Recaída

<i>Total</i>	<i>Nº eventos</i>	<i>Nº censurado</i>	<i>% censurado</i>	<i>Mediana</i>	<i>I.C. L.I.</i>	<i>I.C. L.S.</i>	<i>P₂₅</i>	<i>P₇₅</i>
115	56	59	51,3%	43,00	-	-	-	12,00

La mediana de supervivencia libre de enfermedad son 43 meses.

- La SLE a 5 años es del 47,7%.
- El 47,7% de las pacientes no han presentado recaída a los 141 meses de seguimiento.

5.3.2. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS.

El objetivo de los siguientes análisis es determinar qué variables o factores influyen o modifican el riesgo de padecer un evento en pacientes que tienen cáncer de cérvix, en nuestro caso, tenemos dos eventos, muerte por cáncer de cérvix y recaída, considerando dos tiempos (SG: Supervivencia Global (para evento muerte) y SLE: Supervivencia libre de enfermedad (para el evento recaída)), considerando el tiempo transcurrido en meses desde que se introdujo en el estudio hasta la aparición del evento, si lo ha habido, o hasta que se terminó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el evento, o dejó de tener información acerca del paciente (casos censurados).

Para ello se ha utilizado un conjunto de técnicas estadísticas denominadas “Análisis de Supervivencia”, estas técnicas son de tipo no paramétrico, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo, en todo caso y de forma intuitiva se examinarán los gráficos (función de supervivencia y función de riesgo acumulado estimados) que proporcionarán una idea aproximada de cómo evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

En primer lugar se ha procedido a analizar de una forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores (estudio bivalente), para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) por parejas de grupos. En el siguiente apartado se utilizará el modelo de riesgo proporcional de Cox (más conocido como regresión de Cox), para estimar un modelo que analice la influencia de las covariables sobre el riesgo de aparición de complicaciones de forma conjunta.

Para llevar a cabo los contrastes en las covariables de tipo cuantitativo se han agrupado en intervalos.

En el presente informe se incluyen resultados numéricos y el gráfico de supervivencia. Como resultados numéricos se presenta, para cada variable, el contraste de si la función de riesgo es diferente en función de los distintos valores o grupos de la variable, así como descriptivas del número de individuos que les ocurrió el evento y número censurados en cada grupo del factor en estudio.

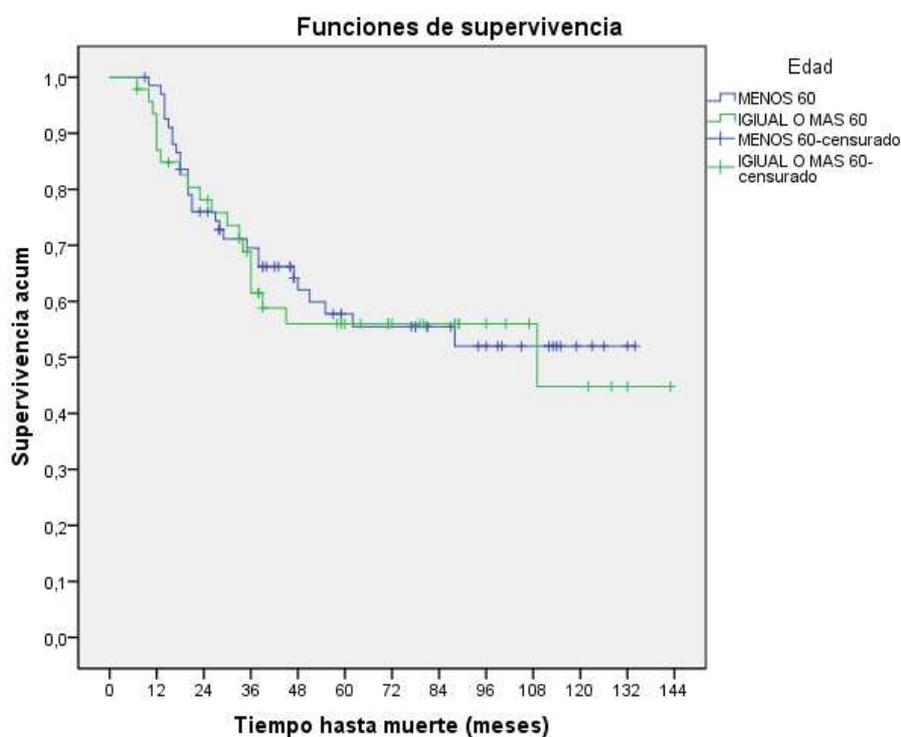
Por otra parte, se han realizado los gráficos de supervivencia con objeto de comprobar la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis implica que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se cruzan, pero no es condición suficiente, para contrastar su validez se deben representar los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en ambos grupos, y si es cierta se deberían observar dos líneas aproximadamente paralelas, aunque estos gráficos tampoco se incluye en el informe, se han contrastado.

5.3.2.1. Análisis Univariante. Kaplan Meier.

A continuación se exponen los resultados del análisis de cada factor de riesgo.

5.3.2.1.1. Grupos de edad.

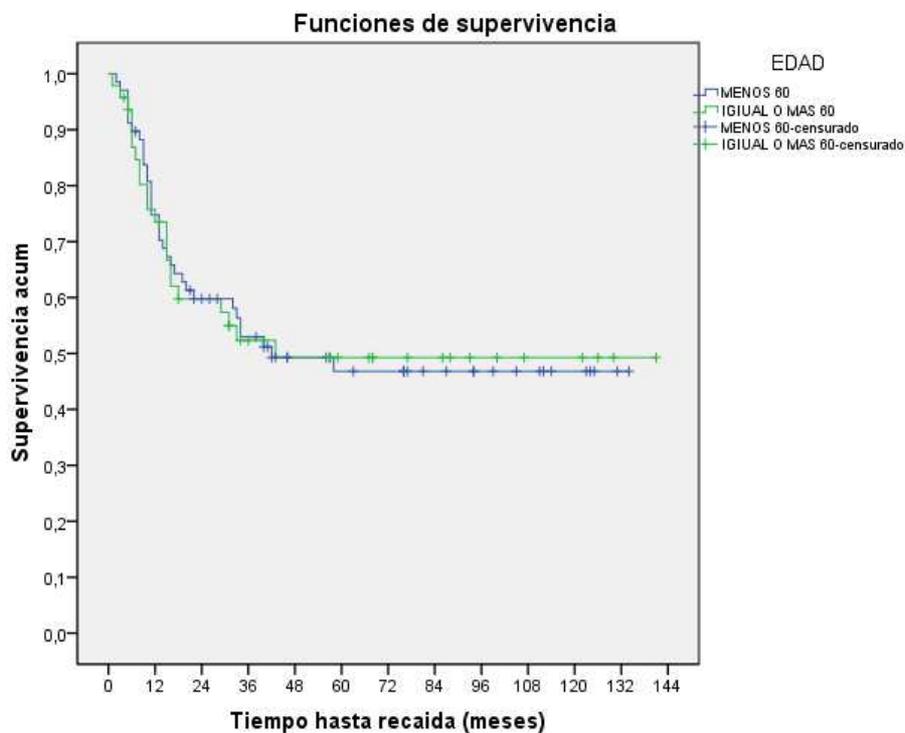
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Edad (<60 años, ≥60 años) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=0,084; p-valor=0,772).

Edad	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
<60	68	28	40	54,4%	-	-	-
≥60	47	20	27	40,4%	109,00	0,00	240,59
Total	115	48	67	48,7%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad

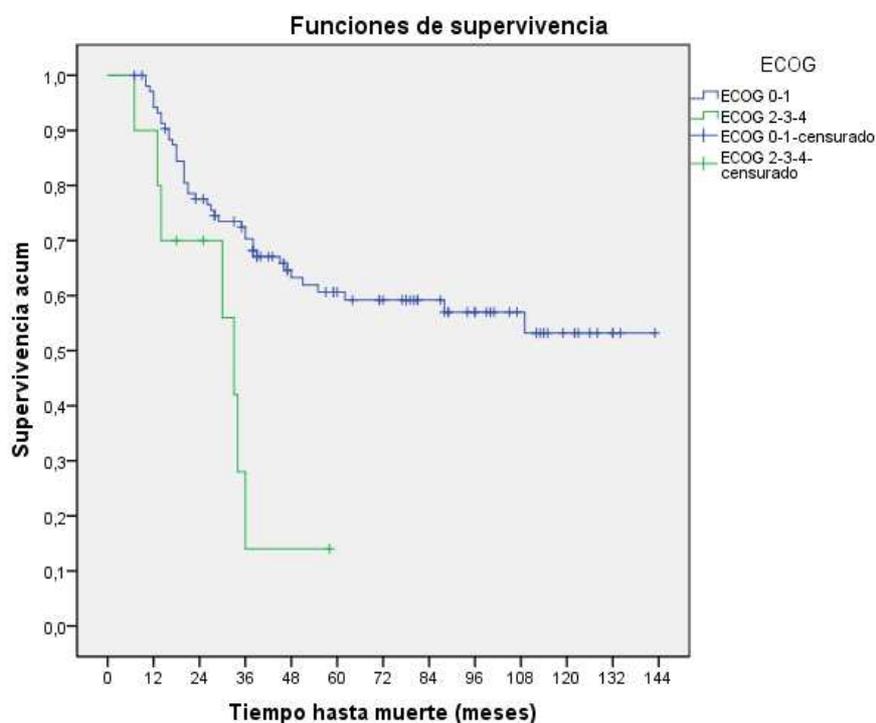


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Edad (<60 años, ≥60 años) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=0,000; p-valor=0,989).

Edad	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censura do	% censura do			
<60	68	34	34	50,0%	42,00	-	-
≥60	47	22	25	53,2%	43,00	-	-
Total	115	56	59	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.2. ECOG.

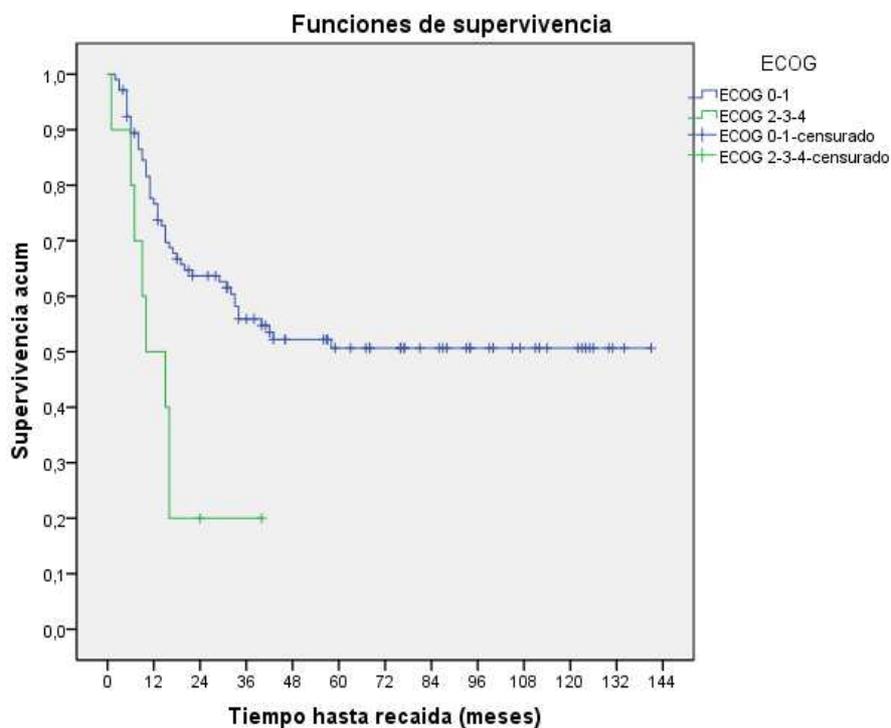
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por ECOG, agrupando las categorías (0-1, 2-3) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=7,990; p-valor=0,005). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo ECOG 2-3.**

ECOG	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
0-1	105	41	64	61,0%	-	-	-
2-3	10	7	3	30,0%	33,00	25,60	40,40
Total	115	48	67	58,3%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad

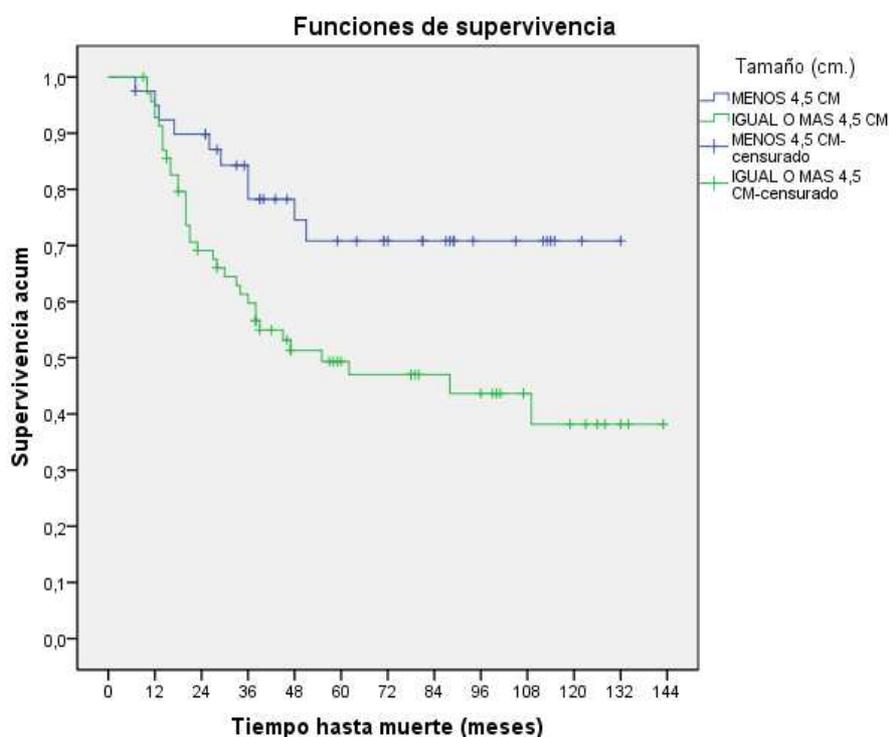


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por ECOG, agrupando las categorías (0-1, 2-3) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=8,506; p-valor=0,004). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo ECOG 2-3.**

ECOG	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
0-1	105	48	57	54,3%	-	-	-
2-3	10	8	2	20,0%	10,00	0,70	19,30
Total	115	56	59	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.3. Tamaño tumoral clínico (cm).

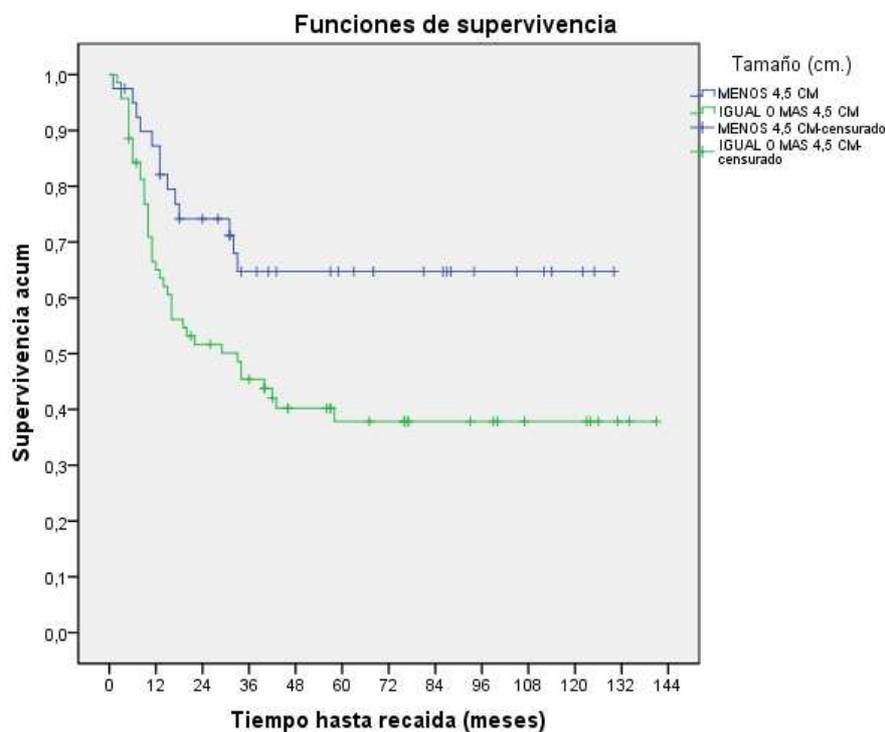
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Tamaño (<4,5 cm., ≥4,5 cm.) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=6,509; p-valor=0,011). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Tamaño ≥ 4,5 cm.**

Tamaño (cm.)	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
< 4,5	40	10	30	75,0%	-	-	-
≥ 4,5	70	36	34	48,6%	55,00	7,26	102,74
Total	110	46	64	58,2%	109,00	-	-

Supervivencia libre de enfermedad

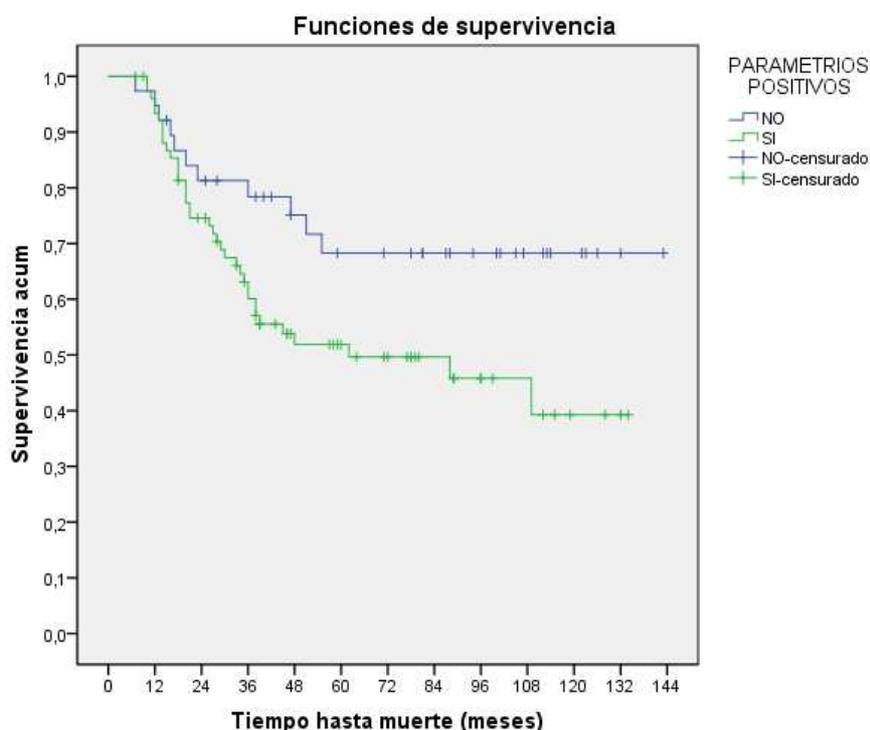


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Tamaño (<4,5 cm., ≥4,5 cm.) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=6,046; p-valor=0,014). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de tamaño ≥4,5 cm.**

Tamaño (cm.)	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
< 4,5	40	13	27	67,5%	-	-	-
≥ 4,5	70	41	29	41,4%	33,00	9,84	56,16
Total	110	54	56	50,9%	43,00	-	-

5.3.2.1.4. Parametrios positivos.

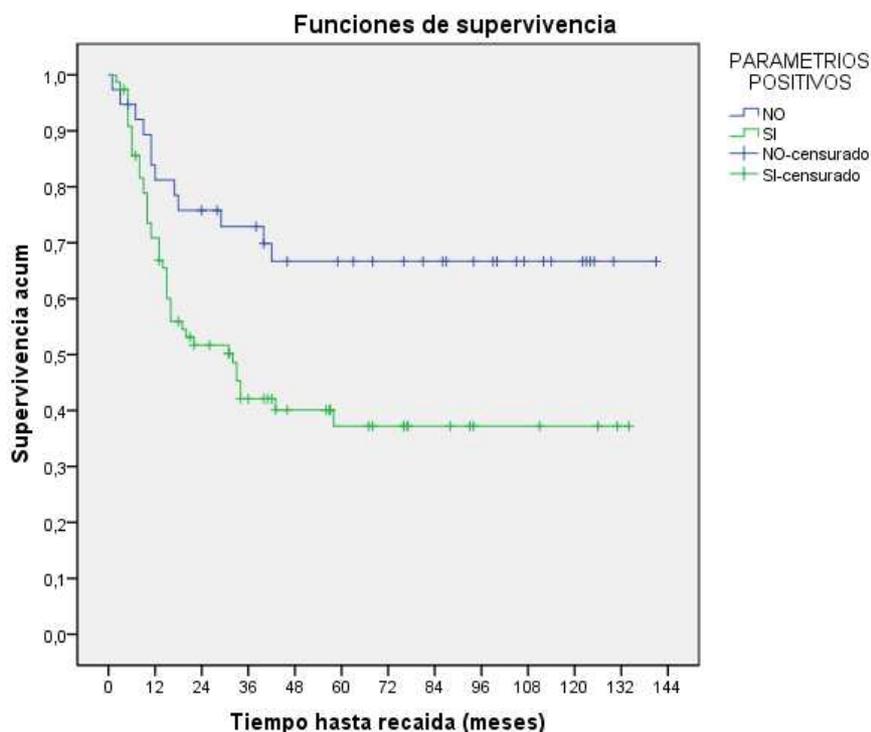
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Parametrios positivos (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=4,384; p-valor=0,036). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo con Parametrios positivos.**

Parametrios positivos	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
No	38	11	27	71,1%	-	-	-
Sí	77	37	40	51,9%	62,00	9,69	114,31
Total	115	48	67	58,3%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad

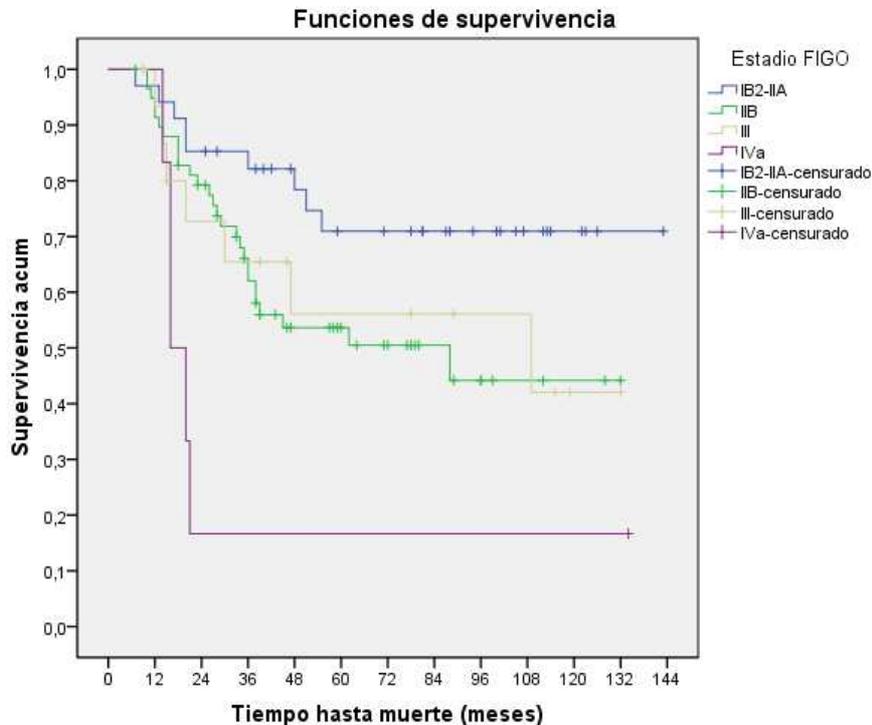


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Parametrios positivos (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=7,205; p-valor=0,007). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo con Parametrios positivos.**

Parametrios positivos	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
No	38	12	26	68,4%	-	-	-
Sí	77	44	33	42,9%	32,00	17,05	46,95
Total	115	56	59	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.5. Estadio FIGO.

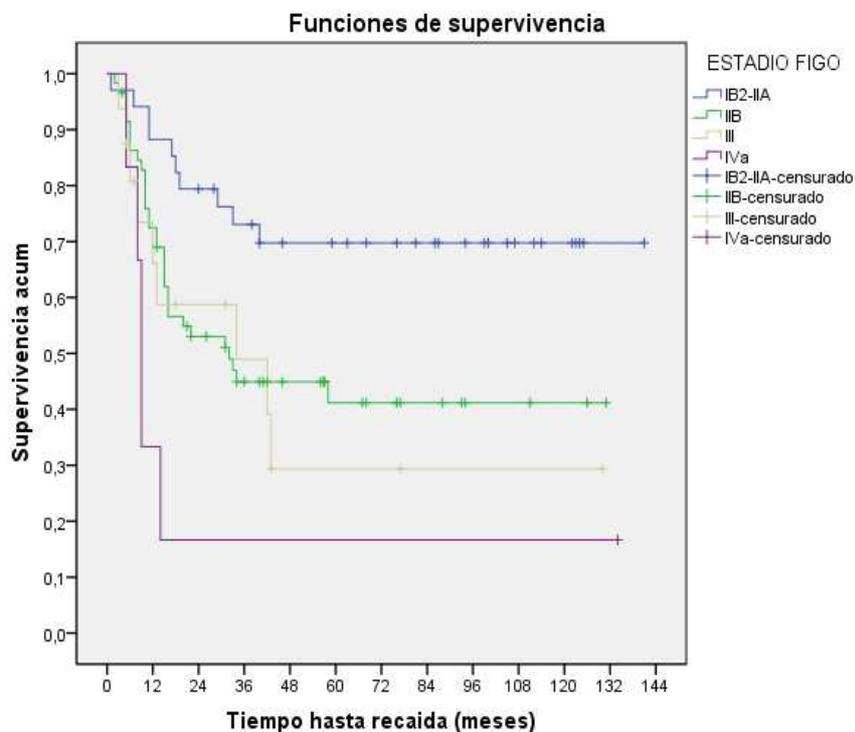
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadio FIGO (IB2-IIA, IIB, III, IVa) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **sí hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=8,737; p-valor=0,003). **A mayor Estadio FIGO mayor riesgo.** Dado que el último grupo IVa presenta pocos casos se ha realizado el test agrupando los dos últimos grupos, III y IVa, obteniéndose el mismo resultado (estadístico=6,458; p-valor=0,011).

Estadio FIGO	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
IB2-IIA	34	9	25	73,5%	-	-	-
IIB	59	27	32	54,2%	88,00	17,76	158,24
III	16	7	9	56,3%	109,00	0,00	247,35
IVa	6	5	1	16,7%	16,00	11,20	20,80
Total	115	48	67	58,3%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



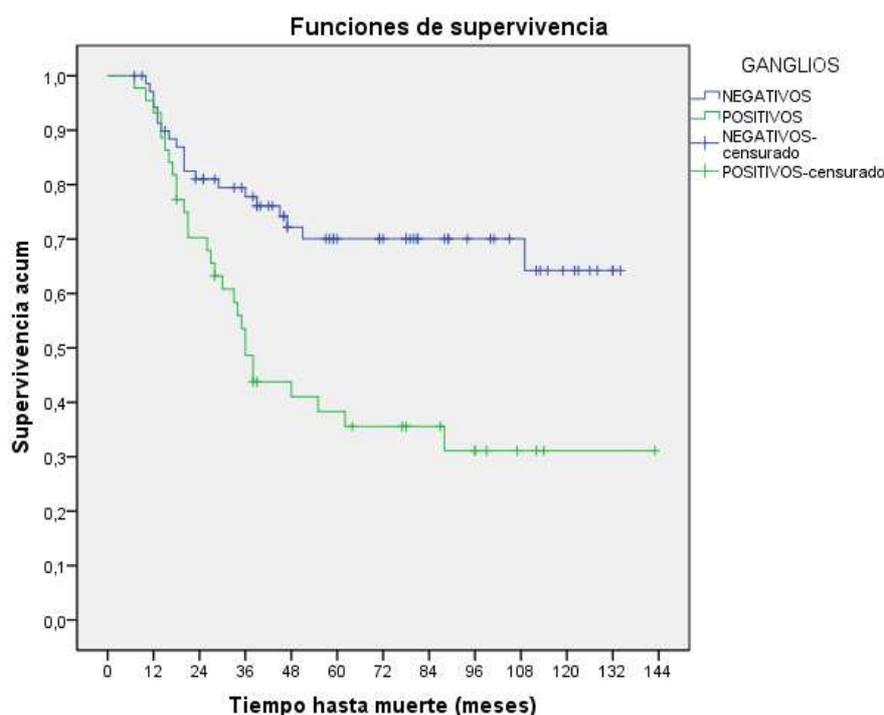
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadio FIGO (IB2-IIA, IIB, III, IVa) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **sí hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=12,953; p-valor=0,000). **A mayor Estadio FIGO mayor riesgo.** Dado que el último grupo IVa presenta pocos casos se ha realizado el test

agrupando los dos últimos grupos, III y IVa, obteniéndose el mismo resultado (estadístico=10,999; p-valor=0,001).

Estadio FIGO	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
IB2-IIA	34	10	24	70,6%	-	-	-
IIB	59	32	27	45,8%	32,00	11,83	52,17
III	16	9	7	43,8%	34,00	0,00	74,88
IVa	6	5	1	16,7%	9,00	7,87	10,13
Total	115	56	59	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.6. Estado ganglionar.

Supervivencia global

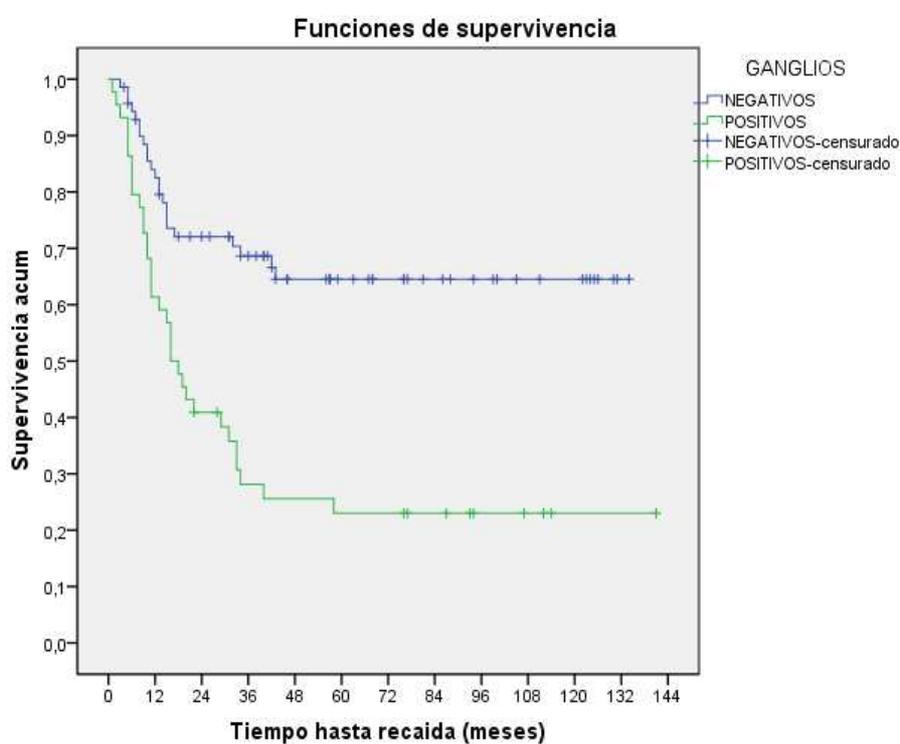


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Ganglios (Negativos, Positivos) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=11,898; p-valor=0,001). Tal y

como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo Ganglios positivos.**

Ganglios	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativos	71	20	51	71,8%	-	-	-
Positivos	44	28	16	36,4%	36,00	31,05	40,95
Total	115	48	67	58,3%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad

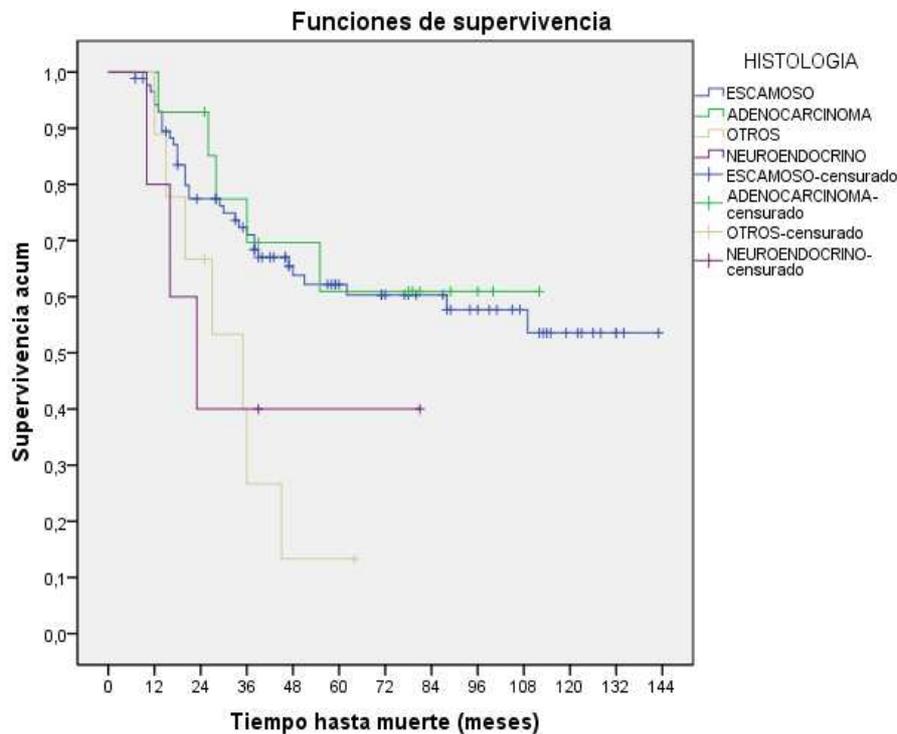


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Ganglios (Negativos, Positivos) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=18,075; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo Ganglios positivos.**

Ganglios	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativos	71	23	48	67,6%	-	-	-
Positivos	44	33	11	25,0%	16,00	10,58	21,42
Total	115	56	59	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.7. Histología.

Supervivencia global

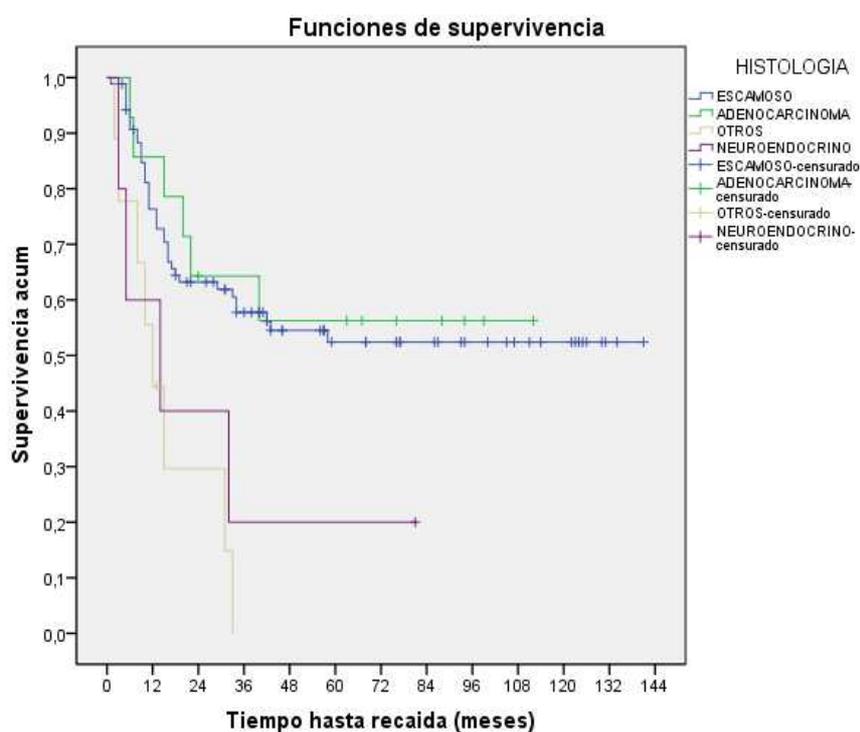


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Histología (Escamoso, Adenocarcinoma, Otros, Neuroendocrino) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los cuatro grupos (estadístico=9,154; p-valor=0,027). Comparando los grupos dos a dos se concluye que **las diferencias son significativas entre el grupo Otros con Escamoso** (estadístico=7,150; p-valor=0,007) **y Adenocarcinoma**

(estadístico=5,486; p-valor=0,019). Con Neuroendocrino las diferencias no llegan a ser significativas, posiblemente por la escasez de datos en esta categoría.

Histología	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Escamoso	87	33	54	62,1%	-	-	-
Adenocarcinoma	14	5	9	64,3%	-	-	-
Otros	9	7	2	22,2%	35,00	15,83	54,17
Neuroendocrino	5	3	2	40,0%	23,00	7,97	38,03
Total	115	48	67	58,3%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



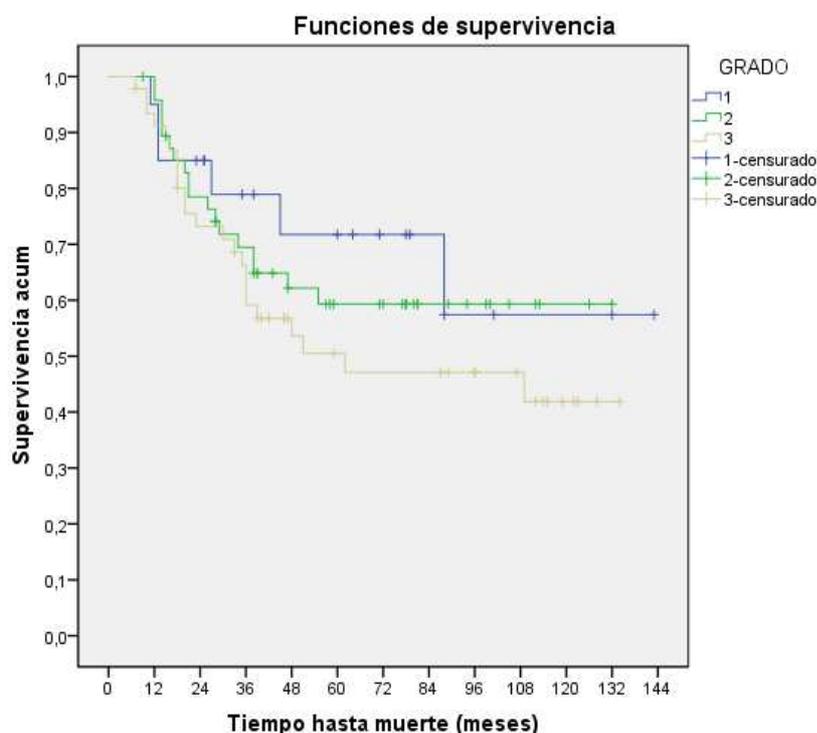
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Histología (Escamoso, Adenocarcinoma, Otros, Neuroendocrino) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank),

concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los cuatro grupos (estadístico=15,957; p-valor=0,001). Comparando los grupos dos a dos se concluye que las diferencias son significativas **entre el grupo Otros con Escamoso** (estadístico=12,360; p-valor=0,000) **y Adenocarcinoma** (estadístico=8,542; p-valor=0,003). Con Neuroendocrino las diferencias no llegan a ser significativas, posiblemente por la escasez de datos en esta categoría.

Histología	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Escamoso	87	38	49	56,3%	-	-	-
Adenocarcinoma	14	6	8	57,1%	-	-	-
Otros	9	8	1	11,1%	12,00	6,16	17,84
Neuroendocrino	5	4	1	20,0%	14,00	0,00	33,32
Total	115	56	59	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.8. Grado nuclear.

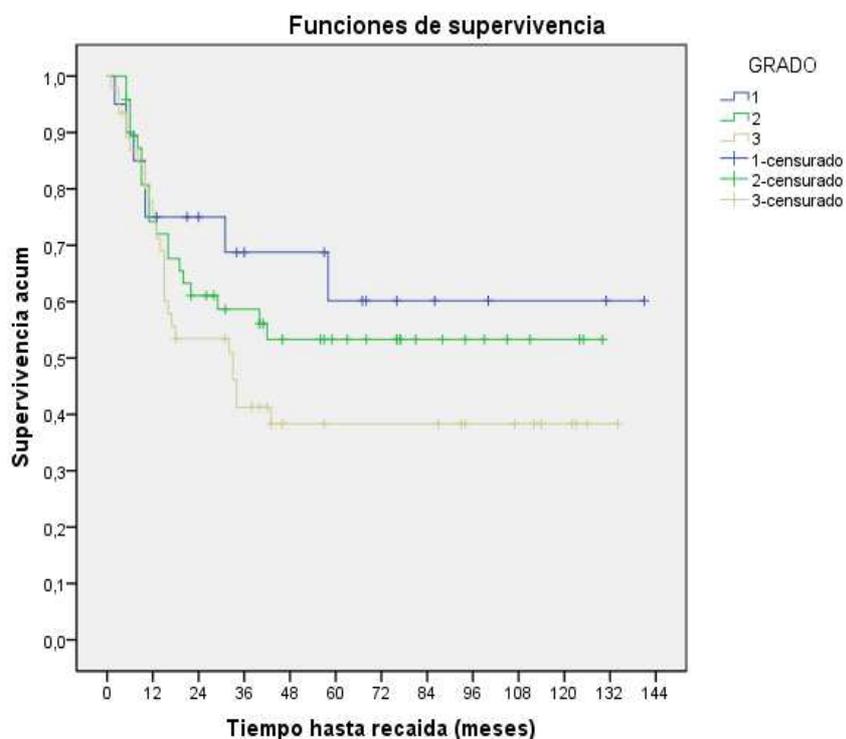
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado (1, 2, 3) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=1,868; p-valor=0,172).

Grado nuclear	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
1	20	6	14	70,0%	-	-	-
2	48	18	30	62,5%	-	-	-
3	46	23	23	50,0%	62,00	0,00	136,06
Total	114	47	67	58,8%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad

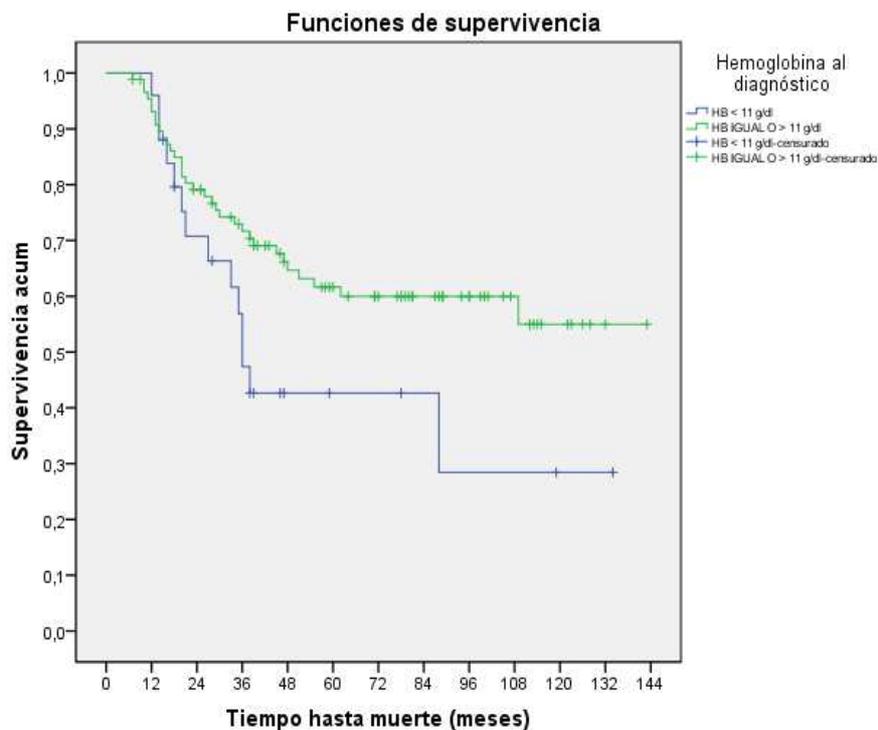


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Grado (1, 2, 3) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=2,829; p-valor=0,093).

Grado nuclear	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
1	20	7	13	68,4%	-	-	-
2	48	21	27	56,3%	-	-	-
3	46	27	19	42,2%	33,00	15,57	50,43
Total	114	55	59	52,7%	43,00	-	-

5.3.2.1.9. Hemoglobina al diagnóstico.

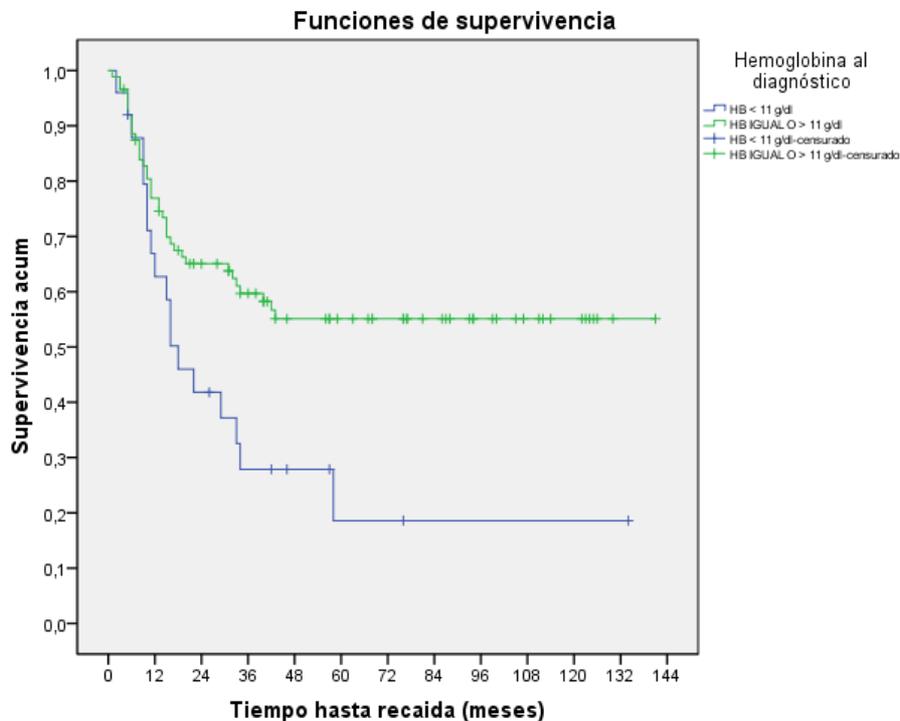
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina al diagnóstico (HB<11 g/dl, HB≥11 g/dl) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=3,841; p-valor=0,050). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo HB <11 g/dl.**

Hemoglobina al diagnóstico	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
HB < 11 g/dl	25	14	11	44,00%	36,00	31,61	40,39
HB ≥11 g/dl	88	33	55	62,50%	-	-	-
Total	113	47	66	58,41%	109,00	-	-

Supervivencia libre de enfermedad

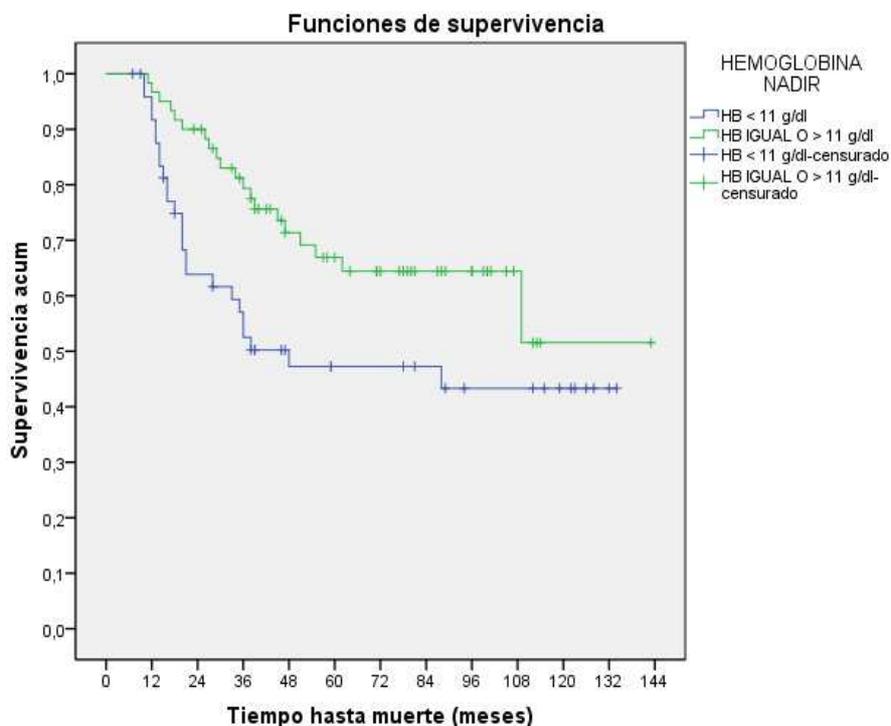


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina al diagnóstico (HB<11 g/dl, HB≥11 g/dl) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=6,864; p-valor=0,009). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo HB<11 g/dl.**

Hemoglobina al diagnóstico	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
HB < 11 g/dl	25	18	7	28,0%	18,00	9,65	26,35
HB ≥11 g/dl	88	37	51	58,0%	-	-	-
Total	113	55	58	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.10. Hemoglobina nadir.

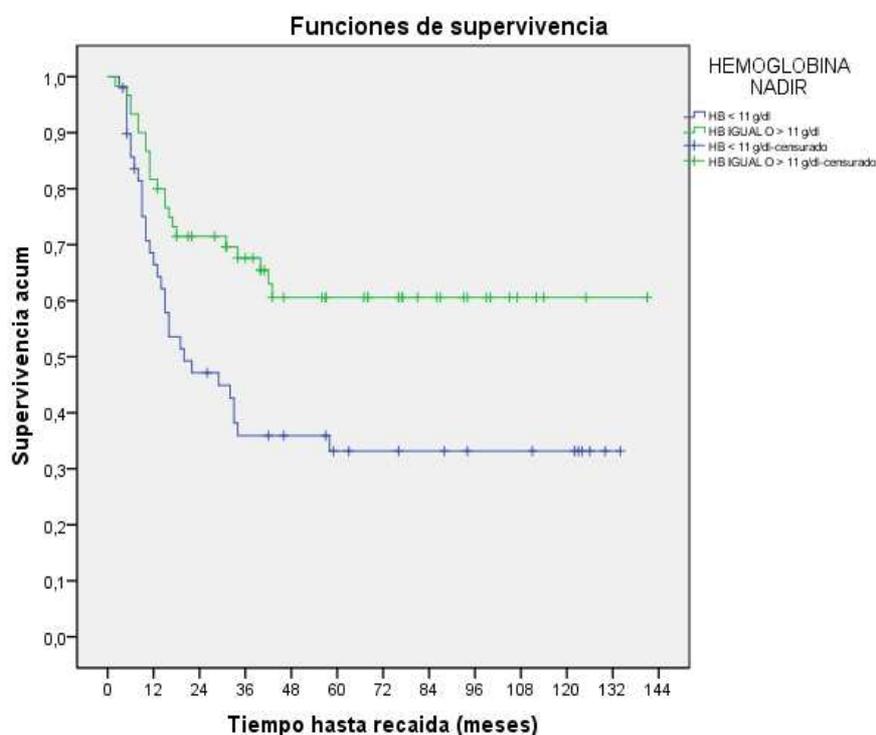
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Hemoglobina NADIR (HB<11 g/dl, HB≥11 g/dl) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=5,262; p-valor=0,022). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo HB <11 g/dl.**

Hemoglobina NADIR	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
HB < 11 g/dl	50	25	25	50,0%	48,00	0,00	105,01
HB ≥11 g/dl	60	20	40	66,7%	-	-	-
Total	110	45	65	59,1%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



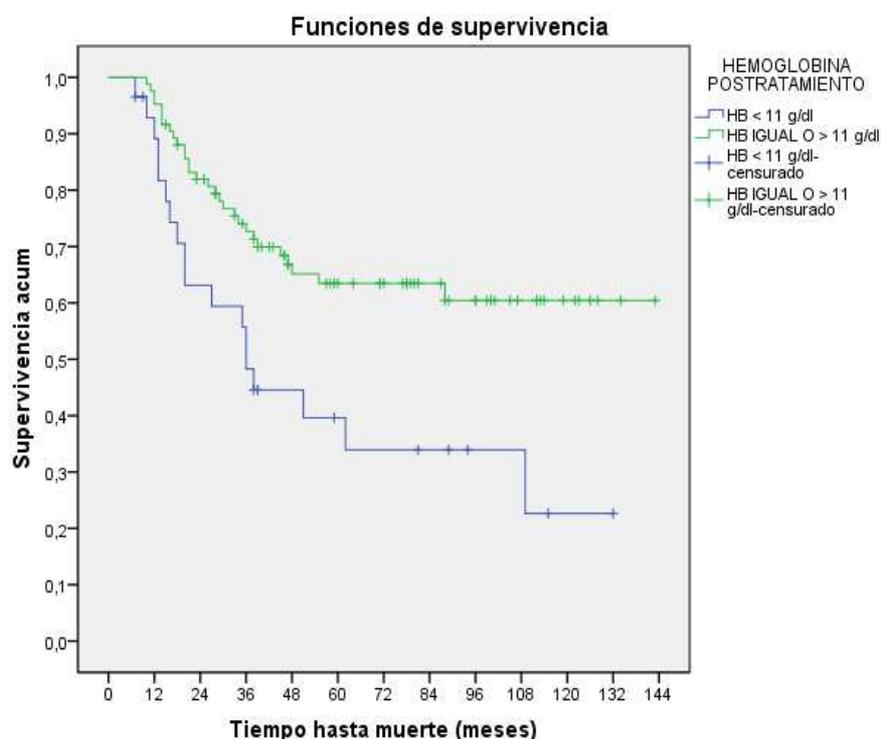
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Hemoglobina NADIR (HB<11 g/dl, HB≥11 g/dl) se

aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=8,392; p-valor=0,004). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo HB<11 g/dl.**

Hemoglobina NADIR	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
HB < 11 g/dl	50	31	19	38,0%	20,00	4,56	35,44
HB ≥11 g/dl	60	22	38	63,3%	-	-	-
Total	110	53	57	51,8%	43,00	-	-

5.3.2.1.11. Hemoglobina post – tratamiento.

Supervivencia global

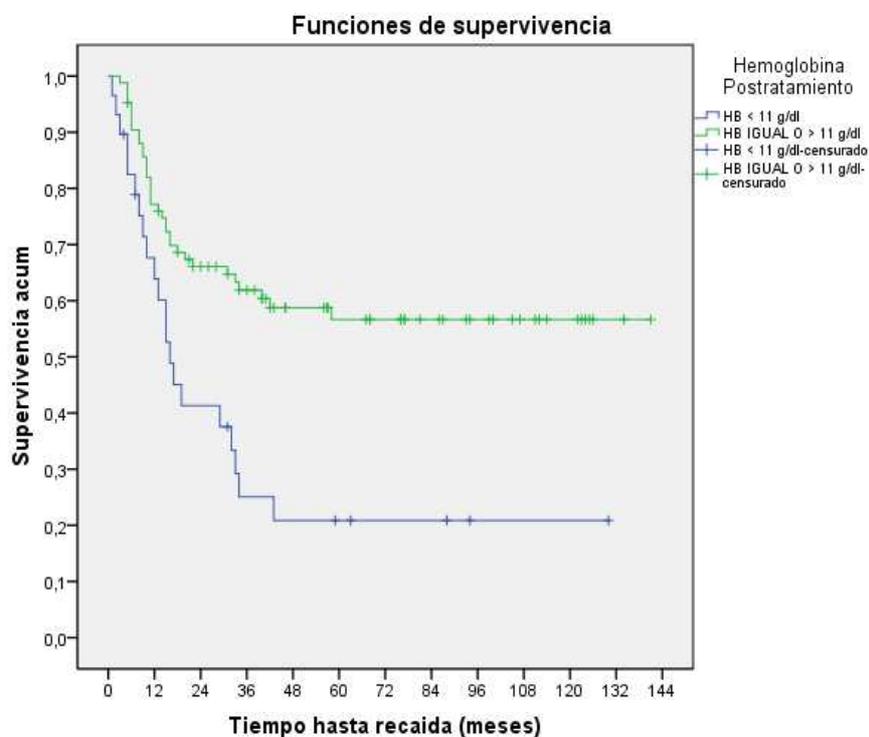


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina post-tratamiento (HB<11 g/dl, HB≥11

g/dl) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=8,559; p-valor=0,003). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo HB <11 g/dl.**

Hemoglobina post-tratamiento	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
HB < 11 g/dl	29	18	11	37,9%	36,00	30,92	41,08
HB ≥11 g/dl	84	29	55	65,5%	-	-	-
Total	113	47	66	58,4%	109,00	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



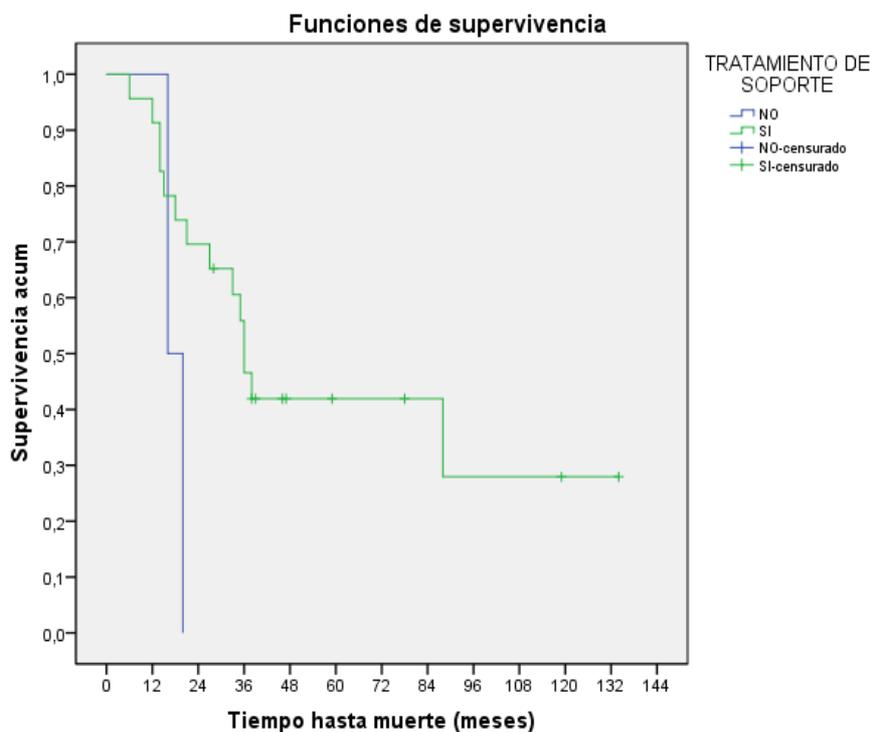
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hemoglobina post-tratamiento (HB<11 g/dl, HB≥11

g/dl) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=11,511; p-valor=0,001). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo HB<11 g/dl.**

Hemoglobina post-tratamiento	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
HB < 11 g/dl	29	21	8	27,6%	16,00	9,98	22,02
HB ≥ 11 g/dl	84	34	50	59,5%	-	-	-
Total	113	55	58	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.12. Tratamiento de Soporte (Hemoglobina al diagnóstico <11 g/dl).

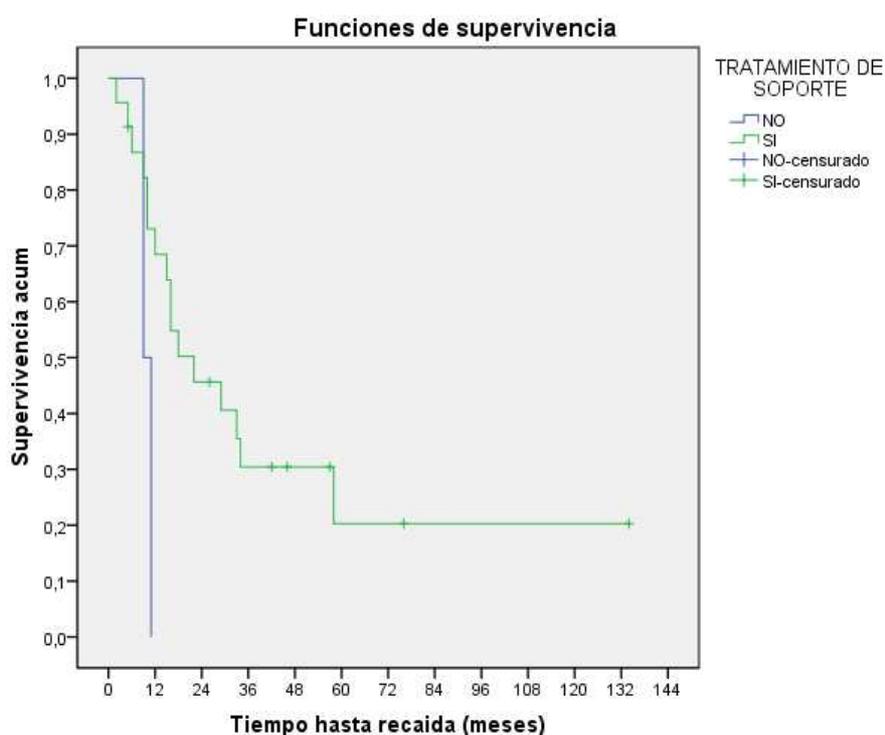
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Tratamiento de soporte (No, Sí) para pacientes con Hemoglobina al diagnóstico <11 g/dl se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=5,939; p-valor=0,015). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo que No recibe Tratamiento de soporte.**

Tratamiento de soporte	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	2	2	0	0,0%	16,00	-	-
Sí	23	12	11	47,8%	38,00	0,81	75,19
Total	25	14	11	44,0%	36,00	31,61	40,39

Supervivencia libre de enfermedad

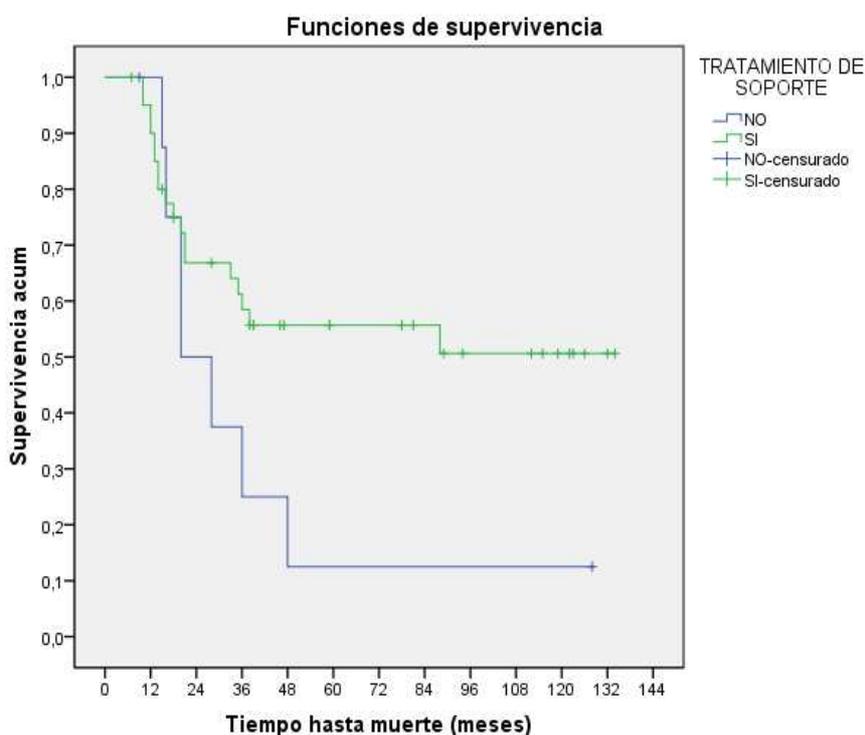


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Tratamiento de soporte (No, Sí) para pacientes con Hemoglobina al diagnóstico <11 g/dl se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas entre los dos grupos** (estadístico=3,545; p-valor=0,060).

Tratamiento de soporte	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	2	2	0	0,0%	9,00	-	-
Sí	23	16	7	30,4%	22,00	9,51	34,49
Total	25	18	7	28,0%	18,00	9,65	26,35

5.3.2.1.13. Tratamiento de Soporte (Hemoglobina nadir <11 g/dl).

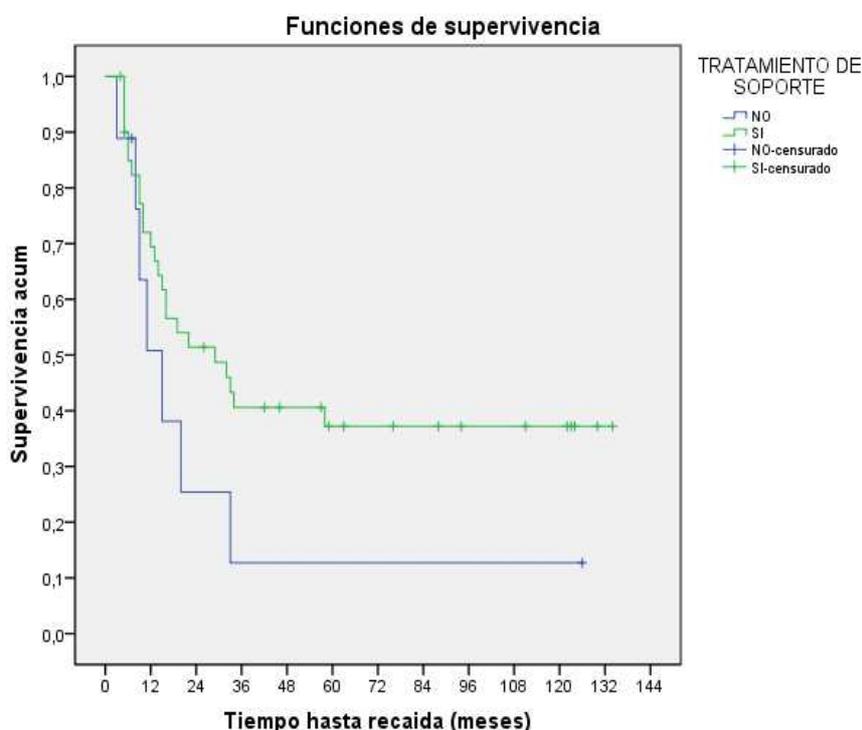
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Tratamiento de soporte (No, Sí) para pacientes con Hemoglobina NADIR <11 g/dl se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=3,175; p-valor=0,075).

Tratamiento de soporte	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
No	9	7	2	22,2%	20,00	8,91	31,09
Sí	41	18	23	56,1%	-	-	-
Total	50	25	25	50,0%	48,00	0,00	105,01

Supervivencia libre de enfermedad



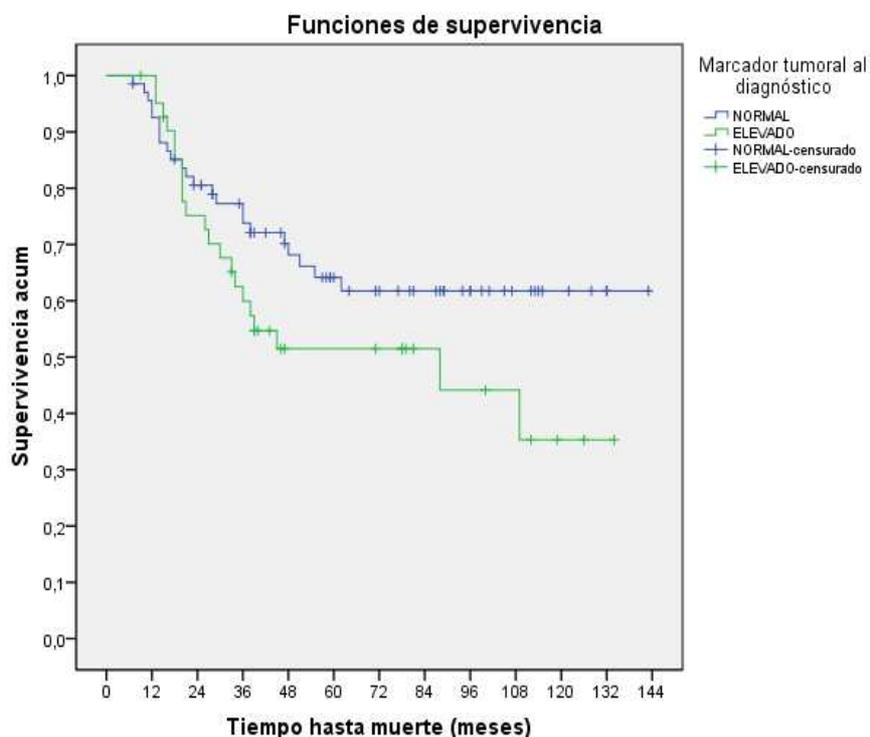
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Tratamiento de soporte (No, Sí) para pacientes con Hemoglobina NADIR <11 g/dl se aprecia descriptivamente que entre los grupos

no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=2,114; p-valor=0,146).

Tratamiento de soporte	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	9	7	2	22,2%	15,00	7,03	22,97
Sí	41	24	17	41,5%	29,00	8,84	49,16
Total	50	31	19	38,0%	20,00	4,56	35,44

5.3.2.1.14. Marcador tumoral al diagnóstico.

Supervivencia global

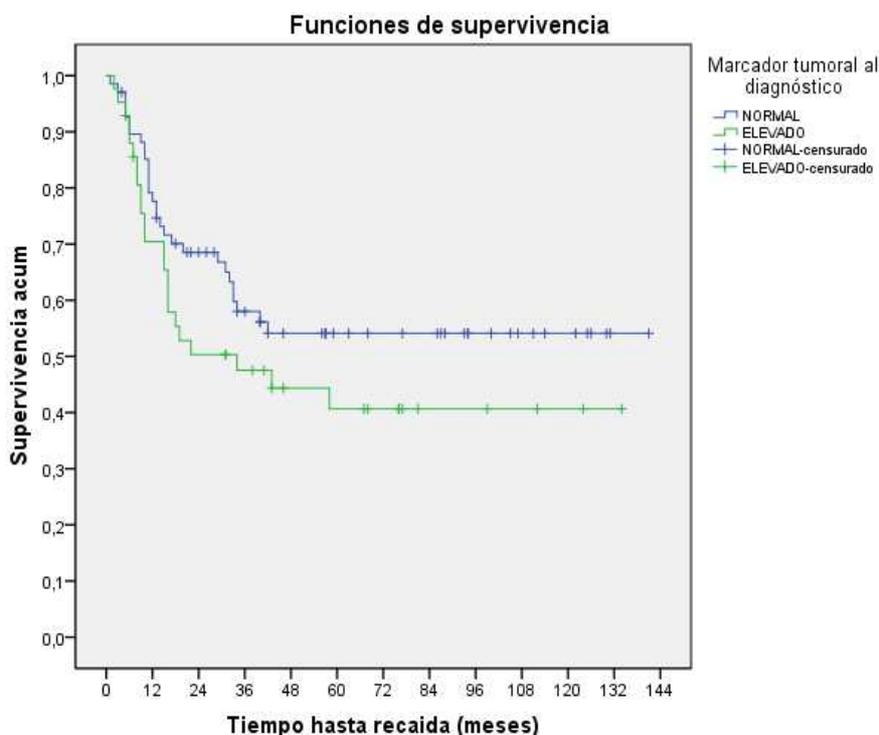


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Marcador tumoral al diagnóstico (Normal, Elevado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha

realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=2,584; p-valor=0,108).

Marcador tumoral al diagnóstico	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Normal	68	23	45	66,2%	-	-	-
Elevado	42	21	21	50,0%	88,00	15,75	160,25
Total	110	44	66	60,0%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



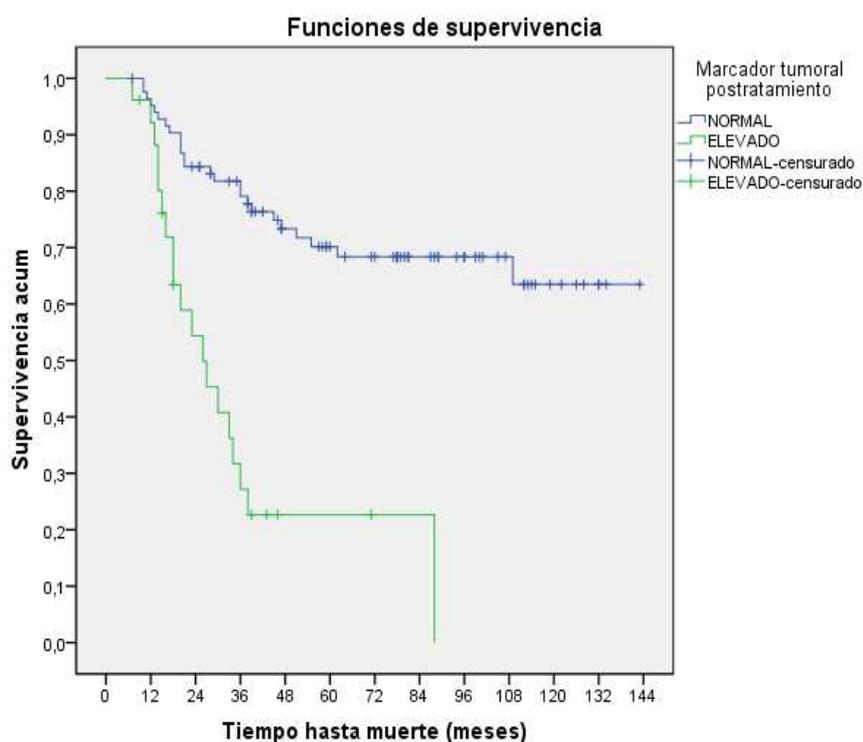
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Marcador tumoral al diagnóstico (Normal, Elevado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay**

diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,825; p-valor=0,177).

Marcador tumoral al diagnóstico	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Normal	68	29	39	57,4%	-	-	-
Elevado	42	23	19	45,2%	34,00	0,00	69,40
Total	110	52	58	52,7%	58,00	-	-

5.3.2.1.15. Marcador tumoral post – tratamiento.

Supervivencia global

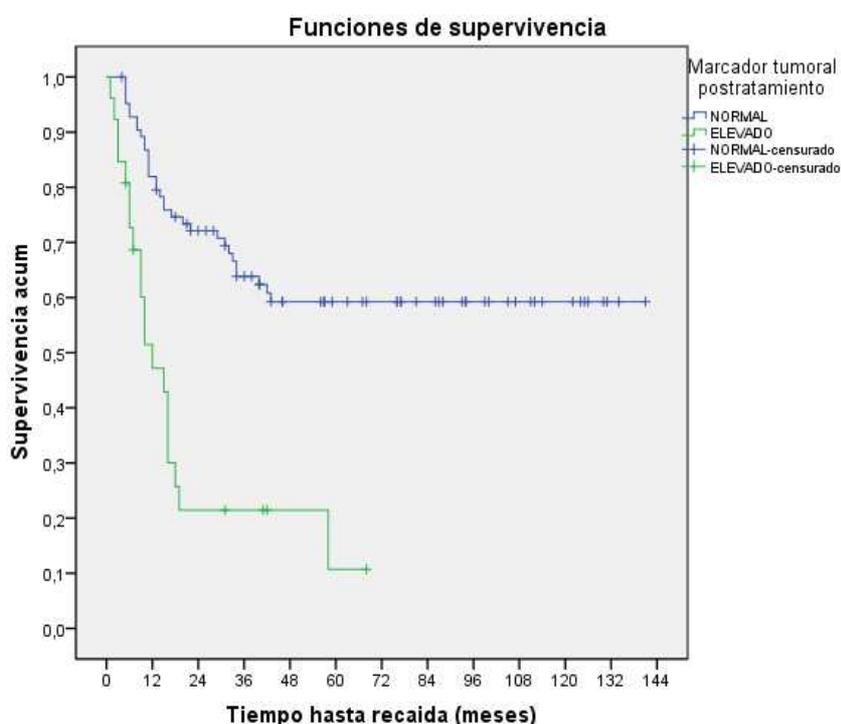


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Marcador tumoral post-tratamiento (Normal, Elevado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos

(estadístico=29,577; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Marcador tumoral post - tratamiento Elevado.**

Marcador tumoral post-tratamiento	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Normal	84	25	59	70,2%	-	-	-
Elevado	26	19	7	26,9%	26,00	14,81	37,19
Total	110	44	66	60,0%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



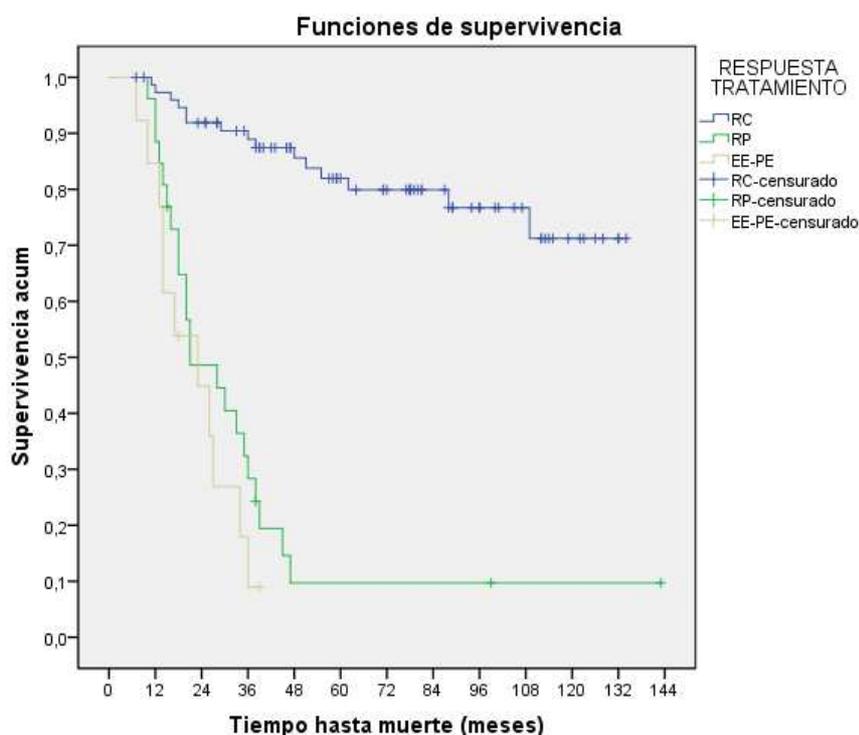
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Marcador tumoral post-tratamiento (Normal, Elevado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los dos grupos

(estadístico=24,315; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Marcador tumoral post - tratamiento Elevado.**

Marcador tumoral post-tratamiento	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Normal	84	32	52	61,9%	-	-	-
Elevado	26	20	6	23,1%	12,00	5,03	18,97
Total	110	52	58	52,7%	58,00	-	-

5.3.2.1.16. Respuesta clínica al tratamiento.

Supervivencia global

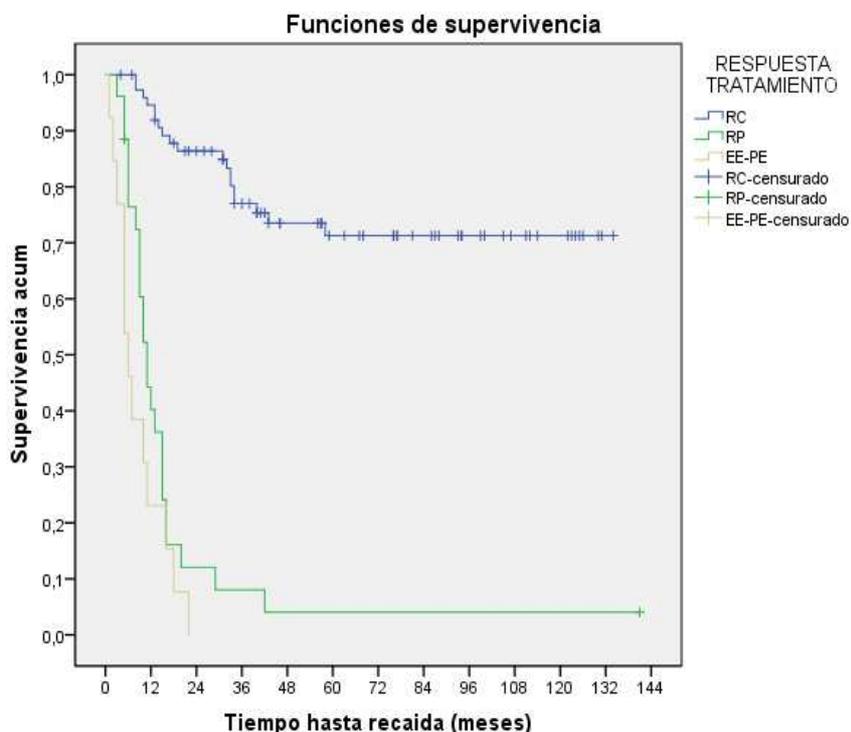


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Respuesta clínica al tratamiento (RC, RP, EE-PE) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha

utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los tres grupos (estadístico=73,639; p-valor=0,000). Comparando los grupos dos a dos se concluye que las diferencias son significativas entre el grupo RC con los otros dos: RP (estadístico=56,738; p-valor=0,000) y EE-PE (estadístico=54,601; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para los grupos de RP y EE-PE.**

Respuesta tratamiento	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
RC	76	15	61	80,3%	-	-	-
RP	26	22	4	15,4%	21,00	8,11	33,89
EE-PE	13	11	2	15,4%	23,00	8,04	37,96
Total	115	48	67	58,3%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



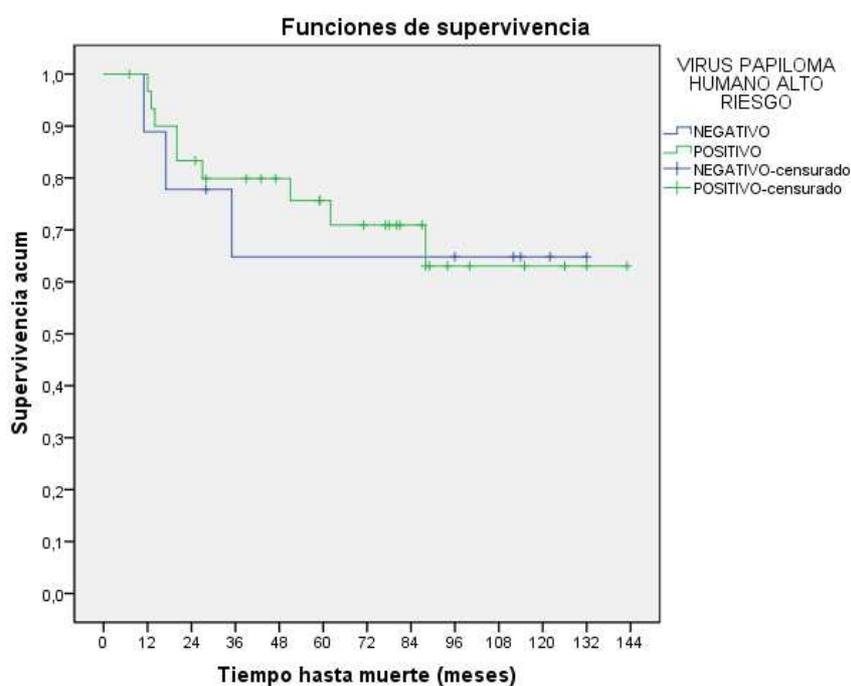
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Respuesta clínica al tratamiento (RC, RP, EE-PE)

se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los tres grupos (estadístico=106,874; p-valor=0,000). Comparando los grupos dos a dos se concluye que las diferencias son significativas entre el grupo RC con los otros dos: RP (estadístico=76,432; p-valor=0,000) y EE-PE (estadístico=90,917; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para los grupos de RP y EE-PE.**

Respuesta tratamiento	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
RC	76	19	57	75,0%	-	-	-
RP	26	24	2	7,7%	11,00	8,58	13,42
EE-PE	13	13	0	0,0%	6,00	3,18	8,82
Total	115	56	59	51,3%	43,00	-	-

5.3.2.1.17. VPH de alto riesgo.

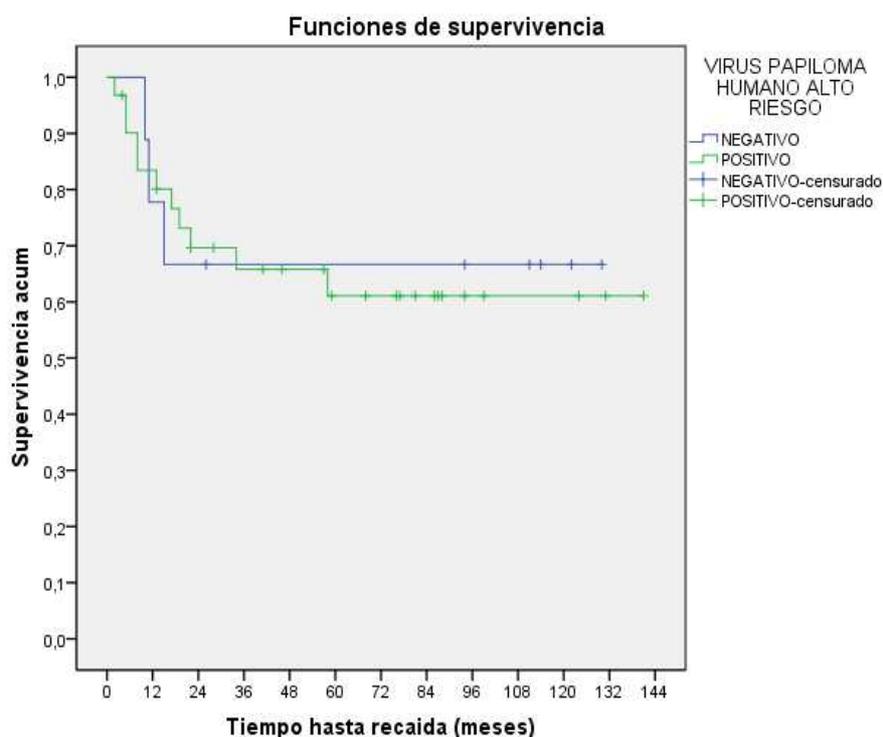
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por VPH (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=0,027; p-valor=0,870).

VPH alto riesgo	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	9	3	6	66,7%	-	-	-
Positivo	31	9	22	71,0%	-	-	-
Total	40	12	28	70,0%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



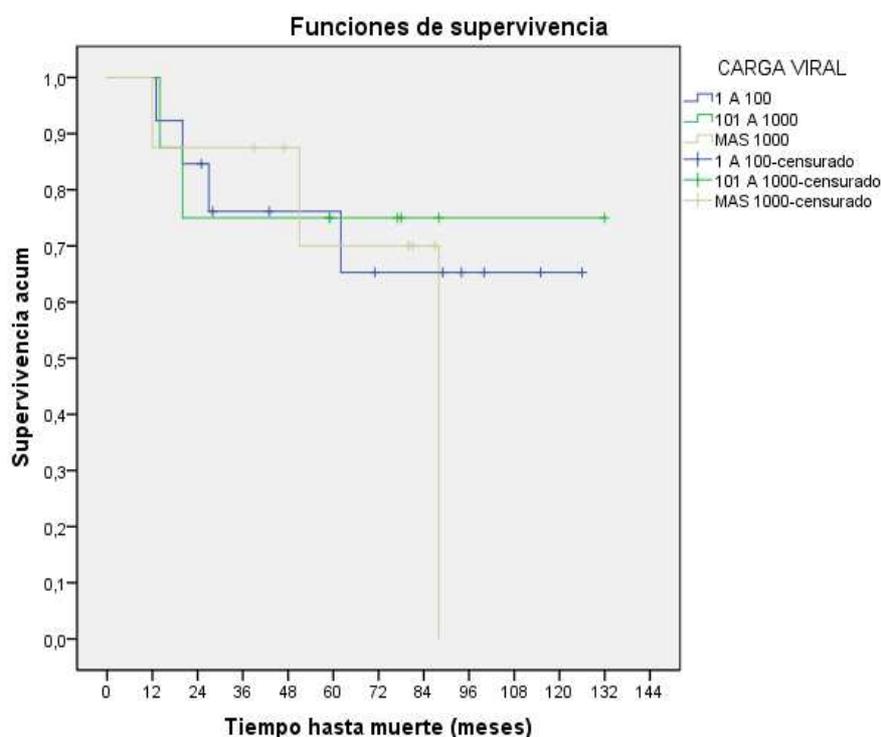
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por Virus papiloma humano alto riesgo (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel

poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=0,032; p-valor=0,858).

Virus papiloma humano alto riesgo	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	9	3	6	66,7%	-	-	-
Positivo	31	11	20	64,5%	-	-	-
Total	40	14	26	65,0%	-	-	-

5.3.2.1.18. Carga viral del VPH.

Supervivencia global

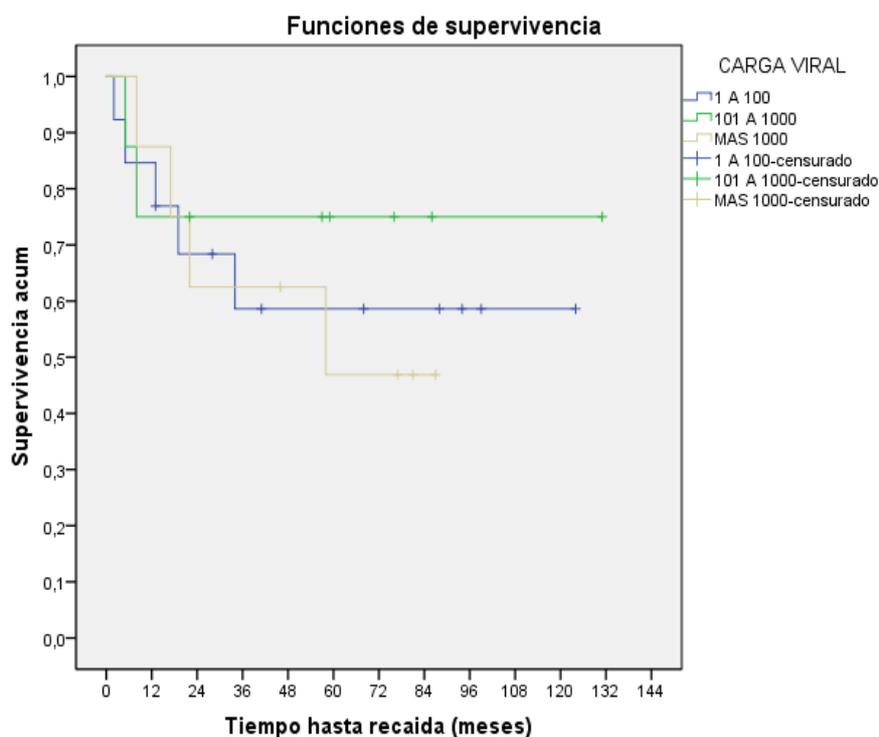


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Carga Viral (1 a 100, 101 a 1000, >1000) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el

contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,136; p-valor=0,712).

Carga Viral	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
1 a 100	13	4	9	69,2%	-	-	-
101 a 1000	8	2	6	75,0%	-	-	-
Más 1000	8	3	5	62,5%	88,00	-	-
Total	29	9	20	69,0%	-	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



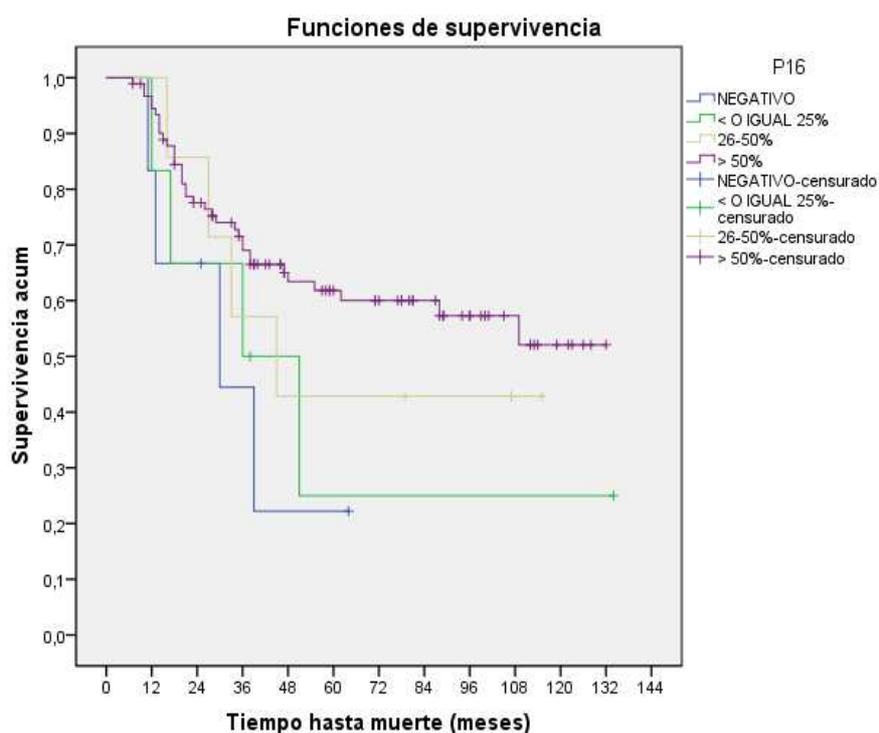
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Carga Viral (1 a 100, 101 a 1000, >1000) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el

contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,019; p-valor=0,889).

Carga Viral	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
1 a 100	13	5	8	61,5%	-	-	-
101 a 1000	8	2	6	75,0%	-	-	-
Más 1000	8	4	4	50,0%	58,00	-	-
Total	29	11	18	62,1%	-	-	-

5.3.2.1.19. p16.

Supervivencia global

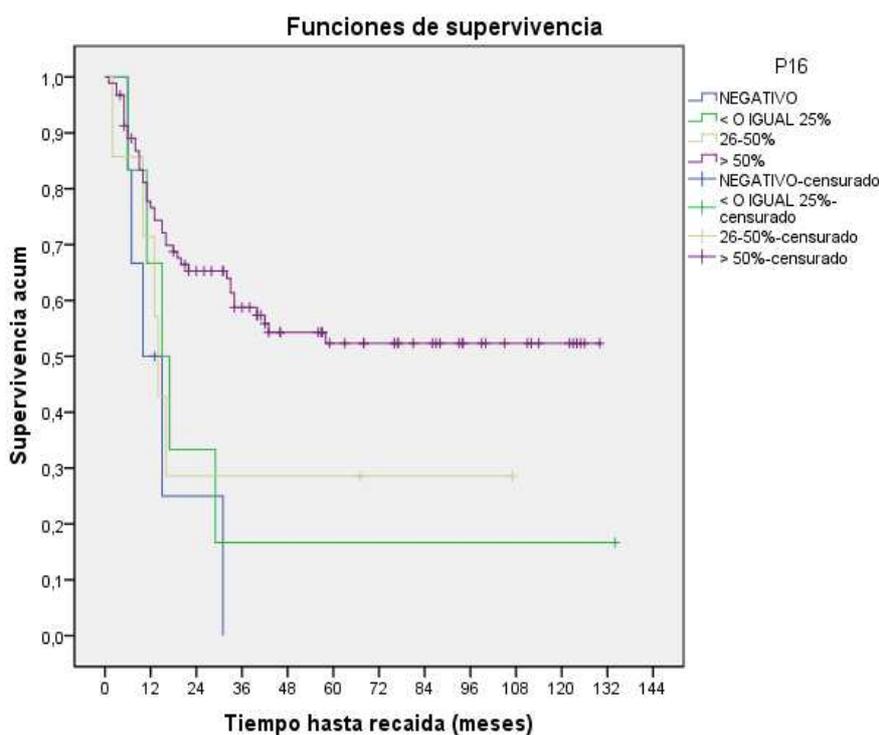


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por P16 (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el

contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **sí hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=4,878; p-valor=0,027). **A mayor P16 menor riesgo.**

P16	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	6	4	2	33,3%	30,00	0,00	63,32
≤ 25%	6	4	2	33,3%	36,00	3,35	68,65
26-50%	7	4	3	42,9%	45,00	14,21	75,79
> 50%	92	35	57	62,0%	-	-	-
Total	111	47	64	57,7%	109,00	-	-

Supervivencia libre de enfermedad



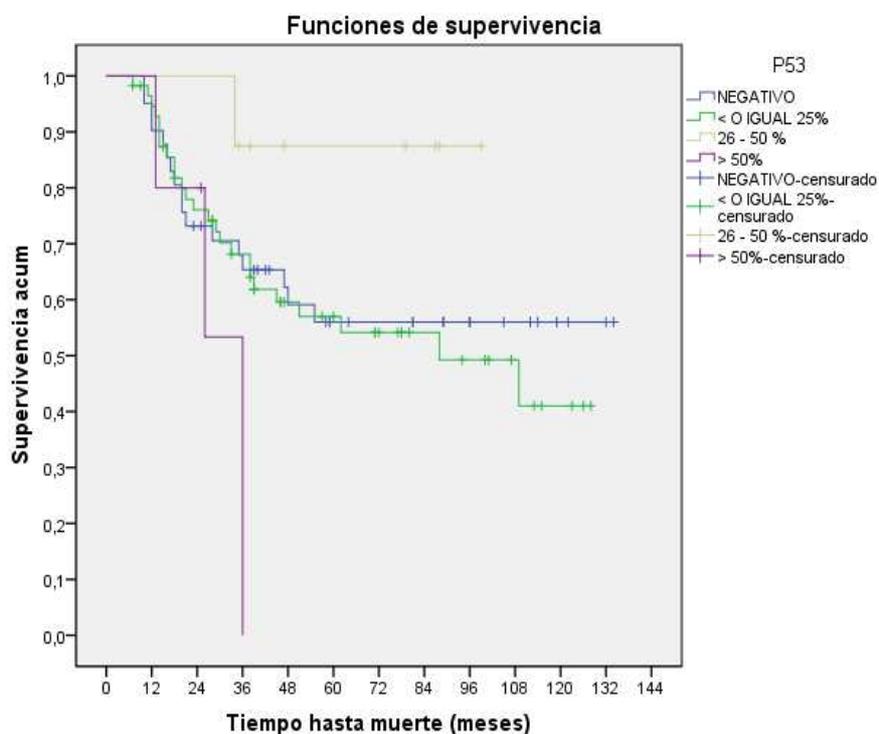
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por P16 (Negativo, ≤25%, 26-50%, >50%) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el

contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **sí hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=11,381; p-valor=0,001). **A mayor P16 menor riesgo.**

P16	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	6	5	1	16,7%	10,00	2,32	17,68
≤ 25%	6	5	1	16,7%	15,00	7,80	22,20
26-50%	7	5	2	28,6%	14,00	11,43	16,57
> 50%	92	40	52	56,5%	-	-	-
Total	111	55	56	50,5%	42,00	-	-

5.3.2.1.20. p53.

Supervivencia global

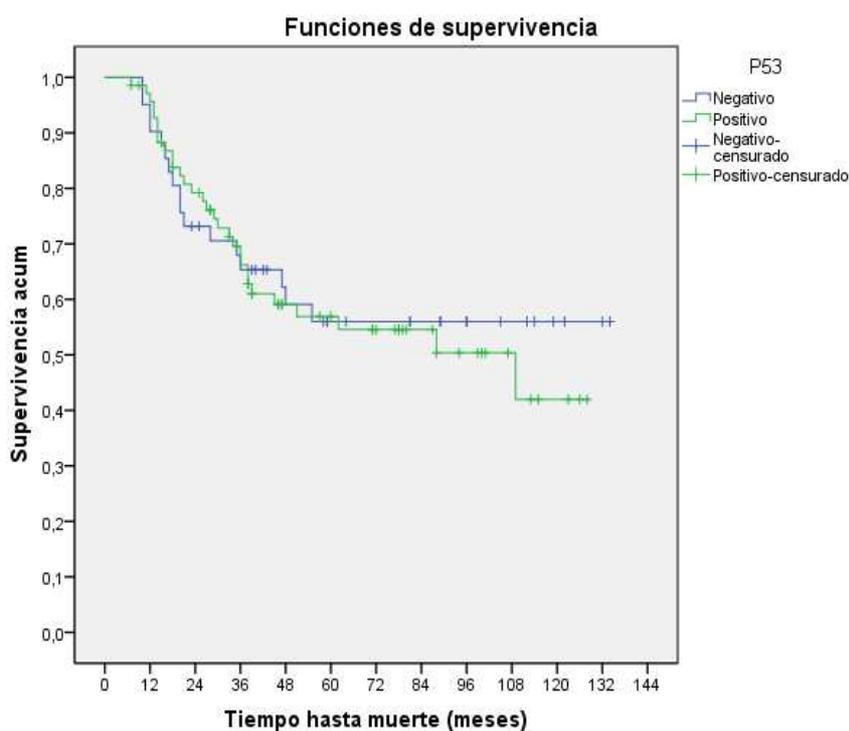


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por P53 (Negativo, ≤25%, 26-50%, >50%) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el

contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,387; p-valor=0,534).

P53	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	41	17	24	58,5%	-	-	-
≤ 25%	57	25	32	56,1%	88,00	30,37	145,63
26-50%	8	1	7	87,5%	-	-	-
> 50%	5	4	1	20,0%	36,00	-	-
Total	111	47	64	57,7%	109,00	-	-

Agrupando las categorías en Negativo y Positivo (< 25% + 26-50% + >50%) obtenemos:

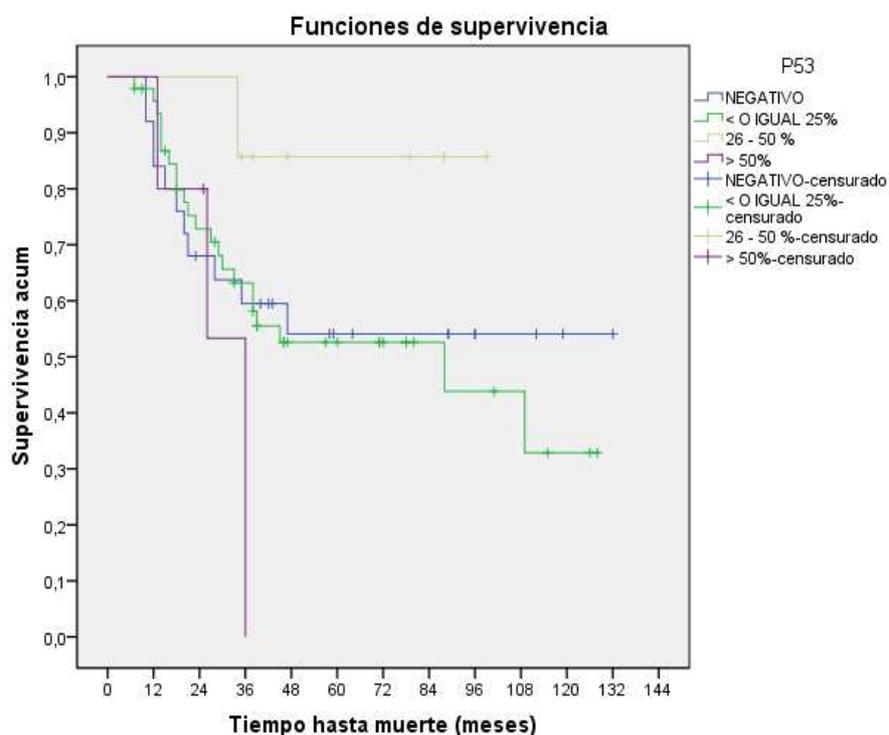


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por P53 agrupado (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el

contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,109; p-valor=0,742).

P53	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	41	17	24	58,5%	-	-	-
Positivo	70	30	40	57,1%	109,00	34,78	183,22
Total	111	47	64	57,7%	109,00	-	-

Realizando el análisis sólo en **pacientes no operadas**, obtenemos:

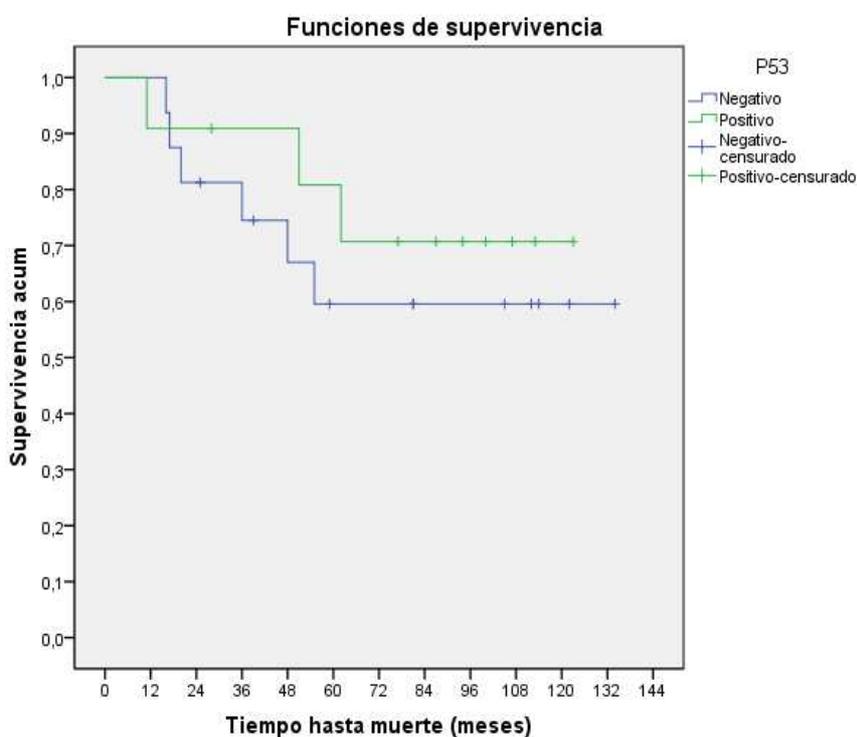


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por P53 (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos

(estadístico=0,230; p-valor=0,631). Agrupando las categorías en (Negativo, Positivo) se obtiene el mismo resultado (estadístico=0,050; p-valor=0,823).

P53	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	25	11	14	56,0%	-	-	-
≤ 25%	47	22	25	53,2%	88,00	3,21	172,79
26-50%	7	1	6	85,7%	-	-	-
> 50%	5	4	1	20,0%	36,00	-	-
Total	84	38	46	54,8%	88,00	25,44	150,56

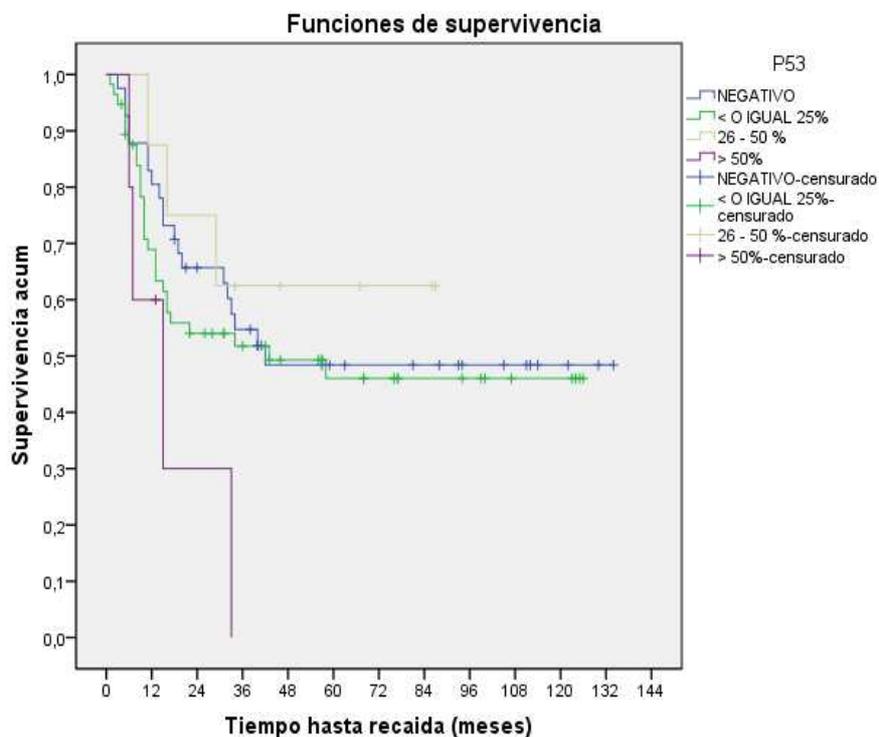
Realizando el análisis sólo en **pacientes operadas**, obtenemos:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por P53 agrupado (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,467; p-valor=0,494).

P53	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	16	6	10	62,5%	-	-	-
Positivo	11	3	8	72,7%	-	-	-
Total	27	9	18	66,7%	-	-	-

Supervivencia libre de progresión

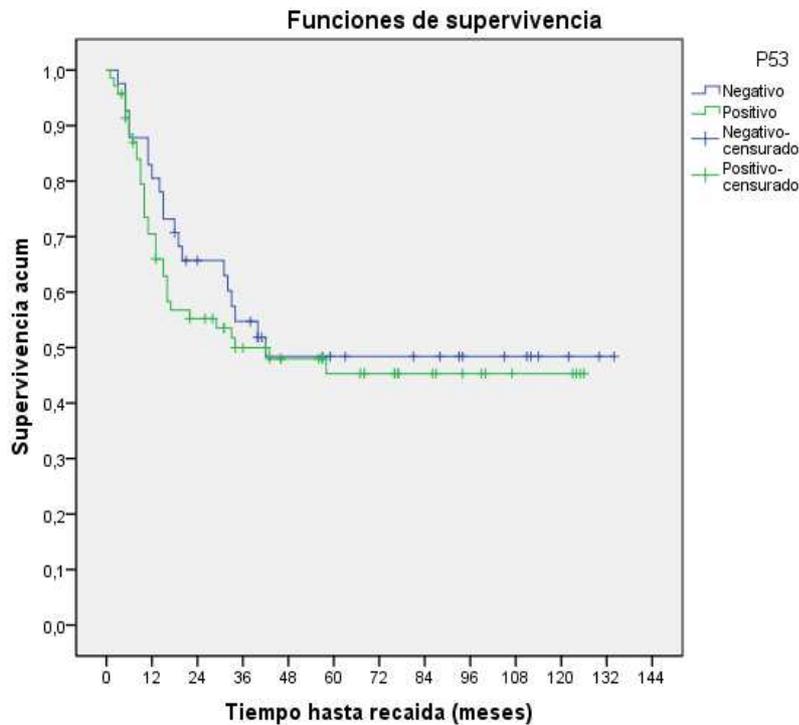


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por P53 (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,933; p-valor=0,334).

Evento Recaída

P53	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	41	20	21	51,2%	42,00	-	-
≤ 25%	57	28	29	50,9%	43,00	-	-
26-50%	8	3	5	62,5%	-	-	-
> 50%	5	4	1	20,0%	15,00	2,52	27,48
Total	111	55	56	50,5%	42,00	-	-

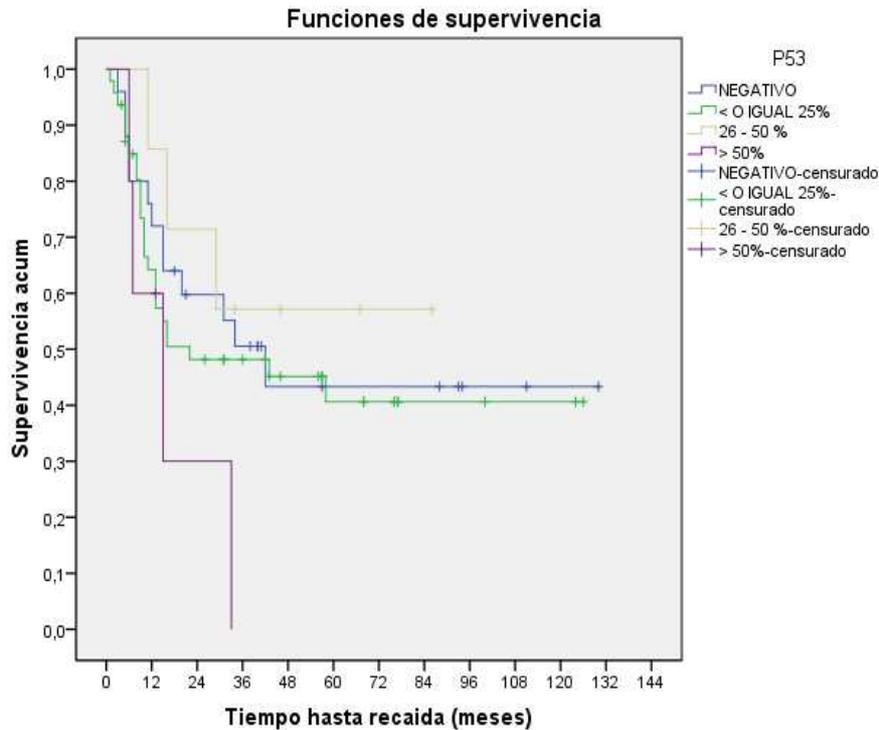
Si agrupamos las categorías en Negativo y Positivo (< 25% + 26-50% + >50%) obtenemos:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por P53 agrupado (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,399; p-valor=0,527).

P53	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	41	20	21	51,2%	42,00	-	-
Positivo	70	35	35	50,0%	34,00	-	-
Total	111	55	56	50,5%	42,00	-	-

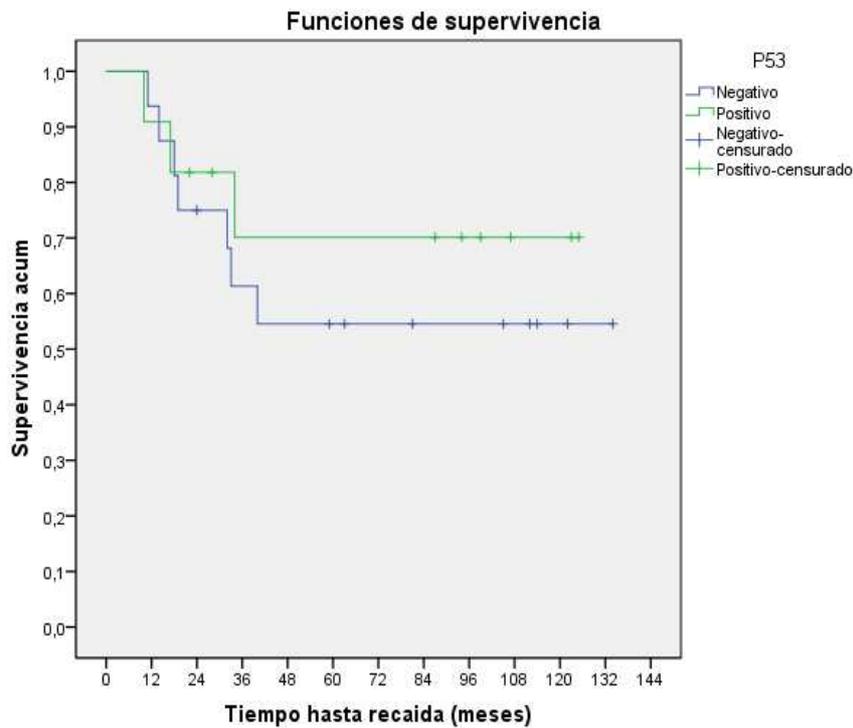
Realizando el análisis sólo en **pacientes no operadas**, obtenemos:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por P53 (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,483; p-valor=0,487). Agrupando las categorías en (Negativo, Positivo) se obtiene el mismo resultado (estadístico=0,182; p-valor=0,670).

P53	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	25	13	12	48,0%	42,00	21,84	62,16
≤ 25%	47	25	22	46,8%	22,00	0,00	66,07
26-50%	7	3	4	57,1%	-	-	-
> 50%	5	4	1	20,0%	15,00	2,52	27,48
Total	84	45	39	46,4%	33,00	7,75	58,25

Realizando el análisis sólo en **pacientes operadas**, obtenemos:

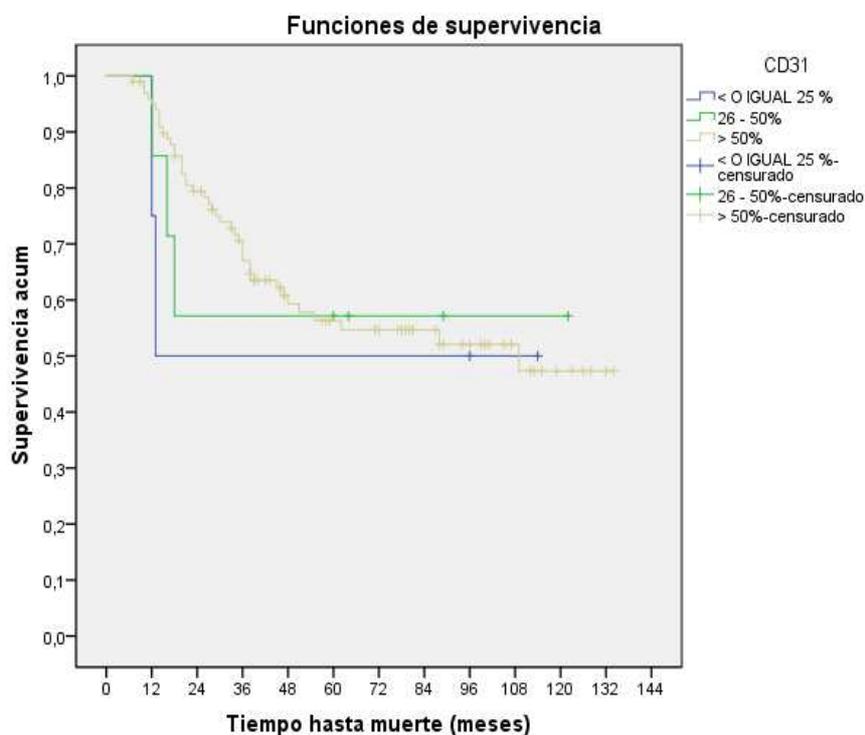


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por P53 agrupado (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,456; p-valor=0,500).

P53	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	16	7	9	56,3%	-	-	-
Positivo	11	3	8	72,7%	-	-	-
Total	27	10	17	63,0%	-	-	-

5.3.2.1.21. CD31.

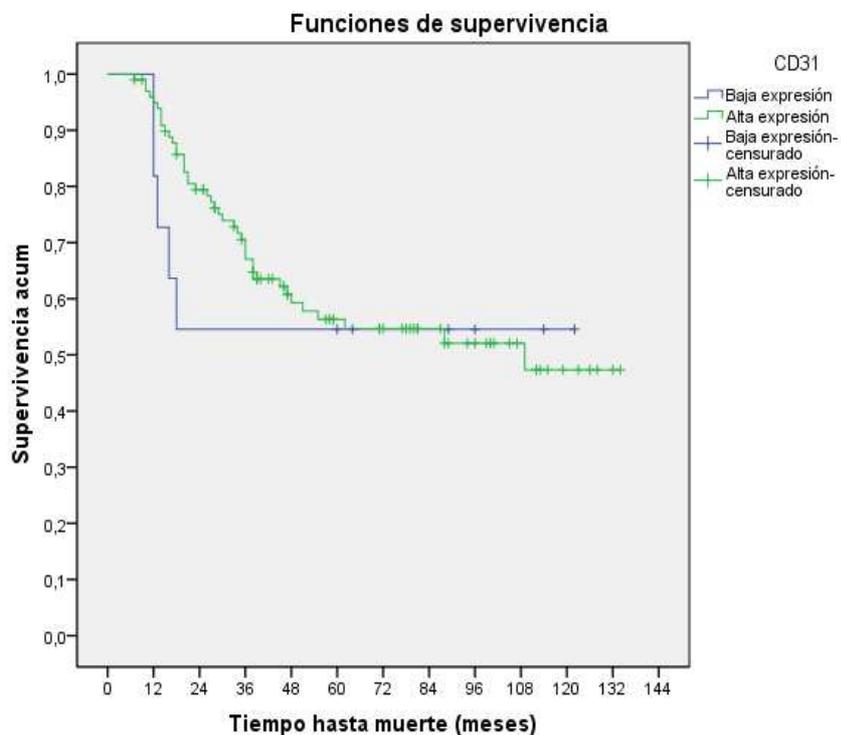
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por CD31 (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,160; p-valor=0,690).

CD31	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	-	-	-	-	-	-	-
≤ 25%	4	2	2	50,0%	-	-	-
26-50%	7	3	4	57,1%	-	-	-
> 50%	100	42	58	58,0%	-	-	-
Total	111	47	64	57,7%	-	-	-

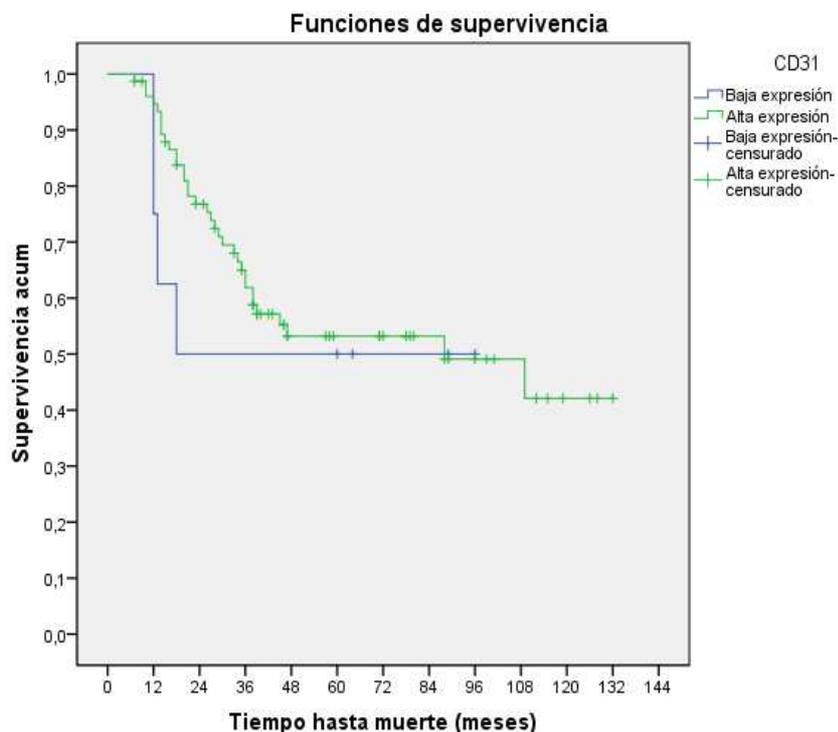
Agrupando las categorías en Baja expresión (< 25% + 26-50%) y Alta expresión (> 50%), obtenemos:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por CD31 agrupado (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,097; p-valor=0,755).

CD31	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Baja expresión	11	5	6	54,5%	-	-	-
Alta expresión	100	42	58	58,0%	-	-	-
Total	111	47	64	57,7%	-	-	-

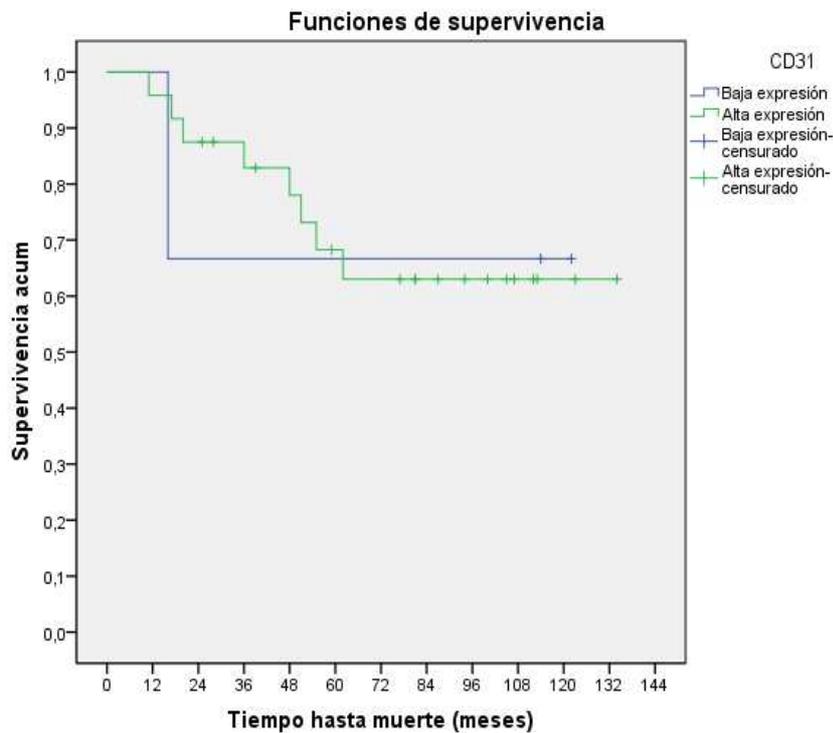
Realizando el análisis sólo en **pacientes no operadas**, se obtiene:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por CD31 agrupado (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,299; p-valor=0,584).

CD31	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Baja expresión	8	4	4	50,0%	18,00	-	-
Alta expresión	76	34	42	55,3%	88,00	21,89	154,11
Total	84	38	46	54,8%	88,00	25,44	150,56

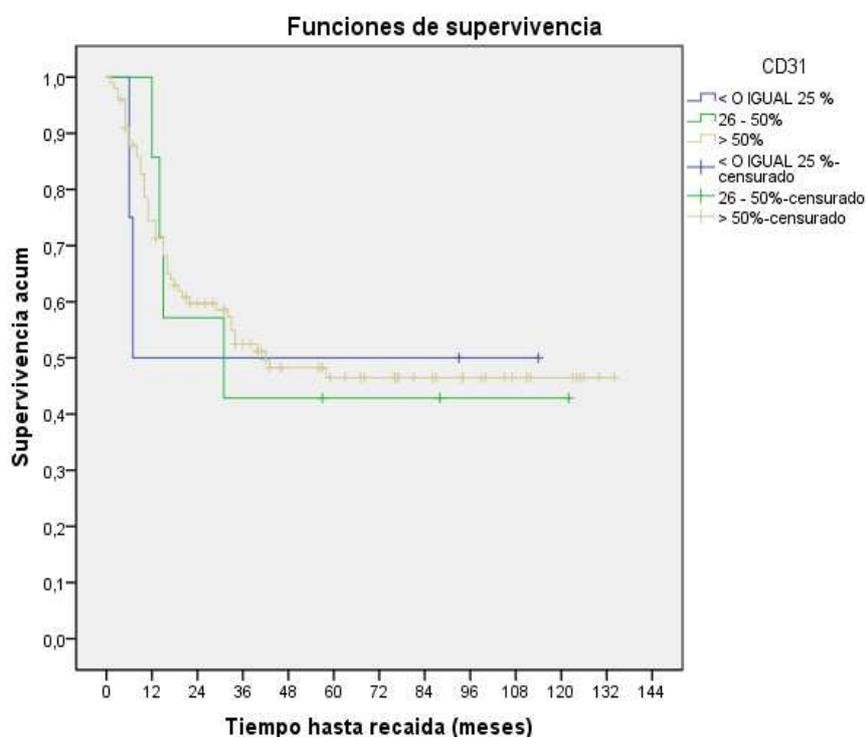
Si realizamos el análisis sólo en **pacientes operadas**, se obtiene:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por CD31 agrupado (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,003; p-valor=0,959).

CD31	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Baja expresión	3	1	2	66,7%	-	-	-
Alta expresión	24	8	16	66,7%	-	-	-
Total	27	9	18	66,7%	-	-	-

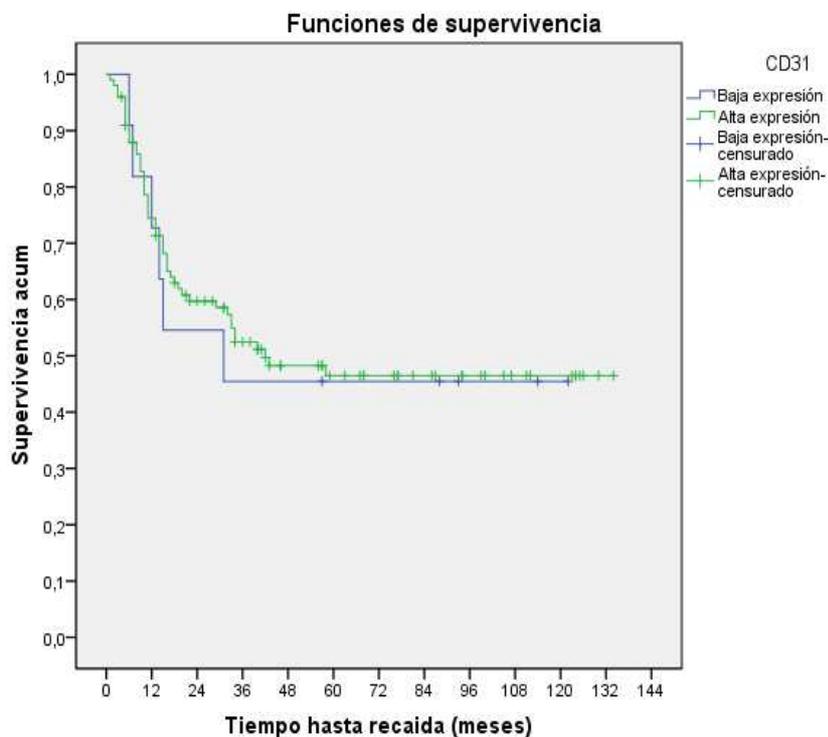
Supervivencia libre de enfermedad



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por CD31 (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,046; p-valor=0,830).

CD31	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	-	-	-	-	-	-	-
≤ 25%	4	2	2	50,0%	7,00	-	-
26-50%	7	4	3	42,9%	31,00	0,00	72,06
> 50%	100	49	51	51,0%	42,00	-	-
Total	111	55	56	50,5%	42,00	-	-

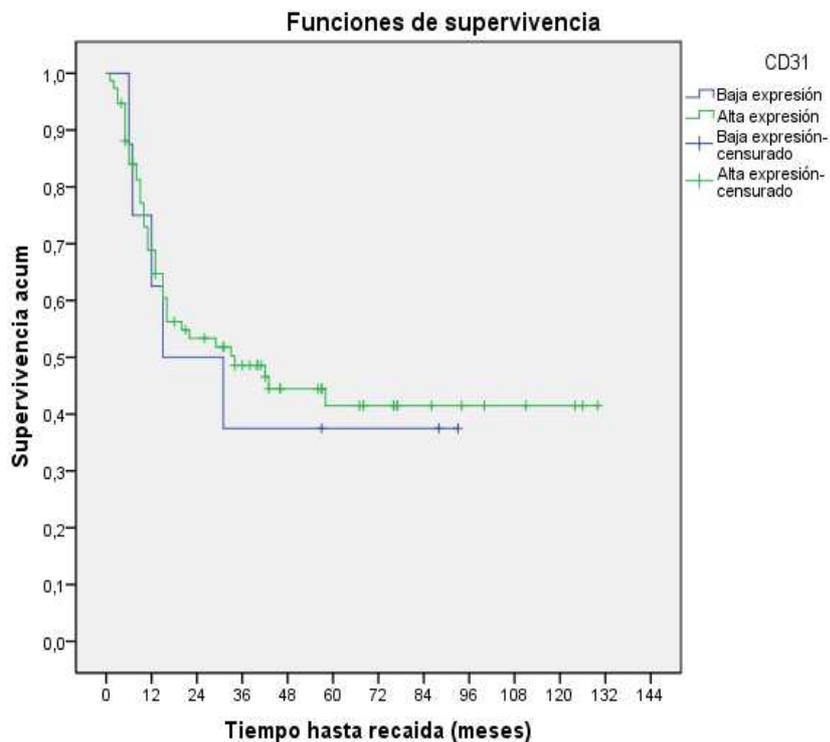
Agrupando las categorías en Baja expresión (< 25% + 26-50%) y Alta expresión (> 50%), obtenemos:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por CD31 agrupado (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,038; p-valor=0,846).

CD31	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Baja expresión	11	6	5	45,5%	31,00	-	-
Alta expresión	100	49	51	51,0%	42,00	-	-
Total	111	55	56	50,5%	42,00	-	-

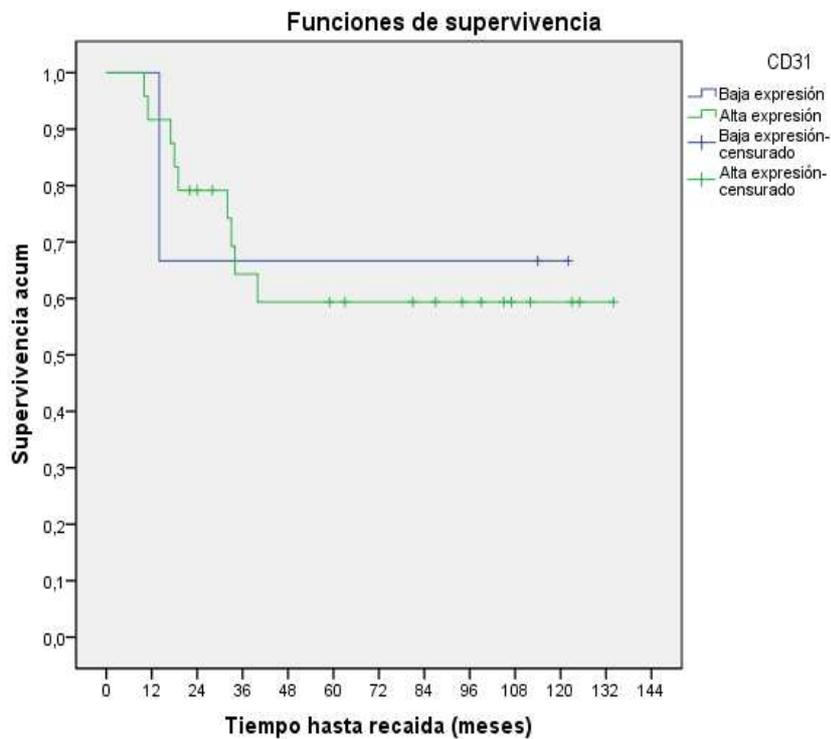
Si realizamos el análisis sólo en **pacientes no operadas**, se obtiene:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por CD31 agrupado (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,083; p-valor=0,773).

CD31	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Baja expresión	8	5	3	37,5%	15,00	0,00	41,33
Alta expresión	76	40	36	47,4%	34,00	7,35	60,65
Total	84	45	39	46,4%	33,00	7,75	58,25

Si realizamos el análisis sólo en **pacientes operadas**, se obtiene:

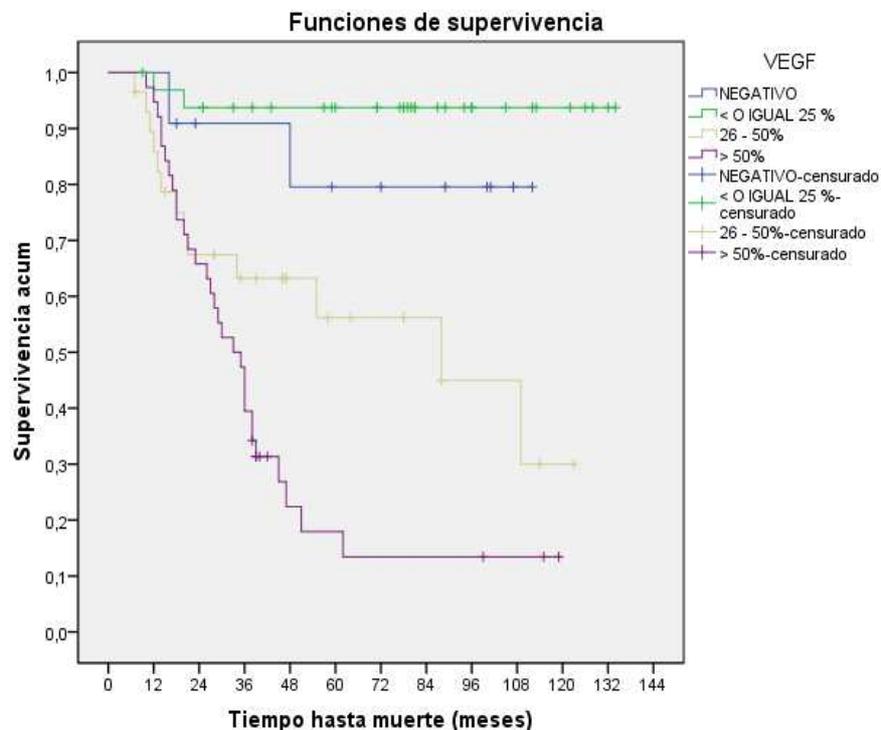


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por CD31 agrupado (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,009; p-valor=0,923).

CD31	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Baja expresión	3	1	2	66,7%	-	-	-
Alta expresión	24	9	15	62,5%	-	-	-
Total	27	10	17	63,0%	-	-	-

5.3.2.1.22. VEGF.

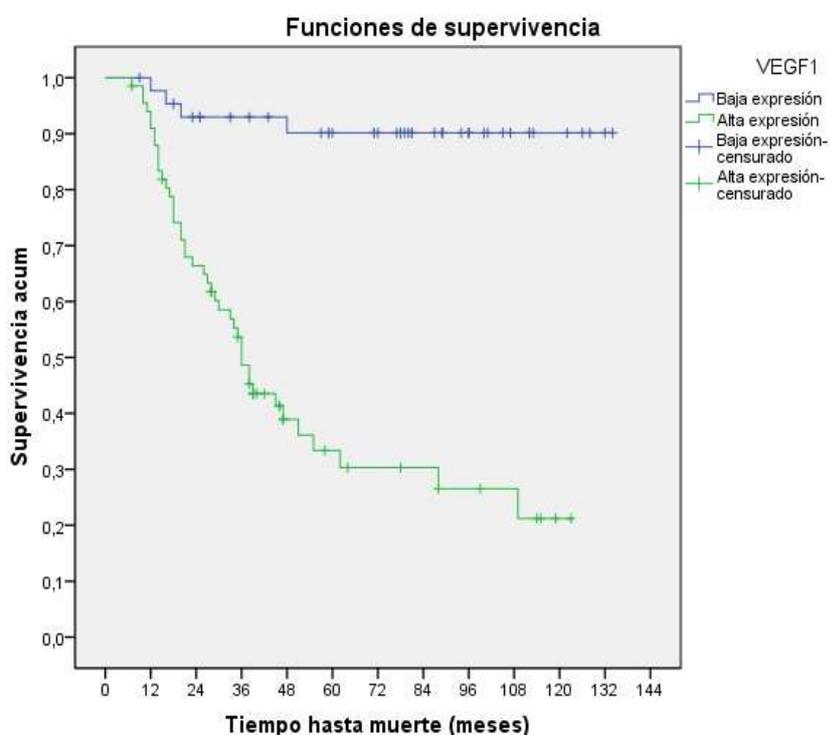
Supervivencia global



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por VEGF (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **si hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=34,402; p-valor=0,000). **A mayor VEGF mayor riesgo.**

VEGF	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	11	2	9	81,8%	-	-	-
≤ 25%	33	2	31	93,9%	-	-	-
26-50%	29	13	16	55,2%	88,00	12,29	163,71
> 50%	38	30	8	21,1%	33,00	25,95	40,05
Total	111	47	64	57,7%	109,00	-	-

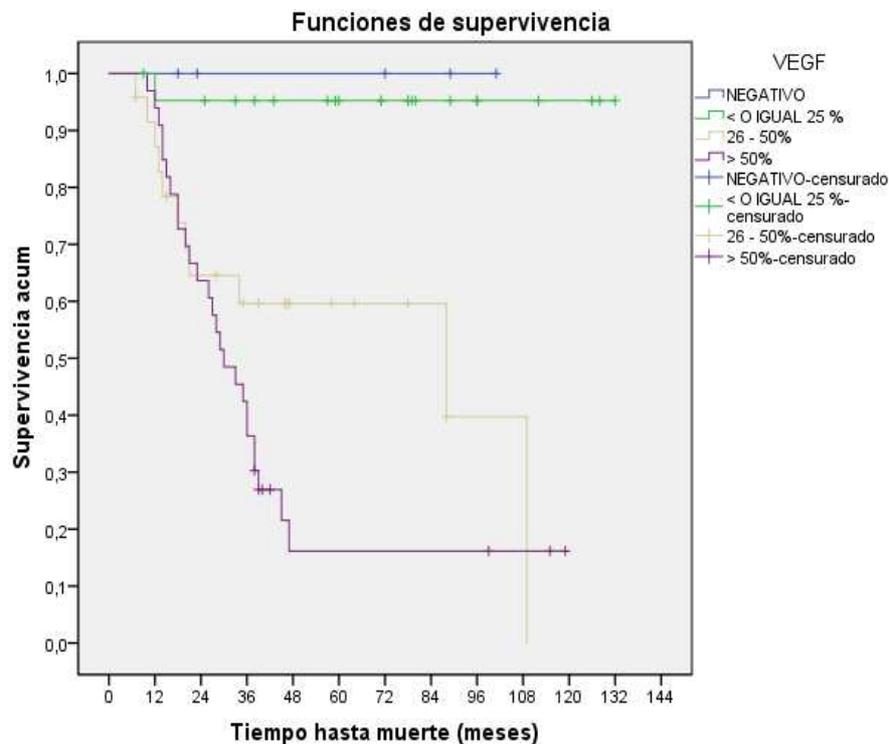
Agrupando las categorías en Baja expresión (<25%) y alta expresión (>25%), se obtiene:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por VEGF agrupado en VEGF1 (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=33,033; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Alta expresión.**

VEGF1	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Baja expresión	44	4	40	90,9%	-	-	-
Alta expresión	67	43	24	35,8%	36,00	30,76	41,24
Total	111	47	64	57,7%	109,00	-	-

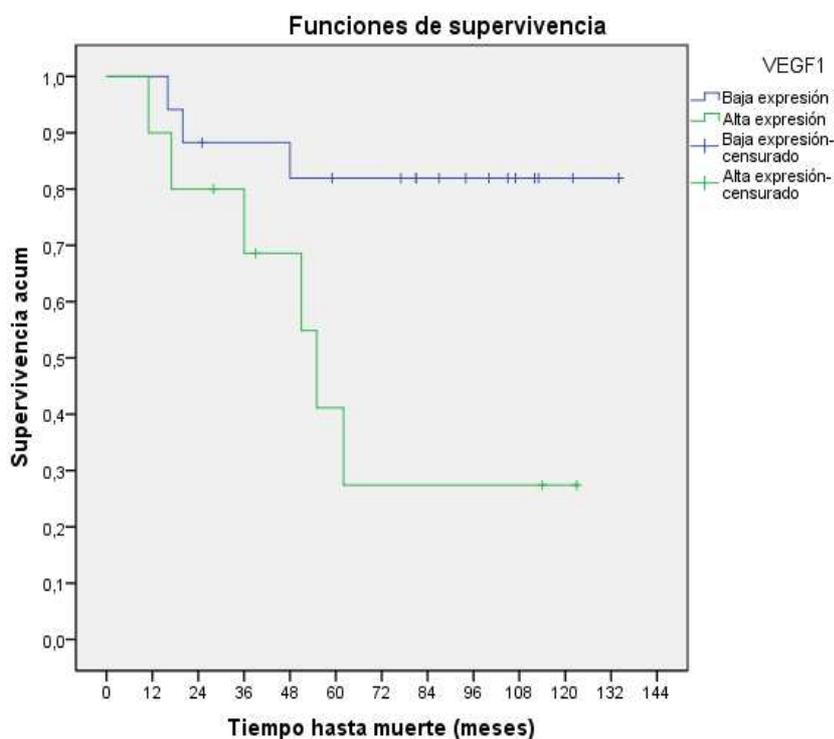
Si realizamos el análisis sólo en **pacientes no operadas**, se obtiene:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por VEGF (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos **si existen diferencias** en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que si hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=26,177; p-valor=0,000). **A mayor VEGF mayor riesgo.**

VEGF	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	5	0	5	100,0%	-	-	-
≤ 25%	22	1	21	95,5%	-	-	-
26-50%	24	11	13	54,2%	88,00	-	-
> 50%	33	26	7	21,2%	30,00	-	-
Total	84	38	46	54,8%	88,00	-	-

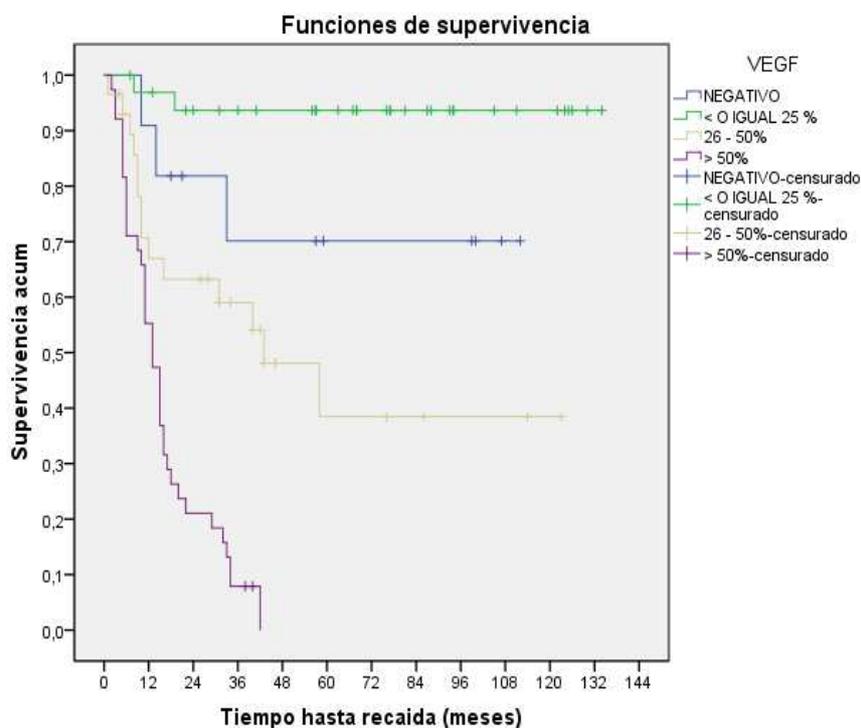
Si realizamos el análisis sólo en **pacientes operadas**, se obtiene:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por VEGF agrupado en VEGF1 (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos **si existen diferencias** en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=5,759; p-valor=0,016). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Alta expresión.**

VEGF1	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Baja expresión	17	3	14	82,4%	-	-	-
Alta expresión	10	6	4	40,0%	55,00	31,16	78,84
Total	27	9	18	66,7%	-	-	-

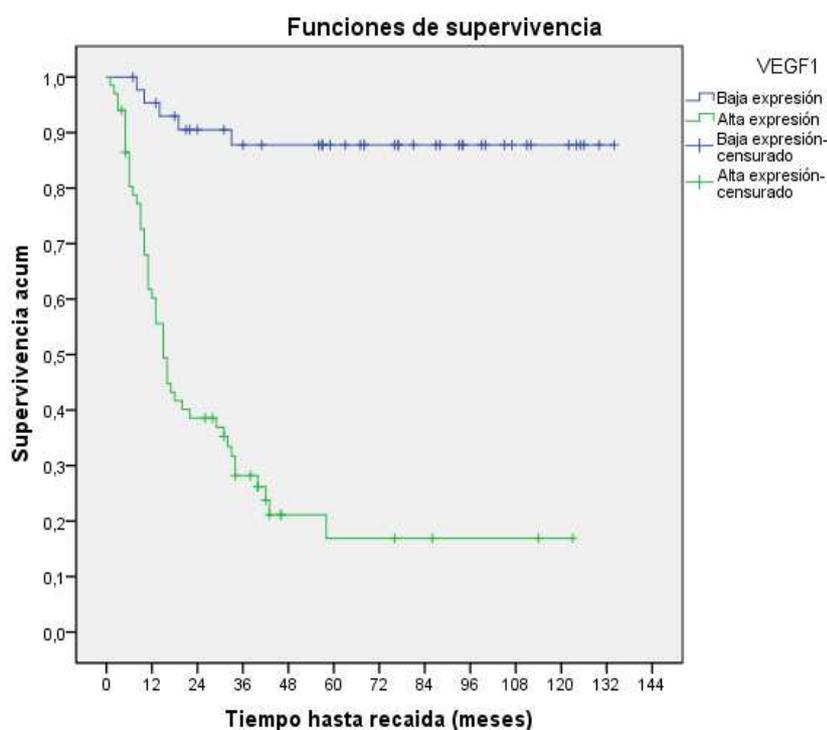
Supervivencia libre de enfermedad



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por VEGF (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que **si hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=51,788; p-valor=0,000). **A mayor VEGF mayor riesgo.**

VEGF	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	11	3	8	72,7%	-	-	-
≤ 25%	33	2	31	93,9%	-	-	-
26-50%	29	14	15	51,7%	43,00	15,95	70,05
> 50%	38	36	2	5,3%	13,00	9,55	16,45
Total	111	55	56	50,5%	42,00	-	-

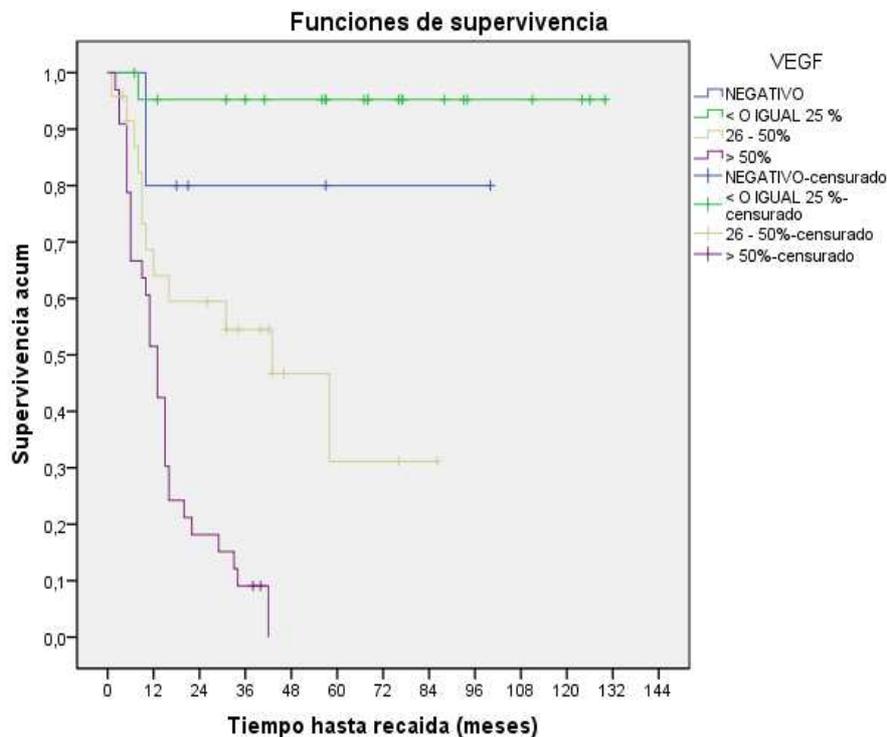
Agrupando las categorías en Baja expresión (<25%) y Alta expresión (>25%), se obtiene:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por VEGF agrupado en VEGF1 (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=43,029; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Alta expresión.**

VEGF	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Baja expresión	44	5	39	88,6%	-	-	-
Alta expresión	67	50	17	25,4%	15,00	11,63	18,37
Total	111	55	56	50,5%	42,00	-	-

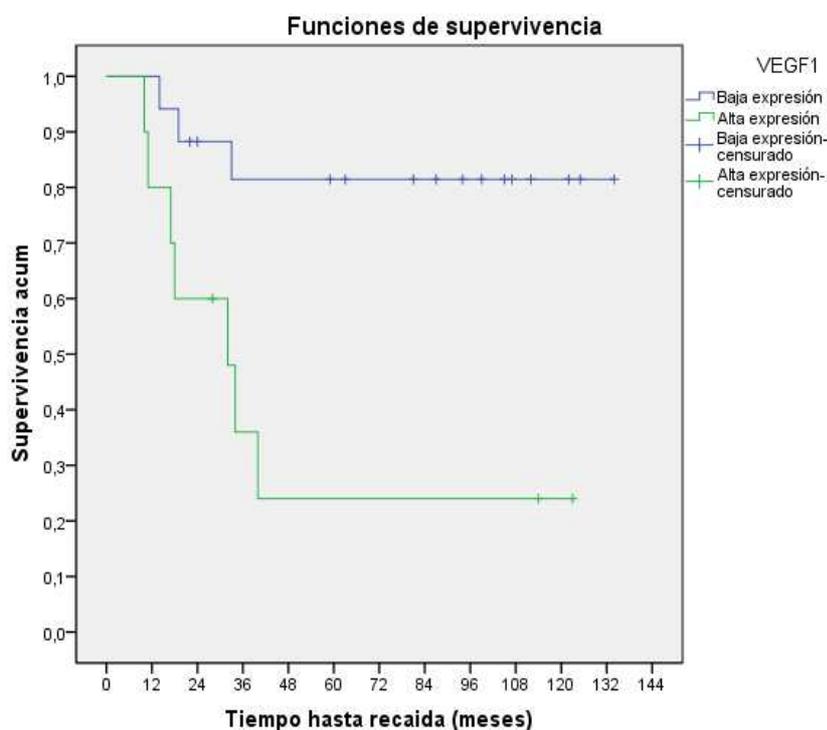
Si realizamos el análisis sólo en **pacientes no operadas**, se obtiene:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por VEGF (Negativo, $\leq 25\%$, 26-50%, $> 50\%$) se aprecia descriptivamente que entre los grupos (considerando los 4 grupos) **si existen diferencias** en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que si hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=39,537; p-valor=0,000). **A mayor VEGF mayor riesgo.**

VEGF	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	5	1	4	80,0%	-	-	-
≤ 25%	22	1	21	95,5%	-	-	-
26-50%	24	12	12	50,0%	43,00	9,10	76,90
> 50%	33	31	2	6,1%	13,00	10,22	15,78
Total	84	45	39	46,4%	33,00	7,75	58,25

Si realizamos el análisis sólo en **pacientes operadas**, se obtiene:

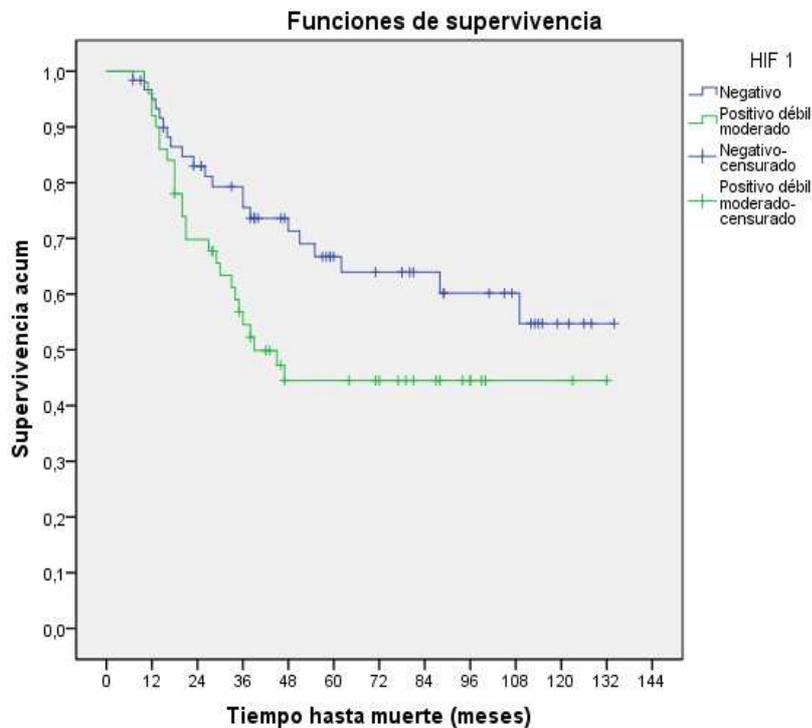


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por VEGF agrupado en VEGF1 (Baja expresión, Alta expresión) se aprecia descriptivamente que entre los grupos **si existen diferencias** en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=8,210; p-valor=0,004). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Alta expresión.**

VEGF	Evento Recaída				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Baja expresión	17	3	14	82,4%	-	-	-
Alta expresión	10	7	3	30,0%	32,00	10,58	53,42
Total	27	10	17	63,0%	-	-	-

5.3.2.1.23. HIF 1-alpha.

Supervivencia global

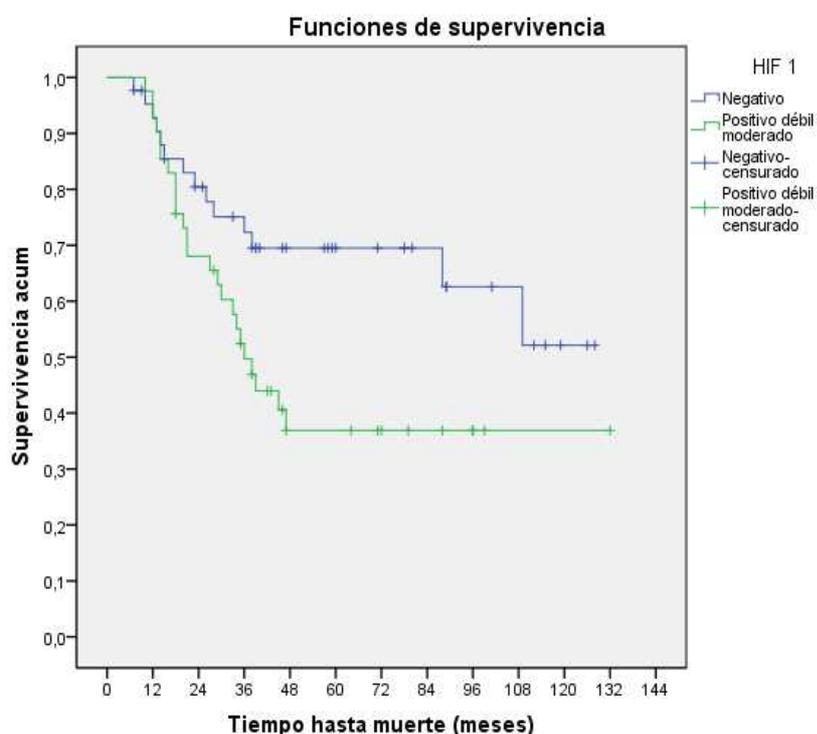


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por HIF 1 agrupado en (Negativo, Positivo débil moderado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=4,073; p-valor=0,044). Tal y como se puede apreciar en el gráfico

de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Positivo débil moderado.**

HIF 1	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censura do	% censura do			
Negativo	61	21	40	65,6%	-	-	-
Positivo débil moderado	50	26	24	48,0%	39,00	25,05	52,95
Total	111	47	64	57,7%	109,00	-	-

Si analizamos las **pacientes no operadas**, obtenemos:

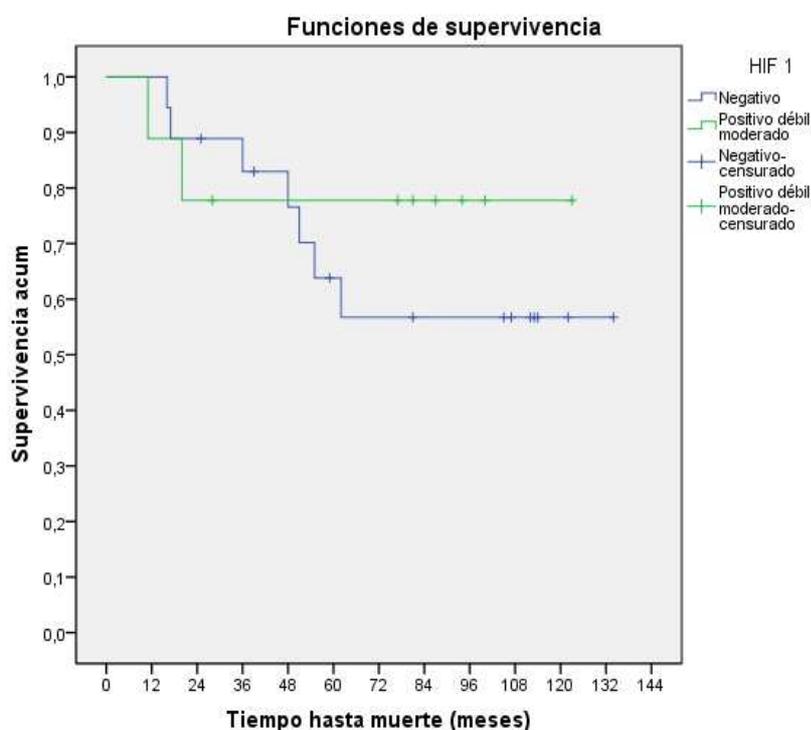


En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por HIF 1 (Negativo, Positivo débil moderado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos **si existen diferencias** en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=4,915; p-valor=0,027).

Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la **supervivencia es inferior** para el grupo de **Positivo débil moderado**.

HIF 1	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	43	14	29	67,4%	-	-	-
Positivo débil moderado	41	24	17	41,5%	36,00	28,92	43,08
Total	84	38	46	54,8%	88,00	25,44	150,56

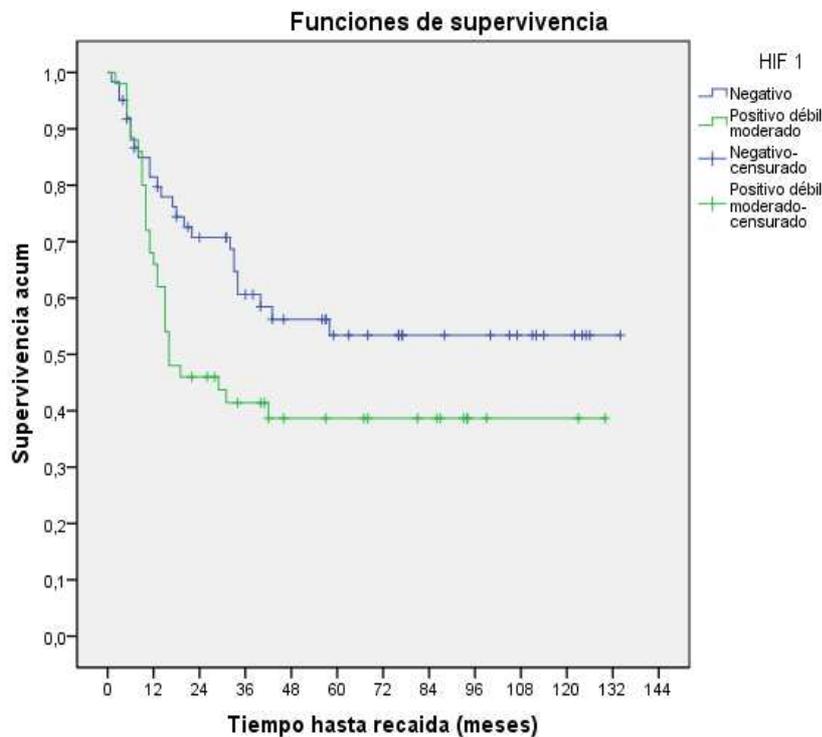
En las pacientes operadas, obtenemos:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por HIF 1 (Negativo, Positivo débil moderado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,486; p-valor=0,486).

HIF 1	Evento Muerte				Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado			
Negativo	18	7	11	61,1%	-	-	-
Positivo débil moderado	9	2	7	77,8%	-	-	-
Total	27	9	18	66,7%	-	-	-

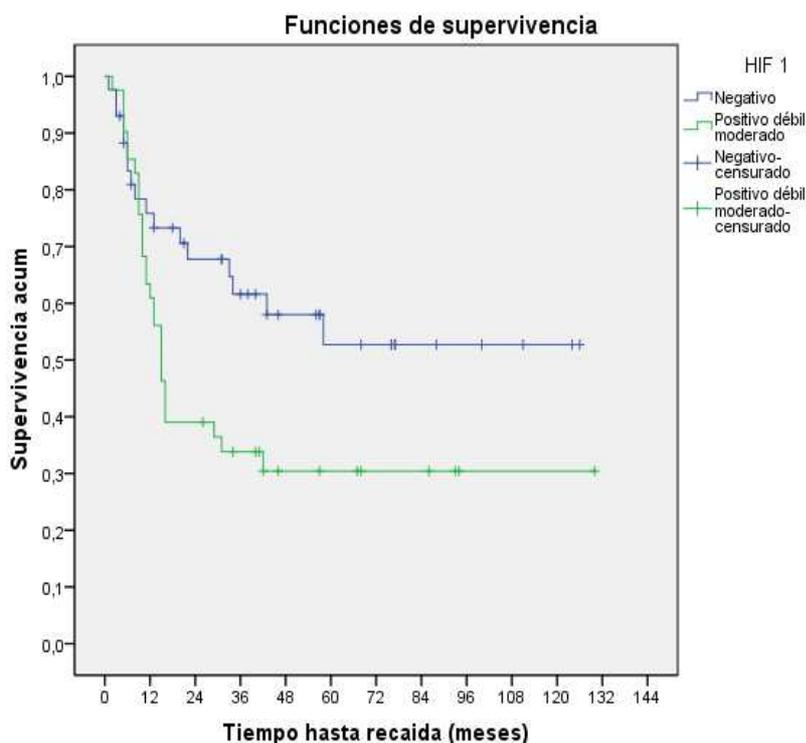
Supervivencia libre de enfermedad



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por HIF 1 agrupado en (Negativo, Positivo débil moderado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **si hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=4,011; p-valor=0,045). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, **la supervivencia es inferior para el grupo de Positivo débil moderado.**

HIF 1	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	61	25	36	59,0%	-	-	-
Positivo débil moderado	50	30	20	40,0%	16,00	3,89	28,11
Total	111	55	56	50,5%	42,00	-	-

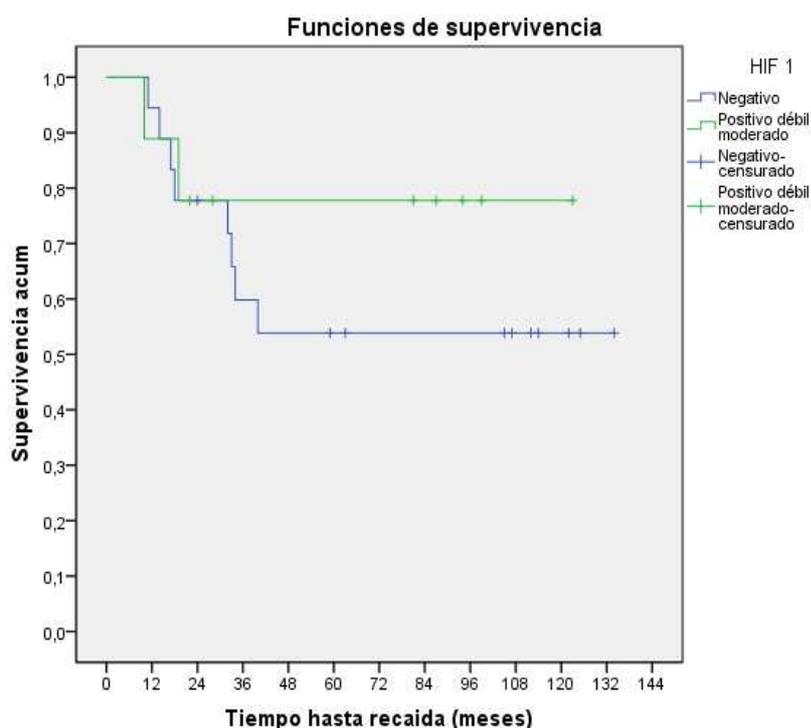
Si analizamos las **pacientes no operadas**, obtenemos:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por HIF 1 (Negativo, Positivo débil moderado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=4,942; p-valor=0,026). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la **supervivencia es inferior para el grupo de Positivo débil moderado.**

HIF 1	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	43	17	26	60,5%	-	-	-
Positivo débil moderado	41	28	13	31,7%	15,00	12,32	17,68
Total	84	45	39	46,4%	33,00	7,75	58,25

Si analizamos las **pacientes operadas**, obtenemos:



En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación productolímite de Kaplan-Meier por HIF 1 (Negativo, Positivo débil moderado) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **no hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=0,687; p-valor=0,407).

HIF 1	Evento Recaída						
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	18	8	10	55,6%	-	-	-
Positivo débil moderado	9	2	7	77,8%	-	-	-
Total	27	10	17	63,0%	-	-	-

5.3.2.2. Análisis multivariante. Regresión de COX.

5.3.2.2.1 Supervivencia global.

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia (Tiempo (meses) transcurrido desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte por cáncer de cérvix (ó muerte por cualquier otra causa) ó la fecha de la última visita en el caso de no haber ocurrido la muerte), hasta el evento muerte por cáncer de cérvix, de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier, son las siguientes:

Covariable	Valor	Significado del valor
ECOG	1*	0-1
	2	2-3-4
Tamaño (mm.)		Cuantitativa
Paramétricos positivos	0*	No
	1	Sí
Estadio FIGO	1*	IB2-IIA
	2	IIB
	3	III
	4	IVa
Ganglios	0*	Negativos
	1	Positivos
Histología	1*	Escamoso
	2	Adenocarcinoma
	3	Otros+Neuroendocrino
Hemoglobina al diagnóstico	1	HB < 11 g/dl
	2*	HB ≥ 11 g/dl
Hemoglobina NADIR	1	HB < 11 g/dl
	2*	HB ≥ 11 g/dl
Hemoglobina post-tratamiento	1	HB < 11 g/dl
	2*	HB ≥ 11 g/dl
Marcador tumoral post-tratamiento	0*	Normal
	1	Elevados
Respuesta clínica al tratamiento	1*	RC
	2	RP
	3	EE-PE

P16	0	Baja expresión
	1*	Alta expresión
VEGF	1*	Baja expresión
	2	Alta expresión
HIF 1	1*	Negativo
	2	Postivo débil moderado

* categoría de referencia

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo $h(t)$, viene dada por una función de riesgo base $h_0(t)$ (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ($\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste.

Tras realizar diferentes modelos y atendiendo también a criterios clínicos, en el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo (97 pacientes).

Covariable	Estimación del coeficiente (B_i)	S.E. de la estimación	Sig.	Exp(B) (H.R.)	IC (H.R.) 95%
Resp. clínica: RC			0,000		
Resp. clínica: RP	1,859	0,448	0,000	6,417	2,665-15,453
Resp. clínica:EE-PE	2,470	0,536	0,000	11,821	4,138-33,768
Tamaño (mm.)	0,031	0,011	0,006	1,031	1,009-1,054
VEGF	1,947	0,779	0,012	7,010	1,523-32,277
Hemoglobina post-tratamiento	0,796	0,345	0,021	2,216	1,126-4,361

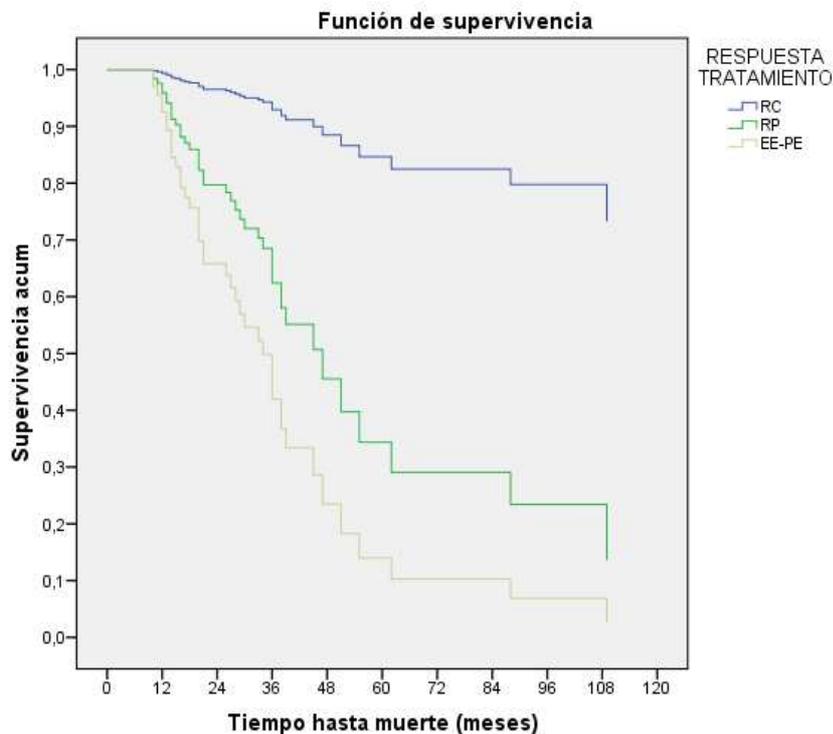
Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con $\exp(B_i)$ que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

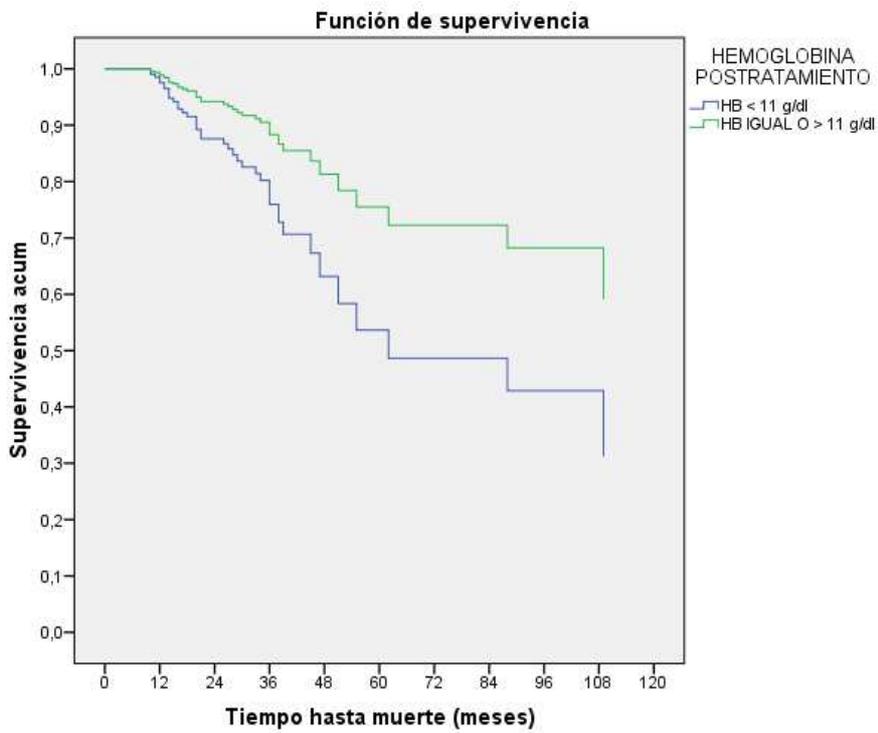
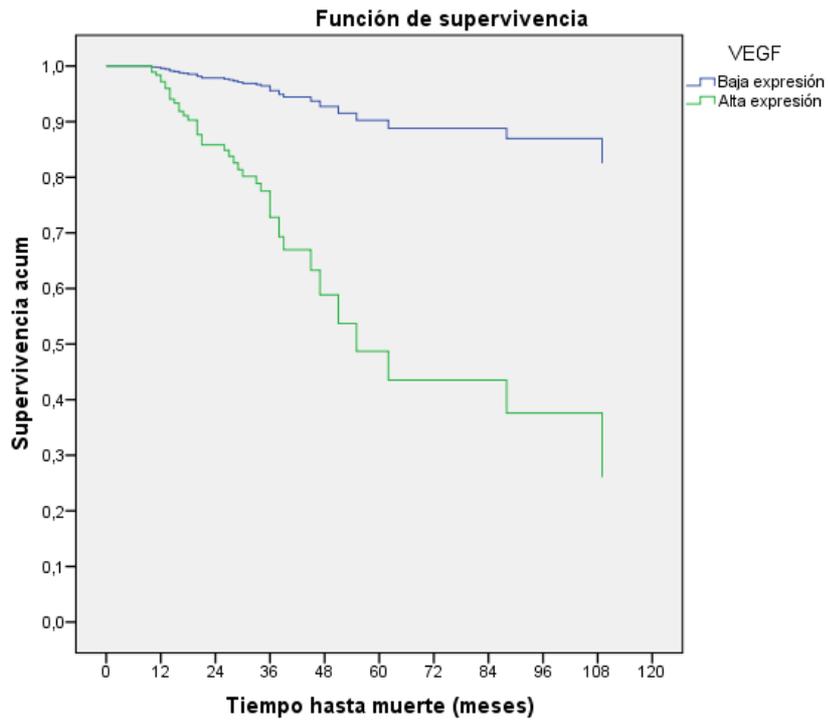
- Las pacientes con **RP incrementan el riesgo de muerte por cáncer de cérvix 6,417 veces** sobre las pacientes con RC. Y las pacientes con **EE-PE incrementan el riesgo de muerte por cáncer de cérvix 11,821 veces** sobre las pacientes con RC, en cualquier unidad de tiempo.
- El **incremento de una unidad en Tamaño (mm.) del tumor incrementan el riesgo de muerte por cáncer de cérvix un 3,1%**, en cualquier unidad de tiempo.
- Las pacientes pertenecientes al grupo de **VEGF: Alta expresión incrementan el riesgo de muerte por cáncer de cérvix 7,010 veces** sobre las pacientes del grupo control **VEGF: Baja expresión**, en cualquier unidad de tiempo.
- Las pacientes pertenecientes al grupo de **Hemoglobina post-tratamiento: <11 g/dl incrementan el riesgo de muerte por cáncer de cérvix 2,216 veces** sobre las pacientes del grupo

control Hemoglobina post-tratamiento: ≥ 11 g/dl, en cualquier unidad de tiempo.

El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

En los siguientes gráficos se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto, para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.





5.3.2.2.2. Supervivencia libre de enfermedad.

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia (Tiempo (meses) transcurrido desde la fecha de inicio de tratamiento: fecha de cirugía de inicio (en las pacientes operadas) o desde la fecha inicio de radioterapia (en las pacientes NO operadas) hasta la fecha recaída ó fecha última visita en el caso de no haber ocurrido recaída), hasta el evento recaída, de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier, son las siguientes:

Covariable	Valor	Significado del valor
Ecog	1*	0-1
	2	2-3-4
Tamaño (mm.)		Cuantitativa
Paramétricos positivos	0*	No
	1	Sí
Estadio FIGO	1*	IB2-IIA
	2	IIB
	3	III
	4	IVa
Ganglios	0*	Negativos
	1	Positivos
Histología	1*	Escamoso
	2	Adenocarcinoma
	3	Otros+Neuroendocrino
Hemoglobina al diagnóstico	1	HB < 11 g/dl
	2*	HB ≥ 11 g/dl
Hemoglobina NADIR	1	HB < 11 g/dl
	2*	HB ≥ 11 g/dl
Hemoglobina post-tratamiento	1	HB < 11 g/dl
	2*	HB ≥ 11 g/dl
Marcador tumoral post-tratamiento	0*	Normal
	1	Elevados
Respuesta clínica al tratamiento	1*	RC
	2	RP
	3	EE-PE
P16	0	Baja expresión
	1*	Alta expresión

VEGF	1*	Baja expresión
	2	Alta expresión
HIF 1	1*	Negativo
	2	Postivo débil moderado

* **categoría de referencia**

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo $h(t)$, viene dada por una función de riesgo base $h_0(t)$ (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ($\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste.

Tras realizar diferentes modelos y atendiendo también a criterios clínicos, en el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo (99 pacientes).

Covariable	Estimación del coeficiente (B_i)	S.E. de la estimación	Sig.	Exp(B) (H.R.)	IC (H.R.) 95%
Resp. clínica: RC			0,000		
Resp. clínica: RP	2,015	0,412	0,000	7,503	3,345-16,828
Resp. clínica:EE-PE	3,183	0,522	0,000	24,123	8,666-67,150
VEGF	2,037	0,662	0,002	7,668	2,095-28,070
Tamaño (mm.)	0,027	0,010	0,006	1,027	1,008-1,047
Hemoglobina post-tratamiento	0,804	0,356	0,024	2,235	1,113-4,489
Histología: Escamoso			0,009		
Histología:Adenocarcinoma	-0,336	0,469	0,474	0,715	0,285-1,793
Histología:Otros+ Neuroendocrino	1,180	0,410	0,004	3,253	1,456-7,268

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con exp(B_i) que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

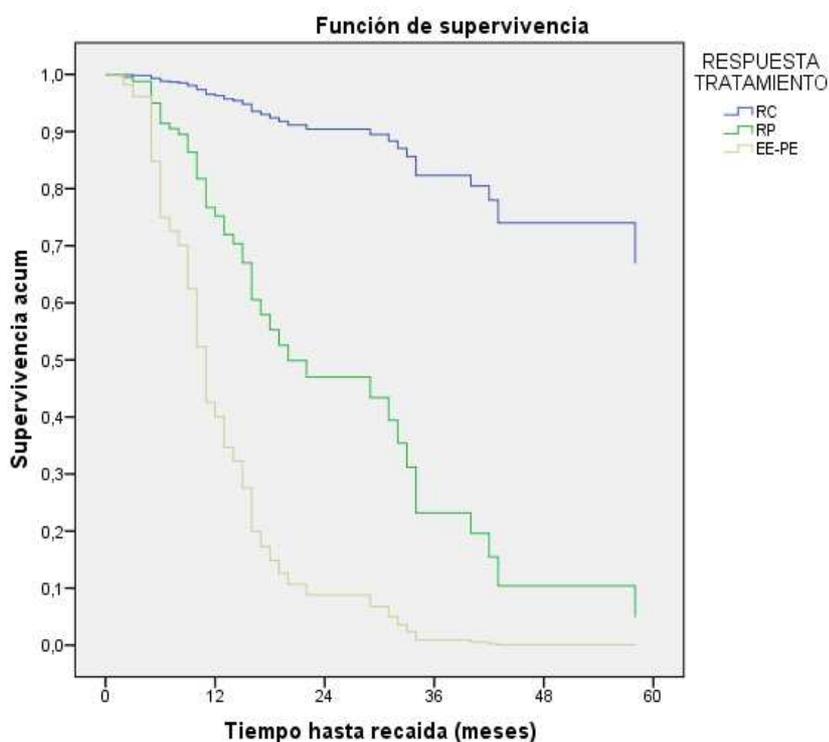
- Las pacientes con **RP incrementan el riesgo de recaída 7,503 veces sobre las pacientes con RC**. Y las pacientes con **EE-PE incrementan el riesgo de recaída 24,123 veces sobre las pacientes con RC**, en cualquier unidad de tiempo.
- Las pacientes pertenecientes al grupo de **VEGF: Alta expresión incrementan el riesgo de recaída 7,668 veces sobre las pacientes del grupo control VEGF: Baja expresión**, en cualquier unidad de tiempo.
- El incremento de **una unidad en Tamaño (mm.) del tumor incrementan el riesgo de recaída un 2,7%**, en cualquier unidad de tiempo.
- Las pacientes pertenecientes al grupo de **Hemoglobina post-tratamiento: <11 g/dl incrementan el riesgo de recaída 2,235**

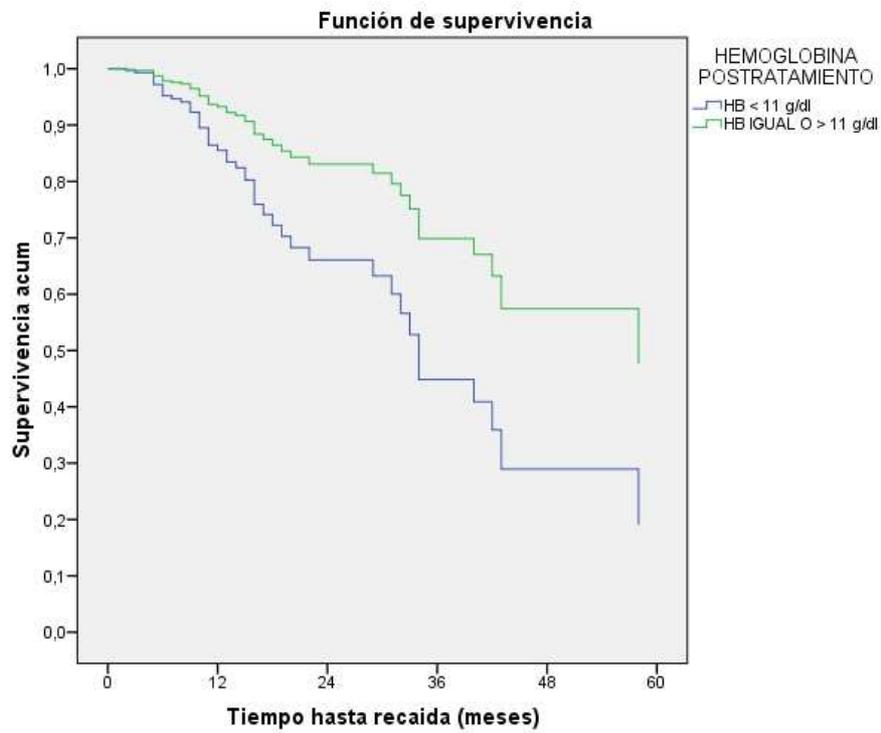
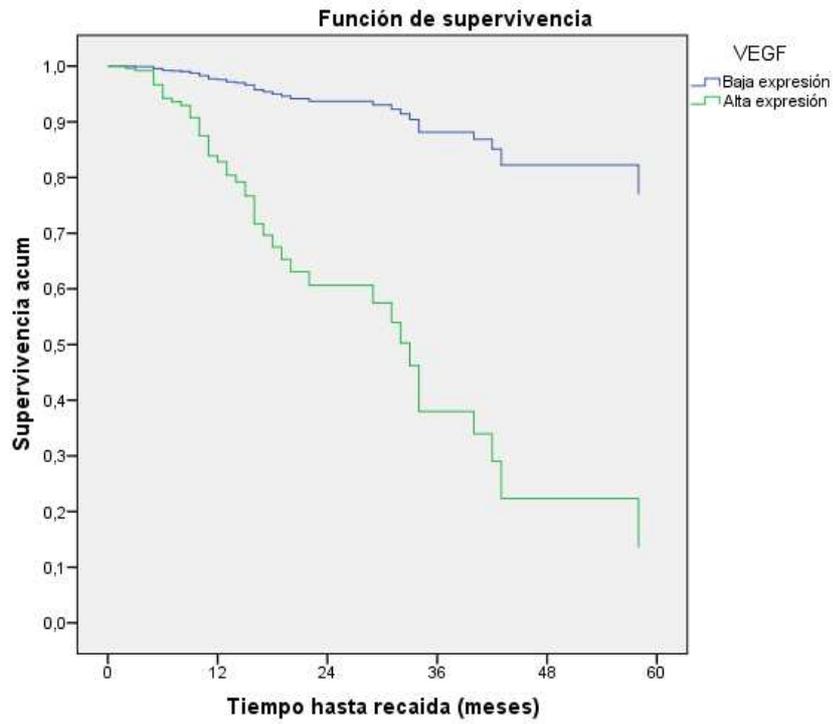
veces sobre las pacientes del grupo control Hemoglobina post-tratamiento: ≥ 11 g/dl, en cualquier unidad de tiempo.

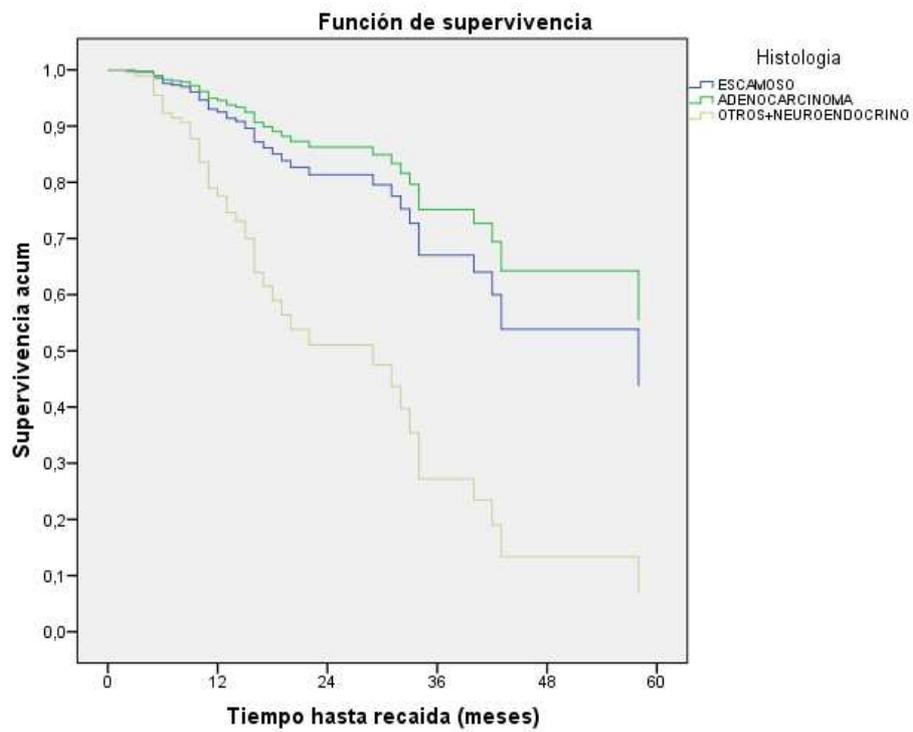
- Las pacientes con **Histología: Otros + Neuroendocrino incrementan el riesgo de recaída 3,253 veces sobre las pacientes con Histología Escamoso.** El cambio entre Histología: Escamoso y Adenocarcinoma no resulta significativo.

El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

En los siguientes gráficos se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto, para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.







5.4 ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA.

Se va a estudiar, si existe, asociación entre una serie de variables y el tipo de respuesta al tratamiento. Las variables respuesta se consideran de dos formas distintas:

- Presencia de respuesta completa frente a todas las demás posibilidades de respuesta.
- Presencia de respuesta objetiva (parcial + completa) frente a no presencia

Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se han utilizado la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Para las variables en estudio que toman valores cualitativos se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario.

- El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

5.4.1. Análisis Bivariante.

5.4.1.1. Grupos de Edad.

Respuesta completa

<i>Grupos Edad</i>	Respuesta completa						Significación Chi- cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 60 años	22	56,4	46	60,5	68	59,1	0,822
≥ 60 años	17	43,6	30	39,5	47	40,9	
Total	39	100,0	76	100,0	115	100,0	

Viendo el p-valor=0,822 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Grupos edad y Respuesta completa.**

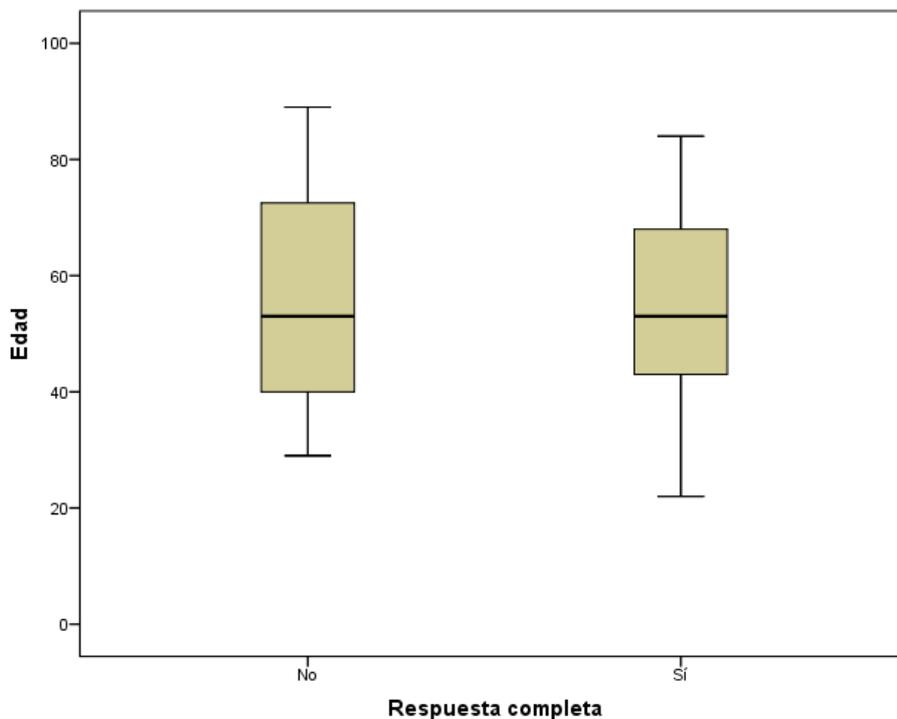
Respuesta objetiva

Grupos Edad	Respuesta objetiva						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
< 60 años	7	53,8	61	59,8	68	59,1	0,911
≥ 60 años	6	46,2	41	40,2	47	40,9	
Total	13	100,0	102	100,0	115	100,0	

Viendo el p-valor=0,911 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Grupos edad y Respuesta objetiva.**

5.4.1.2. Edad.

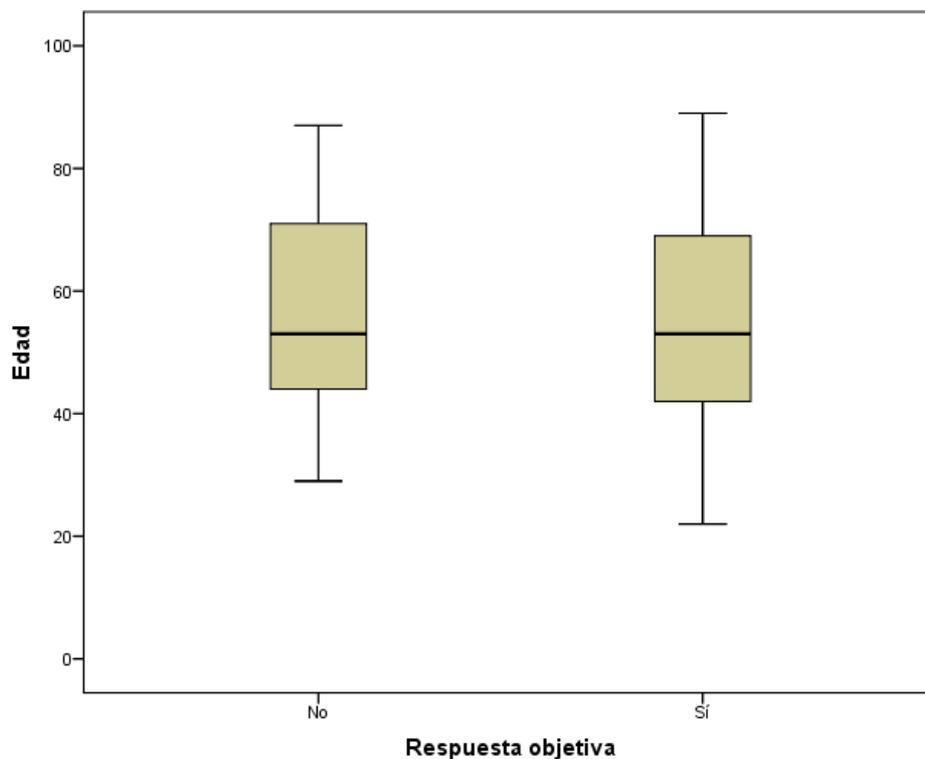
Respuesta completa



Respuesta completa	Edad				Significación T- Student
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	39	56,69	18,14	53,00	0,607
Sí	76	55,03	15,44	53,00	

Viendo el p-valor=0,607 ($>0,05$) de la prueba t de Student para muestras independientes se observa que, **no existen diferencias significativas en el valor de la Edad según Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva



Respuesta objetiva	Edad				Significación T- Student
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	13	56,85	19,05	53,00	0,770
Sí	102	55,43	16,07	53,00	

Viendo el p-valor=0,770 ($>0,05$) de la prueba t de Student para muestras independientes se observa que, **no existen diferencias significativas en el valor de la Edad según Respuesta objetiva.**

5.4.1.3. ECOG.

Respuesta completa

ECOG	Respuesta completa						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
0-1	31	79,5	74	97,4	105	91,3	0,003
2-3	8	20,5	2	2,6	10	8,7	
Total	39	100,0	76	100,0	115	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías ECOG 2 y 3 en una sola. Viendo el p-valor=0,003 ($\leq 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **existe asociación entre ECOG y Respuesta completa**. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de **ECOG 0-1 se asocia al grupo de Respuesta completa y el grupo de ECOG 2-3 al grupo de No Respuesta completa**.

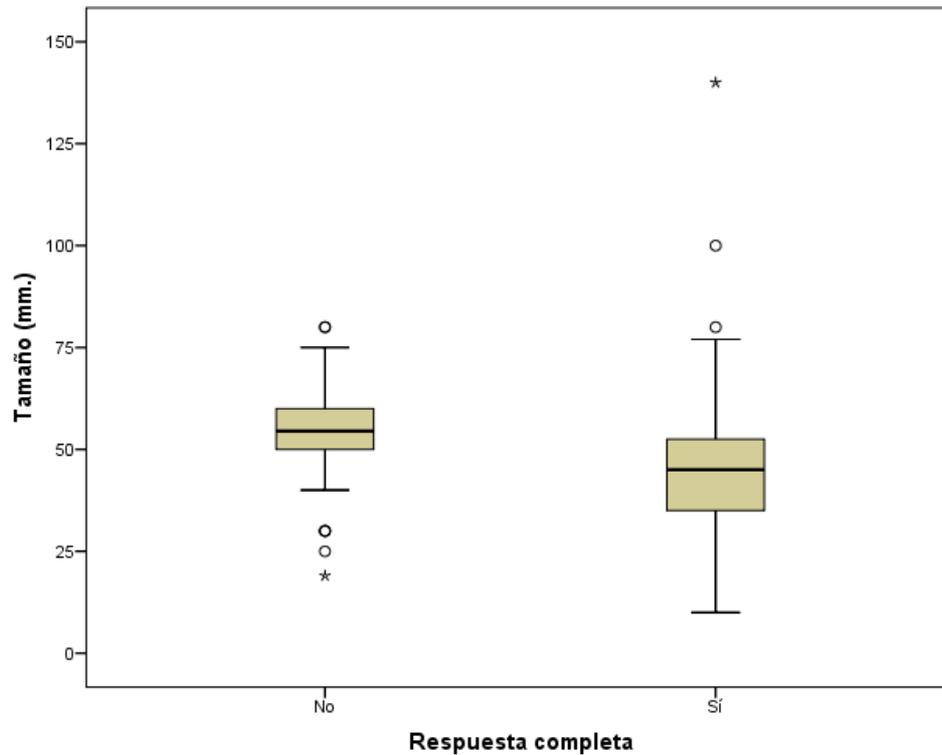
Respuesta Objetiva

ECOG	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
0-1	9	69,2	96	94,1	105	91,3	0,014
2-3	4	30,8	6	5,9	10	8,7	
Total	13	100,0	102	100,0	115	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías ECOG 2 y 3 en una sola. Viendo el p-valor=0,014 ($\leq 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **existe asociación entre ECOG y Respuesta objetiva**. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de **ECOG 0-1 se asocia al grupo de Respuesta objetiva y el grupo de ECOG 2-3 al grupo de No Respuesta objetiva**.

5.4.1.4. Tamaño clínico (mm).

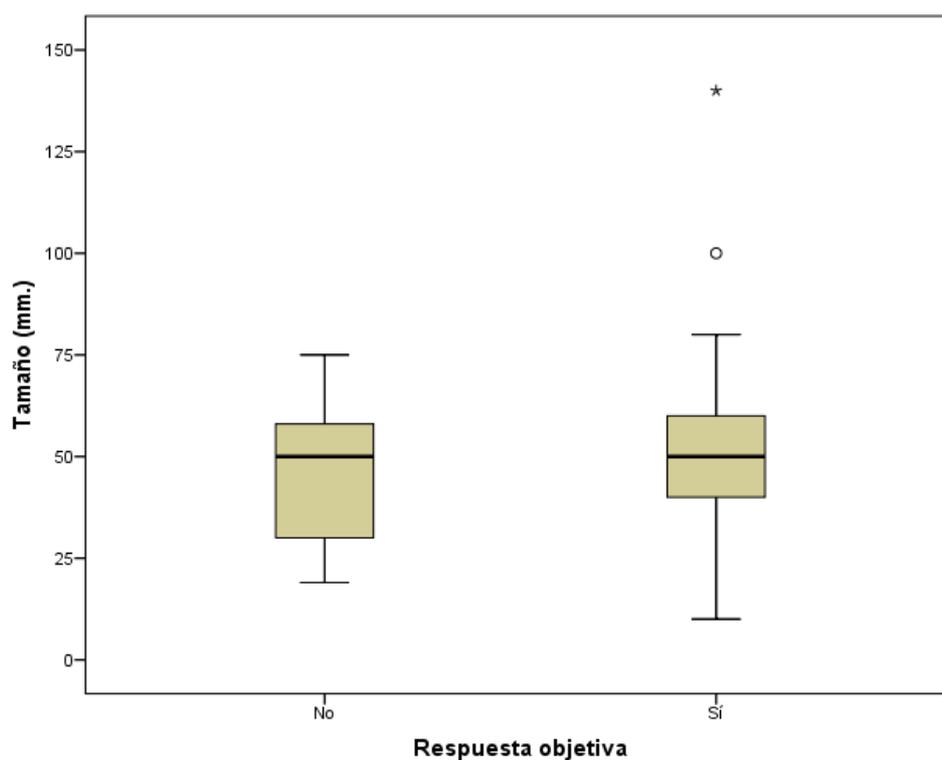
Respuesta completa



Respuesta completa	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	38	53,55	14,04	54,50	0,003
Sí	72	46,69	19,17	45,00	

Viendo el p-valor=0,003 ($\leq 0,05$) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **existen diferencias significativas en el Tamaño (mm.) según Respuesta completa.** Observando el gráfico de cajas y los valores de las variables se puede concluir que **el Tamaño (mm.) toma valores más altos en el grupo de No Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva



Respuesta objetiva	Tamaño (mm.)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	13	46,69	18,23	50,00	0,787
Sí	97	49,38	17,82	50,00	

Viendo el p-valor=0,787 ($>0,05$) de la Prueba U de Mann-Whitney se observa que, **no existen diferencias significativas en el Tamaño (mm.) según Respuesta objetiva.**

5.4.1.5. Tamaño clínico (cm).

Respuesta completa

Tamaño (cm.)	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
< 4,5	6	15,8	34	47,2	40	36,4	0,002
≥ 4,5	32	84,2	38	52,8	70	63,6	
Total	38	100,0	72	100,0	110	100,0	

Viendo el p-valor=0,002 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre Tamaño (cm.) y Respuesta completa**. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de Tamaño <4,5 cm. se asocia al grupo de Respuesta completa y el grupo de Tamaño $\geq 4,5$ cm. se asocia al grupo de No Respuesta completa**.

Respuesta objetiva

<i>Tamaño (cm.)</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 4,5	5	38,5	35	36,1	40	36,4	1,000
$\geq 4,5$	8	61,5	62	63,9	70	63,6	
Total	13	100,0	97	100,0	110	100,0	

Viendo el p-valor=1,000 ($> 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Tamaño (cm.) y Respuesta objetiva**.

5.4.1.6. Histología.

Respuesta Completa

<i>Histología</i>	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Escamoso	26	66,7	61	80,3	87	75,7	0,168
No escamoso	13	33,3	15	19,7	28	24,3	
Total	39	100,0	76	100,0	115	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías adenocarcinoma, neuroendocrino y otros en una sola (No escamoso). Viendo el p-valor=0,168 ($> 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Histología y Respuesta completa**.

Respuesta Objetiva

<i>Histología</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Escamoso	8	61,5	79	77,5	87	75,7	0,300
No Escamoso	5	38,5	23	22,5	28	24,3	
Total	13	100,0	102	100,0	115	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías adenocarcinoma, neuroendocrino y otros en una sola (No escamoso). Viendo el p-valor=0,300 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Histología y Respuesta objetiva.**

5.4.1.7. Tiempo a la recaída.

Respuesta Completa

<i>Tiempo a la recaída</i>	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<12 meses	25	67,6	6	31,6	31	55,4	0,023
≥12 meses	12	32,4	13	68,4	25	44,6	
Total	37	100,0	19	100,0	56	100,0	

Viendo el p-valor=0,023 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre Tiempo a la recaída y Respuesta completa.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de Tiempo a la recaída <12 meses se asocia al grupo de No Respuesta completa y el grupo de Tiempo a la recaída ≥12 meses se asocia al grupo de Sí Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>Tiempo a la recaída</i>	Respuesta objetiva						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<12 meses	10	76,9	21	48,8	31	55,4	0,142
≥12 meses	3	23,1	22	51,2	25	44,6	
Total	13	100,0	43	100,0	56	100,0	

Viendo el p-valor=0,142 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Tiempo a la recaída y Respuesta objetiva.**

5.4.1.8. Hemoglobina al diagnóstico.

Se ha estudiado en pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante, sin cirugía de inicio.

Respuesta Completa

<i>Hemoglobina diagnóstico</i>	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
HB < 11 g/dl	15	41,7	8	16,0	23	26,7	0,016
HB ≥ 11 g/dl	21	58,3	42	84,0	63	73,3	
Total	36	100,0	50	100,0	86	100,0	

Viendo el p-valor=0,016 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre Hemoglobina al diagnóstico y Respuesta completa.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de HB<11 g/dl se asocia al grupo de No Respuesta completa y el grupo de HB≥11 g/dl se asocia al grupo de Sí Respuesta completa.

Respuesta Objetiva

<i>Hemoglobina diagnóstica</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
HB < 11 g/dl	4	36,4	19	25,3	23	26,7	0,475
HB ≥ 11 g/dl	7	63,6	56	74,7	63	73,3	
Total	11	100,0	75	100,0	86	100,0	

Viendo el p-valor=0,475 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Hemoglobina al diagnóstico y Respuesta objetiva.**

5.4.1.9. Hemoglobina nadir.

Se ha estudiado en pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante, sin cirugía de inicio.

Respuesta Completa

<i>Hemoglobina nadir</i>	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
HB < 11 g/dl	24	70,6	16	32,0	40	47,6	0,001
HB ≥ 11 g/dl	10	29,4	34	68,0	44	52,4	
Total	34	100,0	50	100,0	84	100,0	

Viendo el p-valor=0,001 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre Hemoglobina nadir y Respuesta completa.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de HB<11 g/dl se asocia al grupo de No Respuesta completa y el grupo de HB≥11 g/dl se asocia al grupo de Sí Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>Hemoglobina nadir</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
HB < 11 g/dl	5	55,6	35	46,7	40	47,6	0,730
HB ≥ 11 g/dl	4	44,4	40	53,3	44	52,4	
Total	9	100,0	75	100,0	84	100,0	

Viendo el p-valor=0,730 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Hemoglobina nadir y Respuesta objetiva.**

5.4.1.10. Marcador tumoral al diagnóstico.

Respuesta completa

<i>Marcador tumoral diagnóstico</i>	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Normal	18	50,0	50	67,6	68	61,8	0,116
Elevado	18	50,0	24	32,4	42	38,2	
Total	36	100,0	74	100,0	110	100,0	

Viendo el p-valor=0,116 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre Marcador tumoral al diagnóstico y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>Marcador tumoral diagnóstico</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Normal	6	50,0	62	63,3	68	61,8	0,530
Elevado	6	50,0	36	36,7	42	38,2	
Total	12	100,0	98	100,0	110	100,0	

Viendo el p-valor=0,530 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Marcador tumoral al diagnóstico y Respuesta objetiva.**

5.4.1.11. Marcador tumoral post – tratamiento.

Respuesta Completa

<i>Marcador tumoral post-tratamiento</i>	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Normal	19	51,4	65	89,0	84	76,4	0,000
Elevado	18	48,6	8	11,0	26	23,6	
Total	37	100,0	73	100,0	110	100,0	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre Marcador tumoral post-tratamiento y Respuesta completa.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de Marcador tumoral post-tratamiento Normal se asocia al grupo de Sí Respuesta completa y el grupo de Marcador tumoral post-tratamiento Elevado se asocia al grupo de No Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>Marcador tumoral post-tratamiento</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Normal	4	30,8	80	82,5	84	76,4	0,000
Elevado	9	69,2	17	17,5	26	23,6	
Total	13	100,0	97	100,0	110	100,0	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **existe asociación entre Marcador tumoral post-tratamiento y Respuesta completa.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de Marcador tumoral post-tratamiento Normal se asocia al grupo de Sí Respuesta objetiva y el grupo de Marcador tumoral post-tratamiento Elevado se asocia al grupo de No Respuesta objetiva.**

5.4.1.12. VPH alto riesgo.

Respuesta Completa

<i>VPH alto riesgo</i>	Respuesta completa						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
No	2	25,0	7	21,9	9	22,5	1,000
Sí	6	75,0	25	78,1	31	77,5	
Total	8	100,0	32	100,0	40	100,0	

Viendo el p-valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre VPH alto riesgo y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>VPH alto riesgo</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
No	1	25,0	8	22,2	9	22,5	1,000
Sí	3	75,0	28	77,8	31	77,5	
Total	4	100,0	36	100,0	40	100,0	

Viendo el p-valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre VPH alto riesgo y Respuesta objetiva.**

5.4.1.13. Carga viral VPH.

Respuesta Completa

<i>Carga viral</i>	Respuesta completa						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
≤1000	4	80,0	17	70,8	21	72,4	1,000
>1000	1	20,0	7	29,2	8	27,6	
Total	5	100,0	24	100,0	29	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías 1 a 100 + 101 a 1000 en una sola (< 1000). Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Carga viral y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>Carga viral</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
≤1000	2	66,7	19	73,1	21	72,4	1,000
>1000	1	33,3	7	26,9	8	27,6	
Total	3	100,0	26	100,0	29	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías 1 a 100 + 101 a 1000 en una sola (< 1000). Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Carga viral y Respuesta objetiva.**

5.4.1.14. Tratamiento de soporte (HB al diagnóstico < 11 g/dl).

Se ha estudiado en pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante, sin cirugía de inicio.

Respuesta Completa

<i>Tratamiento de soporte</i>	Respuesta completa						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
No	2	13,3	0	0,0	2	8,7	0,526
Sí	13	86,7	8	100,0	21	91,3	
Total	15	100,0	8	100,0	23	100,0	

Viendo el p-valor=0,526 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Tratamiento de soporte y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>Tratamiento de soporte</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
No	0	0,0	2	10,5	2	8,7	1,000
Sí	4	100,0	17	89,5	21	91,3	
Total	4	100,0	19	100,0	23	100,0	

Viendo el p-valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Tratamiento de soporte y Respuesta objetiva.**

5.4.1.15. Tratamiento de soporte (HB nadir < 11 g/dl).

Se ha estudiado en pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante, sin cirugía de inicio.

Respuesta Completa

<i>Tratamiento de soporte</i>	Respuesta completa						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
No	6	25,0	2	12,5	8	20,0	0,439
Sí	18	75,0	14	87,5	32	80,0	
Total	24	100,0	16	100,0	40	100,0	

Viendo el p-valor=0,439 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Tratamiento de soporte y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>Tratamiento de soporte</i>	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
No	0	0,0	8	22,9	8	20,0	0,563
Sí	5	100,0	27	77,1	32	80,0	
Total	5	100,0	35	100,0	40	100,0	

Viendo el p-valor=0,563 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre Tratamiento de soporte y Respuesta objetiva.**

5.4.1.16. VEGF.

Respuesta Completa

VEGF	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Negativo	1	2,6	10	13,7	11	9,9	0,000
< 25%	0	,0	33	45,2	33	29,7	
26-50%	10	26,3	19	26,0	29	26,1	
> 50%	27	71,1	11	15,1	38	34,2	
Total	38	100,0	73	100,0	111	100,0	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **si existe asociación entre VEGF y Respuesta completa.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia **que los grupos de VEGF: Negativo y <25% se asocian principalmente al grupo de Sí Respuesta completa y el grupo de VEGF:>50% al grupo de No Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

VEGF1	Respuesta objetiva						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Baja expresión	1	7,7	43	43,9	44	39,6	0,012
Alta expresión	12	92,3	55	56,1	67	60,4	
Total	13	100,0	98	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de VEGF en Alta expresión y Baja expresión (VEGF1). Viendo el p-valor=0,012 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **si existe asociación entre VEGF y Respuesta objetiva.** Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que **el grupo de VEGF Baja expresión se asocia al grupo de Sí**

Respuesta objetiva y el grupo de VEGF Alta expresión al grupo de No Respuesta objetiva.

5.4.1.17. CD31.

Respuesta Completa

CD31	Respuesta completa						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Baja expresión	3	7,9	8	11,0	11	9,9	0,746
Alta expresión	35	92,1	65	89,0	100	90,1	
Total	38	100,0	73	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de CD31 en Alta expresión y Baja expresión. Viendo el p-valor=0,746 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre CD31 y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

CD31	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Baja expresión	1	7,7	10	10,2	11	9,9	1,000
Alta expresión	12	92,3	88	89,8	100	90,1	
Total	13	100,0	98	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de CD31 en Alta expresión y Baja expresión. Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre CD31 y Respuesta objetiva.**

5.4.1.18. p16.

Respuesta Completa

P16	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Baja expresión	10	26,3	9	12,3	19	17,1	0,112
Alta expresión	28	73,7	64	87,7	92	82,9	
Total	38	100,0	73	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p16 en Alta expresión y Baja expresión. Viendo el p-valor=0,112 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre P16 y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

P16	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Baja expresión	3	23,1	16	16,3	19	17,1	0,694
Alta expresión	10	76,9	82	83,7	92	82,9	
Total	13	100,0	98	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p16 en Alta expresión y Baja expresión. Viendo el p-valor=0,694 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre P16 y Respuesta objetiva.**

5.4.1.19. p53.

Respuesta Completa

P53	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Negativo	12	31,6	29	39,7	41	36,9	0,524
Positivo	26	68,4	44	60,3	70	63,1	
Total	38	100,0	73	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p53 en Negativo y Positivo. Viendo el p-valor=0,524 (>0,05) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre P53 y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

P53	Respuesta objetiva						Significación Fisher
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Negativo	3	23,1	38	38,8	41	36,9	0,366
Positivo	10	76,9	60	61,2	70	63,1	
Total	13	100,0	98	100,0	111	100,0	

Para poder realizar el test, se han agrupado las categorías de p53 en Negativo y Positivo. Viendo el p-valor=0,366 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que, **no existe asociación entre P53 y Respuesta objetiva.**

5.4.1. 20. HIF-1 alpha.

Respuesta Completa

HIF 1	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Negativo	14	36,8	47	64,4	61	55,0	0,010
Positivo débil moderado	24	63,2	26	35,6	50	45,0	
Total	38	100,0	73	100,0	111	100,0	

Viendo el p-valor=0,010 ($\leq 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **existe asociación entre HIF 1 alpha y Respuesta completa**. Fijándonos en los porcentajes, se aprecia que el grupo de HIF 1 alpha Negativo se asocia al grupo de Sí Respuesta completa y el grupo de HIF 1 alpha Positivo débil moderado al grupo de No Respuesta completa.

Respuesta Objetiva

HIF 1	Respuesta objetiva						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Negativo	9	69,2	52	53,1	61	55,0	0,421
Positivo débil moderado	4	30,8	46	46,9	50	45,0	
Total	13	100,0	98	100,0	111	100,0	

Viendo el p-valor=0,421 ($> 0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado corregida por continuidad se observa que, **no existe asociación entre HIF 1 alpha y Respuesta objetiva**.

5.4.1. 21. Grado nuclear.

Respuesta Completa

<i>Grado nuclear</i>	Respuesta completa						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
1	5	12,8	15	20,0	20	17,5	0,625
2	17	43,6	31	41,3	48	42,1	
3	17	43,6	29	38,7	46	40,4	
Total	39	100,0	75	100,0	114	100,0	

Viendo el p-valor=0,625 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Grado nuclear y Respuesta completa.**

Respuesta Objetiva

<i>Grado nuclear</i>	Respuesta objetiva						Significación Chi-cuadrado
	No		Sí		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
1	2	15,4	18	17,8	20	17,5	0,947
2	6	46,2	42	41,6	48	42,1	
3	5	38,5	41	40,6	46	40,4	
Total	13	100,0	101	100,0	114	100,0	

Viendo el p-valor=0,947 ($>0,05$) de la prueba de Chi-cuadrado se observa que, **no existe asociación entre Grado nuclear y Respuesta objetiva.**

5.4.2. Análisis multivariante. El modelo de Regresión Logística.

La regresión logística se utiliza para contrastar conjuntamente el efecto de una serie de factores (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se va a utilizar para evaluar el efecto de una serie de variables (considerados conjuntamente) sobre el hecho de presentar Respuesta completa. Dichas variables son las que han salido significativas en el análisis bivariante: ECOG, Tamaño (mm.), Hemoglobina al diagnóstico, Hemoglobina NADIR, Marcador tumoral post-tratamiento, VEGF y HIF 1 alpha.

Las covariables de las que se pretende estudiar su influencia son:

Covariable	Valor	Significado del valor
ECOG	1	0-1
	2*	2-3-4
Tamaño (mm.)		Cuantitativa
Hemoglobina al diagnóstico	1*	HB < 11 g/dl
	2	HB ≥ 11 g/dl
Hemoglobina NADIR	1*	HB < 11 g/dl
	2	HB ≥ 11 g/dl
Marcador tumoral post-tratamiento	0	Normal
	1*	Elevados
VEGF	1	Baja expresión
	2*	Alta expresión
HIF 1	1	Negativo
	2*	Postivo débil moderado

Realmente, el objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (v. independientes). No se realizará exactamente una previsión sino que lo que se calculará será la probabilidad de ocurrencia que tiene dicho suceso. El modelo de regresión logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

$$P(\text{Ocurra el suceso}) = \frac{e^Z}{1+e^Z} = \frac{1}{1+e^{-Z}}$$

$$\text{donde } Z = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_p \cdot X_p$$

En este caso se utilizará la regresión logística no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su habilidad para estimar la ventaja relativa (odds-ratio) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas determinadas condiciones.

Para reconocer las variables con influencia significativa se utilizará un método de selección paso-a-paso hacia adelante. El criterio de selección se basará en el *score statistic* a un nivel de significación de 0,05. Por otro lado, el criterio de eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (likelihood ratio) basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial, exigiendo un nivel de significación superior a 0,10 para salir.

Tras analizar diversos modelos (incluyendo también interacciones entre las covariantes consideradas) se ha llegado a la conclusión de que el que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariables: VEGF, Marcador tumoral post-tratamiento, Hemoglobina NADIR y HIF 1 alpha.

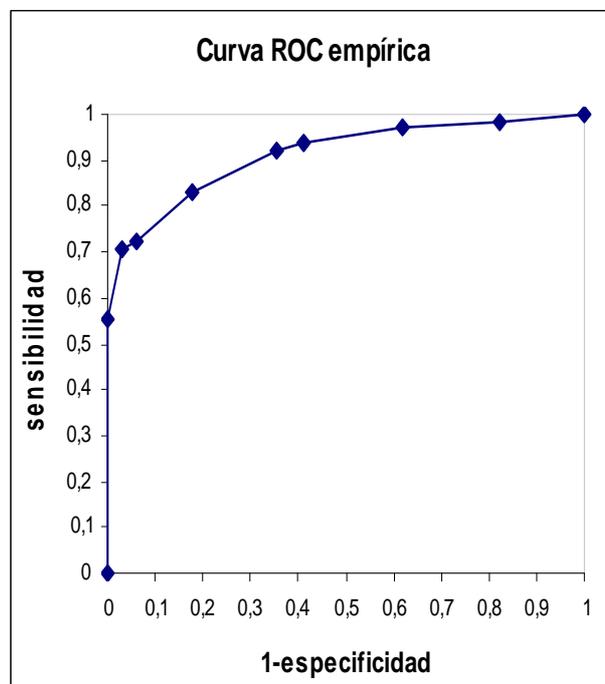
El modelo aceptado finalmente fue el siguiente (99 pacientes):

$$P(\text{Resp. completa}) = \frac{1}{1 + e^{-(-3,274 + 4,300 \cdot \text{VEGF} + 2,128 \cdot \text{Marcador tumoral postratamiento} + 1,603 \cdot \text{Hemoglobina NADIR} + 1,419 \cdot \text{HIF 1})}}$$

De esta forma se concluye que la estimación de los odds-ratio de Respuesta completa, dependiendo de la presencia de cada uno de los factores de riesgo, son los siguientes:

Factor de riesgo	Odds-ratio	I.C.	p-valor
VEGF	73,711	6,530 -	0,001
Marcador tumoral postratamiento	8,396	1,905 -	0,005
Hemoglobina NADIR	4,967	1,457 -	0,010
HIF 1 alpha	4,132	1,219 -	0,023

- Las pacientes pertenecientes al **grupo de VEGF Baja expresión incrementan la probabilidad de respuesta completa 73,711 veces sobre las pacientes del grupo control VEGF Alta expresión.**
- Las pacientes con **Marcador tumoral post-tratamiento Normal incrementan la probabilidad de respuesta completa 8,396 veces sobre los pacientes del grupo control Marcador tumoral post-tratamiento Elevado.**
- Las pacientes con **Hemoglobina NADIR ≥ 11 g/dl incrementan la probabilidad de respuesta completa 4,967 veces sobre las pacientes del grupo control Hemoglobina NADIR < 11 g/dl.**
- Las pacientes con **HIF 1 alpha Negativo incrementan la probabilidad de respuesta completa 4,132 veces sobre las pacientes del grupo control HIF 1 alpha Positivo débil moderado.**



Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera la probabilidad de 0,6 (la

distancia es 0,24). Por tanto se ha considerado el punto 0,6 como discriminante, es decir, si la probabilidad estimada es mayor de 0,6 entonces se declara a un individuo como alto riesgo de Respuesta completa.

		Predicción con el modelo (Resp. completa)		Porcentaje de clasificaciones correctas
		No	Sí	
Observados (Resp. completa)	No	28	6	82,4% (especificidad)
	Sí	11	54	83,1% (sensibilidad)
				TOTAL: 82,8%

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

En este apartado iremos considerando cada uno de los objetivos expuestos en el apartado 3. Se ha realizado una valoración más detallada de los resultados en el punto expuesto anteriormente y a continuación haremos una discusión más general de lo que pueden significar.

6.1. Discusión acerca de la Estadística Descriptiva y Análisis Inferencial.

En nuestra serie la distribución por **edades** del cáncer de cérvix coincide con la población general, situándose el pico de máxima incidencia en la quinta década de la vida (media 55 años y mediana 53 años), tal y como aparece reflejado en los estudios epidemiológicos de esta enfermedad ^{244,245}.

La distribución en función del **año del diagnóstico** es bastante homogénea destacando un menor número de pacientes en el año 2009 (7 p).

Como **síntomas clínicos de inicio**, llama la atención el escaso número de pacientes en que la enfermedad fue detectada por una citología de control (11,3%). Esto puede deberse principalmente a que:

- En nuestra serie, las pacientes presentan tumores localmente avanzados, lo cual refleja que se trata de mujeres que en gran parte de los casos no han seguido controles ginecológicos adecuados. Sólo un tercio (33%) realizaban controles citológicos periódicos.
- Aproximadamente, un 40% de las pacientes presentaban una edad mayor a los 60 años al diagnóstico. Sabemos que la población diana incluida en los programas de cribado tiene una edad comprendida entre los 25 y 65 años, por lo que hasta un tercio de las pacientes había salido de los programas de screening al momento del diagnóstico.

Así, los síntomas de inicio que presentan estas pacientes son los habituales en la enfermedad localmente avanzada, siendo el síntoma mayoritario el sangrado, el cual ocurrió en el 84,3% de los casos.

El valor principal de la detección rutinaria de **marcadores tumorales** como son el CEA y Ca 125 recae en el seguimiento de la enfermedad, ya que puede ser un primer signo de la aparición de recaídas y nos puede poner en guardia para realizar pruebas de despistaje¹⁶⁵. En nuestra serie un 38,2% de las pacientes presentan elevación de marcador tumoral al diagnóstico. Estas cifras son inferiores a las descritas en otras series como las de Kim²⁴⁶ y Ngan¹⁶⁶ en las que el porcentaje de pacientes que elevan marcador tumoral al diagnóstico oscila entre el 47 al 76% probablemente en relación al menor porcentaje de pacientes estadio III-IVa de nuestro estudio. Se ha comprobado la relación entre el valor del marcador tumoral y dos de los principales factores pronósticos del cáncer de cérvix como son el estadio FIGO y la afectación ganglionar. En las series de Molina²⁴⁷, Bolli¹⁶¹, Rose¹⁶⁵, Ngan¹⁶⁶, Hong¹⁶⁹ el porcentaje de pacientes con elevación de marcador tumoral va aumentando conforme avanza el estadio de la FIGO. En nuestra serie, la elevación de marcador tumoral al diagnóstico según el estadio es: 27,2% IB2 –IIA, 34,5% IIB y 63,6 % IIIB –IVa. En lo referente al marcador tumoral post - tratamiento, un 23,6% de las pacientes presentan elevación del mismo. Existe una asociación significativa entre este aumento del marcador y la afectación ganglionar, lo que tendrá implicaciones pronósticas como comentaremos más adelante.

Si estratificamos los **niveles de hemoglobina** en mayor o menor a 11 g/dl , el 77,9% de las pacientes de nuestra serie tendría una hemoglobina basal > 11g/dl y el 22,1 % < 11g/dl , valores parecidos a los descritos en el estudio de Kapp¹⁸¹ (73,5 % hb > 11 g/dl y 26.5% hb < 11 g/dl). Los niveles de hemoglobina disminuyen durante el tratamiento de radioquimioterapia , así un 45,5% de nuestras pacientes presentarán niveles de hemoglobina nadir inferiores a 11 g/dl. Porcentaje superior al del estudio de Kapp¹⁸¹ (21,5% hb nadir < 11 g/dl) en el que las pacientes recibieron solo radioterapia frente a nuestra serie tratada con quimioterapia concomitante a la radioterapia. Se puede deducir que la quimioterapia produce mayor anemia que la

radioterapia, ya que es una de las toxicidades más común a todos los citostáticos.

A diferencia de otros factores la anemia es potencialmente reversible, las transfusiones sanguíneas y el uso de EPO que han recibido un 38,6% de nuestras pacientes incrementan la cifra de hemoglobina. De manera que en nuestra serie, el 74,3% de las pacientes presentaban valores de hemoglobina superiores a 11g/dl al finalizar el tratamiento, prácticamente equivalente al valor al diagnóstico.

Las pacientes más jóvenes, con tumores de mayor tamaño, mayor estadio de la FIGO, de alto grado y con afectación ganglionar al diagnóstico presentan niveles de hemoglobina más bajos al inicio y durante el tratamiento. Varios estudios (Fyles²⁴⁸, Grogam¹⁷⁸ y Winter¹⁷⁶) han demostrado la asociación entre anemia y otros factores de mal pronóstico. En nuestro estudio los tumores mayores de 4,5 cm, grado nuclear 3, con ganglios positivos y que se presentan en pacientes más jóvenes, asocian valores de hemoglobina al diagnóstico y nadir inferiores a 11 g/dl, lo que convierte a los niveles de hemoglobina en un factor pronóstico. Esta cuestión será valorada posteriormente con mayor detenimiento.

El **test del VPH** no se realizó de manera rutinaria en todas las pacientes de nuestro estudio, por lo que no podemos establecer ninguna correlación entre esta serie y otras publicadas. Se realizó en 40 pacientes (34,8%) y resultó positiva para VPH de alto riesgo en 31 pacientes (77,5%). No hemos observado asociación con otros factores pronósticos clínicos analizados.

En lo referente al **tamaño tumoral** clínico, el 63,6% de las pacientes de nuestra serie presentan tumores “bulky” con un tamaño superior a los 4,5 cm. También predominaban los tumores mayores de 4 cm. en otros estudios de factores pronósticos en cáncer de cervix localmente avanzado, como el de Kim²⁴⁶, Dueñas¹⁴⁵ y Wei²⁴⁹. En cambio, el estudio de Lee¹⁴³ contaba con un mayor porcentaje de tumores de tamaño inferior de 4.5 cm, posiblemente en relación a que únicamente incluía pacientes con estadio IIB.

Respecto a los **tipos histológicos** destaca un predominio del carcinoma escamoso (75,7%) al igual que en la población general que incluso es ligeramente mayor (80%). La distribución del resto de tipos hitológicos (12,2% adenocarcinomas, 7,8% adenoescamosos + indiferenciados, 4,3% neuroendocrinos) coincide con la descrita por otras series como la de Benedet²⁵⁰.

En cuanto a la **distribución por estadios**, el 29.6% de las pacientes de nuestra serie tenían un estadio IB2-IIA de la FIGO, el 51,3% IIB, el 13,9% III y el 5,2% IVa. Destaca un mayor porcentaje de pacientes con estadio IIB (51,3%). Considerando exclusivamente los trabajos que engloban pacientes con carcinoma localmente avanzado de cérvix, también se observa un predominio del estadio IIB en las series de Kim²⁴⁶ (50.5%) y Yalman²⁵¹ (54.9%). En la serie de Wei²⁴⁹, la proporción estaba mucho más a favor del estadio IIB (90.8%) sobre el resto.

La proporción según el **estado ganglionar** en nuestra población fue la siguiente: el 61,7% eran ganglios negativos y el 38,3% ganglios positivos. También predominaban los N0 en el estudio de Benedet²⁵⁰, que incluía en su mayoría estadios IB2-IIA-IIB, al igual que nuestra serie. En cambio la serie de Kim²⁴⁶ contaba con más pacientes ganglios positivos, posiblemente en relación a un mayor porcentaje de pacientes estadios III - IVa y menor porcentaje de IB2-IIA frente a nuestra serie.

Analizando el **grado nuclear** se observa un escaso porcentaje de pacientes con grado 1 (17,5%) frente a un predominio de los grados 2 (42,1%) y 3 (40,4%). El porcentaje de pacientes con grado nuclear 1 generalmente se correlaciona con un menor estadio tumoral. Por ello se entiende que en este estudio el número de pacientes con bajo grado sea escaso.

Por tanto, dentro de nuestra serie **predominan los tumores mayores de 4,5 cm, estadio IIB, ganglios negativos, de alto grado y de estirpe escamosa** lo cual es decisivo en términos de supervivencia como veremos más adelante.

Las **tinciones de IHQ** fueron realizadas exclusivamente para nuestro estudio:

- La mayoría de los casos (82,9%) presentaron una alta expresión de **p16** (> 50%). Proporción que se comprueba en otros estudios ^{225,228,253}. En nuestra serie, al igual que en el estudio de Schwarz ²²⁸ y Alfsen ²²⁶, se observó una asociación entre la alta expresión de p16 y una menor edad al diagnóstico. Esta asociación entre edad y p16 es consistente con los resultados de otros estudios en carcinoma de cabeza y cuello que han documentado una mayor expresión de p16 – VPH en pacientes jóvenes ²⁵². Sería necesario realizar más estudios con un mayor porcentaje de pacientes con baja expresión de p16 para validar estos resultados en carcinoma de cérvix.
- En cuanto a la tinción frente a **p53**, el 63,1% de las pacientes fueron positivas para este marcador, porcentaje superior al de la población general que oscila entre el 33,6% - 45,3%. Al igual que en otros estudios ^{239,254}, no se encontró asociación entre p53 y otros factores pronósticos clínicos (edad, estadio FIGO, ganglios, tamaño) que justifique la mayor sobreexpresión en nuestra serie.
- La proteína **CD31** se expresa en las células endoteliales y nos sirve para evaluar la angiogenesis tumoral. La neovascularización aumenta conforme los tumores son más avanzados, de manera que en nuestro estudio predomina una elevada expresión de CD31 en torno al 90,1%. Ninguna paciente fue negativa para este marcador. Hemos observado que la alta expresión de CD31 se asocia a una menor edad al diagnóstico. Entre los grupos de edad más jóvenes se encontrarían los tumores más agresivos, con mayor vascularización y por tanto mayor expresión de CD31.
- La positividad de **VEGF** evaluada por IHQ se presenta en un 86,9 % de las pacientes, lo que entra dentro de los límites habituales que están entre el 51.7% y el 90% de los casos ^{205,206}, aunque estos porcentajes varían en función de las técnicas utilizadas. En nuestra serie se

confirman los resultados de los estudios de Choi²⁰⁵ y Cheng²⁰⁷ que demuestran una asociación entre la afectación ganglionar y la alta expresión de VEGF. Estos datos sugieren que una elevada expresión de VEGF es un indicativo de la actividad invasiva local y del potencial metastásico del carcinoma de cérvix.

- La determinación de **HIF- 1 alpha** por IHQ resultó positiva en el 45 % de los casos. En 48 (43,2%) la expresión fue débil, en 2 (1,8%) fue moderada y ningún caso presentó alta expresión. Más de la mitad (55%) de los casos fueron negativos para HIF-1alpha. En cambio, Bachtary²¹⁹ encuentra una positividad mayor en su serie que alcanza el 72,1%, la mayor parte (61,2%) también débil o moderada. Se ha demostrado que el grado de positividad se expresa en relación con los estadios globales y ganglionares^{219,221,222}. En nuestra serie, hemos observado una correlación significativa entre tumores de mayor tamaño y una mayor expresión de HIF-1 alpha, lo que podría reflejar el concepto de que los tumores de gran tamaño tienen regiones hipóxicas en su interior que pueden inducir la expresión de este marcador^{222,255}.

En lo referente al **tratamiento del carcinoma de cérvix** hay que destacar la comunicación, en 1999, de los resultados de cinco ensayos clínicos que demostraron la superioridad en SG y SLE de la administración de quimioterapia, basada en platino, concurrente con radioterapia frente a radioterapia sola:

- En pacientes con enfermedad localmente avanzado como tratamiento radical (Keys⁹³, Morris⁹⁶, Rose⁹⁴, Whitney⁹⁷)
- En pacientes intervenidas con factores de alto riesgo de recaída tras la cirugía (Peters⁸⁷)

En ambos grupos se ha definido un beneficio absoluto del 10% y 13% en SG y SLE, respectivamente^{100,159,256}. En base a estos resultados, las pacientes de nuestra serie han recibido tratamiento de **quimioterapia** con cisplatino semanal, en la mayoría de los casos, **concomitante a la radioterapia**. En

algunos casos, se ha utilizado carboplatino semanal ante la presencia de comorbilidades o un esquema de combinación de platino con etopósido en los casos de tumores con estirpe neuroendocrina.

En cuanto al **número de ciclos de quimioterapia** recibidos, la mediana es de 5 que es lo estandarizado en la mayoría de los trabajos publicados. Analizando la duración del **tratamiento de radioterapia**, las dosis administradas y los volúmenes considerados apreciamos que los tipos de tratamiento referidos difieren poco con lo que hoy día puede ser considerado convencional en el tratamiento del cáncer de cérvix, tanto radical como adyuvante después de la cirugía:

- La mediana de **dosis de radioterapia** utilizada se sitúa en 50 Gy, al igual que en la mayor parte de los estudios.
- Se recomienda que la **duración de radioterapia** esté en torno a los 50-56 días¹⁴⁰. Esta premisa se cumple en la mayoría de nuestras pacientes (95,7%) que finalizaron el tratamiento en menos de 8 semanas.
- En pacientes intervenidas con margen quirúrgico afecto y en pacientes no intervenidas con enfermedad localmente avanzada, se recomienda completar la radioquimioterapia con **braquiterapia**⁷⁸. En nuestra serie, la mayoría de las pacientes (71,3%) recibieron braquiterapia de alta tasa.

La indicación de radioquimioterapia adyuvante se basó en la presencia de alguno de los siguientes factores clásicos de alto riesgo⁸⁷:

- Afectación ganglionar
- Afectación microscópica parametrial
- Márgenes quirúrgicos afectos

En cuanto a la **toxicidad** referida en las historias clínicas vemos como se describe la toxicidad más habitual a este tipo de tratamiento^{246,257}, hematológica y digestiva. En nuestra serie el porcentaje de toxicidades grado 3-4 estaba en torno al 14,8%, fundamentalmente hematológica en forma de

anemia. Esto podría estar relacionado con el estadio avanzado de los tumores, muchos de ellos sangrantes, lo que contribuiría a la anemización. El manejo de las toxicidades fue adecuado con tratamiento de soporte y no hubo ninguna muerte tóxica.

El mejor método para valorar la **respuesta** es la comparación entre la exploración radiológica mediante RM y la clínica realizada por el ginecólogo antes y después del tratamiento, practicándose ambas de rutina en nuestro hospital y encontrando una alta tasa de correlación entre ellas, lo cual es garantía de calidad del estudio. La respuesta fue completa en nuestra serie en el 66,1 % de las pacientes. El 22,6 % de las enfermas presentaron respuesta parcial y el 11,3 % enfermedad estable/progresión. Estos resultados se corresponden con las tasas obtenidas en la mayoría de los estudios con radioquimioterapia basada en platinos ^{246,257,177,228}. Vemos que existen diferencias en relación a los esquemas y dosis de radioquimioterapia utilizados pero, el escaso número de pacientes de algunos esquemas y por tratarse de un análisis retrospectivo, no creemos que esas diferencias aporten una información relevante. Los factores que influyen en la presencia o no de respuesta se analizarán detalladamente en el análisis de factores predictivos.

La **tasa de recidivas** de nuestro estudio se sitúa en el 48,7%. La mediana de tiempo a la recurrencia fue de 11,50 meses, con un intervalo libre de progresión corto (< 12 meses) en las pacientes que no alcanzan una respuesta completa tras la radioquimioterapia. *Perez et al* ²⁶² identificaron que el 80% de las recaídas en cáncer de cérvix tratado con radioterapia ocurrían a menos de 2 años. Mientras que *Jampolis et al* ²⁶³ encontraron que el 94% de las recaídas ocurren a menos de 3 años. El riesgo de recidiva se incrementa con el estadio, siendo del 10-20% en los estadios iniciales y alcanzando un 50-70% en la enfermedad localmente avanzada ¹¹⁰. La SLE a 5 años de nuestra serie según el estadio FIGO se distribuye de la siguiente manera: IB2-IIA=69,7%, IIB=41,2%, III=29,4%; IVa=16,7%. Si nos fijamos en el tratamiento recibido, la radioterapia sola no logra controlar la progresión del cáncer de cérvix en un 35% a 90% de las mujeres con enfermedad localmente avanzada ²⁵⁸. Mientras que, el tratamiento de radioquimioterapia ha demostrado reducir el riesgo de

recaída hasta en un 50% de pacientes con enfermedad localmente avanzada o con factores de alto riesgo tras histerectomía ^{93,94,96,97,98}. Estos resultados confirman el beneficio de asociar quimioterapia al tratamiento radiante en carcinoma de cérvix.

La **localización de las recidivas** se corresponde a lo descrito habitualmente en la literatura. Siendo la mayoría **recidivas locales** (57,1%), seguido de un 32,1 % de recaídas a distancia y un 10,8 % locales y a distancia.

La **decisión terapéutica** está condicionada por el lugar de la recidiva, el tratamiento previo y el estado general de la paciente. De manera que, aun después de la recaída, la colaboración multidisciplinar es fundamental. Salvo aquellas que presenten una recaída pélvica central que pueda ser rescatada con cirugía o radioterapia, la quimioterapia sistémica constituye la principal opción terapéutica. Más de la mitad (57,1%) de las pacientes de nuestra serie recibieron quimioterapia paliativa en la recidiva. Los pobres resultados observados con la monoterapia y que la mayoría de las pacientes que recaen han recibido cisplatino previo concomitante a la radioterapia, impulsaron el estudio de otras estrategias terapéuticas como el papel de la combinación. En general, la incorporación de un segundo agente a cisplatino conseguía doblar la tasa de respuestas ^{126,127,129,131} con un mínimo impacto en supervivencia, siendo el tratamiento recomendado frente a monoterapia. El esquema más utilizado en nuestra serie fue Carboplatino – Taxol que muestra un mejor perfil de tolerancia y ha demostrado no inferioridad en SG frente a cisplatino-taxol ^{132,133}.

Seguimiento: Hemos conseguido un seguimiento actualizado en 112 de las 115 pacientes, lo cual es bastante satisfactorio dada la dificultad que entraña recoger retrospectivamente los datos clínicos y anatomopatológicos en un hospital aún no informatizado en los primeros años en los que se reclutaron pacientes para este trabajo. Alcanzamos una mediana de seguimiento de 35 meses, prácticamente 3 años, supone un periodo de tiempo suficiente como para extraer conclusiones orientativas sobre la evolución y poder comparar con otros trabajos sobre factores pronósticos.

Causas de la muerte: En las causas de la muerte descritas, además del propio cáncer de cérvix, un 18,6 % de las pacientes fallecieron por causas no directamente relacionadas con la patología cervical. Cuando se analiza la edad y la patología concreta por la que fallecieron, se observa que la mayoría (5 p) lo hicieron por complicaciones secundarias a una demencia degenerativa estando en las edades propicias a esta patología. Tres pacientes fallecieron por segundas neoplasias, una por insuficiencia cardíaca y otra por cirrosis hepática.

Supervivencia general de la serie: Ya que nuestro estudio es retrospectivo, tenemos algunas desventajas; el 63,5% de los tumores eran mayores de 4,5 cm, el 38,3 % de las pacientes tenían un especial mal pronóstico al tener ganglios positivos de entrada y más de la mitad un estadio IIB de alto grado , y además, el 33,9% nunca estuvieron libres de enfermedad.

La tasa de supervivencia a 5 años en tumores localmente avanzados tratados con radioterapia y quimioterapia basada en platinos se sitúa entre el 50-60%^{145,249}. Las pacientes intervenidas con algún factor de alto riesgo tras la cirugía presentan tumores con una historia natural más agresiva por lo que también ven reducida su supervivencia hasta en un 50%^{146,147}.

La supervivencia causa específica general a 5 años de nuestra serie es del 57,3%, observándose además diferencias entre pacientes con estadio IB2-IIA (70,9%), IIB (56,1%) y IVa (16,7%). No observamos diferencias entre el estadio IIB y III (56,1% vs 53,6%) También se aprecian diferencias en supervivencia entre pacientes N0 (70,1%) y pacientes con afectación ganglionar (38,3%) y, en función de respuesta completa a tratamiento (82%) frente respuesta parcial (9,7%) y enfermedad estable/progresión (9%). A pesar de las limitaciones para comparar nuestros resultados con los de otros estudios^{88,95,140,259}, podemos afirmar que son acordes a los obtenidos con tratamientos combinados en series retrospectivas. Creemos que la combinación de radioquimioterapia optimiza los resultados en términos de supervivencia, a pesar de ser la nuestra una serie retrospectiva que incluye casos que otros autores excluirían del análisis. Sin embargo, tanto las pacientes intervenidas de un carcinoma de cérvix con factores de alto riesgo como aquellas no intervenidas con carcinomas localmente avanzados siguen constituyendo un grupo de pacientes de peor pronóstico, en las cuales resulta trascendental conocer que variables

condicionan el pronóstico y las posibilidades de respuesta a la hora de investigar nuevas dianas terapéuticas que mejoren estos resultados.

Tabla 50. Supervivencia global a 5 años por subgrupos.

	Nº PACIENTES (%)	SG A 5 AÑOS (%)
ESTADIO FIGO		
IB2-IIA	34 (29,6%)	70,9%
IIB	59 (51,3%)	56,1%
III	16 (13,9%)	53,6%
IVa	6 (5,2%)	16,7%
TAMAÑO TUMORAL		
< 4,5 cm	40 (36,4%)	70,8%
> 4,5 cm	70 (63,6%)	49,3%
GANGLIOS		
Negativos	71 (61,7%)	70,1%
Positivos	44 (38,3%)	38,3%
RESPUESTA CLINICA		
RC	76 (66,1%)	82%
RP	26 (22,6%)	9,7%
EE-PE	13 (11,3%)	9%

6.2. Comentarios al análisis de Factores Pronósticos.

El carcinoma de cérvix engloba un grupo complejo de tumores cuyo comportamiento no es uniforme en cuanto a su evolución clínica.

La mayoría de las muertes ocurren en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

A pesar de que el pronóstico ha mejorado en la última década con la incorporación del tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia, hemos visto que alrededor del 50% de las enfermas fallecerán debido a la aparición de recidivas locales irresecables o por metástasis a distancia.

De manera que es evidente la necesidad de definir mejor los subgrupos pronósticos. Es amplia la variedad de variables clínicas, histológicas, biológicas y relacionadas con diferentes tratamientos, que se han estudiado como posibles factores pronósticos en cáncer de cérvix. Sin embargo, sólo unos pocos factores consiguen seguir siendo relevantes y útiles en la práctica clínica habitual.

Con el objetivo de adelantarnos al curso de la enfermedad, investigamos nuevos factores que permitan identificar los casos que precisen un enfoque más agresivo o un seguimiento más estrecho.

En el análisis retrospectivo de las 115 pacientes de nuestra serie con cáncer de cérvix estadio IB2-IVa, se ha estudiado el efecto de 23 variables en la supervivencia global y libre de enfermedad. Se ha demostrado que las siguientes variables tienen un valor pronóstico.

Tabla 51. Variables con valor pronóstico en SG. Análisis univariante.

VARIABLE		Nº PACIENTES	MEDIANA SG (meses)	ESTADÍSTICO	P
ECOG	0 - 1	105	-	7,999	0,005
	2 - 3	10	33		
TAMAÑO (cm)	< 4,5	40	-	6,509	0,011
	> 4,5	70	55		
PARAMETRIOS positivos	NO	38	-	4,384	0,036
	SI	77	62		
ESTADIO FIGO	IB2-IIA	34	-	8,737	0,003
	IIB	59	88		
	III	16	109		
	IVa	6	16		
GANGLIOS	Negativos	71	-	11,898	0,001
	Positivos	44	36		
HISTOLOGÍA	ESCAMOSO	87	-	7,150	0,007
	OTROS	9	35		
	ADENOCAR CINOMA	14	-	5,486	0,019
	OTROS	9	35		
HEMOGLOBINA DIAGNÓSTICO	< 11 g/dl	25	36	3,841	0,050
	> 11 g/dl	88	-		
HEMOGLOBINA NADIR	< 11 g/dl	50	48	5,262	0,022
	> 11 g/dl	60	-		

HEMOGLOBINA POST-TT°	< 11 g/dl > 11 g/dl	29 84	36 -	8,559	0,003
TT° SOPORTE (HB diagnóstico < 11g/dl)	NO SI	2 23	16 38	5,939	0,015
MARCADOR TUMORAL POSTT°	Normal Elevado	84 26	- 26	29,577	0,000
RESPUESTA	RC	76	-	54,601	0,000
	RP	26	21		
	EE-PE	13	23		
P16	Negativo	6	30	4,878	0,027
	< 25%	6	36		
	26-50%	7	45		
	> 50%	92	-		
VEGF	Baja Expresión	44	-	33,033	0,000
	Alta expresión	67	36		
HIF-1 ALPHA	Negativo	61	-	4,073	0,044
	Positivo débil moderado	50	39		

Tabla 52. Variables con valor pronóstico en SLE. Análisis univariante

VARIABLE		Nº PACIENTES	MEDIANA SG (meses)	ESTADÍSTICO	P
ECOG	0 - 1	105	-	8,506	0,004
	2 - 3	10	10		
TAMAÑO (cm)	< 4,5	40	-	6,046	0,014
	> 4,5	70	33		
PARAMETRIOS positivos	NO	38	-	7,205	0,007
	SI	77	32		
ESTADIO FIGO	IB2-IIA	34	-	12,953	0,000
	IIB	59	32		
	III	16	34		
	IVa	6	9		
GANGLIOS	Negativos	71	-	18,075	0,000
	Positivos	44	16		
HISTOLOGÍA	ESCAMOSO	87	-	12,360	0,000
	OTROS	9	12		
	ADENOCAR	14	-	8,542	0,003
	CINOMA OTROS	9	12		
HEMOGLOBINA DIAGNÓSTICO	< 11 g/dl	25	18	6,864	0,009
	> 11 g/dl	88	-		
HEMOGLOBINA NADIR	< 11 g/dl	50	20	8,392	0,004
	> 11 g/dl	60	-		

HEMOGLOBINA POST-TT°	< 11 g/dl	29	16	11,511	0,001
	> 11 g/dl	84	-		
MARCADOR TUMORAL POSTT°	Normal	84	-	24,315	0,000
	Elevado	26	12		
RESPUESTA	RC	76	-	106,874	0,000
	RP	26	11		
	EE-PE	13	6		
P16	Negativo	6	10	11,381	0,001
	< 25%	6	15		
	26-50%	7	14		
	> 50%	92	-		
VEGF	Baja expresión	44	-	43,029	0,000
	Alta Expresión	67	15		
HIF-1ALPHA	Negativo	61	-	4,011	0,045
	Positivo débil Moderado	50	16		

Hay pocos estudios acerca de la vinculación del **estado general** con la supervivencia en carcinoma cervical. En los estudios de *Hanks*²⁶⁰ y *Stehman*¹³⁹ se demostró, al igual que en nuestra serie, una asociación significativa entre un **buen estado general (ECOG 0-1) y un mejor pronóstico**. Por nuestra experiencia pensamos que las pacientes con un peor estado general presentan una menor probabilidad de respuesta a la terapia combinada, redundando negativamente en su supervivencia.

Los **factores pronósticos clínicos más relevantes** en la práctica clínica habitual siguen siendo el **TAMAÑO TUMORAL, ESTADIO de la FIGO Y LA AFECTACIÓN GANGLIONAR**. Todos ellos han sido definidos como factores pronósticos del carcinoma de cérvix tratado con radioquimioterapia en los estudios de Parker (2009)²⁶¹, Hirawaka (2011)²⁷⁰, Kim (2012)²⁴⁶ y Lee (2012)¹⁴³. A continuación detallamos el valor pronóstico de cada uno de ellos:

Tamaño tumoral

La RM es la prueba de imagen más ampliamente utilizada para evaluar el tamaño tumoral²⁶⁴. El límite más utilizado para separar tumores de alto riesgo son los 4 - 5 cm²⁵⁹. En nuestro estudio hemos utilizado como referencia el tamaño tumoral clínico medido por RM en todas las pacientes y 4,5 cm como punto de corte. Sabemos que un aumento de tamaño y volumen tumoral impacta en supervivencia global y riesgo de recurrencia en pacientes con estadios avanzados tratadas con radioterapia^{144,265,266,267,268,269}, así los estudios de *Lowrey*²⁶⁸ y *Perez*²⁶⁷ mostraron un rango de SLE entre el 90-93% para tumores con un tamaño inferior a 3 cm y del 62% para tumores mayores de 6 cm y del 60% para mayores de 5 cm, respectivamente. El tamaño tumoral también está implicado en el pronóstico de las pacientes tratadas con radioquimioterapia con intención radical, así el estudio de *Lee*¹⁴³, mostró que los tumores con un tamaño superior a los 4,5 cm tenían una peor supervivencia global en el análisis univariante. En nuestra serie también se comporta como un factor pronóstico adverso tanto para SG como SLE, de manera que **un mayor tamaño tumoral se asocia significativamente a menor supervivencia**. Y es capaz de mantener esta significación en el análisis

multivariante: **por cada incremento de una unidad en Tamaño (mm.) se incrementa el riesgo de muerte por cáncer de cérvix un 3,1% y el riesgo de recaída un 2,7%,**

Afectación ganglionar

A pesar de no estar incluida en la clasificación de la FIGO, la afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes. En pacientes operadas, sin evidencia de metástasis ganglionares la tasa de supervivencia a 5 años fue superior al 90%, comparada con el 50-60% si existen ganglios pélvicos positivos o el 20-30% si hay afectación paraaórtica²⁷¹. De manera que la evaluación exacta de los ganglios en cáncer de cérvix es fundamental a la hora de dirigir el tratamiento y reducir la morbilidad. La especificidad y sensibilidad de la RM para detectar metástasis ganglionares oscila entre el 76-100% y 36-71%, respectivamente. En las pacientes no operadas de nuestro estudio, en caso de dudas en la TC o RM se realizó una PET que muestra una mayor sensibilidad. Varios estudios han identificado la afectación ganglionar como un factor pronóstico significativo de SG y SLE^{143,246,261,270}. En pacientes sometidas a cirugía de inicio, destacamos el estudio de *Okazawa*²⁷² con 311 pacientes estadio IB1-IIIB tratadas con radioterapia o radioquimioterapia tras la cirugía, que demostró una asociación significativa entre la **afectación ganglionar pélvica y peor pronóstico** en el análisis multivariante, tanto para el grupo de radioterapia como para el de radioquimioterapia. En pacientes no operadas, nos fijamos en el estudio de *Lee*¹⁴³ que analizó 75 pacientes con estadio IIB tratadas con radioquimioterapia, e identificó la afectación ganglionar pélvica como un factor pronóstico adverso independiente y significativo de supervivencia global y libre de enfermedad. En el análisis univariante de nuestra serie, la afectación ganglionar, también se comportó como un factor pronóstico significativo tanto para SG (p 0,001) como SLE (p 0,000).

Parametrios

La afectación parametrial es uno de los factores de alto riesgo que utilizamos en nuestra práctica clínica habitual para indicar un tratamiento de

radioquimioterapia. Diversos estudios como el de *Stehman*²⁷³, *Kramer*²⁷⁴ y *Park*²⁷⁵ han demostrado una menor supervivencia y mayor incidencia de recidivas pélvicas en los casos en los que existe afectación de parametrios. No se han identificado claras diferencias en supervivencia en cuanto a la afectación bilateral frente a unilateral ^{267,276}. En nuestra serie este factor muestra significación estadística en el análisis univariante como **factor pronóstico adverso de SG (p 0,036) y SLE (p 0,007)** pero no lo mantiene en el multivariante.

Estadio FIGO

El estadio FIGO es el principal factor pronóstico en cáncer de cérvix como se ha demostrado en múltiples estudios ^{140,143,246,250,261,267,270}. Es una forma de agrupar a las pacientes en función de otros factores pronósticos significativos como son el tamaño tumoral y la afectación parametrial, por lo que es lógico que resulte significativo como factor pronóstico. En nuestra serie, existe una asociación significativa entre **mayor estadio y peor SLE (p 0,000) y SG (p 0,003)** en el análisis univariante.

En cuanto a la **HISTOLOGÍA**, existen datos controvertidos sobre el valor pronóstico del adenocarcinoma frente al carcinoma escamoso. Algunos autores han identificado diferencias pronósticas, especialmente en estadios I y II ^{277,278}. *Hopkins*¹⁴⁹ demostró que el adenocarcinoma presentaba una menor tasa de SG, entre un 15-30%, frente al carcinoma escamoso en todos los estadios. Sin embargo, existen otros estudios ^{279,280,281} que no han mostrado diferencias entre ambos si comparamos con igual estadio, tamaño tumoral y tratamiento recibido. En nuestra serie tampoco hemos encontrado diferencias pronosticas entre ambas histologías. Sin embargo, si hemos observado diferencias significativas entre el grupo de otros subtipos histológicos y el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma. La explicación podría ser que dentro de este grupo existen subtipos de especial mal pronóstico como el carcinoma indiferenciado y el adenoescamoso que determinarían su inferior SG y SLE frente al resto. Probablemente con el grupo neuroendocrino, también de alta

agresividad, las diferencias no llegan a ser significativas por el escaso número de pacientes de este subtipo incluidas en nuestra serie. En el análisis multivariante para SLE si agrupamos **los carcinomas neuroendocrinos, adenoescamosos y carcinomas indiferenciados se incrementa el riesgo de recaída 3,253 veces sobre las pacientes con histología escamosa.**

Como **DATOS MÁS RELEVANTES** en nuestro estudio de diversos factores potenciales que pudieran tener implicación en el pronóstico vamos a destacar cuatro cuestiones:

- La **respuesta** al tratamiento como factor pronóstico.
- Valor del **marcador tumoral post - tratamiento** como factor pronóstico.
- Valor pronóstico del **nivel de hemoglobina** (al diagnóstico, durante y post - tratamiento).
- Tres factores moleculares: **p16, VEGF y HIF-1 alpha** como factores pronósticos.

La respuesta a tratamiento como factor pronóstico

La persistencia de tumor residual a los tres meses de finalizar el tratamiento de radioquimioterapia actúa como factor pronóstico independiente para una menor supervivencia^{282, 283}. En el estudio de *Keys*²⁸⁴, 123 pacientes con cáncer de cérvix estadio IB2 fueron sometidas a una histerectomía al finalizar la radioterapia y observaron ausencia de tumor residual en un 48% de casos, restos microscópicos en un 40% y tumor macroscópico en un 12%. La SLE y SG era menor en las pacientes que presentaban resto tumoral. En el estudio de *Ferrandina*²⁸⁵ con 161 pacientes tratadas con radioquimioterapia preoperatoria también se objetivó una menor SG y SLE en las pacientes con persistencia de resto tumoral macroscópico tras el tratamiento. Existen otros estudios que han mostrado resultados similares^{286,287,288}.

En nuestra serie hemos analizado la respuesta clínica al tratamiento. Si nos fijamos en el estudio de *Kim*²⁴⁶, con 174 pacientes estadios Ib1-IVa tratadas

con radioquimioterapia, se identificó una asociación significativa entre la ausencia de respuesta clínica al tratamiento y una menor SG a 5 años. Si comparamos sus datos con nuestro estudio, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 53. Tasa de SG a 5 años según respuesta clínica.

	<i>KIM</i> ²⁴⁶		NUESTRA SERIE	
RESPUESTA CLÍNICA	Nº PACIENTES	SG a 5 AÑOS	Nº PACIENTES	SG a 5 AÑOS
RC	110(63.2%)	78.1%	76(66,1%)	82%
RP	37(22.3%)	55%	26(22,6%)	9,7%
EE - PE	27(15.5%)	0%	13(11,3%)	9%

Llama la atención la escasa supervivencia de nuestra serie aún cuando se obtiene una respuesta parcial, lo que remarca la importancia, en términos de supervivencia, de conseguir una respuesta completa clínica. En el análisis univariante hemos obtenido diferencias significativas entre el grupo RC y los otros dos grupos, de manera que **la supervivencia es menor para RP y EE-PE**. En el análisis multivariante se concluye que este es un factor pronóstico independiente para supervivencia global y libre de enfermedad. De manera que **el riesgo de muerte es 6,417 veces mayor para las pacientes que presentan RP y 11,821 veces mayor para EE-PE** respecto a las que consiguen una respuesta completa. Y **el riesgo de recaída es 7,503 veces mayor para las pacientes que presentan RP y 24,123 veces mayor para EE-PE** frente a una respuesta completa.

Valor del marcador tumoral post - tratamiento como factor pronóstico

El papel de los marcadores tumorales en neoplasias de origen ginecológico ha sido ampliamente estudiado. En carcinoma de cérvix existe una gran heterogeneidad entre los estudios que han analizado su valor pronóstico, fundamentalmente en cuanto al tipo de marcador tumoral evaluado y tratamiento recibido. La mayoría de los estudios han analizado el papel pronóstico del SCC-Ag y unos pocos el del antígeno carcinoembrionario (CEA). En nuestro centro, se realiza de forma rutinaria la determinación de antígenos circulantes CEA y Ca 125. El valor pronóstico de todos ellos resulta controvertido^{172,289,290,291}, así las guías clínicas de la ASCO recomiendan reevaluar la utilidad de los marcadores tumorales en estudios prospectivos con claros objetivos²⁹². La mayor parte de los estudios que hemos encontrado en nuestra revisión bibliográfica, son retrospectivos por lo que no podemos considerarlos concluyentes. Varios de ellos han mostrado un valor pronóstico del Ag – SCC pre-tratamiento en SLE y SG^{172,289,290,293,294}. En nuestro estudio no hemos encontrado esta asociación significativa. Sin embargo, si hemos identificado una asociación entre la elevación de CEA y/o Ca 125 tras tratamiento y una menor supervivencia. Encontramos un escaso número de estudios que hayan analizado esta asociación. Sabemos que la elevación persistente de marcador tumoral post-tratamiento esta asociada a la aparición de recaídas, de manera que las pacientes con marcador normal presentarían en torno a un 11% de recidivas frente al 62% de las que lo elevan al finalizar el tratamiento, lo que justificaría una menor supervivencia en estas últimas^{165,169}. En el estudio de *Ngan*¹⁶⁶ la SG a 5 años fue del 88% en pacientes con marcador tumoral normal tras la radioterapia y del 17% si existía elevación del mismo. En nuestra serie observamos como **el valor anormal de CEA y/o Ca 125 al finalizar el tratamiento** se asocia de manera significativa a una **peor SLE y SG** en el análisis univariante y en el multivariante roza la significación estadística.

Valor pronóstico del nivel de hemoglobina

La anemia es un hallazgo habitual en pacientes diagnosticadas de un carcinoma avanzado de cérvix. Más de un tercio de las pacientes tienen niveles de hemoglobina igual o inferiores a 12 g/dl al diagnóstico¹⁷⁸. Además, un mayor porcentaje de pacientes presentarán anemia durante el tratamiento con la combinación de radioterapia y quimioterapia. Numerosos estudios han demostrado una fuerte relación entre el control locorregional, la supervivencia y los valores de hemoglobina, siendo estos mejores cuando los niveles de hemoglobina son normales^{175,178,295,296,297,298,299,300,301,302}. Los mecanismos de esta asociación no están claros, existen varias teorías:

- La presencia de anemia por sí misma podría indicar que nos encontramos ante tumores con un comportamiento biológico más agresivo³⁰³
- La anemia podría ser un marcador de hipoxia tisular y por tanto de resistencia a la radioterapia^{178,298,299,301}
- Al tratarse de tumores avanzados, si no responden a tratamiento, tienen tendencia al sangrado y de esta manera contribuyen a la anemización.

En la mayor parte de los estudios publicados como el de *Winter (2004)*¹⁷⁶, *Kapp (2004)*¹⁸¹, *Obermair (2003)*³⁰³ o *Grogam (1999)*¹⁷⁸ se ha analizado la asociación entre los niveles de hemoglobina, al diagnóstico y durante el tratamiento de radioterapia^{178,181} o radioquimioterapia^{176,303}, y la supervivencia. En todos ellos se ha demostrado una asociación significativa entre los niveles bajos, tanto al diagnóstico como durante tratamiento, y una menor supervivencia. Sin embargo, solamente la hemoglobina nadir demostró ser un factor pronóstico independiente. No existen estudios que analicen el papel de la hemoglobina post-tratamiento, aunque sí que en el estudio de *Winter*¹⁷⁶ identificaron que los niveles de hemoglobina en la parte final del tratamiento eran los que más impactaban en SLE y SG.

En nuestra serie se ha objetivado una asociación significativa entre los *niveles de hb < 11g/dl*, tanto al diagnóstico como durante y tras finalizar el tratamiento de radioquimioterapia, y una **menor SLE y SG**. La hemoglobina post-

tratamiento fue el único factor pronóstico independiente. De manera que la **hb < 11 g/dl incrementa el riesgo de recaída 2,235 veces y de muerte 2,216 veces sobre los pacientes del grupo con hb ≥ 11 g/dl.**

Si comparamos los resultados en supervivencia global a 5 años de nuestra serie con la de Kapp¹⁸¹, obtenemos:

Tabla 54. Tasa de SG a 5 años según nivel de hemoglobina.

NIVELES DE HEMOGLOBINA		SUPERVIVENCIA GLOBAL 5 AÑOS	
		KAPP (IB-IVa – RT)	NUESTRA SERIE (IB2-IVa - RT- QT)
HEMOGLOBINA DIAGNÓSTICO	> 11g/dl	71%	61,6%
	< 11g/dl	35%	42,7%
HEMOGLOBINA NADIR	< 11 g/dl	71%	66,9%
	> 11g/dl	26%	47,3%
HEMOGLOBINA POST-TRATAMIENTO	< 11 g/dl	-	63,5%
	< 11 g/dl	-	39,6%

Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del tratamiento de soporte en estas pacientes, siendo el uso de EPO y en menor medida las transfusiones sanguíneas los tratamientos más utilizados. Estudios retrospectivos han sugerido que la peor supervivencia de las pacientes con anemia puede mejorar corrigiendo los índices hematológicos por encima de 12 g /dl^{175,176,178,181,295}. En nuestra serie, la mayoría de las pacientes con niveles de hemoglobina inferiores a 11 g/dl reciben tratamiento de soporte con hierro, EPO y/o

transfusiones. Se observa una mayor SG y SLE en las pacientes con hb < 11 g/dl que reciben tratamiento de soporte frente a las que no lo reciben, aunque esta asociación solo es significativa para hemoglobina al diagnóstico y SG en el análisis univariante.

En nuestro estudio, la determinación positiva del test del **VPH de alto riesgo** no ha demostrado tener un valor pronóstico o predictivo significativo, probablemente por el escaso número de determinaciones de las que disponíamos para realizar el análisis. Pero sabemos que el VPH de alto riesgo tiene un papel principal en la etiopatogenia del cáncer de cérvix y está implicado en la estimulación de moléculas proangiogénicas como el VEGF y HIF-1 alpha y otros factores implicados en el ciclo celular como p16 (figura 13). Nos centraremos en el análisis del valor pronóstico de estos tres factores moleculares.

p16 como factor pronóstico

La alta expresión de p16 es un marcador de infección activa por VPH en tumores de orofaringe o cérvix ²²⁵. Se ha demostrado que los tumores VPH positivos presentan un mejor control local y supervivencia tras la radioquimioterapia que los VPH negativos ^{228,304,305}. En el análisis del valor pronóstico de p16 destacamos dos estudios, el primero el de *Putte* ²²⁷, en pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB sometidas a cirugía, que identificó una asociación significativa entre la baja expresión de p16 y una menor SG. En segundo lugar el estudio de *Schwarz* ²²⁸, que fue el primero que analizó el valor pronóstico de p16 en carcinoma de cérvix tratado con radioterapia y cisplatino concomitante, e identificó que los tumores con alta expresión de p16 (> 50%) tenían una mayor SG y SLE frente a los de baja expresión (0 - 50%). En nuestra serie hemos obtenido resultados similares en el análisis univariante, con una **mayor supervivencia libre de enfermedad (p 0,001) y global (p 0,027)** en tumores con **mayor expresión de p16**.

Tabla 55. Tasa de SG a 5 años según expresión de p16.

EXPRESIÓN P16	SG 5 AÑOS		SLE 5 AÑOS	
	SCHWARZ	NUESTRA SERIE	SCHWARZ	NUESTRA SERIE
BAJA EXPRESIÓN (0-50%)	26%	31,9%	23%	17,4%
ALTA EXPRESIÓN (> 50%)	64%	61,8%	59%	52,4%

En base a estos resultados podríamos afirmar que la alta expresión de p16 sería un marcador de mejor pronóstico en carcinoma de cérvix tratado con radioquimioterapia. Pero tanto nuestro estudio como el de Schwarz, presentan como limitaciones que son retrospectivos y el escaso número de tumores con baja expresión de p16 que analizan. Por lo que son necesarios estudios adicionales que incluyan un mayor número de pacientes para validar estos resultados y, de esta forma, poder utilizar la determinación por IHQ de p16 para seleccionar a las pacientes hacia tratamientos más o menos agresivos.

VEGF como factor pronóstico

La biología del cáncer ha experimentado en los últimos años un avance muy importante. El estroma ha alcanzado un papel crítico siendo la angiogénesis uno de los pilares centrales para el desarrollo y crecimiento de los tumores. Varios estudios han descrito el impacto negativo de la angiogénesis en el carcinoma de cérvix ^{200,202,306,307}. Entre todos los factores angiogénicos implicados, el VEGF es el que juega un papel más importante ^{308,309}. Diversos estudios han analizado su valor pronóstico en carcinoma de cérvix (*Cheng* ²⁰⁷, *Loncaster* ²⁰⁴, *Gaffney* ²⁰³, *Lee* ²⁰⁶, *Tjalma* ³¹⁰ y *Hawighorst* ³¹¹) y aunque existe gran heterogeneidad entre todos ellos, excepto el estudio de *Tjalma* y

Hawighorst, el resto han demostrado que la alta expresión de VEGF está asociada a un peor pronóstico. Hay que destacar por un lado el estudio de *Gaffney (2003)*²⁰³ que analiza el área de expresión de VEGF (% de células teñidas) en 55 pacientes estadio IB-IVa tratadas con radioterapia radical y llega a la conclusión de que el aumento de la expresión de VEGF es un factor pronóstico independiente para SG y SLE. Similares resultados se obtienen tanto en el estudio de *Loncaster (2000)*²⁰⁴ con 100 pacientes estadio IB-IIIB también tratadas con radioterapia radical, como en el de *Lee (2002)*²⁰⁶ con 177 pacientes estadio IB operadas y tratadas posteriormente con radioterapia +/- quimioterapia concomitante, analizando estos dos últimos la intensidad de expresión de VEGF. En nuestra serie analizamos, al igual que Gaffney, el área de expresión de VEGF y obtenemos que el **aumento de expresión de VEGF** se asocia de manera significativa a una **menor SG y SLE**. En el análisis multivariante se concluye que es un factor pronóstico independiente para SG y SLE, de manera que las pacientes **con alta expresión de VEGF incrementan el riesgo de muerte por cáncer de cérvix 7,010 veces y de recaída 7,668 sobre las pacientes con baja expresión.**

Tabla 56. Valor pronóstico de VEGF en cáncer de cérvix.

AUTOR	Nº CASOS	ESTADIO	TTº RECIBIDO	MÉTODO VEGF+	SIGNIFICADO CLÍNICO
GAFFNEY 2003	55	Ib-IVa	RT	IHQ	Menor SLP (p 0.01) Menor SG (p 0.005)
CHOI 2008	29	Ib2-IIa	QT NEOADYUVANTE (platino) + CIRUGIA	IHQ	Menor SLP (p 0.033)
LONCASTER 2000	100	I-III	RT	IHQ	Menor SLP (p 0.0062) Menor SG (p 0.0008)
LEE 2002	117	IB	CIRUGIA + RT/ QT/ RT-QT	IHQ	Menor SLP (p 0.001) Menor SG (p 0.009)
NUUESTRA SERIE	111	IB2-IVa	RT + QT	IHQ	Menor SLP (p 0.000) Menor SG (p 0.000)
			CIRUGÍA + RT-QT	IHQ	Menor SLP (p 0.004) Menor SG (p 0.016)

A pesar de las limitaciones de estos estudios en cuanto a variabilidad inter-observador para determinar la expresión de VEGF por IHQ y la diversidad de estadios analizados y tratamientos utilizados que hacen controvertida su traducción en la clínica, si que en vista de los resultados parece que la expresión de VEGF es un reflejo del potencial metastásico de los tumores y de su capacidad de respuesta al tratamiento. Son necesarios un mayor número de estudios prospectivos para que en un futuro, la determinación por IHQ de VEGF, pueda ser utilizada para ayudar a la estratificación de los tratamientos y dirigir el uso de terapias anti-angiogénicas en carcinoma de cérvix.

HIF - 1 alpha como factor pronóstico

La hipoxia tisular es un factor importante en numerosos procesos patológicos, incluido el desarrollo tumoral. Estimula la angiogénesis induciendo la expresión de VEGF y por lo tanto, aumenta el riesgo de invasión y metástasis ^{210,211,312}. Uno de los factores más importantes que se expresan como respuesta a la hipoxia es el HIF-1 alpha que en carcinoma de cérvix también es estimulado por la oncoproteína E7 del VPH ^{313,314,315}. Sabemos que existe una mayor expresión de HIF-1 alpha en el tejido tumoral frente al epitelio normal, lo que parece indicarnos que la proliferación de las células tumorales viene asociada a la actividad de este marcador ²²². A la hora de analizar su valor pronóstico, destacamos por un lado el estudio de *Birner* ²¹⁸ que demostró una asociación significativa entre sobreexpresión de HIF-1 alpha y una menor SG y SLE en estadios iniciales de carcinoma de cérvix. Existen pocos datos sobre el valor pronóstico de HIF-1 alpha en estadios avanzados de cáncer de cérvix. El estudio de *Bachtiary* ²¹⁹ analizó 67 pacientes estadio I-III B tratadas con radioterapia radical y llegó a la conclusión que la expresión de HIF-1 alpha actuaba como factor pronóstico independiente para SLE y SG. En nuestra serie también hemos encontrado una asociación significativa en el análisis univariante entre **expresión (débil-moderada) de HIF 1 alpha y menor SLE y SG** en el subgrupo de pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia con intención radical. Sin embargo esta asociación no es significativa en las pacientes sometidas a una cirugía inicial.

Tabla 57. Valor pronóstico de HIF - 1 alpha en cáncer de cérvix.

AUTOR	Nº CASOS	ESTADIO	TTº RECIBIDO	HIF1 +	SIGNIFICADO CLÍNICO
BIRNER 2000	91	IB	CIRUGÍA + / - RT (si ganglios positivos)	IHQ	Menor SLP (p < 0.0001) Menor SG (p 0.0307)
BACHTIARY 2003	67	Ib-IIIB	RT	IHQ	Menor SLP (p 0.011) Menor SG (p 0.006)
NUESTRA SERIE	111	IB2-IVa	CIRUGÍA + RT-QT	IHQ	No asociación SLE (p 0,486) No asociación SG (p 0,406)
			RT-QT		Menor SLE (p 0,026) Menor SG (0,027)

Con estos resultados, podríamos concluir que el HIF-1 alpha actuaría fundamentalmente como marcador de resistencia al tratamiento de radioquimioterapia. De manera que, su determinación por IHQ podría utilizarse como marcador de peor pronóstico en aquellas pacientes que reciban tratamiento de radioquimioterapia con intencion radical. Son necesarios estudios futuros que validen estos resultados.

6.3. Comentarios al análisis de factores predictivos para alcanzar una Respuesta Completa.

Como hemos visto anteriormente, la ausencia de respuesta a tratamiento es uno de los factores pronósticos más importantes. Son varios los estudios que demuestran un peor pronóstico en las pacientes que no responden al tratamiento inicial de radioquimioterapia. En nuestra serie la respuesta clínica también se comporta como factor pronóstico independiente tanto para SG como para SLE.

Por lo tanto, sería interesante conocer qué factores podrían predecir la probabilidad de obtener una respuesta clínica completa tras el tratamiento de radioquimioterapia.

Nos encontramos con algunas limitaciones. En primer lugar, no encontramos en la literatura factores establecidos de referencia y, a diferencia de los factores pronósticos, en el caso de los factores predictivos de respuesta pocas veces se ven estudios multivariantes.

Por otro lado, en el menor porcentaje de pacientes de nuestra serie que han sido operadas de inicio se estudian estos factores en situación de tratamiento adyuvante, con lo que la respuesta es valorada indirectamente.

De la revisión que hemos hecho de factores predictivos encontramos datos sobre la relación entre respuesta y factores como son: edad, ECOG, tamaño tumoral clínico, histología, niveles de hemoglobina al diagnóstico y al nadir, marcador tumoral al diagnóstico y post-tratamiento, VPH alto riesgo, p16, VEGF y HIF-1alpha.

Aunque hemos evaluado la respuesta categorizándola de dos formas (Respuesta Completa y Respuesta Objetiva) en este apartado de discusión nos centraremos en analizar la relación con la respuesta completa.

En el análisis univariante se han identificado 6 variables estadísticamente significativas: ECOG, Tamaño tumoral clínico, Marcador tumoral post – tratamiento, Nivel de hemoglobina (diagnóstico, nadir), VEGF y HIF- 1 alpha.

Estado general

Como hemos comentado en el apartado anterior, existen pocos estudios que analicen la relación entre el estado general y la respuesta al tratamiento. Por lo que observamos en la práctica clínica habitual parece que las pacientes con un estado general más deteriorado presentan menos posibilidades de respuesta. En nuestro trabajo el estado general medido según la escala ECOG se presenta como factor predictivo de respuesta completa en el análisis univariante, así las pacientes con **mejor estado general (ECOG 0-1)** son las que asocian de forma significativa una **respuesta clínica completa** al tratamiento ($p 0,003$).

Tamaño tumoral clínico

En relación con el tamaño tumoral se cumple la premisa de que **a mayor volumen tumoral menos probabilidades de alcanzar una respuesta clínica completa**. Esta asociación entre el tamaño y la tasa de respuestas completas se confirma en el análisis univariante ($p 0,002$). En el estudio de *Dueñas-González*¹⁴⁵ se analizaron una serie de factores clínicos como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, el grado nuclear y la histología siendo el mayor tamaño tumoral y la histología escamosa los únicos que demostraron ser un factor predictivo de peor respuesta a tratamiento. La explicación a estos resultados podría ser que, en general, los tumores más grandes presentan regiones hipóxicas en su interior y éstas son más resistentes a la radioterapia dado que su mecanismo de acción es la generación de radicales libres de oxígeno.

Marcador tumoral post – tratamiento

Como ya sabemos, una de las principales utilidades de la determinación de marcadores tumorales en suero es la monitorización de la respuesta al tratamiento. Varios estudios como el de *Ngan (1989)*¹⁶⁶, *Rose (1993)*¹⁶⁵, *Hong (1998)*¹⁶⁹ y *Jeong (2013)*¹⁷⁰ demostraron que la elevación persistente de marcador tumoral una vez finalizado el tratamiento (cirugía, radioterapia o radioquimioterapia) se asociaba a una ausencia de respuesta completa. En el estudio de *Ngan* un 60% de las pacientes con elevación de marcador tumoral una vez finalizada la radioterapia presentaban tumor residual en las biopsias de cérvix. *Hong* identificó un 11% de recaídas a distancia y 19% de recaídas locales en pacientes con marcador normal tras radioterapia y un 62% y 50% de recaídas locales y a distancia si estaba elevado. En nuestra serie, esta correlación entre marcador tumoral post-tratamiento y tasa de respuestas se confirma tanto en el estudio univariante como multivariante, de tal modo que un **marcador tumoral post-tratamiento normal incrementa la posibilidad de respuesta completa 8,396 veces sobre los pacientes con marcador tumoral post-tratamiento elevado.**

En vista de estos resultados, podemos afirmar que la elevación persistente de marcador tumoral es un importante factor predictivo de fracaso al tratamiento. De manera que, la determinación rutinaria de marcadores tumorales post-tratamiento puede servirnos en la práctica clínica habitual como complemento a las pruebas de imagen y exploración ginecológica a la hora de valorar la respuesta y/o la necesidad de más tratamientos.

Nivel de hemoglobina

Diversos estudios han demostrado que la anemia puede actuar como mecanismo de resistencia a la radioterapia^{174,317,318} y por tanto, asociarse a una menor tasa de respuestas completas. Una posible explicación es que el número de células hipóxicas aumenta como consecuencia de la anemia, lo que se asocia a un menor grado de radiosensibilidad^{319,320,321}. Hemos encontrado únicamente un estudio que analice el valor predictivo de los niveles de

hemoglobina, el cual se centra exclusivamente en aquellas pacientes tratadas con radioquimioterapia con intención radical. Por lo que en nuestro análisis, también nos centraremos en el grupo de pacientes de la serie tratadas con radioquimioterapia sin cirugía previa. El estudio de Obermair¹⁷⁷ con 57 pacientes estadios IB-IVa, tratadas con radioquimioterapia, identificó el valor de la hemoglobina nadir como único factor predictivo de respuesta independiente. Sólo las pacientes que mantenían unos niveles de hemoglobina nadir superiores a 11g/ dl tenían más de un 90% de posibilidades de alcanzar una respuesta completa. Nuestros resultados también muestran una correlación significativa entre el nivel de hemoglobina superior a 11 g/dl, tanto al diagnóstico como al nadir, y una mayor tasa de respuestas completas en el grupo de pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia sin cirugía previa. Sin embargo, en el análisis multivariante la hemoglobina nadir es la única que ha demostrado ser un factor predictivo independiente , así un valor de **hemoglobina nadir ≥ 11 g/dl incrementa la tasa de respuesta completa 4,967 veces sobre las pacientes con hemoglobina nadir < 11 g/dl.**

Se han estudiado diversas medidas como el oxígeno hiperbárico³²², las transfusiones sanguíneas y el uso de EPO destinadas a superar la hipoxia tumoral y así aumentar la radiosensibilidad¹⁷⁹. El uso de EPO y transfusiones pueden revertir los efectos clínicos de la anemia pero su valor predictivo no está claro y es controvertido. En nuestra serie, la administración de tratamiento de soporte antes y durante la radioquimioterapia no implica diferencias en tasa de respuestas. Es difícil sacar conclusiones de este resultado debido al escaso número de pacientes de la serie que no reciben tratamiento de soporte.

Podemos concluir que aunque los valores de hemoglobina nadir son altamente predictivos de respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante, son necesarios futuros estudios que aclaren el papel la EPO y las transfusiones sanguíneas no solo como tratamiento de soporte para incrementar los niveles de hemoglobina sino como factores predictivos de respuesta.

VEGF

En nuestra revisión bibliográfica hemos encontrado exclusivamente un estudio que evaluara el valor predictivo de VEGF. Es el estudio de *Choi (2008)*²⁰⁵, que en 29 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB-IIA tratadas con quimioterapia neoadyuvante identificó la expresión por IHQ de VEGF como un factor predictivo independiente de peor respuesta a tratamiento. La tasa de respuestas fue significativamente menor en los tumores VEGF positivos frente a negativos (7% vs. 50%). Nuestros datos en pacientes tratadas con radioquimioterapia también muestran una relación entre la alta expresión de VEGF y una menor tasa de respuestas completas que es significativa en el análisis univariante (p 0,000) y, mantiene esta significación en el análisis multivariante de tal modo que los **tumores con baja expresión de VEGF incrementan la probabilidad de respuesta completa 73,711 veces sobre las pacientes del grupo VEGF alta expresión**. La razón de esta correlación entre expresión de VEGF y resistencia a la radioquimioterapia no está clara. La presencia de mayor vascularización podría sugerirnos una mayor oxigenación tumoral y por tanto una mayor respuesta a tratamiento. Sin embargo, los vasos tumorales son estructural y funcionalmente anormales, aumentan la resistencia al flujo sanguíneo y disminuyen el suministro de sangre comprometiendo la actuación y eficacia de las terapias citotóxicas tradicionales³²³.

HIF - 1 alpha

Como hemos comentado a lo largo de nuestro estudio, la hipoxia tisular genera una resistencia a radioterapia y quimioterapia. Los tejidos tumorales se vuelven hipóxicos porque los nuevos vasos que desarrollan son aberrantes y carecen de circulación²¹⁰. Aunque la hipoxia es tóxica tanto para las células normales como para las tumorales, estas últimas pueden experimentar cambios genéticos que les permiten sobrevivir e incluso proliferar dentro de un ambiente hipóxico^{324,325}. La radioterapia necesita radicales libres de oxígeno para destruir las células diana^{210,316} de manera que, si predominan las células hipóxicas se genera una resistencia al tratamiento. La asociación entre la

expresión de HIF-1 alpha y la respuesta a la radioterapia ha sido demostrada en tumores como los de cabeza y cuello ³²⁶ y esófago ³²⁷. En cáncer de cérvix destacamos el estudio de *Bachtiary*²¹⁹ que analizó la expresión de HIF-1 alpha en 67 pacientes estadio IB-IIIB tratadas con radioterapia radical y llego a la conclusión que la expresión moderada-alta se asociaba de forma significativa a la ausencia de respuesta completa al tratamiento. Obtenemos un resultado similar en nuestra serie, con una asociación significativa entre la expresión débil-moderada de HIF-1alpha y la ausencia de respuesta completa en el análisis univariante ($p 0,010$) que además se mantiene en el multivariante. De manera que, los tumores con ***HIF-1 alpha negativo incrementan la posibilidad de respuesta completa 4,132 veces sobre los tumores HIF-1 alpha positivo débil - moderado.***

Por lo tanto, nuestros datos muestran una tendencia significativa a una mayor tasa de respuestas completas en aquellas pacientes con baja expresión de VEGF y ausencia de expresión de HIF-1 alpha, que reciben tratamiento combinado de radioquimioterapia. A falta de estudios prospectivos con mayor número de pacientes creemos que nuestro trabajo aporta un mejor conocimiento de la relación de VEGF y HIF -1alpha con la respuesta, por lo que puede ser tenido en cuenta a la hora de diseñar otros estudios que podrían analizar si la adicción de terapia anti -VEGF sería capaz de mejorar estos resultados.

Al final del análisis se propone un **modelo predictivo de respuesta**, el índice obtenido puede tener cierta utilidad aunque somos conscientes de las limitaciones que tiene un estudio retrospectivo a la hora de extraer modelos predictivos. Por lo tanto, por el número de pacientes y el carácter retrospectivo de nuestro estudio, solo puede entenderse este modelo como orientativo. Un modelo similar con una serie de pacientes más amplia y prospectiva puede ser desarrollado en un futuro.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES.

1. La terapia combinada con radioterapia y quimioterapia ha representado un gran avance en el tratamiento del carcinoma de cérvix localmente avanzado, consiguiendo mejorar los resultados en términos de SLE y SG. Sin embargo, alrededor del 50% de las enfermas diagnosticadas de un cáncer invasivo de cérvix fallecerán debido a la aparición de recidivas locales irresecables o por metástasis a distancia.
2. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de nuestra serie es del 57,3% y 47,7 %, respectivamente. Lo que refleja que, tanto las pacientes intervenidas con factores de alto riesgo como aquellas no intervenidas con carcinomas localmente avanzados, siguen constituyendo un grupo de peor pronóstico. Es trascendental conocer en estas pacientes que variables condicionarán el pronóstico a la hora de investigar nuevas estrategias que mejoren estos resultados.
3. Los factores pronósticos clínicos más relevantes siguen siendo el tamaño tumoral, el estadio de la FIGO y la afectación ganglionar.
4. La respuesta clínica completa constituye un factor pronóstico independiente de mejor supervivencia global y libre de enfermedad, lo que pone de manifiesto la importancia que tiene, en nuestra práctica clínica habitual, obtener una respuesta completa al tratamiento.
5. Los niveles bajos de hemoglobina, tanto al diagnóstico como durante y tras finalizar el tratamiento de radioquimioterapia, se asocian de manera significativa a una menor SG y SLE en el análisis univariante. La hemoglobina post-tratamiento es el único factor pronóstico independiente, de manera que los niveles de hemoglobina en la parte final del tratamiento son los que más impactarían en supervivencia. El uso de EPO y transfusiones sanguíneas puede revertir los efectos clínicos de la anemia, aunque su valor pronóstico no está claro. En

nuestra serie las pacientes con hemoglobina al diagnóstico < 11 g/dl que reciben tratamiento de soporte tienen mayor SG, aunque esta asociación solo es significativa en el análisis univariante.

6. La alta expresión de VEGF es un factor pronóstico independiente de peor SG y SLE. Nuestros resultados deberían animar a confirmar su validez en series más amplias de pacientes y con carácter prospectivo.
7. La tasa de respuestas completas en nuestra serie es del 66,1%, equivalente a las tasas obtenidas en la mayoría de los estudios con radioquimioterapia basada en platinos.
8. La tasa de recidivas se sitúa en el 48,7%, con un intervalo libre de progresión corto, inferior a 1 año, en las pacientes que no alcanzan una respuesta clínica completa tras la radioquimioterapia.
9. La normalización del marcador tumoral post-tratamiento, los niveles de hemoglobina nadir > 11 g/dl, la baja expresión de VEGF y la ausencia de expresión de HIF-1 alpha son factores predictivos independientes de alcanzar una respuesta clínica completa.
10. Aunque son necesarios un mayor número de estudios que validen nuestros resultados, la determinación por IHQ de HIF 1-alpha y VEGF podría servir como marcador predictivo de respuesta a radioquimioterapia en carcinoma de cérvix.
11. A falta de estudios prospectivos con un mayor número de pacientes, consideramos que nuestro trabajo aporta un mejor conocimiento de la relación entre VEGF y la respuesta al tratamiento con radioquimioterapia, por lo que debería ser tenido en cuenta a la hora de diseñar nuevos estudios que entre otros aspectos, podrían analizar si la adicción de terapia antiangiogénica sería capaz de mejorar los resultados en las pacientes con sobreexpresión de VEGF.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 . *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): 359 – 386.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (on line) 2010.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-7108.
6. De San José. La investigación sobre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino en España. *Virus del papiloma humano y cáncer. Epidemiología y Prevención (4ª monografía de la Sociedad Española de Epidemiología)*. Madrid EMISA, 2006: 141-6.
- 7.Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human Papillomavirus types in invasive cervical cancer: worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.
8. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*.2001; 357:1831-6.

9. Richardson H, Kelsall G, Teller P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:485-90.
10. Persson G, Andersson K, Krantz I. Symptomatic genital papillomavirus infection in a community: incidence and clinical picture. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996; 75:287-90.
11. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta – analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453-459.
12. Chan JK, Monk BJ, Brewer C, et al. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for “natural” regression of CIN 2 and 3. *Br J Cancer* 2003; 89: 1062-612.
13. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-67.
14. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al; IARC Multicentre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 805-15.
15. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with HIV. *N Engl J Med* 1997; 337:1343-9.
16. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, et al. Human papillomavirus infection and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 2003; 169:431-4.
17. Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, et al. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet Gynecol.* 1986 ; 68 : 251-8.
18. Dugue PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13: 29-42.
19. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166: 277-97.

20. Tavassoli FA, Devilee P (Eds): World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
21. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2191-2199.
22. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004; 100:1035-1044.
23. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2009; 125:525-529.
24. Zheng W, Robboy S.J. Cervical squamous cell carcinoma. En: Robboy `s Pathology of the Female Reproductive Tract. SJ Robboy, GL Mutter, J Prat, RC Bentley, P Russell, MC Anderson (eds). Churchill Livingstone. 2009, pp. 227-247.
25. Solomon D, Nayar R. El Sistema Bethesda para informar la citología vaginal. Ed. Journal Junio. Buenos Aires. 2005.
26. Gilks CB, Young RH , Aguirre P, et al. Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix. A clinico – pathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 7:717-729.
27. Jones MW, Silverberg SG, Kurman RJ. Well – differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12 : 1-7.
28. Boyd J, Takahashi H, Waggoner SE, et al. Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero. *Cancer* 1996; 77: 507-513.
29. Östör AG, Pagano R, Davoren RA, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3: 179-190.

30. Strauhn JM Jr, Richter HE, Conner MG, et al. Predictors of outcome in small cell carcinoma of the cervix : a case series. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 216-220.
31. Zur Hausen H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*.2002; 2:342-50.
32. González Martín A. Molecular biology of cervical cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007; 9 (6): 347-54.
33. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244 – 265.
34. Lowy DR, Schille JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006; 116: 1167-1173.
35. Berzozky JA, Ahlers JD, Janik J, et al. Progress on new vaccine strategies against chronic viral infections. *J Clin Invest* 2004; 114:450-462.
36. Garland SM, Hernández – Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356 (19):1928-43.
37. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356 (19):1915-27.
38. Saslow D, Castle P, Cox T, et al. American Cancer Society Guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 7-28.
39. Paavonen, J et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170.
40. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7-28.

41. Torné Bladé A, et al .Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014.Rev Esp Patol 2014; 47(Supl 1):1-43.
42. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014; 383:524-32.
43. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Prevención del cáncer de cuello de utero. SEGO 2014.
44. Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001). REV ESP PATOL 2003; 36 (1): 5 -10.
45. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al. The natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 252-8 .
46. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions : a meta – analysis. Obstet Gynecol. 1998 Oct; 92(4 Pt 2):727-35.
47. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 50-53.
48. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, et al. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metástasis: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990; 38(3):425-30.
49. Avall-Lundqvist EH, Sjövall K, Nilsson BR, et al. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. Eur J Cancer 1992; 28 A (10):1695-702.
50. Siegel CL, Andreotti RF, Cardenes HR, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) pretreatment planning of invasive cáncer of the cervix. J Am Coll Radiol 2012; 9:395-402.

51. Bipat S, Glas AS, Van der Verden J, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 59-66.
52. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 106 (1):29-34.
53. Lin WC, Hung YC, Yeh LS, et al. Usefulness of (18) F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para- aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003; 89:73-76.
54. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Preoperative lymph node staging of early stage cervical carcinoma by (18) F- fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer* 2005; 104:2484-2491.
55. Patel CN, Nazir SA, Khan Z, et al. 18F-FDG PET/TC of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196:1225-1233.
56. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, et al. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74:436-42.
57. Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008; 112:1954-63.
58. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999; 85: 1547-1554.
59. Huang H, Liu J, Li Y, et al. Metastases to deep obturator and paraaortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:978-983.
60. Wu Y, Li Z, Wu H, et al. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2013 Nov; 1(6):1025-1030.

61. Wang XJ, Fang F, Li YF, et al. Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2015; 32(1):385.
62. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(1):1-20.
63. Darlin L, Personn J, Bossmar T, et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cms. *Gynecol Oncol* 2010; 117:266-269.
64. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastases in early cervical cancer : results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011; 29:1686-1691.
65. Pecorelli S, Zigliani L, Odicio F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:107-108.
66. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103-104.
67. Cervix Uteri Cancer Staging. American Joint Committee on Cancer.
68. How is cervical cancer staged? American Cancer Society;2014.
69. Monk BJ, Tewari KS, Koh W, et al. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol* 2007; 25(20):2952-65.
70. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 79-91.
71. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988; 11(2): 101-12.

72. Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten –year treatment results of RTOG 79-20. JAMA 1995; 274 (5):387-93.
73. Eifel PJ, Winter K, Morris M , et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy vs. Pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004; 22(5): 1339-48.
74. Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN , et al. Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms. Gynecol Oncol. 2003; 91(1):39-45.
75. Kavanagh BD, Schefter TE, Wu Q, et al. Clinical application of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cervical cancer. Semin Radiat Oncol. 2002; 12(3):260-71.
76. Portelance L, Chao KSC, Grigsby PW, et al. Intensity – modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para – aortic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:261-266.
77. Stewart AJ, Viswanathan AN. Current controversies in high dose rate vs. low dose rate brachithery for cervical cancer. Cancer 2006; 107(5):908-15.
78. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Aug 1; 48 (1):201-11.
79. Del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. Oncologist 2000; 5:18-25.

80. Neoadjuvant chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCMA). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer . Cochrane Database Syst Rev 2004; 2:CD001774.
81. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL , et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer.Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1):CD007406.
82. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). Br J Cancer. 2013; 108(10):1957-63.
83. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. Lancet 1997; 350:535-540.
84. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer : safety and access. Obstet Gynecol 2010; 115:585-590.
85. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologist outcome of fertility – sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma . Gynecol Oncol 2008; 111:255-260.
86. Plante M, Renaud M-C, Hoskins IA , et al. Vaginal radical trachelectomy : a valuable fertility – preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. Gynecol Oncol 2005; 98:3-10.
87. Peters WA, Liu PY, Barret Uj, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation alone as adjuvant therapy after radical surgery in high – risk early stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18 (8):1606-13.
88. Monk B, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy : a clinical – pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group / Radiation Therapy Oncology Group trial. Gynecol Oncol 2005; 96 (3):721-8.

89. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy vs. no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 73:177.
90. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvis irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow – up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169.
91. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41(2):307-17.
92. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostics factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38(5):969-78.
93. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154-1161.
94. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin- based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144 – 1153.
95. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long – term follow – up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin , cisplatin – based combination chemotherapy , or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (19):2804-10.
96. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para – aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143.

97. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348.
98. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613.
99. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with or without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4):966-72.
100. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3): CD 0002225.
101. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin – based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer – a metaanalysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14(3):203-12.
102. Vale C, et al. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta- Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials . *J Clin Oncol* 2008; 26(35):5802-5812.
103. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ: Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions. *J Clin Oncol* 2007; 25:2952-2965.
104. Cetina L, Garcia – Arias A, Uribe MdJ, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29:608-612.
105. Dubay RA, Rose PG, O'Malley DM, et al. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:121-124.

106. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix : a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1226-1232.
107. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003; 89(3):343-53.
108. Touboul C, Uzan C, Mauguen A, et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2010; 15:405-415.
109. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS , et al. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73:1027-34.
110. Pérez CA, Grigsby PW, Camel HM et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:703-16 .
111. Van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1979 ; 44: 2354-61.
112. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the gynaecologic Oncology Group. *Cancer* 1981; 48: 899-903.
113. Long HJ; Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(21):4626-33.
114. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113 – 3119.
115. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous

carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15: 165 – 171.

116. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomised trial of three cisplatin dose schedules in squamous – cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1079-85.

117. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18:280-3.

118. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 792-5.

119. Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, et al. Paclitaxel, an active agent in non – squamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19:1275-8.

120. Lhomme C, Vermorken JB, Mickiewicz E, et al. Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced and/or recurrent cervical carcinoma: a EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Eur J Cancer* 2000; 36:194-9.

121. Lhomme C, Fumoleau P, Fargeot P, et al. Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer/Early Clinical studies Group phase II trial of first-line irinotecan in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1999; 17:3136-42.

122. Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, et al. A phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001; 81:213-5.

123. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2000; 77:446-9.

124. Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M , et al. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix : a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:204-7.
125. Arseneau J, Blessing JA, Stehman FB, et al. A phase II study of carboplatin in advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1986; 4:187-191.
126. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin vs. cisplatin plus mitolactol vs. cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15:165-71.
127. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3113-9.
128. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105 (2):299-303.
129. Long HR, Bundy BN, Grendys EC, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4626-33.
130. Monk BJ, Huang HQ, Cella D, et al. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4617-25.
131. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IB, recurrent or persistent cervical carcinoma: a Gynecology Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649-4655.
132. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVb, persistent or

recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 15) : Abstract 5006.

133. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel – based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133:117-123.

134. Ferrara N , Hillan KJ, Gerber HR, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti – VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:391-400.

135. Wright JD, Viviano D, Powell MA, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated , recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:489-93.

136. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27(7):1069-1074.

137. Tewari KS, Sill MW, Long III HJ, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:734-43.

138. National Cancer Institute. FDA Approval for Bevacizumab. 2014. Accessed August 29, 2014.

139. Stehman FB, Bundy BN, DiSaisa PJ, et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. A multi – variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67(11):2776-85.

140. Monk BJ, Tian C, Rose PG, et al: Which clinical/pathologic factors matter in era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 427-433.

141. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83 Suppl 1:41.

142. Pérez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognostic of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69:2796.

143. Lee DW, Kim YT, Kim JH, et al. Clinical significance of tumor volume and lymph node involvement assessed by MRI in stage IIB cervical cancer treated with chemoradiation therapy. *J Gynecol Oncol* 2010; 21:18-23.
144. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 29 : 9-16.
145. Dueñas – Gonzalez A, Orlando M, Zhou Y. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: Prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. *Gynecologic Oncology* 2012; 126:334-340.
146. Lee YN, Wang KL, Lin MH, et al. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol* 1989; 32(2):135-42.
147. Tanaka Y, Sawada S, Murata T, et al. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23:455.
148. Ayhan A, Al RA, Baykal C , et al. A comparison of prognosis of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*.2004; 14(2):279-85.
149. Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991; 77:912-7.
150. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, et al. Adenocarcinoma as an independent risk factor disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma: *Gynecol Oncol* 1995;59: 38-44.
151. Chank JK, Loizzi V, Burger RA, et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma. A multivariate analysis *Cancer* 2003; 97: 568-574.

152. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2004; 92(1):262-7.
153. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, et al. Early stage I adenocarcinoma of the cervix uterine: treatment results in patients with tumor < 4cms in diameter. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 199.
154. Berek JS, Hacker NS, Fu YS, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstet Gynecol* 1985; 65:46.
155. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352.
156. Pérez CA, Grigsby PW, Castro – Vita H, et al. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachithery on outcome of radiation therapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(5):1275-88.
157. Jacobs A, Faris C, Perez CA, et al. Short – term persistence of carcinoma of the uterine cervix after radiation. *Cancer* 1986 ; 57: 944-950.
158. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Posttherapy (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: Response and outcome. *J Clin Oncol* 2004; 22:2167-2171.
159. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (35): 5802-5812.
160. Fyles A, Pintilie M, Kirkbride P, et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiotherapy and Oncology* 1995 ; 35 : 107-117.

161. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, et al. Squamous cell carcinoma antigen : clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55:169-73.
162. Pectasides D, Economides N, Bourazanis J, et al. Squamous cell carcinoma antigen, tumor – associated trypsin inhibitor , and carcinoembryonic antigen for monitoring cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1994;17 :307-312.
163. Avall-Lundqvist EH, Sjovall K, Nilsson B, et al. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1992: 1695-1702.
164. Reesink – Peters N, Van der Velden J, Ten Hoor K, et al. Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1455-1462.
165. Rose P, Baker S, Fournier L, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer : prediction of response and recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:942-946.
166. Ngan HY, Chan SY, Wong LC, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen in the monitoring of radiotherapy treatment response in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 260-263.
167. Lin H, ChanChien CC, Huang EY, et al. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:140-144.
168. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68:263-266.
169. Hong JH, Tsai CH, Chang JT, et al. The prognostic significance of pre – and posttreatment scc levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *I J Radiation Oncology* 1998; 41(4):823-830.

170. Jeong BK, Huh SJ, Choi DH, et al. Prognostic value of different patterns of squamous cell carcinoma antigen level for recurrent cervical cancer. *Cancer Res Treat* 2013;45(1):48-54.
171. Bae SN, Namkoong S, Jung JK, et al. Prognostic significance of pretreatment squamous cell antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997 64; 418-424.
172. Scambia G, Benedetti P, Foti E, et al. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:2309-2316.
173. Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Oct 1; 19(19):3960-6.
174. Fyles AW, Milosevic M, Wong R, et al. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radither Oncol* 1998; 48: 149-56.
175. Bush RS, Jenkin RDT, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer* 1978; 37: 302-306.
176. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2004; 94: 495-501.
177. Obermair A, Cheuk R, Horwood K. Impact of Hemoglobin Levels Before and During Concurrent chemoradiotherapy on the Response of Treatment in Patients with Cervical Carcinoma. *CANCER* 2001; 92 (4).
178. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86:1528-36.
179. Lavey RS, Liu PY, Greer BE. Recombinant human erythropoietin as an adjunct to radiation therapy and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: A Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 95:145-151.

180. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(10):708-14.
181. Kapp KS, Poschauko J, Geyer E, et al. Evaluation of the effect of routine packed red blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 54:58-66.
182. Bequet-Romero M, Lopez-Ocejo O. Angiogenesis modulators expression in culture cell lines positives for HPV-16 oncoproteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Oct 14; 277(1):55-61.
183. López-Ocejo O, Vilorio –Petit A, Bequet – Romero M, et al. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGFR) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene* 2000; 19:4611-20.
184. Toussaint – Smith E, Donner DB, Roman A. Expression of Human Papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. *Oncogene* 2004; 23:2988-95.
185. Tang X, Zhang Q, Nishitani J et al. Overexpression of Human Papillomavirus Type 16 Oncoproteins Enhances Hypoxia – Inducible Factor 1 alpha Protein Accumulation and Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Human Cervical Carcinoma Cells. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2568-2576.
186. Schwartz SM, Daling JR, Shera KA, et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population –based study. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19:1906-15.
187. Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, et al. Role of Human Papillomavirus Genotype in Prognosis of Early-Stage Cervical Cancer Undergoing Primary Surgery. *J Clin Oncol* 2007; 25:3628-3634.

188. Kang WD, Kim CH, Cho Mk et al. HPV-18 is a poor prognostic factor, unlike the HPV viral load, in patients with stage IB-IIA cervical cancer undergoing radical hysterectomy. *Gynecologic Oncology* 2011 (121): 546-550.
189. Harima Y, Sawada S, Nagata K, et al. Chromosome 6p21.2, 18q21.2 and human papilloma virus (HPV) DNA can predict prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int J Cancer* 2001; 96:286-96.
190. Lindel K, Burri P, Studer HU, et al. Human papillomavirus status in advanced cervical cancer: predictive and prognostic significance for curative radiation treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:278-284.
191. Datta NR, Kumar P, Singh S, et al. Does pretreatment human papillomavirus titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? *Gynecol Oncol* 2006; 103(1):100-5.
192. Kim YM, Park JY, Lee KM, et al. Does pretreatment HPV viral load correlate with prognosis in patients with early stage cervical carcinoma? *J Gynecol Oncol* 2008; 19(2):113-6.
193. Kim JY, Park S, Nam BH, Roh JW, Lee CH, Kim WY, et al. Low initial human papilloma viral load implicates worse prognosis in patients with uterine cervical cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(30):5088-93.
194. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-76.
195. Lee JS, Kim HS, Park JT, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in the progression of cervical neoplasia and its relation to angiogenesis and p53 status. *Anal Quant Cytol Histol* 2003; 25:303-11.
196. Rasila KK, Burger RA, Smith H, et al. Angiogenesis in gynecological oncology – mechanisms of tumor progression and therapeutic targets. *Int J Gynecol* 2005; 15:710-726.

197. Dellas A, Moch H, Schultheiss E, et al. Angiogenesis in cervical neoplasia: Microvessel quantitation in precancerous lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations. *Gynecol Oncol* 1997; 67:27-33.
198. Tjalma W, Van Marck E, Weyler J. Quantification and prognostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:170-4.
199. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, et al. Tumour angiogenesis in stage IB cervical cancer : correlation of microvessel density with survival. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:314-9.
200. West CM, Cooper Ra, Loncaster JA, et al. Tumor vascularity: A histological measure of angiogenesis and hypoxia. *Cancer Res* 2001; 61: 2907-2910.
201. Gadducci A, Guerrieri ME, Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer. *Criticals Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 86:104-129.
202. Kodama J, Seki N, Tokumo K, et al. Vascular endothelial growth factor is implicated in early invasion in cervical cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35:485-489.
203. Gaffney DK, Haslam D, Tsodikov A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2003; 56:922-8.
204. Loncaster J, Cooper R, Logue J, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2000; 83:620-5.
205. Choi CH, Song SY, Choi JJ, et al. Prognostic significance of VEGF expression in patients with bulky cervical carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2008;8:295.
206. Lee IJ, Park KR, Lee KK, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54(3):768-779.

207. Cheng W-F, Chen C-A, Lee C-N, et al. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000; 96(5):721-6.
208. Kim YH, Kim MA, Park IA, et al. VEGF polymorphisms in early cervical cancer susceptibility, angiogenesis, and survival. *Gynecologic Oncology* 2010; 119:232-6.
209. Dachs GU, Tozer GM. Hypoxia modulated gene expression: Angiogenesis, metastasis and therapeutic exploitation. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1649-60.
210. Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)* 2001; 93:266-76.
211. Hockel M, Schlenger K, Aral B, et al. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Research* 1996; 56:4509-15.
212. Hockel M, Schlenger K, Hockel S. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Research* 1999; 59:4525-8.
213. Lyng H, Sundfor K, Tropé C, et al. Disease control of uterine cervical cancer: relationships to tumor oxygen tension, vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis measured before treatment and during radiotherapy. *Clinical Cancer Research* 2000; 6:1104-12.
214. Nakamura M, Bodily JM, Beglin M. Hypoxia – specific stabilization of HIF-1 alpha by human papillomaviruses. *Virology* 2009 ;387(2):442-8.
215. Bodily Jm, Mehta KP, Laimins LA, et al. Human papillomavirus E7 enhances hypoxia-inducible factor 1 – mediated transcription by inhibiting binding of histone deacetylases. *Cancer Res* 2011; 71:1187-95.
216. Nordsmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996; 41:31-9.
217. Brizel D, Scully S, Harrelson J. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 1996; 56:941-3.

218. Birner P, Schindl M, Obermair A, et al. Overexpression of Hypoxia-inducible Factor 1 α is a Marker for Unfavorable Prognosis in Early-stage Invasive Cervical Cancer. *Cancer Research* 2000; 60:4693-4696.
219. Bachtary B, Schindl M, Potter R, et al. Overexpression of Hypoxia – inducible Factor 1 alpha indicates diminished response to radiotherapy and unfavorable prognosis in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Cancer Reserch* 2003; 9:2234-2240.
220. Fujimoto J, Alam SM, Jahan I, et al. Plausible linkage of hypoxia inducible factor 1alpha in uterine cervical cancer. *Cancer Sci* 97:861-867.
221. Kim BW, Cho H, Chung JY, et al. Prognostic assessment of hypoxia and metabolic markers in cervical cancer using automated digital image analysis of immunohistochemistry. *Journal of Translational Medicine* 2013; 11:185.
222. No JH, Jo H, Kim SH, et al. Expression of vascular endothelial growth factor – 1 alpha in cervical neoplasia. *Ann N Y Acad sci* 2009; 1171:105-110.
223. Shiohara S, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Expression of cyclins, p53, and ki 67 in cervical squamous cell carcinomas: overexpression of cyclin A is a poor prognostic factor in stage Ib and II disease. *Virchos Archiv* 2005; 446:626-33.
224. Van de Putte G, Kristensen GB, Lie AK, et al. Cyclins and proliferation markers in early squamous cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2004; 92:40-6.
225. Ishikawa M, Fujii T, Saito M, et al. Overexpression of p16 INK4a as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(1):347-53.
226. Alfsen GC, Reed W, Sanstad B, et al. The prognostic impact of cyclin dependent kinase inhibitors p21 WAF1, p27Kip1, and p16INK4/MTS1 in adenocarcinoma of the uterine cervix: an immunohistochemical evaluation of expression patterns in population-based material from 142 patients with international federation of gynecology and obstetrics stage I and II adenocarcinoma. *Cancer* 2003; 98:1880-9.

227. Van de Putte G, Holm R, Lie AK, et al. Expression of p27, p21 and p16 protein in early squamous cervical cancer and its relation to prognosis. *Gynecologic Oncology* 2003;89:140-7.
228. Schwarz JK, Lewis JS, Pfeifer J, et al. Prognostic significance of p16 expression in advanced cervical cancer treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):153-7.
229. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351:453-456.
230. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutation in human cancers. *Science* 1991; 253:49-53.
231. Ichiyoshi Y, Oiwa H, Tomisaki S et al. Overexpression of p53 is associated with growth pattern and prognosis in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:546-553.
232. Soong R, Knowles S, Williams KE, et al. Overexpression of p53 protein is an independent prognostic indicator in human endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 1996;74: 562-567.
233. Naidu R, Yadav M, Nair S, et al. Immunohistochemical analysis of p53 expression in primary breast carcinomas. *Anti – cancer Res* 1998; 18:65-70.
234. Suzuki Y, Nakano T, Kato S, et al. Immunohistochemical study of cell cycle-associated proteins in adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radiotherapy alone: p53 status has a strong impact on prognosis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2004; 60: 231-6.
235. Hanprasertpong J, Tungsinmunkong K, Chichaeron S, et al. Correlation of p53 and ki 67 (MIB-1) expression with clinicopathological features and prognosis of early stage cervical squamous cell carcinomas. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2010; 36:572-80.

236. De Jorge ET, Viljoen E, Lindeque BG, et al. The prognostic significance of p53, mdm2,c-erbB-2, cathepsin D, and thrombocytosis in stage IB cervical cancer treated by primary radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:198-205.
237. Hellberg D, Tot T, Stendahl U, et al. Pitfalls in immunohistochemical validation of tumor marker expression – exemplified in invasive cancer of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 2009; 112:235-40.
238. Ebara T, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Prognostic significance of immunohistochemically detected p53 protein expression in stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Gynecol Oncol* 1996;63:216-218.
239. Yamashita H, Murakami N, Asari T, et al. Correlation among six biologic factors (p53, p21 (WAF1), MIB-1, EGFR, HER2, and Bcl-2) and clinical outcomes after curative chemoradiation therapy in squamous cell cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 74:1165-72.
240. “Estadística no paramétrica” de Sydney Siegel, Ed. Trillas, Tercera edición en español, Junio 1990.
241. “Probabilidad y Estadística, Aplicaciones y Métodos” de George C. Canavos, Ed. McGRAW-HILL, 1988.
242. Estadística, Modelos y Métodos.2. “Modelos lineales y series temporales”. Daniel Peña Sanchez de Rivera, 1989.
243. “BMDP Statistical Software Manual” University of California Press, 1992.
244. Gustafsson L, Ponten J, Bergstrom R, et al. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71:159-165.
245. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Age – incidence relationships and time trends in cervical cancer in Sweden. *European Journal of Epidemiology* 2001; 17: 323-328.
246. Kim TE, Park BJ, Kwack HS, et al. Outcomes and prognostic factors of cervical cancer after concurrent chemoradiation. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38 (11): 1315-1320.

247. Molina R, Filella X, Lejarçgui JA, et al. Prospective evaluation of squamous Cell Carcinoma and Carcinoembryonic Antigen as prognostic Factors in patients with cervical cancer. *Tumor Biol* 2003; 24:156-164.
248. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: A review . *Radiother Oncol* 2000; 57:13-19.
249. Wei LC, Wang N, Shi M, et al. Clinical outcome observation of preoperative concurrent chemoradiotherapy/radiotherapy alone in 174 Chinese patients with local advanced cervical carcinoma. *OncoTargets and Therapy* 2013:667-74.
250. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the Cervix Uteri. *J Epidemiol Biostat.* 2001; 6(1):7-43.
251. Yalman D, Aras AB, Özkök S, et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaec Oncol* 2003; 3-4:309-314.
252. Gillison ML, D´ Souza G, Westra WH, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type – 16 negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:407-420.
253. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O. Expression of p16 protein and epidermal growth factor receptor in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix :an immunohistochemical analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:611-616.
254. Brenna SM, Zeferino LC, Pinto GA, et al. p53 expression as a predictor of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:299-303.
255. Hutchison G.J, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha expression as an intrinsic marker of hypoxia: correlation with tumor oxygen, pimonidazole measurements, and outcome in locally advanced carcinoma of the cervix. *Clin Cancer Res* 2004; 10:8405-8412.
256. Pearcey R, Miao Q, Kong W, et al. Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario: Results of a population based cohort study: *J Clin Oncol* 2007; 25: 2383-2388.

257. Kudaka W, Nagai Y, Takafumi T, et al. Long – term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. *Int J Clin Oncol* 2013; 18:916-921.
258. Monk BJ, Krishnansu S, Tewari. Multimodality Therapy for Locally Advanced Cervical Carcinoma: State of the Art and Future Directions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2952-2965.
259. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-91. *J Clin Oncol* 22:872-880.
260. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies: Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983; 51:959-967.
261. Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, et al. Five years experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high dose rate brachithery: results from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74 :140-146.
262. Pérez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: Analysis of the tumour recurrence. *Cancer* 1983; 51: 1393-1402.
263. Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975; 115 :681-685.
264. Ebner F, Tamussino K, Kressel HY. Magnetic resonance imaging in cervical carcinoma: diagnosis, staging, and follow up. *Magn Reson Q* 1994; 10:22-42.
265. Homesley HD, Raben M, Blake DD, et al. Relationship of lesion size to survival in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix uteri treated by radiation therapy. *Sur Gynecol Obstet* 1980; 150:529-531.

266. Mendenhall WM, Thar TL, Bova FJ, et al. Prognostic and treatment factors affecting pelvic control of stage IB and IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Cancer* 1984 ;53:2649-2654.
267. Pérez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognostic of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69: 2796-2806.
268. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: A multivariate analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1992; 24: 205-210.
269. Thoms WW, Eifel PJ, Smith TL, et al. Bulky endocervical carcinomas : A 23 –year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 :491-499.
270. Hirawaka M, Nagai Y, Toita T, et al. High-risk Group for Locoregional Recurrence in Patients with Stage IB-IIIB squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer Research* 2011;31 :1437-1442.
271. Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, et al. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol* 1990;39:175-80.
272. Okazawa M, Mabuchi MD, Isohashi MD, et al. The prognostic significance of multiple pelvic node metastases in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy plus adjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Gynecological cancer* 2012; 22:490-497.
273. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, et al. Carcinoma of the uteri cervix treated with radiation therapy: I.A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67:2776-2785.
274. Kramer C, Peschel RE, Goldberg N, et al. Radiation treatment of FIGO stage IVa carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 32:323-326.

275. Park TL, Kong JS, Gershenson DM, et al. Definite radiotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix with bladder invasion (Abstr). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 96.
276. Kovalic JL, Perez CA, Grigsby PW, et al. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:905-910.
277. Kleine W, Rau K, Schwoerer D, et al. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol* 1989; 35:35:145-9.
278. Chen RJ, Lin YH, Chen CA, et al. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. *Gynecol Oncol* 1999; 73:184-90.
279. Kilgore LC, Soong SJ, Gore H, et al. Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 31:137-48.
280. Lee KBM, Lee JM, Park CY, et al. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A match case control study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:1959-73.
281. Kantayoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer *Gynecologic Oncology* 2012;125:292-296.
282. Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for bulky stage IB2, IIA, and IIB carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion. *J Clin Oncol* 2009;27:2269-2277.
283. Jacobs AJ, Faris C, Perez CA, et al. Short term persistence of carcinoma of the uterine cervix after radiation: An indicator of long-term prognosis. *Cancer* 1986 57; 944-950.
284. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003; 89:343-353.

285. Ferrandina G, Legge F, Fagotti A, et al. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety , outcome, and prognostic measures.Gynecol Oncol 2007;107:S127-S132.
286. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachithrapy for the treatment of advanced cervical cancer:morbidity and outcome:results of a multicenter study of the GCCLCC.Gynecol Oncol 2006;102:523-529.
287. Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma(stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: Surgical Morbidity and oncological results.Gynecol Oncol 2009;114:404-409.
288. Candelaria M, Chanona – Vilchis J, Cetina L et al. Prognostic significance of pathological response after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. Int Semin Sur Oncol 2006; 3:3-10.
- 289.Gaarenstroom KN, Bonfrer JMG, Kenter GG, et al. Clinical value of pre-treatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer.Cancer 1995; 76:807-813.
290. Duk JM, De Bruijn H, Groenier KH, et al. Cancer of the uterine cervix: Sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. Gynecol Oncol 1990 ; 39:186-194.
291. Ngan HY, Cheng GT, Yeung WS, et al.The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix.Gynecol Oncol 1994; 52:63-68.
292. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al. Tumor marker utility grading system: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers.J Natl Cancer Inst 1996; 88:1456-1466.
293. Molina R, Filella X, Lejarcegui JA, et al.Prospective evaluation of squamous cell carcinoma and carcinoembryonic antigen as prognostic factors in patients with cervical cancer. Tumour Biol 2003; 24:156-164.

294. Resbeut M, Cowen D, Viens P, et al. Concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:68-75.
295. Evans JC, Bergsjö P. The influence of the anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1965; 84:709-716.
296. Hierlihy P, Jenkin RDT, Stryker JA. Anemia as a prognostic factor in cancer of the cervix: A preliminary report. *Can Med Assoc J* 1969; 100:1100-1102.
297. Vigario G; Kurohara SS, George III FW. Association of hemoglobin levels before and during radiotherapy with prognosis in uterine cervix cancer. *Radiology* 1973; 106:649-652.
298. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:2047-2050.
299. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:37-42.
300. Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, et al. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariate analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:445-55.
301. Dische S. Radiotherapy and anemia—the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991; 20(Suppl):35-40.
302. Schreiner P, Siracka E, Siracka J, et al. The effect of anemia on the radiotherapy results of the uterine cervix cancer. *Neoplasma* 1975; 22:655-60.
303. Obermair A, Cheuk R, Horwoods K, et al. Anemia before and during concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma: Effect on progression-free survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:633-639.
304. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus – positive head and neck squamous cell carcinoma in prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:261-269.

305. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al. EGFR , p16, HPV titer, Bcl-xL and p53 , sex and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer .J Clin Oncol 2008;26:3128-3137.
306. Cooper RA,Wilks DP, Logue JP, et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. Clin Cancer Res 1998; 4:2795-2800.
307. Ueda M, Terai Y, Kuomagai K, et al. Vascular endothelial growth factor C gene expression is closely related to invasive phenotype in gynecologic tumor cells. Gynecol Oncol 2001; 82:162-166.
308. Ferrara N.The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis.Breast Cancer Res Treat 1995; 36:127-137.
309. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is secreted angiogenic mitogen.Science 1989; 246:1306-9.
- 310.Tjalma W, Weyler J, Weyn B, et al. The association between vascular endothelial growth factor, microvessel density and clinicopathological features in invasive cervical cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 92:251-257.
311. Hawighorst H, Weikel W, Knapstein PG, et al. Angiogenic activity of cervical carcinoma: Assessment by functional magnetic resonance imaging –based parameters and histomorphological approach in correlation with disease outcome.Clin Cancer Res 1998; 4:2305-2312.
312. Sundfor K, Lyng H, Trope C, et al. Treatment outcome in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: relationships to pretreatment tumor oxygenation and vascularization. Radiother Oncol 2000; 54:101-107.
313. Brahimi-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. Hypoxia and cancer.J Mol Med (Berl) 2007; 85:1301-1307.
314. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2003; 3:721-732.

315. Sullivan R, Graham CH. Hypoxia driven selection of the metastatic phenotype. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26:319-331.
316. Wouters BG, Brown JM. Cells at intermediate oxygen levels can be more important than “the hypoxic fraction “in determining tumor response to fractionated radiotherapy. *Radiat Res* 1997; 147:541-550.
317. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:913-7.
318. Dische S. Radiotherapy and anemia – the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991; 20(Suppl):35-40.
319. Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma head and neck. *Radiother Oncol* 1996; 41:31-40.
320. Höckel M, Schlenger K, Höckel S, et al. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res* 1999; 59:4525-8.
321. Henke M, Bechtold C, Momm F, et al. Blood hemoglobin level may affect radiosensitivity – preliminary results on acutely reacting normal tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:339-45.
322. Dische S, Anderson PJ. Carcinoma of the cervix-anemia, radiotherapy and hyperbaric oxygen. *Br J Radiol* 1983; 56:251-255.
323. Jain RK. The next frontier of molecular medicine: delivery of therapeutics. *Nat Med* 1998, 4(6):655-657.
324. Semenza GL. Hypoxia clonal selection, and the role of HIF-1 in tumor progression. *Crit Rev Biochem* 2000;35:71-103.
325. Hockel M, Vaupel P. Biological consequences of tumor hypoxia. *Semin Oncol* 2001; 28:36-41.
326. Koukourakis M, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Hypoxia inducible factor (HIF 1a and HIF 2a), angiogenesis and chemoradiotherapy outcome of squamous cell head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1192-1202.

327. Koukourakis M, Giatromanolaki A, Skarlatos J, et al. Hypoxia inducible factor (HIF 1a and HIF 2a) expression in early esophageal cancer and response to photodynamic therapy and radiotherapy. *Cancer Res* 2001; 61:1830-1832.

ANEXOS

9. ANEXOS.

HOJA RECOGIDA DE DATOS

DATOS IDENTIFICATIVOS

INICIALES:

Nº HISTORIA:

FECHA NACIMIENTO:

EDAD AL DIAGNÓSTICO:

ANTECEDENTES PERSONALES

NACIONALIDAD:

CITOLOGÍAS PREVIAS: NO
SI

PATOLOGÍA CERVICAL PREVIA: NO
SI

TIPO:

NEOPLASIA PREVIA: NO
SI

LOCALIZACION:
FECHA:

OTRAS PATOLOGIAS:

DIAGNÓSTICO

FECHA DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

- Rx tórax
- Ecografía ginecológica
- TAC
- RMN pelvis

FECHA DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:

Nº Biopsia:

CLÍNICA al diagnóstico:

ECOG al diagnóstico:

Tipo histológico:

Grado:

Estudio extensión:

TAMAÑO PARAMETRIOS	NO SI	Unilateral Bilateral
GANGLIOS	NO SI	Pélvicos Paraaórticos

Estadio FIGO:

CIRUGÍA

INICIAL	NO SI	Fecha Técnica Tamaño tumoral Parametrios Ganglios	Pélvicos Paraaórticos	Nº gang. positivos Nº gang. analizados
---------	----------	---	--------------------------	---

RESCATE	NO SI	Fecha Técnica Tamaño residual Ganglios
---------	----------	---

QUIMIOTERAPIA

Fecha inicio	Nº ciclos:
Fecha fin	

Fármaco	Dosis/m2
---------	----------

Retraso	NO SI	Dias Ciclos
---------	----------	----------------

Suspensión	NO SI	Dias Ciclos
------------	----------	----------------

RADIOTERAPIA

Fecha inicio	Nº dias
Fecha fin	
Territorio/dosis	

BRAQUITERAPIA

NO				
SI	Fecha inicio		Nº aplicaciones	Dosis
	Fecha fin			

TOXICIDAD

G3-4	NO				
	SI				
		G1	G2	G3	G4
Astenia					
Emesis					
Diarrea					
Estreñimiento					
Genitourinaria					
Cutanea					
Anemia					
Neutropenia					
Trombopenia					

MARCADORES TUMORALES

CEA	Pretratamiento	NORMAL
		ELEVADO
	Postratamiento	NORMAL
		ELEVADO
CA 125	Pretratamiento	NORMAL
		ELEVADO
	Postratamiento	NORMAL
		ELEVADO

NIVELES DE HEMOGLOBINA (g/dl)

Pretratamiento

Nadir

Postratamiento

TRATAMIENTO DE SOPORTE	NO	
	SI	Hierro
		EPO
		Transfusión de hematies

RESPUESTA

CLINICA RC
 RP
 EE-PE

PATOLÓGICA RC
 RP
 EE-PE

ESTADO ACTUAL

EXITUS **Fecha**
 Causa Ca cervix
 Toxicidad
 Otras

VIVA Sin enfermedad
 Con enfermedad

FECHA ÚLTIMA VISITA

PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO **Causa**

1ª RECAIDA

Fecha
Localización Local
 A distancia
 Ambas

Tratamiento CIRUGIA Fecha

 RT/BRAQUITERAPIA Localización
 Dosis
 Dias

 QUIMIOTERAPIA Esquema
 Nº ciclos
 Respuesta
 PE Último

 SINTOMÁTICO NO
 SI

2ª RECAIDA

Fecha

Localización Local

	A distancia Ambas			
Tratamiento	CIRUGIA	Fecha		
	RT/BRAQUITERAPIA		Localización Dosis Dias	
	QUIMIOTERAPIA		Esquema Nº ciclos Respuesta PE	Último NO SI
	SINTOMÁTICO			

3ª RECAIDA

Fecha

Localización Local
A distancia
Ambas

Tratamiento	CIRUGIA	Fecha		
	RT/BRAQUITERAPIA		Localización Dosis Dias	
	QUIMIOTERAPIA		Esquema Nº ciclos Respuesta PE	Último NO SI
	SINTOMÁTICO			

VIRUS PAPILOMA HUMANO

Determinación	NO SI	ALTO RIESGO	NO SI	Carga viral
----------------------	------------------	--------------------	------------------	--------------------

FACTORES MOLECULARES

*AREA DE
EXPRESIÓN*

P16

P53

CD31

VEGF

HIF 1 ALPHA

Negativo

< 25%

26-50%

> 50%

CONSENTIMIENTOS


servicio aragonés
de salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO
"MIGUEL SERVET"
Pº Isabel la Católica, 1-3
50009 ZARAGOZA

Servicio de Oncología Radioterápica

..... Apellidos
Nombre Sexo

Fecha de nacimiento Nº Historia

Afiliación

Domicilio

Población Teléfono

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RADIOTERAPIA SOBRE LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE ABDOMEN – PELVIS

El paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento DECLARA:

Que el Dr./Dra.: (nombre y apellidos del facultativo que proporciona la información) me ha informado de la necesidad/conveniencia de practicar tratamiento de **RADIOTERAPIA SOBRE LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE ABDOMEN – PELVIS**, y que se me ha explicado y he comprendido y aceptado que:

La radioterapia es la utilización de radiaciones ionizantes con una finalidad terapéutica. Las radiaciones provocan daño sobre las células, fundamentalmente en el ADN, por lo que destruyen la capacidad celular de reproducirse. Se ha comprobado que las células tumorales son más sensibles que las células normales a los efectos de las radiaciones; de ahí surge la eficacia de la radioterapia. Sin embargo, las células sanas incluidas en el volumen de tratamiento también sufren daños, que pueden provocar la aparición de efectos secundarios. En general, los efectos secundarios son de intensidad leve o moderada, y pueden presentarse durante el tratamiento (efectos agudos) o mucho tiempo después (efectos crónicos). Influyen en su aparición e intensidad las condiciones del paciente, su sensibilidad especial, la localización del tumor irradiado, su volumen y la dosis necesaria.

Respecto a mi tratamiento (o al de mí representado) se me ha informado que presenta alguna de las circunstancias que, remarcadas con una cruz, se señalan en el cuadro siguiente y por ello la tolerancia al tratamiento radiante puede verse comprometida y presentarse efectos secundarios con mayor frecuencia y/o verse agravados:

Diabetes	Trastornos vasculares
Enfermedades pulmonares anteriores	Hábitos tóxicos
Quimioterapia durante o inmediatamente antes	Cirugía previa sobre la zona a irradiar
Enf. inflamatoria crónica en órganos incluidos	Cicatrices o quemaduras en la zona a tratar
Insuficiencia respiratoria	Enfermedades cardíacas
Enfermedades de la piel

Así mismo, he recibido información de las posibles alternativas al tratamiento radiante.

Entre los posibles efectos secundarios específicos del tratamiento que se le va a aplicar, se encuentran los siguientes, cuyo significado estamos a su disposición para explicarle:

Efectos agudos: aparecen durante el tratamiento o algunas semanas después, son frecuentes Eritema, epidermitis, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, meteorismo, tenesmo, proctitis, diarrea, poliuria, disuria, nicturia, hematuria, cistitis, infección urinaria,

Efectos crónicos pueden aparecer meses o años después del tratamiento, muy poco frecuentes: Estenosis, perforación u obstrucción intestinal, proctitis con rectorragia, cistitis crónica, hidronefrosis, atrofia renal, sequedad y estenosis vaginal, menopausia precoz, esterilidad, impotencia sexual, alopecia pubiana, edema de piernas y genitales, fístulas, plexopatía y mielopatía, necrosis ósea.

También puede presentarse cualquier secuela no contemplada de manera específica, producida por el mecanismo de acción de la radioterapia, que en esencia es: alteración cromosómica, destrucción celular, inflamación aguda y crónica, fibrosis y daño vascular. Igualmente le recordamos que la radioterapia produce efectos perjudiciales en el feto y células germinales. Le recomendamos se asegure que no está embarazada al comenzar el tratamiento y emplear desde su inicio una anticoncepción eficaz en ambos sexos.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que he sido informado/a por el facultativo que me ha atendido quien me ha facilitado las explicaciones en lenguaje claro y sencillo y he comprendido el procedimiento para la realización de **RADIOTERAPIA SOBRE LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE ABDOMEN – PELVIS**, así como sus riesgos y complicaciones más frecuentes, tanto de tipo general como derivados de mi situación concreta.

He sido, así mismo, informado/a de las posibles alternativas, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado las dudas planteadas.

Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

En consecuencia, **doy mi consentimiento** para que se me realice la intervención que me ha sido explicada anteriormente.

En Zaragoza, a de de

Firma del paciente:

Firma del médico

.....

.....

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./Dña DNI.

y en calidad de....., soy consciente de que el paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asumo la responsabilidad de la decisión.

He sido suficientemente informado/a del procedimiento que se le va a realizar y doy expresamente mi consentimiento para la realización de **RADIOTERAPIA SOBRE LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE ABDOMEN – PELVIS**, que podré retirar en el momento que lo desee.

Firma del tutor o representante legal

.....

NO AUTORIZACIÓN / ANULACIÓN

Por la presente **NO AUTORIZO / ANULO** cualquier consentimiento plasmado en el presente impreso, que queda sin efecto a partir de este momento. Me han sido explicadas, y entiendo y asumo las repercusiones que sobre la evolución del proceso ello pudiera derivar.

En Zaragoza, a de de ...

Firma del paciente o representante legal

1º APELLIDO

2º APELLIDO

NOMBRE

Nº HISTORIA

FECHA

CAMA

SERVICIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RECIBIR QUIMIOTERAPIA

En qué consiste:

El tratamiento con quimioterapia consiste en recibir varios medicamentos; algunos por vía intravenosa, en ciclos repetidos, durante varios meses.

El motivo que lo hace necesario es que el paciente está diagnosticado de.....

y los médicos que le atienden consideran que sería conveniente recibir quimioterapia para el tratamiento de esta enfermedad, ya que los beneficios que se pueden obtener de ella, son mayores que los posibles inconvenientes.

Qué riesgos tiene:

Dicho tratamiento puede producir efectos secundarios (toxicidad), siendo los más frecuentes:

- **Toxicidad hematológica:** disminución del recuento de glóbulos blancos (bajada de defensas) con el consiguiente riesgo de adquirir infecciones, disminución de glóbulos rojos (anemia) lo que puede provocar cansancio y fatiga, disminución de plaquetas con el riesgo de sangrados o hemorragias. Alteraciones de las pruebas de la coagulación.
- **Toxicidad digestiva:** náuseas y vómitos, diarrea, epigastralgia (dolor abdominal), alteraciones del gusto, inflamación del páncreas (pancreatitis) o de la vesícula biliar (colecistitis).
- **Toxicidad dérmica:** caída del cabello (alopecia), alteraciones de las uñas, reacciones en la piel, descamación de la piel de palmas y plantas, picor en la piel, erupción de tipo acneiforme, alteraciones dentarias.
- **Toxicidad de mucosas (mucositis):** inflamación y ulceración en ocasiones de las mucosas de la cavidad oral, de la cavidad nasal, a nivel anal. En ocasiones conjuntivitis.
- **Toxicidad urogenital:** alteraciones de la menstruación (amenorrea o falta de menstruación), infertilidad (disminución del número de espermatozoides o de óvulos), alteraciones de la libido.
- **Toxicidad renal:** alteraciones de la función renal (insuficiencia renal) con disminución de la diuresis, eliminación de proteínas por orina.
- **Toxicidad vascular:** extravasación del fármaco (salida del fármaco de la vena durante la administración del mismo), aumento del riesgo de tromboflebitis (coagulación de la sangre en una vena), aparición o empeoramiento de hemorroides, alteraciones de la tensión arterial, alteraciones de la circulación de la sangre a nivel periférico (varices, isquemia arterial, fenómeno de Raynaud)
- **Toxicidad neurológica central:** dolor de cabeza (cefalea), mareo, visión borrosa, confusión, inestabilidad, pérdida de audición, confusiones, alteraciones del habla.
- **Toxicidad neurológica periférica:** hormigueos a nivel de los dedos de los pies y de las manos, sensación de adormecimiento de dedos de manos y pies, calambres, dificultad para los movimientos finos (abrochar botones, enhebrar una aguja, etc), dolor en dedos, pérdida de fuerza en manos y pies.
- **Toxicidad cardiorrespiratoria:** insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, fibrosis pulmonar, derrame pleural, hinchazón de tobillos.
- **Reacciones alérgicas:** picor cutáneo, enrojecimiento de la piel, sensación de ahogo, shock anafiláctico.
- **Toxicidad hepática:** alteraciones de la función hepática con elevación de transaminasas, ictericia (pigmentación amarilla de la piel y mucosas)
- **Síndrome general:** cansancio, pérdida de apetito, fiebre, malestar general, dolores osteoarticulares.

Es posible que debido a esas complicaciones sea necesaria la administración de antibióticos a dosis altas, antifúngicos y sangre o productos derivados de ella.

Generalmente las complicaciones suelen ser leves y transitorias pero, en algunas ocasiones, a pesar del tratamiento pueden ser graves e incluso mortales.

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta las circunstancias personales del paciente (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, etc.) son:

Se harán todas las pruebas y tratamientos necesarios para que los riesgos de la quimioterapia se reduzcan al mínimo.

En todo caso, debe saber que si se presenta alguna complicación, todos los medios técnicos y personales de este centro están disponibles para intentar solucionarlo.

Qué alternativas hay:

En este caso particular se ha considerado que éste es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían más indicadas en otro caso. También se ha informado al paciente de las posibles consecuencias de no realizar la quimioterapia que se le propone.

Si precisa más información o aclarar alguna duda, no tenga reparo en preguntar al médico que le está atendiendo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RECIBIR QUIMIOTERAPIA

CONSENTIMIENTO

Por la presente manifiesto que he sido informado de las ventajas e inconvenientes del tratamiento con un lenguaje claro y sencillo. He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas. También se me ha informado que en cualquier momento puedo revocar este consentimiento.

En consecuencia, doy mi consentimiento para que se me realice tratamiento con Quimioterapia.

Zaragoza a.....de.....de 20....

Fdo. El Paciente:

Fdo. El Representante Legal:

Médico responsable:

Nombre.....

Nombre.....

Nº DNI.....

Nº col.....

Motivo representación legal.....

Por la presente, manifiesto mi renuncia a recibir la información ofertada, dando mi consentimiento para que se me realice tratamiento con Quimioterapia.

Zaragoza a.....de.....de 20....

Fdo. El Paciente:

Fdo. El Representante Legal:

Médico responsable:

Nombre.....

Nombre.....

Nº DNI.....

Nº col.....

Motivo representación legal.....

DENEGACIÓN O REVOCACIÓN

En cualquier momento y sin necesidad de explicación, manifiesto mi

- Denegación a la realización de tratamiento con Quimioterapia.
- Revocación del consentimiento prestado.

Zaragoza a.....de.....de 20....

Fdo. El Paciente:

Fdo. El Representante Legal:

Médico responsable:

Nombre.....

Nombre.....

Nº DNI.....

Nº col.....

Motivo representación legal.....

