



**Universidad  
Zaragoza**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Cáncer de Cuello Uterino: La Hipertermia como  
nuevo pilar en el tratamiento**

**Cervix Cancer: Hyperthermia as a new pillar in  
the treatment**

Autor:

Juan Antonio Almena Sereno

Director:

Alberto García Barrios

Facultad de Medicina-Universidad de Zaragoza

Departamento Anatomía e Histología Humanas

Curso: 2018/2019

# ÍNDICE

---

• Resumen .....	Pag 3
• Abstract .....	Pag 4
• Introducción .....	Pag 5
• Anatomía del útero.....	Pag 7
• Histología del cérvix .....	Pag 10
• Cáncer de cérvix .....	Pag 11
• Lesiones preneoplásicas .....	Pag 12
• Prevención.....	Pag 15
○ Prevención Primaria.....	Pag 15
○ Prevención Secundaria.....	Pag 15
• Diagnóstico .....	Pag 18
○ Biopsia y colposcopia .....	Pag 18
• Tratamiento .....	Pag 19
○ Vigilancia activa .....	Pag 20
○ Cirugía.....	Pag 21
○ Radioterapia .....	Pag 23
○ Quimioterapia.....	Pag 24
○ Hipertermia: Nueva estrategia terapéutica .....	Pag 25
▪ Definición.....	Pag 25
▪ Vascularización y flujo sanguíneo .....	Pag 26
▪ PH y sensibilidad termal .....	Pag 27
▪ Beneficios en el cáncer de cérvix.....	Pag 29
• Conclusión .....	Pag 32
• Bibliografía .....	Pag 33
• Anexos .....	Pag 40

# RESUMEN

---

El **cáncer de cérvix**, constituye una de las neoplasias de mayor importancia en la actualidad, tanto por los datos de incidencia (3.3% de los tumores femeninos, siendo el segundo en frecuencia de las neoplasias en la mujer, por detrás del cáncer de mama), como por los avances introducidos en prevención, diagnóstico y tratamiento. Hoy en día, son diagnosticados alrededor de 2587 nuevos casos al año, con una edad promedio de 48 años, y aunque su prevalencia es elevada, han disminuido enormemente las cifras de mortalidad asociadas a esta neoplasia (alrededor de unas 680 muertes al año).

El conocimiento y avance de las **técnicas de screening** , sobretodo la citología del Cérvix uterino y el test del Virus de Papiloma Humano (VPH), permite una detección temprana de estas patologías, mejorando así las tasas de supervivencia. Por otro lado, la introducción de medidas profilácticas como, la vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH), han resultado fundamentales para la reducción del número de casos, ya que este virus, se considera uno de los principales agentes causales en el desarrollo de la misma.

Con respecto al **ámbito terapéutico** disponible, además de los ya implantados como la cirugía (histerectomía en la mayor parte de los casos), la aplicación de radioterapia y quimioterapia (como terapia única o combinada), en la actualidad se está apostando por el estudio de los beneficios de la introducción de nuevos pilares terapéuticos entre los que destaca el uso de la hipertermia en combinación con los tratamientos clásicos de dicha enfermedad. Son numerosos los estudios que aportan resultados prometedores en las tasas de respuesta aplicando estas nuevas técnicas sin aumentar los aspectos negativos en el tratamiento de dichos tumores.

**Palabras claves:** Cáncer de cérvix, Virus Papiloma Humano (VPH), Anatomía del útero, Screening, Terapéutica del cérvix, hipertermia

# ABSTRACT

---

**Cervical cancer** is one of the most important neoplasms at present, both due to incidence data (3.3% of female tumors, being the second in frequency of neoplasian in women, behind breast cancer), as per the advances made in prevention, diagnosis and treatment. Today, about 2587 new cases are diagnosed each year, with an average age of 48 years, and although its prevalence is high, the mortality figures associated with this neoplasm have decreased enormously (around 680 deaths per year).

The knowledge and advance of **screening techniques**, especially the cytology of the uterine cervix and the Human Papilloma Virus (HPV) test, allows an early detection of these pathologies, thus improving the survival rates. On the other hand, the introduction of prophylactic measures such as the Human Papilloma Virus (HPV) vaccine have been fundamental for reducing the number of cases, since this virus is considered one of the main causative agents in the development of this pathology.

With regard to the **therapeutic** scope available, in addition to those already implanted as surgery (hysterectomy in most cases), the application of radiotherapy and chemotherapy (as a single or combined therapy), is currently betting on the study of the benefits of the introduction of new therapeutic pillars, among which the use of hyperthermia in combination with the classic treatment of this disease stands out. There are numerous studies that provide promising results in response rates by applying these new techniques without increasing the negative aspects in the treatment of these tumors.

**Key Words:** Cervical cancer, Human Papilloma Virus (HPV), Anatomy of the uterus, Screening, Therapeutics of the cervix, hyperthermia



**Universidad**  
Zaragoza

# INTRODUCCIÓN



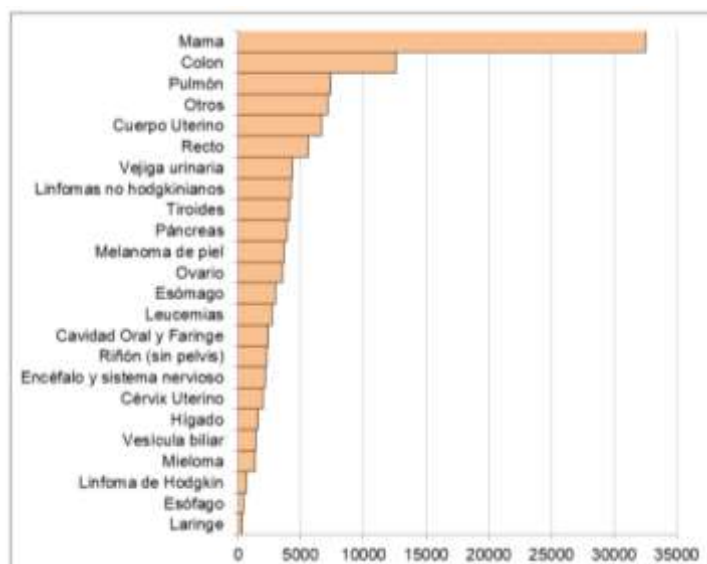
[unizar.es](http://unizar.es)

# INTRODUCCIÓN

El cáncer, constituye una de las patologías más frecuentes en la especie humana siendo a nivel general, la segunda causa de muerte en nuestro medio. Se producen unos 12 millones de nuevos casos al año a nivel mundial y se estima que su incidencia aumente a unos 22 millones de casos en menos de dos décadas. En España, se diagnostican unos 250.000 nuevos casos oncológicos cada año.(1)

Las patologías neoplásicas del cuello uterino son las segundas lesiones tumorales más frecuente en la mujer. Actualmente, se estima una incidencia de unos 500.000 nuevos casos al año en, situando a esta neoplasia entre las de mayor incidencia, siendo uno de los tumores más frecuentes en nuestro medio. (1) (Figura 1). No existe una distribución homogénea de la incidencia de este tumor, llegando a ser la primera causa de muerte en mujeres del tercer mundo, incluso por delante del cáncer de mama. Las tasas de mayor incidencia, se localizan en África, y las más bajas en Australia, Nueva Zelanda y Asia Occidental (2). Estos datos corroboran la necesidad de incidir en la detección temprana y prevención de esta neoplasia.

En España, se diagnosticaron unos 2584 casos en el año 2017, constituyendo un 3.3% de los tumores femeninos, por detrás de otras neoplasias como el cáncer de mama, colon rectal, estómago, cuerpo de útero, ovario y tumores hematológicos. (1) (3) (Figura 1).



**Figura 1:** Número estimado de incidencia de cáncer para el 2019. (3)

El **Cáncer de Cérvix**, es una patología del aparato genital femenino cuya patogenia es bien conocida. Desde el año 1983, se comenzó a estudiar la relación existente entre la infección del virus del Papiloma Humano (VPH) y del cáncer de cérvix. El diagnóstico de este tumor se realiza en numerosas ocasiones antes de los 35 años y aunque la edad media de diagnóstico se sitúa en torno a los 48 años, en la mayoría de las ocasiones, se trata de tumores asintomáticos en estadios leves y tempranos por lo que necesitamos conocer e incidir en las técnicas de screening disponibles en la actualidad para conseguir una detección precoz en estadios más tempranos (4)

A pesar de su elevada incidencia en las mujeres, la mortalidad asociada a esta neoplasia ha disminuido mucho en los últimos años, gracias al conocimiento de la patogenia de esta enfermedad (mecanismo de acción del VPH), mejora en las técnicas de diagnóstico precoz implantadas en todo el Sistema Nacional de Salud (SNS) y a la implantación en el calendario vacunal de la profilaxis frente al VPH, entre otras medidas.

Además de las medidas de diagnóstico y prevención ya establecidas para la prevención del cáncer de cuello de útero, se han introducido nuevas opciones terapéuticas complementarias a las disponibles actualmente con resultados prometedores en estadios avanzados, ya sea como tratamiento único o como coadyuvante a otras terapias disponibles en la actualidad. Entre estos tratamientos, destaca el uso de la hipertermia en combinación con quimioterapia y radioterapia que ha mostrado resultados prometedores en la evolución de las lesiones y en las tasas de supervivencia producidas por esta neoplasia.

En la actualidad, con los tratamientos disponibles (principalmente cirugía, quimioterapia y radioterapia como terapias únicas o combinadas), la tasa de supervivencia en pacientes diagnosticadas de Cáncer de Cérvix se sitúa en torno a un 70% a los cinco años del diagnóstico. El número de mujeres fallecidas se sitúa en unas 550 mujeres al año, con una media de edad de unos 60 años. (5)

El conocimiento anatómico de las estructuras asociadas al desarrollo de estas lesiones es necesario para entender las medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas establecidas hoy en día.



**Universidad**  
Zaragoza

# ANATOMÍA E HISTOLOGÍA



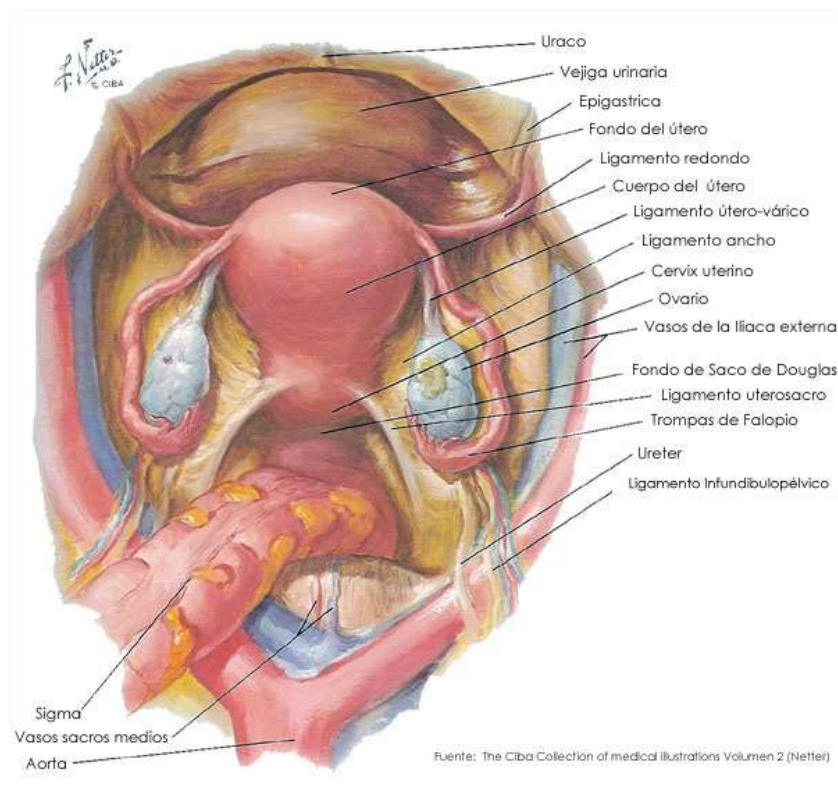
[unizar.es](http://unizar.es)



# ANATOMÍA DEL ÚTERO

El **útero** es un órgano hueco, muscular, y de consistencia dura que presenta una cavidad interna tapizada por mucosa que va a alojar el feto durante la gestación. Está localizado en la cavidad pélvica, en el espacio visceral pélvico, aunque puede estar desplazado hacia uno de los lados. Está cubierto por el peritoneo parietal inferior, que lo separa de las asas intestinales y el colon sigmoide. Su posición anatómica es craneal a la vagina, anterior al recto y dorso-craneal con respecto a la vejiga de la orina.

El útero tiene forma de cono aplanado de adelante hacia atrás, con una base superior y un vértice truncado inferior que apunta hacia la vagina. Morfológicamente, se le puede dividir en **4 porciones: fundus o fondo** (corresponde al extremo superior redondeado, por encima de la apertura de las trompas uterinas y que se continua con el cuerpo); **cuerpo** (en cuya porción superior se encuentran los cuernos uterinos derechos e izquierdo que proyectan hacia la entrada de las trompas), **istmo** (ubicado entre el cuerpo y el cuello de 1cm de longitud) y el **cuello o cérvix uterino** (corresponde al tercio inferior redondeado del útero). (Figura 2)

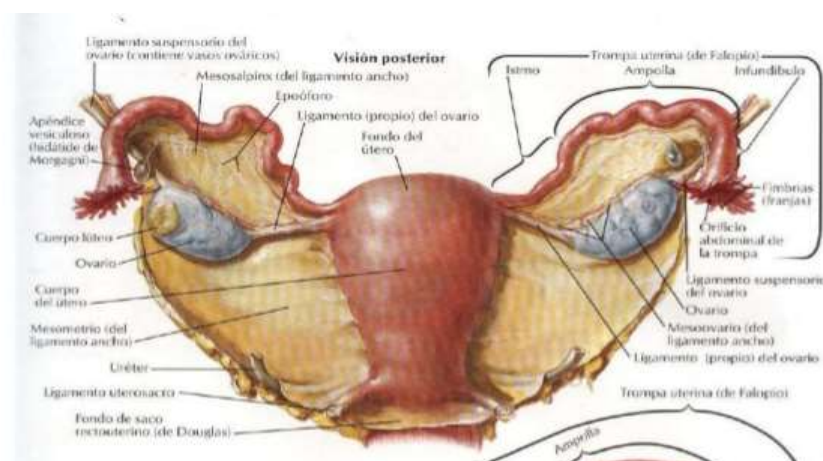


**Figura 2:** Divisiones topográficas del útero. Imagen tomada de Netter. (6)

El **cuello o cérvix del útero** mide aproximadamente 8-12 mm de largo y 2-2,5 cm de ancho. Tiene una porción supravaginal (se halla por encima de la vagina), una porción vaginal (se proyecta hacia la vagina y está cubierta por epitelio vaginal), y una porción infravaginal o ectocervix que se introduce en la cavidad vaginal determinando los fondos de saco vaginales (anterior, posterior y laterales). Esta porción es de aspecto cónico, de vértice redondeado, en el que se encuentra el orificio externo del útero (orificio cervical externo), por el que se comunica la cavidad del útero con la de la vagina. El aspecto de esta porción del cuello uterino (hocico de tenca) es muy variable individualmente, determinado por la presencia anterior o no de gestación.

El **útero** es un órgano que se desplace con gran libertad y su posición varía atendiendo al estado de distensión de la vejiga y del recto. El eje longitudinal del cuerpo en comparación con el del cuello uterino forma un ángulo abierto ventralmente denominado ángulo de flexión. El eje longitudinal del cuello uterino forma asimismo con el eje longitudinal de la vagina un ángulo abierto hacia adelante, formando el ángulo de versión. Estos ángulos, más cerrados cuando la vejiga está vacía, determinan la posición anatómica del útero en anteflexión (aproximadamente 160°) y anteversión (aproximadamente 90°).

A pesar de ser un órgano que se desplace con facilidad, su movilidad y fijeza es relativa, presentando diversos medios de fijación peritoneales, ligamentosos y fibromusculares, además del plano muscular que forma el suelo pélvico.



**Figura 3:** Ligamentos del útero. Imagen tomada de Netter. (6)

El **peritoneo** recubre las caras vesical e intestinal del cuerpo y la cara posterior del istmo del útero. Cuando el peritoneo llega a los bordes laterales del útero se desdobra en una hoja anterior y otra posterior formando el ligamento ancho del útero. Este ligamento, divide la pelvis femenina en dos espacios, un **fondo de saco vesicouterino (anterior)** y un **fondo de saco rectouterino (posterior)**.

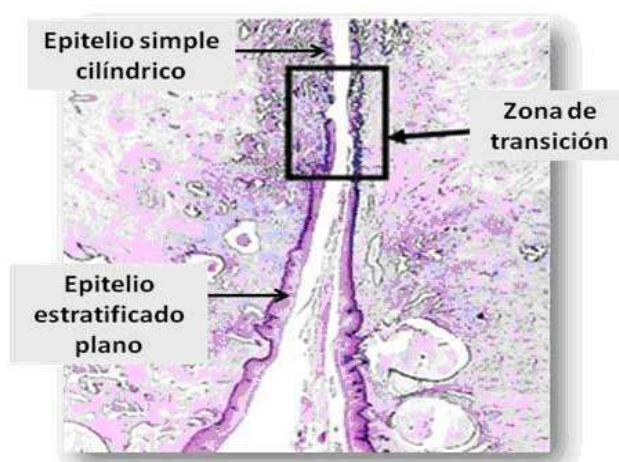
El **mesosálpinx** es la porción superior del ligamento ancho que envuelve las trompas uterinas y lleva los vasos y nervios hacia las trompas uterinas. El **mesoovario** corresponde al repliegue posterior del ligamento ancho del útero, que lleva los vasos y nervios hacia el ovario. El ligamento redondo del útero deriva del pliegue gonadal inferior durante el desarrollo. Se extiende desde el ángulo tubarico para terminar en el monte del pubis, fijando así el útero a la pared abdominal anterior (Figura 3). A **nivel del istmo uterino** unos repliegues del tejido conjuntivo pelviano se constituyen en unos ligamentos de fijación del útero a las paredes pélvicas, constituyendo el denominado **retináculo de Martin**, constituido por **cuatro porciones**: **Lateralmente** los llamados ligamentos cardinales de Mackenrodt o parametrios, a través de los cuales alcanzan el útero los vasos uterinos, y unen el istmo y cuello uterino a la pared lateral de la pelvis. En la **cara anterior** los ligamentos pubo-vésico-uterinos o pilares vesicales, que unen en cuello uterino y vesical a la pared de la sínfisis pubiana. En la **cara posterior** los ligamentos útero-sacros, es una condensación del tejido conectivo que se extiende desde el istmo uterino hasta la cara anterior del sacro pasando a los lados del fondo de saco rectouterino y por la cara lateral del recto. A **nivel del suelo pelviano**, el cuello uterino apoya por intermedio de la vagina sobre los músculos elevador del ano y músculos del periné que forman una cincha muscular sólida y contráctil. (7-10). (Figura 3)

# HISTOLOGÍA DEL CÉRVIX

El conocimiento de la histología del Cérnix es de gran importancia para conocer las diferentes lesiones (inflamatorias, infecciosas, tumorales, etc) que pueden llegar a desarrollarse en este órgano, además de permitir entender y conocer mejor el funcionamiento de las diferentes técnicas de screening y de tratamiento de las lesiones que puedan producirse.

El cuello del cérvix, presenta dos zonas bien diferenciadas, el exocérnix y el canal cervical y entre ambas una zona de transición (Figura 4).

- **Exocérnix**, se encuentra formado por un epitelio escamoso no queratinizado similar al epitelio vaginal. Este epitelio sufre numerosas modificaciones durante el ciclo hormonal de la mujer en edad reproductiva por la acción de estrógenos y progesterona, que conlleva a una renovación del tejido en unos cuatro o cinco días.
- **Canal cervical o endocérnix**, se encuentra formado por una capa de células cilíndricas mucíparas que revisten las superficies glandulares.
- **Zona de transición**, también denominada unión escamo columnar, es la unión entre ambos tipos de epitelios pasando desde el escamoso no queratinizado del exocérnix al cilíndrico mucíparo del canal cervical. Este epitelio mucíparo, posterior a la primera menstruación o menarquia se irá transformado en epitelio de tipo metaplásico, por lo que será el lugar dónde se asienten el mayor número de lesiones del cuello uterino. (11)



**Figura 4:** Divisiones histológicas (12)



**Universidad**  
Zaragoza

# CÁNCER DE CÉRVIX



[unizar.es](http://unizar.es)

# CÁNCER DE CÉRVIX

---

El **cáncer de cérvix**, es la **segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial**. Actualmente, se estima una incidencia de unos 500.000 nuevos casos al año, situándose así en el quinto lugar de los tumores más frecuentes en nuestro país. (1)

No existe una distribución homogénea de la incidencia de este tumor, estableciéndose grandes diferencias tanto de incidencia como de mortalidad entre los países desarrollados y subdesarrollados. Esta neoplasia llega a ser la primera causa de muerte en mujeres del tercer mundo, incluso por delante del cáncer de mama. Las tasas de mayor incidencia, se localizan en África, y las más bajas en Australia, Nueva Zelanda y Asia Occidental (2). Estos datos muestran la necesidad de incidir aún más en las medidas preventivas para el desarrollo de esta neoplasia.

En España, se diagnosticaron unos 2584 casos en el año 2017, constituyendo un 3.3% de los tumores femeninos, por detrás de cáncer de mama, colon rectal, estómago, cuerpo de útero, ovario y hematológicos. (1) Según estas estadísticas, se estima que en el año 2019 haya unos 1987 nuevos casos de cáncer de cérvix en España.

El cáncer de cérvix, se caracteriza por ser una neoplasia progresiva, que evoluciona desde estadios tempranos preneoplásicos (generalmente asintomáticos) con un periodo de latencia elevado hasta desarrollarse una lesión neoplásica, por lo que un diagnóstico precoz, permite actuar ante lesiones más leves y tempranas obteniendo así mejores tasas de respuesta.

La **Organización Mundial de la Salud (OMS)**, reconoce principalmente dos tipos histológicos de cáncer de cérvix como los más frecuentes, el carcinoma escamoso (en el 75% de los casos) y el adenocarcinoma (en un 15% aproximadamente). Generalmente es un tumor asintomático, pudiendo ser la primera manifestación el manchado poscoital (estadios iniciales) o sangrado intermenstrual más abundantes, acompañados en ocasiones de diferentes grados de dolor, en estadios más avanzados.

Se conocen la existencia de una serie de factores de riesgo, que condicionan el desarrollo de esta neoplasia, siendo uno de los más importante y que ha constituido un gran avance en todas las técnicas de prevención y tratamiento la **infección genital por VPH** (factor de riesgo de mayor importancia) el cual está relacionado con el desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales y cáncer de cuello de útero. Además existen otros factores de riesgo que pueden condicionar el desarrollo de dicha neoplasia, como la promiscuidad sexual, procesos de inmunosupresión crónica, tabaquismo (supone un aumento de la incidencia entre 4 y 13 veces) y el uso de anticonceptivos hormonales durante más de cinco años entre otros.

Por lo tanto, el uso del preservativo, la reducción del consumo de tabaco y la profilaxis vacunal frente al VPH reducen mucho las posibilidades de sufrir esta tipo neoplasia. (13)

El **VPH**, es conocido como el principal agente causal del desarrollo de las lesiones preneoplásicas y del cáncer de Cérvix. La infección del VPH, es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en nuestro medio, aunque en el 90% de los casos se elimina de manera espontánea, en un plazo máximo de unos 24 meses. El conocimiento de la relación causal de este virus con dicha neoplasia supuso un gran avance para el desarrollo tanto de medidas preventivas como terapéuticas. (14)

El **VPH**, es un **ADN virus** de la familia *Papovaviridae*, del que se conocen más de 170 subtipos, determinados mediante técnicas de biología molecular. De los diferentes subtipos que se conocen, hay que destacar los **subtipos 16 y 18**, que son los que más relacionados están en el desarrollo del cáncer de cérvix. Además presentan una elevada incidencia los subtipos 6 y 11 pero no tienen relación con el desarrollo de lesiones cancerígenas, sino con el desarrollo de verrugas genitales. (15)

La **transmisión del VPH**, se comporta como una enfermedad de transmisión sexual (ETS), por lo que los factores de riesgo asociados a su contagio aumentan la incidencia de manera similar a otras ETS, inicio temprano de las relaciones sexuales, (generalmente antes de los 18 años), promiscuidad sexual, pacientes con inmunosupresión, tabaquismo, uso prolongado de anticonceptivos orales, la multiparidad y la coinfección con Chlamydia o herpes.

## LESIONES PRENEOPLÁSICAS

---

Existen un gran número de estadios preneoplásicos, los cuales en su mayoría son asintomáticos, por lo que es necesario conocer el buen manejo de las diferentes técnicas de screening, favoreciendo el diagnóstico precoz. Este es el punto dónde todas las atenciones médicas obtienen los mejores resultados.

Se pueden realizar diferentes clasificaciones de las lesiones precancerosas, en función del tipo de muestra que se obtiene, diferenciando entre las muestras obtenidas para realización de **citología** (medio líquido de Papanicolaou) o muestras obtenidas por biopsia mediante colposcopia para obtención de las características **histológicas**.

Mediante el **diagnóstico citológico** en el que se realiza la observación al microscopio de las células escamosas que se obtienen de la muestra (Test de Papanicolaou) podemos establecer la **clasificación de Bethesda**, que permite identificar las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) diferenciando por un lado las alteraciones de las células del epitelio escamosos y por otro las del epitelio glandular y clasificarlas en los siguientes grados (16):

- **SIL bajo grado (lesión intraepitelial de bajo grado):** infecciones auto limitada provocadas por el virus VPH.
- **SIL Alto grado (lesión intraepitelial de alto grado):** Modificaciones en el epitelio de tipo premaligno.
- **ASC-US (atipia de células escamosas de significado incierto):** Células escamosas que no presentan aspecto normal pero tampoco tienen aspecto de SIL o de cáncer.
- **ASC-H (Atipia de células escamosas de significado incierto):** Células escamosas que no presentan aspecto normal pero no se puede descartar la presencia de lesión de alto grado.
- **AGUS (atipia de células glandulares de significado incierto):** Células glandulares que no presentan aspecto normal, pero tampoco tienen aspecto de SIL o cáncer.

La existencia de una neoplasia, se puede sospechar mediante citología (por ello es la técnica fundamental del cribado), pero para confirmar el diagnóstico de una lesión, es necesario el estudio **histológico** del tejido obtenido mediante biopsia cervical, que nos permite establecer presencia o ausencia de lesión y clasificarla en funciones de sus características histológicas. Dicha clasificación, se establece mediante la escala de Richart, que se realiza en función del espesor del epitelio escamoso alterado por las lesiones, de manera que obtenemos los siguientes estadios:

- **CIN I (Displasia leve)**, hace referencia a una lesión con buena maduración celular, con mínimas anomalías nucleares y figuras mitóticas, con afectación de 1/3 basal del epitelio. Generalmente estas displasias leves no progresaran a neoplasia y tenderán a aclararse y revertir. Se considera transitorias y en un 70% de los casos, estas lesiones regresan a la normalidad.
- **CIN II (Displasia moderada)**, hace referencia a una lesión en la que las células neoplásicas, se restringen a la mitad o 2/3 inferiores del epitelio, con atipias celulares mayores que en el CIN I.



- **CIN III (Displasia grave)**, hace referencia a la presencia de células anormales en todas las capas del epitelio cervical. Estas lesiones CIN III progresan hacia el desarrollo de una lesión neoplásica (generalmente de tipo carcinomatoso invasor) en un 70 % de las ocasiones sino son tratadas en estadios tempranos.
- **AIS (Adenocarcinoma in situ)**: Alteración celular en el epitelio glandular con atipia de citología clara.
- **Carcinoma invasor**: Lesión microscópica o macroscópica con infiltración del estroma.(17)

En la **figura 5** se puede observar la correlación de los diferentes estadios establecidos mediante estudio histopatológico obtenido mediante biopsia y el tiempo en el que se puede producir su progresión.



**Figura 5:** Historia natural cáncer de cuello de útero. (18)

La visualización de manera clínica de las lesiones cervicales, sólo se puede realizar mediante colposcopia, previa aplicación de solución de Lugol (Prueba de Shiller), que nos permite evaluar la localización de la lesión y la zona más adecuada para la toma de la biopsia.



**Universidad**  
Zaragoza

# PREVENCIÓN



[unizar.es](http://unizar.es)

# PREVENCIÓN

---

La prevención constituye uno de los pilares fundamentales en la mejoría de los resultados que se están obteniendo en el manejo del cáncer de cérvix. Las diferentes medidas de prevención van encaminadas a reducir tanto la incidencia de esta neoplasia, como la evolución de la misma hacia tumores más invasivos y por tanto con peor respuesta al tratamiento. Entre las medidas preventivas cabe destacar la **prevención primaria** mediante la profilaxis del VPH y la **prevención secundaria** mediante las técnicas de screening citológicas periódicas.

## PREVENCIÓN PRIMARIA

---

Tras el descubrimiento de la relación causa-efecto del VPH y el cáncer de cérvix, fue la introducción de la inmunoterapia lo que ha permitido reducir la mortalidad asociada a esta neoplasia en nuestro medio. Desde el año 2007 se comercializan dos tipos de vacunas: **bivalente (Cervarix®)** (contra serotipos 16 y 18), y otra **tetravalente (Gardasil®)** (contra los serotipos 6, 11, 16,18), siendo los serotipos 16 y 18 los más relacionados con el desarrollo neoplásico. El resto de serotipos se relaciona con lesiones benignas como los condilomas. Actualmente, se dispone de una vacuna **nonavalente (Gardasil 9®)** que incluye los 9 serotipos (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) de VPH causantes del 90% de las patologías neoplásicas del cuello uterino. Por lo general, los serotipos no incluidos en las vacunas son causantes del desarrollo de lesiones benignas (principalmente condilomas cervicouterinos).

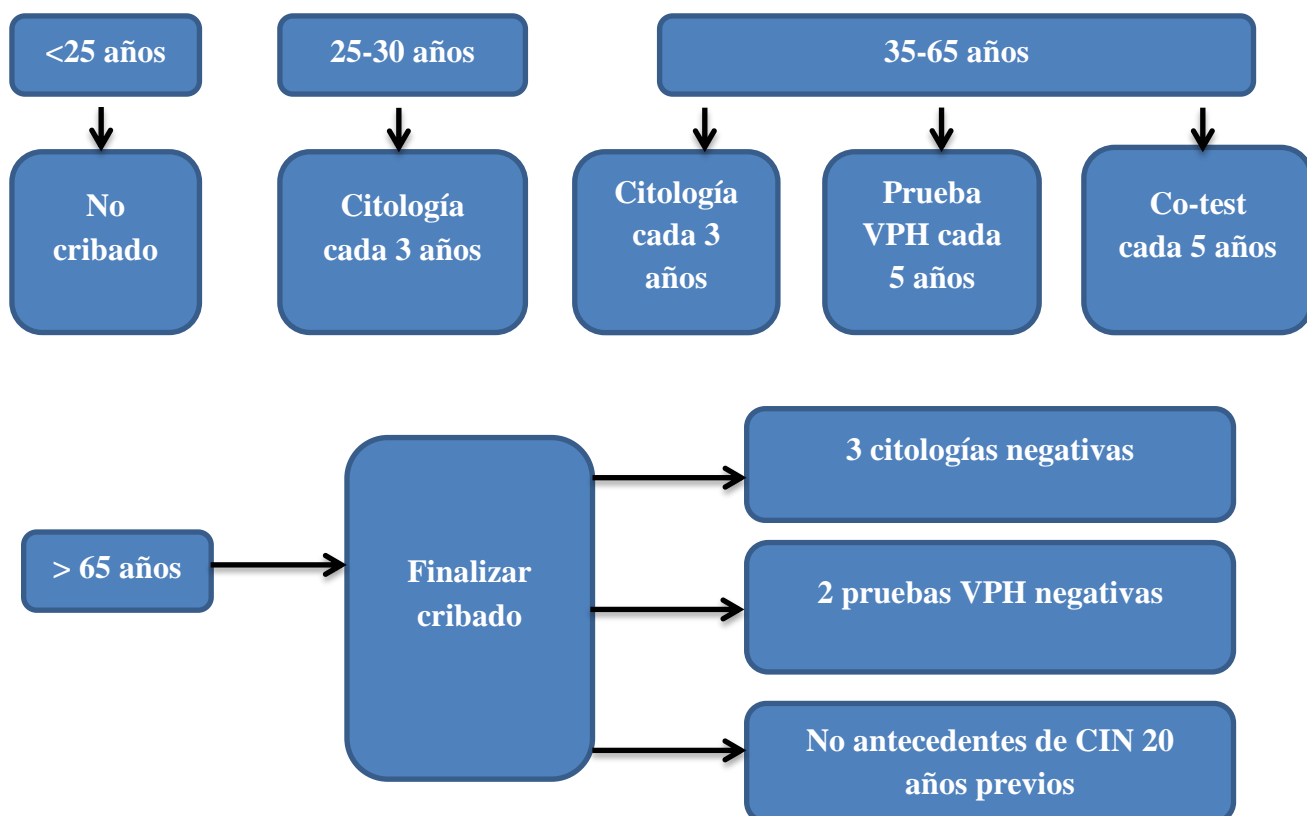
Desde el año 2007, la profilaxis frente al VPH se incluye dentro del calendario vacunal de la mujer, mediante la administración de dos dosis vacúnales separadas en 6 meses, a partir de los 12 años de edad. Además, en aquellos pacientes con lesiones de grado II, se ha demostrado que la inmunización vacunal favorece el aclaramiento de las lesiones tras su administración, por lo que forma parte de una medida terapéutica en lesiones de bajo grado (19).

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

---

Consiste en la **detección temprana de la enfermedad** mediante técnicas de screening para valorar alteraciones citológicas y/o histológicas en el tejido del cuello del útero, estableciendo (en caso de existir alguna alteración) un seguimiento más estrecho o llevar a cabo las mejores pautas de tratamiento en función del estadio.

Las **técnicas de screening o cribado**, se deben empezar a partir de los 25 años (nunca antes, independiente de la edad de la primera relación sexual), con la realización de una **citología** trienal (cada tres años). Desde de los 30 a los 65 años se realiza generalmente **Co-test** cada 5 años, es decir, el test que consiste en realizar una determinación citológica y la detección del virus del VPH. A partir de los 65 años, ya no se debe realizar screening siempre y cuando se tengan tres citologías negativas, o dos Co-test negativos. Este es el cribado básico para todas las mujeres comprendidas entre esas edades. (20)



**Figura 6:** Cribado cáncer de cuello de útero.

Las principales técnicas empleadas en el cribado, son la citología, y el test del VPH. La citología se basa en el estudio de la morfología de las células obtenidas mediante el raspado o cepillado del endocérvix y exocervix. Estas células presentarán cambios morfológicos cuando se encuentren infectadas por diferentes microorganismos, entre ellos el VPH. El objetivo, consiste en que los anatompatólogos, mediante la visualización de la muestra, analicen el riesgo de la mujer de padecer o no una lesión tumoral con el fin de realizar otras pruebas complementarias que puedan confirmarlo. Mediante el test de detección del VPH, se obtiene la presencia o no de dicho virus en la mujer, para realizar revisiones más rutinarias en caso de ser positiva al virus. (21)

En todos los casos, en los que la citología sea dudosa de presentar malignidad, (independiente del grado), será necesaria la realización de una colposcopia, que permite obtener muestras para realizar una biopsia de la zona afectada, para su posterior estudio anatomopatológico. Solo mediante este estudio, se puede determinar histológicamente el estado de la lesión y llevar a cabo la actuación más correcta en función del grado histológico. (22)

Este es el método de screening establecido en el sistema nacional de salud, pero se están presentando nuevos estudios en los que se pretende establecer un matiz en dicho proceso de prevención. El objetivo, es siempre intentar espaciar los tiempos entre las pruebas y que estas sean lo más sensibles y específicas posibles con el fin último de reducir la mortalidad.

Actualmente se emplean **nuevas técnicas** donde se pretende la **detección del ARNm del virus VPH**, en lugar del ADN del virus VPH (que es el detectado en el actual método). La principal diferencia entre ambos, es que el actual sistema de detección de ADN virus, detecta la presencia del virus en la paciente, pero sin poder afirmar si este causará alteración o permanecerá sin producir ningún efecto. Debido a esto, la mera positividad en el test ADN virus, obliga a reducir los períodos de consulta y de realización de un nuevo test. Por el contrario, la detección ARNm nos permite diferenciar la presencia o no de infección activa, manteniendo la misma sensibilidad que en el test anterior, pero con una mayor especificidad. Esto, permitirá aumentar los intervalos de pruebas en mujeres con test negativos. En resumen, en la actualidad al detectar un test positivo ADN virus, nos indica que está presente dicho virus (no que haya lesión), por tanto lo que se hace es reducir los tiempos de cribado para estar alerta de que si se produce una alteración detectarla lo más precoz posible. Con este nuevo test, al ser muy específico, en una mujer que presente un resultado negativo en el test ARNm VPH, se puede ampliar el intervalo incluso a seis años ya que no está presente la infección activa. Y en el caso de que sea positiva, ya obliga a realizar medidas terapéuticas más adecuadas. (23)



**Universidad**  
Zaragoza

# DIAGNÓSTICO



[unizar.es](http://unizar.es)

## DIAGNÓSTICO

---

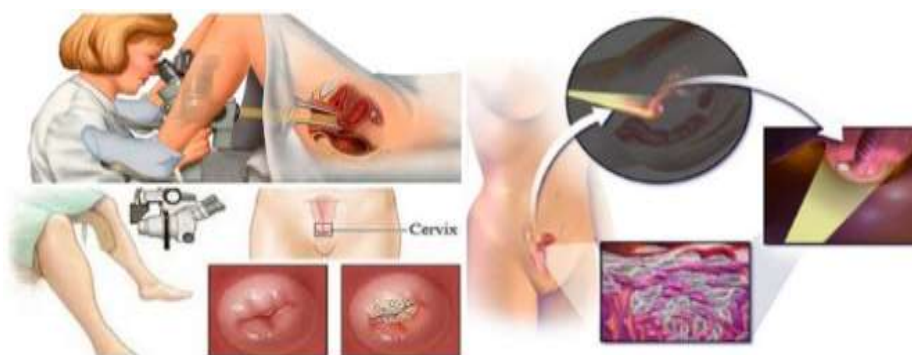
Los mayores esfuerzos diagnósticos, se aplican en las técnicas de prevención secundaria, ya que el diagnóstico en estos estadios precoces, favorece un buen manejo de la lesión y en caso de presentar un cáncer, este tenga una buena evolución. En este sentido, es fundamental la realización de citologías o test VPH, en función de la edad de los pacientes. Generalmente estos son los que van a determinar la presencia o no de lesión y a partir de ahí llevar a cabo las acciones terapéuticas más correctas.

Ahora bien, una vez detectado la presencia de cierta alteración y/o sintomatología clínica asociada, es necesario realizar a la paciente una colposcopia y toma de biopsia en el caso de observarse la presencia de lesiones asociadas en esta zona para llevar a cabo un diagnóstico completo de la patología. (24)

## COLPOSCOPIA Y BIOPSIA

---

Mediante la colposcopia, se permite visualizar el tracto genital inferior y permitir ver las diferentes lesiones. Generalmente se realiza una tinción con ácido acético o lugol, que se absorbe en las zonas de lesión y así permite obtener una imagen mucho más clara de la zona afectada. La colposcopia permitirá visualizar aquellas zonas donde sospechamos la presencia de una lesión neoplásica, la toma de muestras para su estudio anatomopatológico y la confirmación de presencia o no de enfermedad (Figura 7).



**Figura 7:** Proceso de toma de muestra mediante colposcopia. (25)



**Universidad**  
Zaragoza

# TRATAMIENTO



[unizar.es](http://unizar.es)



# TRATAMIENTO

---

En el tratamiento de las lesiones de cuello uterino, hay que tener en cuenta un gran número de aspectos con la finalidad de **plantear la estrategia terapéutica individualizada más adecuada en cada caso**. Toda planificación del tratamiento debe ser llevada a cabo a través de un **equipo multidisciplinar** y valorada por un comité oncológico, que permita la puesta en común y la obtención de la mejor estrategia terapéutica. Es necesario conocer el estadiaje del tumor siguiendo las guías TNM y FIGO (establecida por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) de manera única o bien mediante tablas de equivalencia entre ambas (figura 8) y el tipo histológico del mismo. (26)

La clasificación TNM se obtiene mediante la combinación de las técnicas diagnósticas empleadas (exploración física, técnicas de imagen, estudios citológicos y anatomopatológicos), permitiendo obtener información sobre el estado del tumor: tamaño de la lesión tumoral (T), afección de ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis en otras localizaciones (M). (Anexo, **Tabla de clasificación TNM y FIGO**). (26-29).

Dentro de los aspectos técnicos para el abordaje, es necesario realizar un estudio individualizado a cada paciente teniendo en cuenta la edad, la necesidad de mantener la capacidad reproductiva y otras comorbilidades médicas asociadas que determinarán la mejor actuación clínica en cada caso.

Entre las medidas terapéuticas empleadas en la actualidad destacan la vigilancia activa, cirugía, quimioterapia y radioterapia, ya sean de manera única o combinada, y otras estrategias terapéuticas como terapias dirigidas e inmunoterapia, y el uso de otras técnicas como la hipertermia (de manera única o adyuvante a otras técnicas) que a pesar de no estar estandarizada en la Sanidad Pública en nuestro país, ha demostrado un beneficio clínico prometedor en numerosos estudios en fase II-III para el tratamiento de esta neoplasia.

# VIGILANCIA ACTIVA

---

La **vigilancia activa** se establece mediante las **técnicas de screening**. Estas técnicas, se establecen como una medida fundamental para la detección precoz de esta patología. Estas técnicas de screening se realizan en intervalos periódicos de tiempo en función de las características citológicas que se van evaluando en cada paciente. Así, en pacientes donde se detecta alguna alteración citológica estos intervalos se acortan, y en ocasiones será necesario la toma de muestras de biopsia, para su estudio anatómico patológico que permita establecer una clasificación histológica de la lesión.

En estas lesiones preneoplásicas, la vigilancia activa será de gran importancia, sin ser necesario el realizar un tratamiento más agresivo.

Los pacientes que van a ser evaluados mediante **vigilancia activa** incluyen:

- Las pacientes con **lesiones LSIL/CIN 1**, que van a presentar una muy baja probabilidad de desarrollo de cáncer de cérvix, ya que se estima que entre un 60-80% de las lesiones CIN 1 se resuelven de manera espontánea sin ningún tratamiento. La manera de establecer el protocolo de vigilancia activa es teniendo en cuenta los resultados de la citología previa de la paciente. Si la paciente presentaba en la citología anterior ASCUS o LSIL, el riesgo de padecer CIN2-3 es muy bajo a los 5 años, pero si en la anterior citología presentaba HSIL, ASC-H o ACG el riesgo es mayor a los 5 años. Por tanto en estas pacientes, el objetivo fundamental es la evaluación de las lesiones de forma periódica, permitiendo un diagnóstico precoz en caso de que las lesiones evolucionen a un proceso tumoral y mejorando así el pronóstico. El intervalo de reevaluación estará determinado por las características de la citología previa, según las recomendaciones establecidas.
- En pacientes cuyo diagnóstico histopatológico es **HSIL/CIN 2**, se establece una **vigilancia activa, a pesar que** entre un 40-70% de estas lesiones pueden regresar de manera espontánea en un tiempo estimado de dos años. En estas pacientes, la regresión se ve favorecida en edades inferiores a los 25 años, seronegativización del virus VPH y del serotipo 16 y en lesiones de poca extensión.
- En pacientes cuyas **Lesiones son HSIL/CIN 3**, se estima que entre un 30-50% de presenta alto riesgo de desarrollo de cáncer si no han recibido ningún tratamiento, por lo que en estos casos la vigilancia activa será mayor e incluso se puede valorar junto a la paciente el instaurar alguno de los tratamientos establecidos. (26) (30)

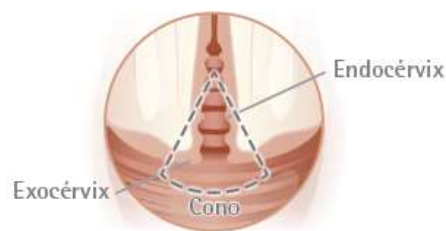
# TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

---

Dentro del tratamiento quirúrgico, se puede plantear la realización de distintas técnicas en función principalmente del estadio de la enfermedad y de las características de cada paciente. Entre estas, se pueden incluir, la conización, la traquelectomía simple y/o radical y la histerectomía simple y/o radical.

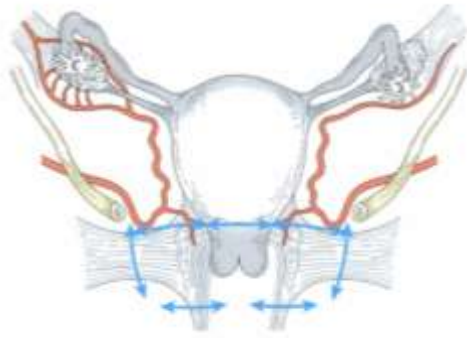
La **conización** es una técnica fundamental y de elección en la mayoría de los estadios, que consiste en la extirpación de manera cónica de una parte de la porción externa y una pequeña parte de la porción interna del cérvix. Esta técnica permite eliminar lesiones de pequeño tamaño y/u obtener muestras de lesiones de mayor tamaño no extirpables completamente para su estudio anatomopatológico. El estudio anatomopatológico es esencial, ya sea pre o postquirúrgico ya que aportará información sobre la estirpe tumoral y de las características histológicas del tumor necesarias para establecer el estadio de la enfermedad neoplásica.

En todas las muestras deberemos solicitar el estudio de los márgenes quirúrgicos (si la lesión ha sido extirpada por completo) y la presencia o no de invasión linfática y/o vascular. Generalmente en la mayoría de estadios se recomienda el estudio de los ganglios intraquirúrgicamente, mediante la inyección de un medio de contraste vía linfática, para conocer la progresión linfática de las células neoplásicas y poder extirpar aquellas estructuras linfáticas afectadas. Esta técnica se conoce como estudio del ganglio “centinela” y determinará la necesidad de realizar o no una linfadenectomía pélvica sistémica. (31-33)



**Figura 9:** Porción de Cérvix, que se obtiene con la conización. (34)

La técnica de **traquelectomía** consiste en la extirpación del cuello uterino por debajo de la inserción de la arteria uterina. Esta técnica puede ser **simple**, en la que se extirpa solamente la parte del cuello uterino o **radical**, donde además se procederá a la extirpación del cuello uterino, así como los tejidos y ganglios linfáticos de las zonas de circundantes. (26) (35)



**Figura 10:** Traquelectomía. (34)

La **Histerectomía simple** consiste en la extirpación quirúrgica del útero, incluyendo todas sus porciones. En determinadas ocasiones se determinará realizar una **ovario histerectomía** en la que además se procede a la extirpación de las estructuras ováricas y de las trompas uterinas o de Falopio. Si además del tejido, se procede a la extirpación de los ganglios linfáticos y de la parte superior de la vagina, se hablará de histero u ovariohisterectomía radical. (26) (36)



**Figura 11:** Tipos de Histerectomía (34)

Los **tratamientos quirúrgicos**, como tratamientos únicos, suelen estar indicados en estadios leves de la enfermedad. En el **estadio T1a1**, suele ser suficiente la conización, como terapia única, salvo que no se consigan márgenes quirúrgicos libres, dónde se emplazará a la realización de una técnica quirúrgica más extensa.

En el **estadio T1a2**, las técnicas quirúrgicas de elección, pueden ser la conización, la traquelectomía (simple o radical) o histerectomía simple. La toma de decisiones dependerá de la extensión de la enfermedad y de la necesidad de mantener la capacidad reproductiva de la paciente. En los estadios más severos, como los **T1b1/T2a1/T1b2/T2a2**, la técnica quirúrgica de elección será la histerectomía radical. Si se plantea la histerectomía radical, se valorará entre el equipo multidisciplinar y la paciente (sobre todo en aquellas de corta edad) la posibilidad de preservar los ovarios, donde los efectos hormonales secundarios a la extirpación ovárica sean mayores al beneficio clínico. (26)

Aunque las técnicas quirúrgicas se plantean en la mayor parte de las guías terapéuticas como el primer tratamiento a establecer, en diferentes ocasiones bien delimitadas puede establecerse posterior a la quimiorradioterapia demostrando beneficios en la supervivencia. Algunos de estos estudios en el que comparan ambas técnicas concluyen, que la realización de histerectomía adyuvante tras la radioquimioterapia, puede mejorar los datos de supervivencia en los pacientes con cáncer de cérvix en estadio I-II de la FIGO. (37,38)

## RADIOTERAPIA

---

La **radioterapia**, de forma única o combinadas junto a otros tratamientos como los quirúrgicos, suelen ser terapias de elección en aquellos estadios de enfermedad más avanzadas o bien cuando la opción quirúrgica (a pesar de ser la técnica de elección) debe evitarse o es rechazada por las características fisiológicas de la paciente (sobre todo para preservar la capacidad reproductiva). La terapia de radiación puede realizarse mediante la dirección de rayos X externos a la zona que queremos tratar (radiación externa) o mediante la localización de pequeñas capsulas de material radiactivo directamente en la zona del cuello uterino (radiación interna o braquiterapia).

Actualmente, ambas técnicas juegan un papel esencial en el manejo terapéutico de los tumores ginecológicos, pudiendo utilizarse con intención curativa, ya sea como terapia única o adyuvante a otras terapias, o con fines paliativos en estadios muy avanzados de la enfermedad.

El tratamiento con **radioterapia**, ha demostrado beneficios en el tratamiento de los estadios iniciales (IB1, IIA), generalmente cuando existen contraindicaciones para la realización de cirugía. Además, en numerosas ocasiones se planteara como tratamiento coadyuvante a la cirugía en aquellos casos donde los márgenes quirúrgicos no son lo suficientemente amplios o ya existe evidencia de invasión linfática. En estas ocasiones, se puede plantear el uso combinado con quimioterápicos (generalmente fármacos derivados del platino).

Las técnicas de radioterapia se aplican también a estadios localmente avanzados (**IB2, IIA mayor de 4 cm, III e IVA**) aplicándose también en asociación a quimioterapia.

La **duración del tratamiento óptimo** no debe superar las 7-8 semanas, empezando en primer lugar por la radioterapia externa y seguida de la braquiterapia a unas dosis de 45-50Gy. La principal diferencia entre ambas, es que la braquiterapia se aplica dentro del cuerpo, generalmente en el campo quirúrgico y la radioterapia se establece desde el exterior. (26) (38)

## QUIMIOTERAPIA

---

La **quimioradioterapia** como tratamiento en el cáncer de cérvix, se utiliza generalmente asociada a otras técnicas como la radioterapia. Los fármacos citotóxicos de elección en el cáncer de cérvix son derivados de la familia del platino (principalmente cisplatino) administrados de forma semanal durante un total del 5-6 semanas a dosis de 40mg/m<sup>2</sup>. La quimioterapia como terapia adyuvante a la radioterapia se aplicará en los **estadios iniciales (IB, IIA)** con factores pronósticos de mala evolución, y estadios **IIB-IVA** con enfermedad localmente avanzada mejorando las tasas de respuestas en casi un 50%. Así mismo, será la técnica de elección en aquellos casos con enfermedad metastásica con fines paliativos. (26) (38) (39)



**Universidad**  
Zaragoza

# HIPERTERMIA



[unizar.es](http://unizar.es)

# HIPERTERMIA: NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

---

La **hipertermia** se define como el aumento de la temperatura por encima de valores fisiológicos con el fin de obtener un beneficio terapéutico. A nivel de las terapias oncológicas, son numerosos los estudios que evidencian el beneficio clínico obtenido por la hipertermia (mejora en tasa de respuesta y tiempos de supervivencia) en combinación con las técnicas terapéuticas (radio y quimioterapia) empleadas actualmente. En nuestro país, es una terapia limitada a estudios clínicos (Hospital Carlos Haya de Málaga) y a la sanidad privada (principalmente en el sur de España en centros como Magnaclinic, Marbella).

De las revisiones y estudios realizados en España, destacan los de la agencia andaluza de evaluación sanitaria, en los que se establece que la hipertermia asociada a la quimio-radio terapia en casos de cáncer de cérvix avanzado y recidivas de mama, ha obtenido resultados prometedores en tasa de supervivencia y mejoría en la calidad de vida. Se pretende con los resultados de los diversos ensayos clínicos que se vaya introduciendo como una nueva terapia adyuvante en la cartera de servicios del SNS.

## DEFINICIÓN DE HIPERTERMIA

---

La hipertermia (también llamada terapia térmica o termoterapia) es un término que hace referencia a varias técnicas que pueden utilizarse como un tipo de tratamiento adyuvante a técnicas ya establecidas (especialmente radioterapia y quimioterapia) contra el cáncer mediante el cual se expone el tejido del cuerpo a altas temperaturas (de hasta 113°F o 45°C). El objetivo de la hipertermia es elevar la temperatura de los tejidos a unos 39-45°C (por encima de dicha temperatura ya no hablaremos de hipertermia, sino de termoablación con efectos e intereses terapéuticos diferentes) con el objetivo de **estimular el sistema inmune y favorecer el efecto de la quimioterapia y radioterapia.**

Es bien conocido, que todas las especies celulares son sensibles al calor, y que a determinadas temperaturas y tiempos se producen efectos letales que pueden conducir a la muerte celular. La eficacia del tratamiento por hipertermia se relaciona con la temperatura que logramos alcanzar durante el tratamiento, así como la duración del tratamiento y las características de las células y el tejido, existiendo una dependencia directa entre el tiempo de exposición y la temperatura, así a mayor temperatura de tratamiento, se necesitará menor tiempo de exposición (40).



La hipertermia puede causar muerte celular a través de un rango de diferentes mecanismos (41); uno de los posibles mecanismos es el impacto adverso sobre el citoesqueleto celular, sus orgánulos, el transporte intracelular y el procesamiento del ADN (42). Otros mecanismos de acción de la hipertermia son realizar una acción directa a **nivel celular** (aumenta volumen y espesor membrana celular, fragmentación membrana y disminución de síntesis de ADN/ARN y síntesis de proteínas), a **nivel metabólico** (cambio conformacional y desestabilización proteínas y aumento en la tasa de reacción metabólica) y a **nivel fisiológico** (cambios en la perfusión sanguínea, en el pH celular y en la oxigenación tisular) (43,44).

Además, la hipertermia puede mejorar la respuesta inmune a través de varios mecanismos, incluyendo el aumento de la migración de las células efectoras inmunes al tumor, la modulación de las moléculas de la superficie celular y varias citoquinas pro-inflamatorias, la proliferación de células efectoras y aumento de la citotoxicidad de células inmunes contra células malignas (45,46).

Son numerosos los estudios que han demostrado una relación dosis-térmica y efecto en los tratamientos de hipertermia (47-50), lo cual hace de gran importancia el conseguir una distribución uniforme y lo suficientemente alta en los tejidos a tratar. La fuerte heterogeneidad de los tejidos humanos complica el logro de una distribución de temperatura homogénea, y más si contamos con las diferencias que se presentan en los tejidos normales frente a los tejidos tumorales (51). De esta forma son varias las características de los tejidos tumorales que los convierten en un buena diana para ser tratados mediante hipertermia por el daño que sufren estos tejidos en comparación con los tejidos normales. Es por eso que la investigación de los efectos biológicos de la hipertermia en rangos entre 41-45 °C, ha aumentado en los últimos 10 años (52).

## VASCULARIZACIÓN Y FLUJO SANGUÍNEO DE LOS TEJIDOS TUMORALES

---

Sabemos que el desarrollo y el crecimiento de un tejido tumoral depende en gran medida del desarrollo de una nueva vascularización que permita la nutrición de las células tumorales entre otros factores. Esta nueva vascularización se desarrolla a partir de los vasos sanguíneos preexistentes y presenta capilares sanguíneos muy tortuosos y numerosas anastomosis arteriovenosas (53,54). Además, como consecuencia de estas irregularidades vasculares se producen variaciones regionales en el flujo sanguíneo dentro del tumor, el cual puede depender incluso del tamaño y la localización de este (53,55).

En algunos estudios, se ha evidenciado que el flujo sanguíneo tumoral llegaba a ser entre 2.5 y 30 veces mayor que en un tejidos normal, excepto en algunas neoplasias mamarias y hepáticas (55,57). Se sabe que los tejidos menos vascularizados son más sensibles al calor, en el caso de tumores el calor se acumula principalmente en el centro de estos (que son las zonas menos vascularizadas) donde se generara mayor grado de hipoxia, acidosis y disminución de energía aumentando así los efectos citotóxicos de la hipertermia (58).

## PH Y SENSIBILIDAD TERMAL

---

Otra de las justificaciones del uso de hipertermia en oncología está basada en el bajo nivel del pH en comparación con los tejidos normales. En varios estudios se ha demostrado, pese a la variación regional que existe, que la media de los valores de pH son menores en el tejido tumoral comparado con el tejido normal (52). Así, valores de pH en el medio extracelular por debajo de 7 resulta en una marcada disminución de la supervivencia celular cuando se aumenta la temperatura a 42°C (59). Se sabe que una disminución en el pH aumenta la sensibilidad de las células al calor ya que disminuye la estabilidad de las proteínas celulares (58,60).

Las células tumorales son más sensibles a las altas temperaturas que las células fisiológicas, en concreto al rango de 40-45°C que utiliza la hipertermia. Además de esto, también hay que tener en cuenta la estructura de los tejidos como detallamos a continuación:

- **Tejidos sanos**, perfectamente organizados que una correcta vascularización (arterias, venas, capilares), a través de las cuales reciben sus correspondientes nutrientes y oxigenación.
- **Tejidos tumorales**, no se encuentra una buena organización vascular, por lo que presentan una menor oxigenación, nutrición..., esto provoca un menor funcionamiento tanto de la radioterapia como de la quimioterapia.

La hipertermia se divide en local, regional o corporal, en función de la superficie en la que sea necesario actuar.

- **Hipertermia local**, el calor se aplica en un área de tratamiento pequeña, como un tumor, y se usan varias técnicas para suministrar energía a fin de aumentar la temperatura en esa área. Se pueden usar diferentes fuentes de energía para aplicar calor, por ejemplo, microondas, radiofrecuencia y ultrasonido.

Según dónde esté localizado el tumor, podremos realizar enfoques externos (tumores localizados en piel o a menos de 3cm de profundidad), enfoques endocavitarios (tumores localizados en una cavidad cercana a la superficie corporal) e intersticial (tumores en zonas más profundas del cuerpo).

Se aplicará en tumores sólidos localizados cerca de la superficie de la piel o través de orificios naturales del cuerpo por los que es posible aplicarlo.

- **Hipertermia regional** En este método se pueden aplicar varios métodos para calentar o elevar la temperatura de grandes áreas de tejido, como una cavidad del cuerpo, un órgano o una extremidad, ya sea más superficial, profunda o intracavitaria. En diversas ocasiones se utiliza mediante el calentamiento de la sangre, o mediante radiofrecuencia.
- **Hipertermia corporal total**, empleada en el tratamiento de enfermedades metástasis, a través de cámaras de infrarrojos flexibles.

Este hecho, produce que la hipertermia a la temperatura que estamos trabajando mejora la oxigenación, favoreciendo con ello el efecto de la radioterapia y la quimioterapia. (61-62)



**Figura 12:** Mecanismo de aplicación de la Hipertermia. (61)

Además de estos factores, es importante conocer el concepto de **termotolerancia**. Consiste en la adaptación de las células al calor, por lo que disminuye los efectos causados por la hipertermia. De esta manera, se establece que después de las 72 horas de calor aparece la termotolerancia. De este modo se aconseja la realización de un máximo de dos o tres sesiones de hipertermia por semana, para evitar este efecto, pero además es necesario una elevación rápida de la temperatura para conseguir los efectos beneficiosos de la hipertermia.

De tal forma que las pautas de aplicación ideales o que mejores resultados han obtenidos en los diferentes estudios, consiste en la aplicación de treinta minutos a 44°C, o 60 minutos a 43°C o 15 minutos a 45°C, generalmente unas dos veces por semana, al inicio de la misma siguiendo el resto de días con la aplicación del tratamiento complementario con el que se pautó. (63, 64, 65)

Existen varios factores que influyen en la termo sensibilidad de los tejidos al calor, entre los que destacan la termo sensibilidad específica de cada célula (en células tumorales mayor que en las sanas), las células más hipoxicas son más sensibles al calor, la disminución del pH aumentan la termo sensibilidad siendo el pH en los tejidos cancerosos más ácidos, en las células con mayor actividad mitótica es también más elevada, además de los efectos de presión y un fenómeno conocido con calentamiento “step down” (66)

El mayor problema de la **hipertermia convencional** es la no homogeneidad de la distribución del calor, lo cual además de efectos secundarios en la periferia, podría conllevar a crear regiones no calentadas que permitiesen una recaída del proceso. Por ello, en la actualidad, se está comenzando a estudiar el efecto de las nano partículas (NPs) magnéticas para el tratamiento por hipertermia. Las Nano partículas magnéticas (MNPs), emergen hace dos décadas como prometedoras herramientas para un amplio abanico de aplicaciones biomédicas. La **principal ventaja de la hipertermia por NPs** (HPM) es la capacidad de las NPs para distribuirse en pequeñas regiones y crear diferencias de temperatura entre el tumor y los tejidos sanos. (67).

## BENEFICIOS EN CÁNCER DE CÉRVIX

---

Los diversos estudios revisados muestran el efecto beneficioso de la hipertermia asociada a radioterapia y/o quimioterapia. De entre los estudios realizados hasta el momento, existen metaanálisis donde queda demostrada la mejora de los tratamientos que emplean el uso de hipertermia asociada a la radioterapia, frente a los casos tratados con radioterapia exclusivamente. (62)

En este otro estudio se comparan el uso de la Rt aislada, con el uso de Rt+Hipertermia, “Los resultados del tratamiento fueron significativamente mejores en las pacientes que recibieron el tratamiento combinado El análisis de los datos agrupados produjo una tasa de respuesta completa significativamente mayor (riesgo relativo [RR] 0,56, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,39 a 0,79;” (68)

En otro tipo de estudio, en los que se comparó el uso de hipertermia asociado a QT, como el él estudio se llevó a cabo en mujeres con Cáncer de cuello de útero recurrente a diferentes tratamientos. En dicho estudio se incluyeron 20 pacientes, entre 36-71 años, de las cuales 18 fueron tratados con HT+QT, incluyendo pacientes con metástasis locales, pero excluyendo a pacientes con metástasis a distancia, se realizaron un total de 36 sesiones, en el que se obtuvieron como conclusiones, la mejor efectividad de tratamiento a las pacientes con la terapia combinada, mejorando incluso las metástasis a nivel local y sin ninguna complicación asociada a la técnica. (69)

Pero ¿En qué situaciones la hipertermia obtiene mejores resultados que la terapéutica actual? Generalmente se concluye el uso de estas técnicas en carcinomas avanzados, a partir del estadio IIIB, que hasta el momento es lo que se dispone de buen funcionamiento. (70) (71)

Autor, año	FIGO	Tratamiento		Completa respuesta /Total		Repuesta final	Odds Ratio 95%
		RT	RT+HT	RT	RT+HT		
Zolciak- Siwinska et al., 2013	FIGO II- III	ICRT	ICRT + ISHT	91/109	84/96	CL	<b>1.38</b> (0.63, 3.05)
Franckena et al., 2008	FIGO IIB-IVA	RT + ICRT	RT + ICRT + DHT	32/56	48/58	RC	<b>3.60</b> (1.52, 8.53)
Harima et al., 2001	FIGO IIIB	RT + ICRT	RT + ICRT + DHT	10/20	16/20	RC	<b>4.00</b> (0.98, 16.27)
Van der Zee et al, 2000	FIGO IIIB	RT	RT+DHT	24/56	10/58		<b>4.00</b> (0.15- 1.07)
Sharma et al., 1991	FIGO IIA-IIIB	RT + ICRT	RT + ICRT + DHT + ICHT	11/22	14/20	CL	<b>2.33</b> (0.66, 8.31)
Chen et al., 1997	FIGO IIB, IIIB	RT + ICBT	RT + ICBT + DHT	14/30	18/30	CR	<b>1.71</b> (0.62, 4.77)
Datta et al., 1987	FIGO IIIB	RT + ICRT	RT + ICRT + DHT	15/26	20/27	CR	<b>2.10</b> (0.66, 0.69)

**Tabla 1: Leyenda:** RT: Radioterapia, HT: Hipertermia, CL: Control local, RC: Respuesta completa, ICRT: Radioterapia intracavitaria, ISHT, Hipertermia intersticial. DHT: Hipertermia profunda. (72-78)

En la **tabla 1** se exponen los resultados de diferentes estudios realizados en lo que se comparan los resultados obtenidos en el **tratamiento mediante radioterapia en comparación con los obtenidos con radioterapia asociada a hipertermia**. Aunque, intervienen un gran número de factores, en este caso a modo de resumen se establece la clasificación FIGO a modo de comparativa. Generalmente estos tratamientos se aplican a cáncer localmente avanzados, generalmente a partir de estadios IIA, aunque el estadio que más predomina es el **IIIB**. Teniendo en cuenta los valores de la Odds Ratio calculada en cada uno de los estudios vemos que en todos los casos es mayor de 1, con datos significativos, apoyando los resultados beneficiosos de la radioterapia + hipertermia con respecto a la aplicación de la radioterapia. Como se recoge en la mayor parte de los artículos reseñados y estudiados durante la realización de esta revisión, la combinación de estas técnicas consigue una mejoría a largo plazo del control local y una mejora de la supervivencia de los pacientes tratados, sin aumento de la toxicidad asociada.

En otros estudios, se establece la comparación de RT + HT, en la que se obtienen efectos similares a la aplicación de QT +RT, por lo que esto sería una opción de tratamiento en los pacientes que debido a las diferentes comorbilidades no pueda emplearse la quimioterapia como una opción terapéutica, obteniéndose por tanto que la aplicación de RT + HT obtiene los mismo resultados en cuanto a supervivencia. (74) (79)

Aunque la mayor parte de los estudios, realizados son de RT +HT, también se describen estudios en los que este tratamiento, se encuentra asociado a la quimioterapia, en triple terapia. En estos, se indica el beneficio de la RT+HT+QT, generalmente con cisplatino como agente quimioterapico, en los que se obtienen resultados positivos de mayor efecto que la RT+HT, pero con un mayor número de efectos adversos tras la aplicación del tratamiento. (80) (81)



**Universidad**  
Zaragoza

# CONCLUSIONES



[unizar.es](http://unizar.es)

# CONCLUSIONES

---

- El cáncer de cérvix, constituye una patología con una alta morbi-mortalidad en la actualidad.
- El conocimiento anatómico e histológico del cérvix uterino, ha permitido establecer una mejora en la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de cérvix.
- En los últimos años la introducción de la vacunación frente al VPH en la edad infantil ha supuesto un avance en el campo de la profilaxis y en la disminución de la incidencia de esta neoplasia. No obstante, el alcance real de esta medida podrá determinarse con mayor exactitud con el paso del tiempo.
- El diagnóstico precoz, mejorando los protocolos de screening, permite un diagnóstico más precoz de la enfermedad mejorando los tiempos de supervivencia y la calidad de las pacientes afectadas. En la actualidad se estudia determinar la detección del ARNm (en contraposición del ADN) del VPH, ya que establece una relación causal más específica de la presencia viral y alteración del cuello uterino.
- En el tratamiento, además de las técnicas ya empleadas desde años para el tratamiento de dicha neoplasia como la cirugía, quimioterapia y radioterapia, hay que destacar la introducción de la hipertermia como nuevo pilar de tratamiento en las neoplasias cervicouterinas donde los estudios muestran resultados esperanzadores en el tratamiento de estas neoplasias a partir de estadios IIIB.
- La hipertermia como tratamiento permite potenciar los efectos de la radioterapia y la quimioterapia mediante acción directa a nivel celular, metabólico y/o fisiológico.





**Universidad**  
Zaragoza

# BIBLIOGRAFÍA



[unizar.es](http://unizar.es)

# BIBLIOGRAFÍA

---

- 1.- AECC. Evolución del Cáncer de Cérvix [Internet]. Web Asociación Española Contra el Cáncer. 2018; [Consultado el 15/1/2018]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cervix/evolucion-cancer-cervix>
- 2.- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España en 2018. Soc Española Oncol Médica. 2018;7.
- 3.- Freddie Bray, BSc MSc, Phd and et at. Global Cáncer Stadistics 2018: GLOBOCAN Estimates incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca cáncer Journal Clin. 2018;68:394-424
- 4.- Forman D, de Martel C, Lacey C, Soerjotamaram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Franceschi, S. Global Burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012; 30.
- 5.- Pimple S, Mishra G, Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2016; 28 (1), 4–10.
- 6.- Netter, F. Atlas de Anatomía Humana. Barcelona. Ed 6 th. Masson. 2016.
- 7.- Rouviere, Delmas. Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional. Ed 5th. Barcelona: Masson. 2005.
- 8.- Williams PL. Anatomía de Gray: Bases Anatómicas de la medicina y la cirugía. Madrid: Mosby-Doyma. 2001.
- 9.- Sobotta J. Atlas de Anatomía Humana de Sobotta. Ed 6th. Madrid. Editorial Médica Panamericana. 2000.
- 10.- Tortora, Gerard J. Principios de anatomía y fisiología. 15ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2018.
- 11.- Bustos D. Histologia del cervix. 2013;1–8.
- 12.- Junqueira, L, Carneiro J, Abrahamsohn P. Histología básica. 13th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2017.
- 13.- Stumbar S, Stevens M, Feld Z. Cervical Cancer and Its Precursors. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2018.
- 14.-Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31:14–9.
- 15.- Alba SR. Virus del papiloma humano y cáncer de cervix. Factores virales de progresión. 2016.

- 16.- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey, M. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2001; 287(16),2114-2119
- 17.- Arévalo B. Arturo Raúl, Arévalo Salazar Dory E, Villarroel Subieta Carlos J. El cáncer de cuello uterino. *Rev. Méd. La Paz*. 2017; 23(2): 45-56.
- 18.- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud(OPS/OMS), Ministerio de Salud Pública y bienestar Social de Paraguay. Manual Nacional de Normas y Procedimientos para la prevención y el control de cáncer de cuello uterino. Manual Nacional De Normas Y Procedimientos Para La Prevención Y El Control Del Cancer De Cuello Uterino. 2010. 50,53 p.
- 19.- Bosch FX, Moreno D, Redondo E and Torné A. Vacuna nonaalente frente al virus del papiloma humano. *Elsiver*. 2017.
- 20.- AEPPC. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. 2014.
- 21.- Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2014
- 22.- Level S, Number AR, Dggg L Der, Teil D, Nachbetreuung T. Prevention of Cervical Cancer Prävention des Zervixkarzinoms Guideline Information. 2019;(015):160–76.
- 23.- Iftner T, Neis K-J, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, Iftner A, Staebler A, Wallwiener D, Hann von Weyhern C, Neis F, Haedicke-Jarboui J, Martus P, Brucker S, Henes M, Sasieni P. Longitudinal clinical performance of the RNA-based Aptima human papillomavirus (AHPV) assay in comparison to the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV test in two consecutive screening rounds with a 6- year interval in Germany. *J Clin Microbiol*. 2019; 57: 01177-18.
- 24.- Khan M, Werner C, Darragh M., Guido S, Mathews C, Moscicki, A.-B, Huh, K. ASCCP Colposcopy Standards. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2017; 21(4), 223–229.
- 25.- M Alexander Director Preventive Medicine, Johns Hopkins School of Public Health. Guidelines on Oncology. 2010.
- 26.- Cibula D, Pötter R, Chiva L, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fisherova D, Raspollini M, R. et al. The European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018; 28(4), 641–655.
- 27.-SEGO: Oncoguía Cáncer de Cuello Uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 2008.

- 28.- Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Gynecologic Oncology Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol*. Elsevier Inc. 2019;152(1):87–93.
- 29.- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO: Staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125(2):97–8.
- 30.- Cervical cancer screening and prevention. Practice Bulletin No. 168. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128: 111–30.
- 31.- Kim MK, Kim MA, Kim JW, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1214-1219
- 32.- Herna RV, Pumar IP, Arca SC, Otero A. ginecología y obstetricia Tratamiento mediante conización intraepitelial en el Complejo Hospitalario de Pontevedra. 2009;36(4):144–7
- 33.- Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A Randomized Prospective Study Comparing Three Techniques of Conization: Cold Knife, Laser, and LEEP. *Gynecologic Oncology*.1994; 54(2), 175–179.
- 34.- Cosson C, Querleu D, Dargent D. Cirugía ginecológica por vía Vaginal. Ed 1. Madrid. Panamericana. 2005
- 35.-Estrada GH, Gómez AS, Ortiz JO, Galera CC, Palomares MAM, Nava HR, et al. La traquelectomía : Una cirugía para preservar la fertilidad en mujeres con cáncer de cérvix inicial. 2010;II:74–9.
- 36.- Hansdottir K, Gudmundsson JA. Trends in Minimally Invasive Hysterectomy Techniques for Nonmalignant Conditions in a Defined Population. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2017; 83(2), 198–202.
- 37.-Huang XB, Zhang WW, Wu SG, Sun JY, He ZY, Zhou, J. Survival benefits with the addition of adjuvant hysterectomy to radiochemotherapy for treatment of stage I-II adenocarcinoma of the uterine cervix. *J Surg Oncol*. 2018; 118: 574- 580.
- 38.- Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer ( Review ). 2015;(4).
- 39.-Reserve CW, Reed W, Medical A, Hospital H. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.*The New England Journal of Medicine*. 1999.
- 40.- Chang D, Lim M, Goos JA, Qiao R, Ng, Mansfeld FM, Kavallaris, M. Biologically Targeted Magnetic Hyperthermia: Potential and Limitations. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9.
- 41.- Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, Gerweck LE. Cellular Responses to Combinations of Hyperthermia and Radiation. *Radiology*. 1977; 123(2), 463–474.

- 42.- Richter K, Haslbeck M, Buchner J. The Heat Shock Response: Life on the Verge of Death. *Molecular Cell*. 2010; 40(2), 253–266.
- 43.- Rao W, Deng ZS, Liu JA. Review of Hyperthermia Combined With Radiotherapy/Chemotherapy on Malignant Tumors. *Critical Review in Biomedical Engineering*. 2010; 38(1), 101–116.
- 44.- Van Rhoon GC. Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring? *International Journal of Hyperthermia*. 2016; 32(1), 50–62.
- 45.- Yarmolenko PS, Moon E.J, Landon C, Manzoor A, Hochman DW, Viglianti BL, Dewhirst, MW. Thresholds for thermal damage to normal tissues: An update. *International Journal of Hyperthermia*. 2011; 27(4), 320–343.
- 46.- Seror O, Lepetit-Coiffé M, Le Bail B, de Senneville BD, Trillaud H, Moonen C, Quesson B. Real time monitoring of radiofrequency ablation based on MR thermometry and thermal dose in the pig liver in vivo. *European Radiology*. 2011; 18(2), 408–416.
- 47.-Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Review Hyperthermia in combined treatment of cancer. 2002;3:487–97.
- 48.- Oleson JR, Samulski TV, Leopold KA, Clegg ST, Dewhirst MW, Dodge RK, George SL. Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: Implications for thermal goals of treatment. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011; 25(2), 289–297.
- 49.- Franckena M, Fatehi D, Bruijne M, Canters R, Norden Y, Mens J, W and Zee, J. van der. Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyperthermia. *European Journal of Cancer*. 2009; 45(11), 1969–1978.
- 50.-Crezee H, Medisch A, Universiteit C. Temperature uniformity during hyperthermia : The impact of large vessels. 2015.
- 51.- Kok HP, Kotte AN, Crezee J. Planning, optimisation and evaluation of hyperthermia treatments. *International Journal of Hyperthermia*. 2017; 33(6), 593–607.
- 52.- Gerweck LE. *Hyperthermia in Cancer Therapy: The Biological Basis and Unresolved Questions*. 1985.
- 53.- Tozer GM, Shaffi KM, Prise VE, Cunningham VJ. Characterisation of tumour blood flow using a 'tissue-isolated' preparation. *Br J Cancer*. 1994; 70(6):1040–1046.
- 54.- Li J, Jamin Y, Boulton JK, et al. Tumour biomechanical response to the vascular disrupting agent ZD6126 in vivo assessed by magnetic resonance elastography. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1727–1732.
- 55.- Forster JC, Harriss-Phillips WM, Douglass MJ, Bezak E. A review of the development of tumor vasculature and its effects on the tumor microenvironment. *Hypoxia (Auckl)*. 2017;5:21–32.

- 56.- Forster JC, Harriss-Phillips WM, Douglass MJ, Bezak E. A review of the development of tumor vasculature and its effects on the tumor microenvironment. *Hypoxia (Auckl)*. 2017;5:21–32.
- 57.- Plengvanit U, Suwanik R, Chearanai O, Intrasupt S, Sutayavanich S, Kalayasiri C, Viranuvatti V. Regional Hepatic Blood Flow Studied by Intrahepatic Injection of <sup>133</sup>Xenon in Normals and in Patients with Primary Carcinoma of the Liver, with Particular Reference to the Effect of Hepatic Artery Ligation. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1972; 2(1), 44–48.
- 58.-Hernández AV, Enrique J, Quero C, Salas LL, Marchal C. físicos y biológicos. 2001;XXII:78–88.
- 59.- Leo E, Gerweck. Modification of Cell Lethality at Elevated Temperatures The pH Effect. *Radiation Research*. 1977; 70(1): 224-235.
- 60.- Streffer C. Biological Basis of Thermotherapy (With Special Reference to Oncology). In: Gautherie M. (eds) *Biological Basis of Oncologic Thermotherapy. Clinical Thermology (Subseries Thermotherapy)*. 1990.
61. Miranda-Romero P, Viguera Guerra I, Benot S. Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto. 2017.
62. Burchardt E, Roszak A. Hyperthermia in cervical cancer – current status. *Reports Pract Oncol Radiother. Wielkopolskie Centrum Onkologii*; 2018;23(6):595–603.
- 63.- Hernández AV, Enrique J, Quero C, Salas LL, Marchal C. Físicos y biológicos. 2001;XXII:78–88.
- 64.- Yero DD, González FG, Raizer A. Hipertermia Electromagnética para el Tratamiento del Cáncer. In: Folgueras Méndez J. et al. (eds) *V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB*. 2011;16-21.
- 65.- Deas D, Gilart González F, Raizer A. Hipertermia Electromagnética para el Tratamiento del Cáncer. *IFMBE Proceedings*. 2011; 33-36.
- 66.- Guirado N, Mart JC. Hipertermia oncológica profunda conformada provocada por campos electromagnéticos no ionizantes Conformed deep oncologic hyperthermia caused by electromagnetic. 2018;19(1):11–44.
- 67.- Elming PB, Sørensen BS, Oei AL, Franken NAP, Crezee J, Overgaard J, et al. Hyperthermia : The Optimal Treatment to Overcome Radiation Resistant Hypoxia. 2019;1–20.
- 68.- Ludy L, Van der Zee J, Pijls-Johannesma M, De Haas-Kock M, Jeroen B, Ghislaine A, Van M, Guido L, Dirk K, Philippe L. Uso combinado de hipertermia y radioterapia para el tratamiento del carcinoma cervical localmente avanzado. *Revision Cochrane*. Oxford. 2010; 1.

- 69.- Lee SY, Lee NR, Cho DH, Kim JS. Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation. *Oncol Lett.* 2017;14(1):73-78.
- 70.- Lutgens L, J VDZ, Dfm DH, Buijsen J, Lammering G, Dkm DR, et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma ( Review ). 2010,3.
- 71.- Anneke W, Olav M, Jacoba V, Ellen L, Jones E, Van Der Steen-Banasik P, Koper P, Appolonia L.J. and Et al. Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB–III–IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia an update, *International Journal of Hyperthermia* .2018; 28:6, 549-553.
- 72.- Datta NR, Ordóñez SG, Gaipf US, Paulides MM, Crezee H, Gellermann J, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and- / or chemotherapy : Recent advances and promises for the future. *CANCER Treat Rev.* Elsevier Ltd; 2015.
- 73.- Zolciak-Siwinska A, Piotrkowicz N, Jonska-Gmyrek J, Nicke-Psikuta M, Michalski W, Kawczyn ska M, et al. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy a phase III study. *Radiother Oncol* 2013;109:194–9
- 74.-Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, Wiggenraad RG, Hoogenraad WJ, van Dijk JD, et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch deep hyperthermia trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1176–82.
- 75.- Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2001;17:97–105.
- 76.-Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS. Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991;17:5–12.
- 77.-Datta NR, Bose AK, Kapoor HK. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIIB): a controlled clinical study. *Indian Med Gazette* 1987;121:68–71.
- 78.-Chen HW, Fan JJ, Luo W. A randomized trial of hyperthermiaradiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1997;24:249–51.
- 79.- Lutgens, L, Koper, P, Jobsen J, Van der Steen-Banasik E, Creutzberg L, Van den Berg H, Van der Zee J. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. *Radiotherapy and Oncology.* 2016; 120(3), 378–382.
- 80.-Sabrina T, Heijkoop M, Franckena M, Maarten G, Thomeer T, Ingrid A, Boere C, Van M, Helena C, Van D. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy and concurrent hyperthermia in patients with advanced-stage cervical cancer: A retrospective study, *International Journal of Hyperthermia*, 2012; 28:6, 554-561.

81.- Niloy R, Susanne D, Gómez S, Emsad P, Stephan B. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses, *International Journal of Hyperthermia*.2016; 32:7, 809-821.





**Universidad**  
Zaragoza

# ANEXO



# ANEXOS

Anexo 1: Tabla Clasificación TNM y FIGO.

Categoría T	Estadio FIGO	Características
<b>Tx</b>		El tumor primario no puede ser evaluado
<b>T0</b>		T sin evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	I	Carcinoma cervical confinado al útero.
<b>T1a</b>	IA	Carcinoma invasivo diagnosticado por microscopía. Invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm medida desde la base del epitelio y una extensión horizontal de 7 mm o menos; La afectación del espacio vascular, venoso o linfático no afecta a la clasificación.
<b>T1a1</b>	IA1	Invasión del estroma de 3 mm o menos de profundidad y 7 mm o menos en extensión horizontal
<b>T1a2</b>	IA2	Invasión del estroma mayor de 3 mm y no más de 5 mm, con una extensión horizontal de 7 mm o menos
<b>T1b</b>	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que T1a2/IA2. Incluye todas las lesiones visibles
<b>T1b1</b>	IB1	Lesión clínicamente visible de 4 cm o menos en su mayor dimensión
<b>T1b2</b>	IB2	Lesión clínicamente visible de más de 4 cm en su mayor dimensión
<b>T2</b>	II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero pero no la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina
<b>T2a</b>	IIA	Tumor sin invasión parametrial
<b>T2a1</b>	IIA1	Lesión clínicamente visible de 4 cm o menos en su mayor dimensión
<b>T2a2</b>	IIA2	Lesión clínicamente visible de más de 4 cm en su mayor dimensión
<b>T2b parametrial</b>	IIB	T2b IIB Tumor con invasión parametrial
<b>T3</b>	III	El tumor se extiende a la pared lateral de la pelvis y/o afecta al tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal
<b>T3a</b>	IIIA	Tumor que afecta al tercio inferior de la vagina pero que no se extiende a la pared pélvica
<b>T3b</b>	IIIB	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal
<b>T4</b>	IVA	Tumor que invade la mucosa de la vejiga o el recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (el edema bulloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4)
	IVB	Tumor que invade órganos a distancia