



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA ONCOLOGICA.
INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO.**



**CANCER DE CUELLO UTERINO: FACTORES HISTOPATOLOGICOS
PREDICTORES DE RECAIDA**

Autor: Dra. Julieth Georgina Ontiveros Martínez

Tutor: Dr. Ronald Castillo.

Bárbula 2023



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA ONCOLOGICA.
INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO.**



**CANCER DE CUELLO UTERINO: FACTORES HISTOPATOLOGICOS
PREDICTORES DE RECAIDA**

Trabajo especial de grado que se presenta para optar al titulo de Especialista en
Cirugía Oncológica.

Autor: Dra. Julieth Georgina Ontiveros Martínez

Tutor: **Dr. Ronald Castillo.**

Bárbula 2023



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

CÁNCER DE CUELLO UTERINO: FACTORES HISTOPATOLÓGICOS PREDICTORES DE RECAIDA.

Presentado para optar al grado de **Especialista en Cirugía Oncológica** por el (la) aspirante:

ONTIVEROS M., JULIETH G.
C.I. V – 20107600

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Ronald Castillo C.I. 15218745, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: **16/12/2023**

Prof. Ronald Castillo
(Pdte)
C.I. 15218745
Fecha 16.12.23

Prof. Wilfredo Perfetti G.
C.I. 15979433
Fecha



Prof. Fernando Hidalgo
C.I. 1102341478
Fecha

TG:77-23

DEDICATORIA.

A mamá que siempre me acompaña.

INDICE

RESUMEN	5
SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN	7
MATERIALES Y METODOS.	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES.....	27
REFERENCIAS.....	28



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA ONCOLOGICA.
INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO.**



**CANCER DE CUELLO UTERINO: FACTORES HISTOPATOLOGICOS
PREDICTORES DE RECAIDA**

Autor: Dra. Julieth Georgina Ontiveros Martínez.

Tutor: Dr. Ronald Castillo.

Año 2023

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino representa el octavo lugar de incidencia en la distribución de presentación. Su terapéutica en etapa precoz es la cirugía, el estudio de la pieza de resección definitiva te permite estudiar hallazgos histopatológicos que influyen significativamente en la sobrevida libre de enfermedad y el intervalo de recaídas.

Objetivo General: Analizar los factores histopatológicos predictores de recaída en cáncer de cuello uterino tratado con histerectomía radical en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Perez Carreño del 2009 al 2022. **Materiales y Metodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, correlacional, que incluyó pacientes femeninas, mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de cuello uterino precoz. La muestra fue no probabilística de tipo intencional, conformada por 51 pacientes, de los cuales solo 41 cumplieron los criterios de inclusión **Resultados:** La media de edad fue 49,3 años con una mínima de 28 años y máxima de 84 años. El grupo etario menor mostró una SLE (a 36 meses) de 0,89 (IC 95%: 0,64-0,97) vs 0,82 (IC 95%: 0,55-0,94) del grupo etario mayor. La histología presentada con mayor frecuencia fue el carcinoma de células escamosas en un 90,2 %. El estadio IB2 tiene el mayor índice de recaídas, En las pacientes en las que no se encontró invasión tumoral tuvieron una mejor sobrevida.

Conclusión: Existen factores de riesgo histopatológicos que deben ser estudiados como fenómenos independientes y otros en correlación. Aun falta el desarrollo de estudios prospectivos que permitan la categorización de riesgo individual.

Palabras Clave: Cáncer de cuello Uterino, Factores Histopatológicos, Histerectomía radical.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA ONCOLOGICA.
INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO.



**CERVICAL CANCER: HISTOPATHOLOGICAL FACTORS PREDICTING
 RECURRENCE**

Autor: Julieth Georgina Ontiveros Martínez.

Tutor: Ronald Castillo.

Año 2023

SUMMARY

Cervical cancer represents the eighth place of incidence in the distribution of presentation. Its early stage therapy is surgery; the study of the definitive resection specimen allows you to study histopathological findings that significantly influence disease-free survival and the relapse interval. **General Objective:** To analyze the histopathological factors predictive of relapse in cervical cancer treated with radical hysterectomy at the Dr. Miguel Perez Carreño Oncology Institute from 2009 to 2022. **Materials and Methods:** A retrospective, correlational study was carried out, which included female patients over 18 years of age, with a diagnosis of early cervical cancer. The sample was non-probabilistic and intentional, made up of 51 patients, of which only 41 met the inclusion criteria. **Results:** The average age was 49.3 years with a minimum of 28 years and maximum of 84 years. The younger age group showed an DFS (at 36 months) of 0.89 (95% CI: 0.64-0.97) vs 0.82 (95% CI: 0.55-0.94) in the older age group. The most frequently presented histology was squamous cell carcinoma in 90.2%. Stage IB2 has the highest relapse rate. Patients in whom no tumor invasion was found had better survival. **Conclusion:** There are histopathological risk factors that must be studied as independent phenomena and others in correlation. There is still a lack of development of prospective studies that allow individual risk categorization.

Keywords: Cervical Cancer, Histopathological Factors, Radical Hysterectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino representa un problema de salud pública a nivel mundial, para el año 2020 representaba el octavo lugar en la distribución de incidencia de todos los tipos de cáncer para ambos sexos con un total de 604.127 nuevos casos ⁽¹⁾, a través de proyecciones estadísticas se obtuvo un total de 3.709 nuevos casos para el mismo año en nuestro país. ⁽²⁾

El factor de riesgo más importante para desarrollar Cáncer de cuello uterino está directamente relacionado con la infección por el Virus de Papiloma Humano (VPH). ^(3,4) Esta teoría fue descrita por primera vez en 1976 y desde entonces, la infección por el virus y en especial, por serotipos de alto riesgo se ha posicionado como el agente causal a quien se le atribuye el mayor número de casos. ⁽⁵⁾

El tipo histológico más frecuente está representado en un 80% por el carcinoma de células escamosas ⁽⁶⁻⁹⁾, el cual está estrechamente relacionado con la infección por el VPH ^(10,11); mientras que el adenocarcinoma representa el 20% restante. ^(12,14).

El tratamiento del cáncer de cuello uterino está usualmente ajustado a varias posibilidades y dependiendo de la extensión de la enfermedad, puede basarse en cirugía para las etapas más precoces o en radioterapia concurrente con quimioterapia para los estados más avanzados ^(15,16); la combinación de estas alternativas también son opciones válidas, siempre siendo lo más individual y personalizado posible en la selección del tratamiento ⁽¹⁷⁾.

El cáncer de cuello uterino temprano es definido como todo tumor confinado al cuello del útero, menor a 4 cm englobando desde estadio IA al IB2 de la clasificación FIGO 2018 ⁽¹⁸⁾. Para estos estadios el tratamiento de elección será la cirugía, donde se podrá

optar desde la conización con asa para el grupo de tratamiento IA asociado o no al ganglio centinela en función de la presentación de invasión linfovascular y si la paciente es candidata para preservar su fertilidad ⁽¹⁹⁾, y la aplicación de las Histerectomías radicales según la clasificación de Querleu y Morrow ^(20, 21).

La selección del tipo de histerectomía radical a realizar debe basarse según la estratificación de riesgo que se define mediante factores clínicos y patológicos, y que se deben conseguir y tener en cuenta antes de la planificación de la intervención quirúrgica; como lo son el tamaño de tumor, invasión estromal máxima e invasión linfovascular ⁽¹⁹⁾.

Tradicionalmente se recomienda la histerectomía tipo A para estadios IA1, histerectomías tipo B para estadios IA1 con Invasión linfovascular y estadios IA2, y para los estadios IB histerectomías tipo C ⁽²¹⁾.

La selección del tratamiento consecuente ha sido definida por estudios realizados anteriormente en los cuales se definen ciertos factores de riesgo que son hallazgos histopatológicos obtenidos de las piezas de histerectomías radicales y que influyen significativamente en la sobrevida libre de enfermedad y el intervalo de recaídas ⁽²²⁾.

Teniendo en cuenta que la posibilidad de curación ante la presencia de estadios precoces es del 80%, surge como una cifra alarmante el estudio de estos factores histopatológicos ^(23,24).

Esta investigación tiene su plataforma en estudios previos realizados y relacionados con la temática presentada.

Tal es el caso de una publicación del año 2021 el cual incluyó a 170 pacientes con carcinoma de células escamosas de cuello uterino en estadio IB-IIA que se sometieron a histerectomía radical tipo B y C según Querleu y Morrow, más disección de ganglios linfáticos, en un hospital en turquia desde los años 1992 hasta 2019 cuyo objetivo fue evaluar los datos clínico-patológicos y los resultados de supervivencia en ese grupo

de pacientes en los que al menos un factor de alto riesgo (metástasis en los ganglios linfáticos, positividad del margen quirúrgico, invasión parametrial) fue positivo.

El estudio también tuvo como objetivo identificar los factores pronósticos que determinan la supervivencia, la recurrencia y la recurrencia a distancia; sus resultados contemplaron tasas de recurrencia y mortalidad en pacientes que no recibieron terapia adyuvante, sin encontrarse relación entre los resultados de supervivencia y el número de factores de alto riesgo dejando claro que la mayoría de los pacientes que desarrollaron recurrencia es a distancia, cuestionando la efectividad de la terapia adyuvante para control local.

Con la publicación de este artículo queda claro que todavía existe un debate sobre los factores pronósticos y las opciones de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana que poseen factores de alto riesgo. Definitivamente se debe utilizar radioterapia (RT) adyuvante o quimio radioterapia adyuvante concomitante en estos pacientes, sin embargo, la terapia adyuvante falla aproximadamente entre un 14% y un 32%, por lo que se deben desarrollar modalidades de tratamiento multimodal para mejorar las tasas de recurrencia y la supervivencia. ⁽²⁷⁾

Por su parte, durante el año 2020 en Francia, se ejecutó un trabajo retrospectivo con el objetivo de determinar el valor pronóstico de la invasión del espacio linfovascular (LVSI) en la supervivencia general de pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio temprano, en este estudio se incluyeron pacientes que fueron sometidos a cirugía, con o sin radioterapia (braquiterapia y/o radioterapia externa), desde 1996 hasta diciembre de 2013

Sus resultados fueron en cuanto a la supervivencia global de los pacientes con invasión linfovascular (LVSI) (89,8%) fue similar a la de los pacientes sin LVSI (91,5%). Para los pacientes sin afectación de los ganglios linfáticos pero con LVSI, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años tendió a ser mayor entre los tratados con radioterapia externa además de los tratamientos estándar (92,6% frente a 79,8%),

concluyendo que las pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana con LVSI recibieron radioterapia externa con mayor frecuencia y tuvieron una supervivencia general a 5 años idéntica a la de las pacientes sin LVSI. ⁽²⁸⁾

También durante el año 2020 realizaron un trabajo retrospectivo y de revisión bibliográfica donde evaluaban el impacto que tiene el tipo y subtipo histológico en la sobrevida libre de recurrencias en los pacientes diagnosticados con cáncer de cuello uterino en estadios IB-IIIB y concluyeron que el impacto del tipo histológico en la supervivencia es controvertido. Sin embargo, según su hipótesis, la diferencia en el resultado de supervivencia por subtipo histológico podría ser notable con la progresión de la enfermedad y el resultado de supervivencia de los tipos no epidermoides podrían verse profundamente afectados por la diferencia regional en la frecuencia de su presentación. ⁽²⁹⁾

Otro estudio publicado en 2019, cuyo objetivo fue evaluar los factores clínicos y patológicos para predecir la afectación parametrial en el cáncer de cuello uterino en etapa temprana; teniendo en cuenta que su presencia es definida como un factor de alto riesgo para recaídas, este estudio retrospectivo evaluó la relación que puede existir entre la invasión parametrial y el resto de los factores de alto riesgo ya definidos como lo son la invasión linfovascular, los ganglios metastásicos. Contó con 406 pacientes a quienes se le realizó histerectomía radical tipo III + linfadenectomía pélvica y paraaórtica, en Estambul entre enero de 1993 y diciembre de 2018, este estudio sugirió que los factores clínicos, quirúrgicos y patológicos, excepto la LVSI, la afectación vaginal y las metástasis en los ganglios linfáticos, no tenían valor predictivo para la afectación parametrial en el cáncer de cuello uterino en etapa temprana. ⁽³⁰⁾

A razón de esclarecer el tema en la amplia gama de los factores de riesgo histopatológicos estudiados y disponibles en los reportes de biopsias de histerectomías radicales y con la finalidad de contribuir al establecimiento de un consenso que beneficie en aumento la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida global, sabiendo que en dependencia de ellos la estratificación y la toma de decisiones se verá afectada. Se realiza este trabajo de investigación con los siguientes objetivos.

Objetivo General.

Analizar los factores histopatológicos predictores de recaída en cáncer de cuello uterino tratado con histerectomía radical en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño entre los años de 2009 a 2022.

Objetivos Específicos.

1. Identificar los factores patológicos presentes en los reportes de biopsia definitiva de los pacientes tratados con histerectomías radicales.
2. Correlacionar dichos factores con la sobrevida libre de recurrencia.
3. Definir la sobrevida libre de enfermedad del grupo poblacional.

MATERIALES Y METODOS.

Se realizó un estudio de investigación retrospectiva y correlacional en el cual se incluyeron todas las pacientes femeninas, mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de cuello uterino precoz (estadio IA-IB2) entre 2009 – 2022 tratadas con histerectomías radicales.

La investigación tomó en cuenta variables clínicas, diagnósticas, histopatológicas y terapéuticas. Dentro de las primeras se incluirán: edad, tamaño tumoral. Las variables de diagnósticos histopatológicos comprenden: tipo histológico, márgenes quirúrgicos, invasión linfovascular, invasión parametrial, invasión estromal, ganglios iliacos y ganglios para aórticos. Las variables terapéuticas tomadas en cuenta serán: tipo de histerectomía radical realizada y de terapia adyuvante.

Previa autorización de la coordinación docente y del comité de ética del instituto de oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, se realizó la revisión de historias médicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino que cumplan los criterios de selección y se mantengan en control por dicho instituto entre 2009 y 2022.

La muestra fue no probabilística de tipo intencional. El diseño fue bibliográfico, de tipo documental. El nivel que se alcanzó fue descriptivo, cuyo propósito fue interpretar realidades del hecho. Incluyó la descripción, registro, análisis e interpretación de la naturaleza actual, composición o procesos de los fenómenos⁽³¹⁾.

Dicha población estuvo conformada por 51 pacientes de los cuales solo 41 pacientes con cáncer de cuello uterino cumplieron los criterios señalados en la investigación para conformar la muestra.

La recolección de los datos de esta investigación se realizó por medio de la exploración de historias clínicas. Se utilizó como instrumento de recolección de datos la hoja de registro diseñada en base a los objetivos de la investigación⁽³²⁾.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 51 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino y a las cuales se les practicó histerectomía radical, de las cuales solo 41 cumplieron con los criterios de inclusión.

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se obtuvo como edad mínima 28 años y máxima 84 años con una media de 49,3 años y un rango entre 26 y 80 años. La media en el diámetro del tumor fue de 2,1 centímetros con un rango comprendido entre 0,3 y 4,5 centímetros.

El mayor número de ganglios ilíacos resecados fue de 19, máximo con 4 de ellos metastásicos. La máxima de ganglios para aórticos resecados fue de 12 con al menos 1 de ellos positivos para enfermedad metastásica.

Según el sistema de estadificación FIGO; 19 pacientes (46,3%) tenían enfermedad IB1, 16 pacientes (39%) tenían enfermedad IB2. El tipo histológico más frecuente es el Carcinoma Epidermoide en el 90,2% de los casos. La presencia de invasión linfocelular fue negativa en el 82,9 % de los casos, positiva en el 12,2 % (n=5) y no fue reportada en el informe de biopsia final en el 4,9% de los casos (n=2). En el estatus de los márgenes predominó la negatividad en el 92,7 % de los casos (n=38), reportándose 1 caso (2,4%) con afectación del margen vaginal circunferencial, 1 caso (2,4%) con afectación del margen vaginal posterior y un caso (2,4%) con afectación de la cúpula vaginal. La invasión parametrial fue negativa en el 100% de los casos. La invasión estromal no fue reportada en el 43,90% de los casos (n=18), seguida de infiltración al tercio medio en el 19,51% (n=8), tercio profundo en 12,20% (n=5) y tercio superior 7,32% (n=3), la invasión a cuerpo uterino fue negativa en el 85,37% de los casos (n=35). (tabla 1)

Tabla 1

		Frecuencia	%
TUMOR	ST	16	38,59%
	CT	25	60,98%
HISTOLOGIA	CE	37	90,2%
	CP	1	2,4%
	LIE	6	7,4%
FIGO	IA1	4	2,4%
	IA2	2	4,9%
	IB1	19	46,3%
	IB2	16	39,0%
	LIE AG	3	7,3%
INVASION	N	34	82,9%
LINFOVASCULAR	NR	2	4,9%
	P	5	12,2%
MARGENES	C	1	2,4%
	CV	1	2,4%
	MVP	1	2,4%
	N	38	92,7%
INVASION PARAMETRIAL	N	41	100,00%
INVASIÓN ESTROMAL	N	7	17,07%
	NR	18	43,90%
	TM	8	19,51%
	TP	5	12,20%
	TS	3	7,32%
INVASION ÚTERO	NO	35	85,37%
	SI	6	14,63%

LEYENDA. TUMOR: ST: sin tumor, CT: con tumor, HISTOLOGIA: CE: carcinoma epidermoide, CP: carcinoma papilar, LIE: lesión intraepitelial. INVASION LINFOVASCULAR: N: negativa, NR: no reportado, P: presente. MARGENES: C: circunferencial, CV: cúpula vaginal. MVP: margen vaginal posterior, INVASION PARAMETRIAL: N: negativo. INVASION ESTROMAL: N: negativo, NR: no reportado, TM: tercio medio, TP: tercio profundo, TS: tercio superior.

La indicación de la terapia adyuvante no fue necesaria en la mayoría de los casos, mientras que se le indicó radioterapia a 7,32% (n=3) y quimioterapia a 7,32% (n=3). (tabla 2)

RTX ADYUVANTE	NI	35	85,37%
	NR	3	7,32%
	I	3	7,32%
QTX ADYUVANTE	NI	37	90,24%
	NR	1	2,44%
	I	3	7,32%
BRAQUITERAPIA	NI	39	95,13%
	NR	2	4,87%

Leyenda NI: no Indicada, NR: no recibió, I: indicada

El estudio evaluó el tiempo de recaída (desde la cirugía) de los pacientes del IOMPC en un seguimiento a 36 meses. Las curvas de supervivencia libre de enfermedad quedan representadas en el espacio de probabilidad de recaída (eje Y) vs el tiempo de seguimiento (36 meses).

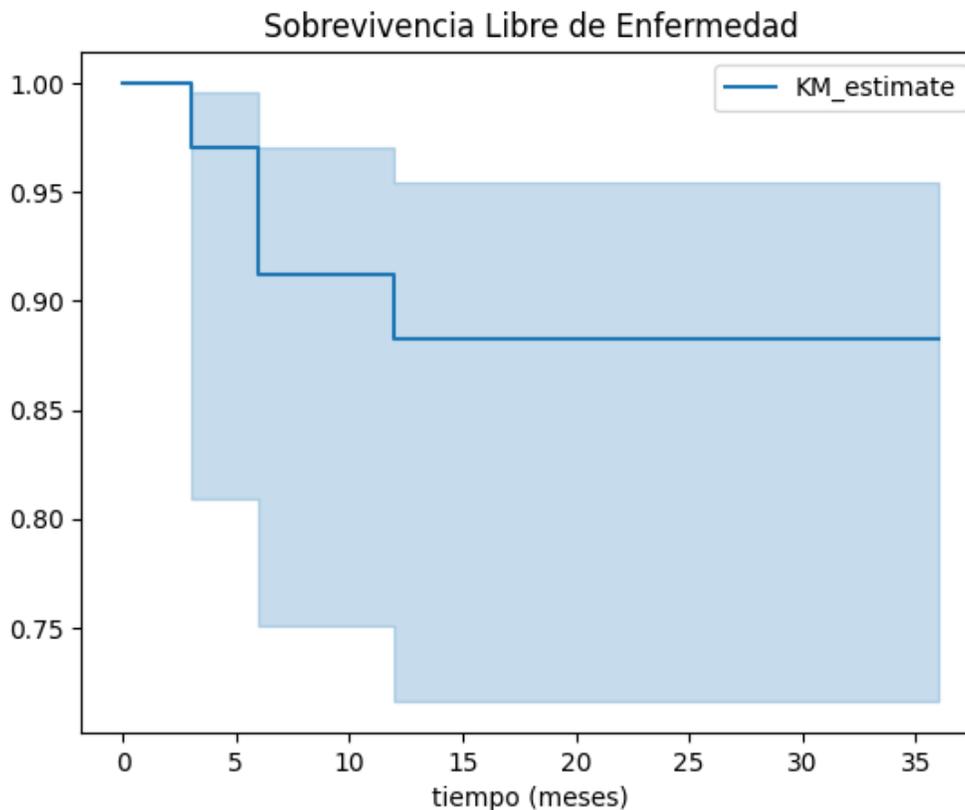


Figura 1. Sobrevivencia Libre de Enfermedad. Resultado global de todos los pacientes estudiados.

En la figura 1 se observa el resultado de la SLE para todo el conjunto completo de pacientes (41), de ésta se obtiene (tabla 4) que la probabilidad de recaída a 36 meses es de 0,86 (IC 95% 0,70-0,94). Es decir, el 86% de las pacientes con diagnóstico positivo sobrevivieron, al menos, hasta los 36 meses (3 años) después de la cirugía.

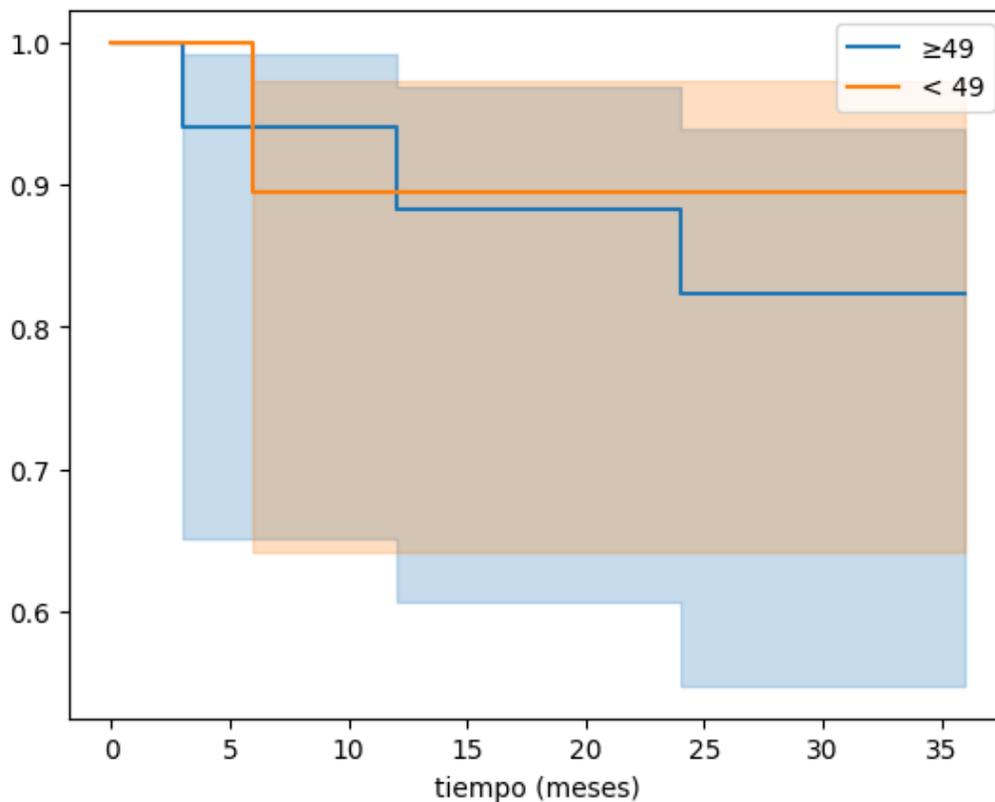


Figura 2. Sobrevida Libre de Enfermedad. Comparación entre grupos por edades (<49 vs ≥49)

En la figura 2 se comparan la SLE de los grupos etarios: los menores a 49 años (Edad<49) y los mayores e iguales a 49 años (Edad≥49). El grupo etario menor mostró una SLE (a 36 meses) de 0,89 (IC 95%: 0,64-0,97) vs 0,82 (IC 95%: 0,55-0,94) del grupo etario mayor. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia, pues la prueba de rango logarítmico determinó un p-valor de 0,89 (ver tabla 3), que frente al nivel de significancia establecido ($\alpha=0,05$) no permite rechazar la hipótesis nula (ambas curvas de SLE son iguales).

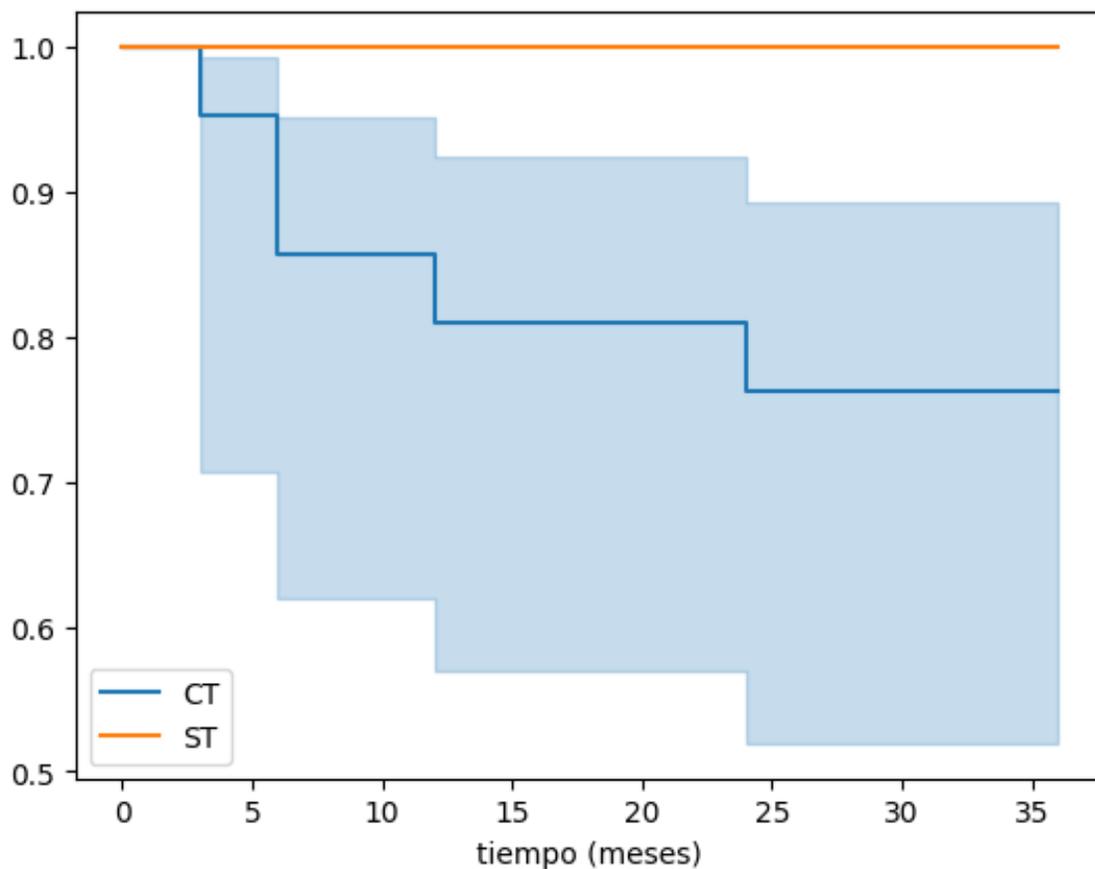


Figura 3. Sobrevida Libre de Enfermedad. Comparación entre grupos con tumor (CT) y sin tumor (ST)

En cuanto a la presencia tumoral, la figura 3 muestra el resultado en la SLE de los estatus Sin Tumor (ST) y Con Tumor (CT), se aprecia que el grupo con estatus ST tiene una mejor SLE a 36 meses (1,0 – IC 95%: 1) que el estatus CT (0,76 – IC 95%: 0,52-0,89). Se encontró que ambas curvas SLE guardan diferencias significativas (p -valor = 0,05 – tabla 3).

En la figura 4 se observan las curvas correspondientes a la invasión al útero, ambas curvas mostraron ser estadísticamente diferentes (p -valor = 0,04 – Tabla 3). En las pacientes en las que no se encontró invasión tumoral tuvieron una mejor sobrevida (0,91 – IC 95%: 0,74-0,97) que las que si hubo invasión (0,5 – IC 95%: 0,06-0,84).

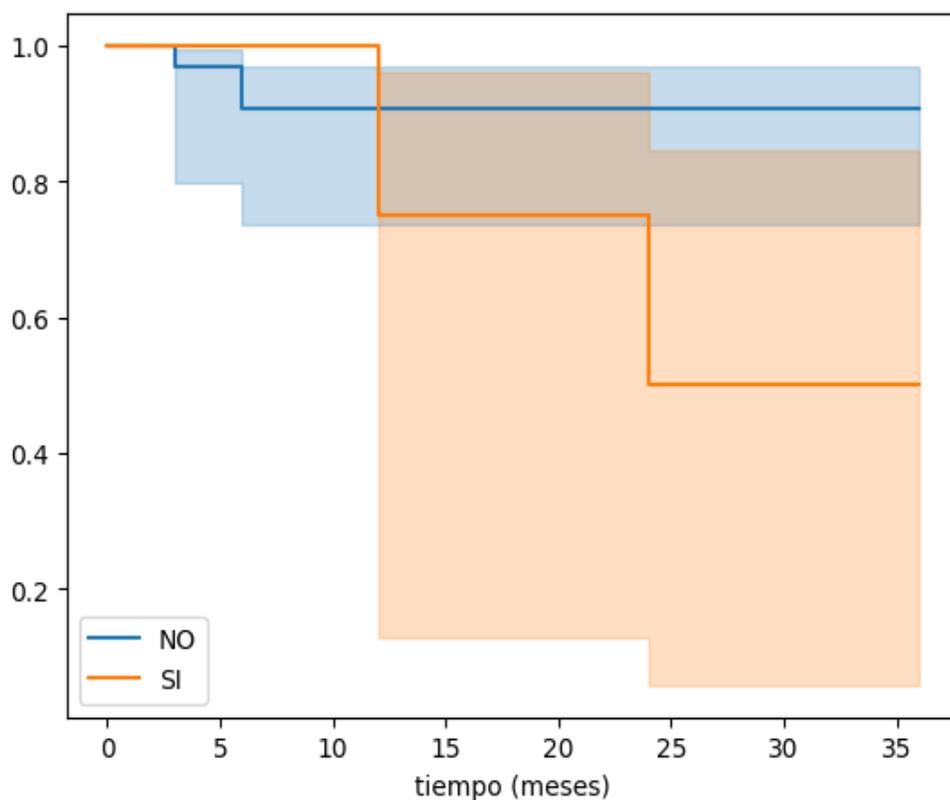


Figura 4. Sobrevida Libre de Enfermedad. Comparación entre grupos con/sin invasión a útero.

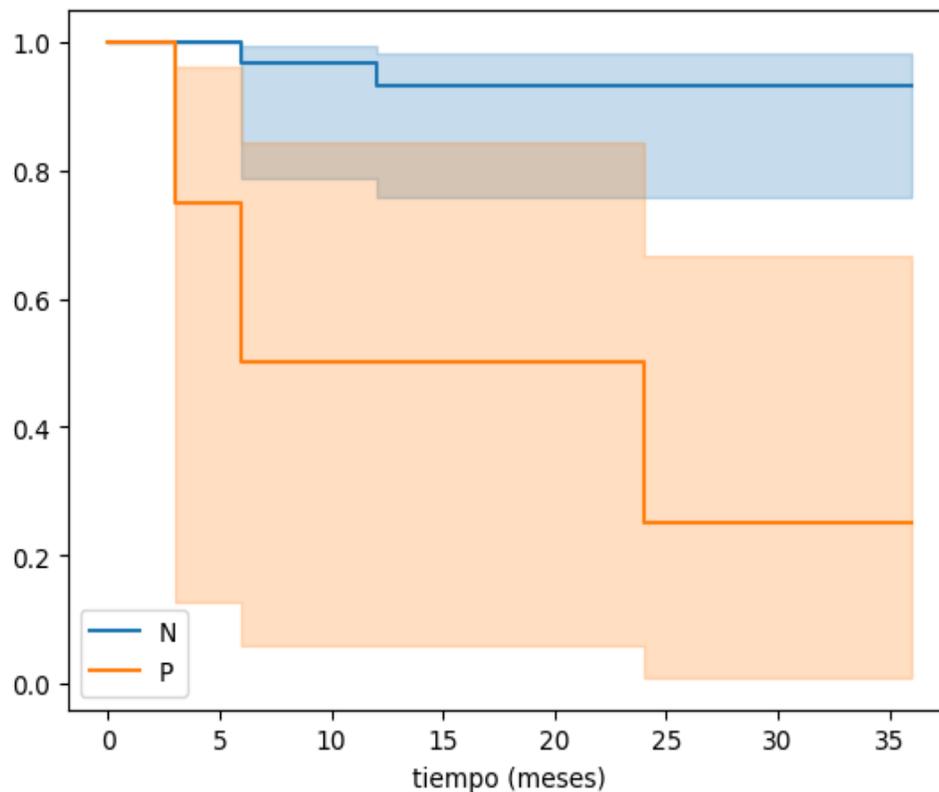


Figura 5. Sobrevida Libre de Enfermedad. Comparación entre grupos con/sin invasión linfovascular.

La SLE que responden al factor invasión linfovascular quedan representadas en la figura 5. Se evidencia una mejor sobrevida del grupo de pacientes que fueron diagnosticadas negativas (0,93 – IC 95%: 0,76-0,98) frente a quienes fueron diagnosticadas positivas (0,25 – IC 95%: 0,01-0,66), ver tabla 3. Del mismo modo la prueba de rango logarítmico determinó que existe diferencias significativas en la evolución de ambos grupos (p-valor = 0,00004).

La SLE que responden al factor invasión estromal quedan representadas en la figura 6. Se evidencia una mejor sobrevida del grupo de pacientes que fueron diagnosticadas negativas (1,0 – IC 95%: 1,0-1,0) frente a quienes fueron diagnosticadas positivas (0,62 – IC 95%: 0,31-0,89), ver tabla 3. La prueba de rango logarítmico encontró que no existen diferencias en la evolución de ambos estatus histológicos.

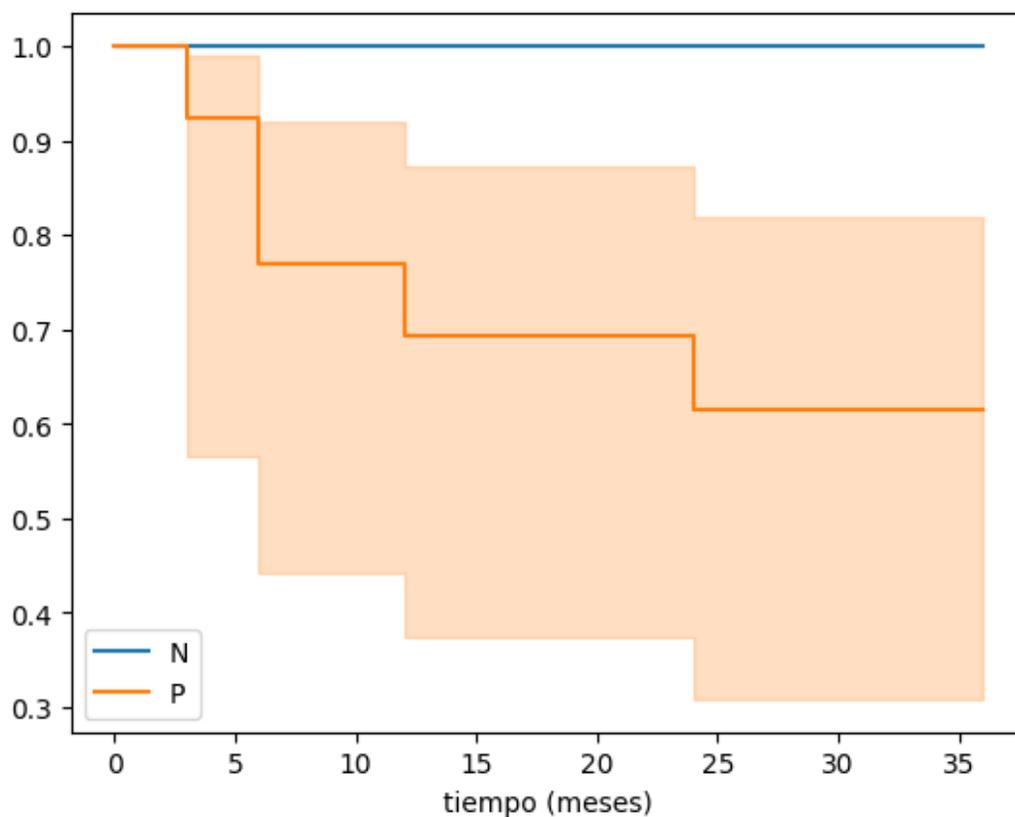


Figura 6. Sobrevida Libre de Enfermedad. Comparación entre grupos con/sin invasión estromal.

Tabla 3			
	Sobrevida 36 m	IC 95%	p-valor
Sobrevida 36 meses	0,86	0,70-0,94	
Edad			0,89
≥ 49	0,82	0,55-0,94	
< 49	0,89	0,64-0,97	
TUMOR			0,05
Sin Tumor	1	1-1	
Con Tumor	0,76	0,52-0,89	
INVASIÓN ÚTERO			0,04
NO	0,91	0,74-0,97	
SI	0,50	0,06-0,84	
INVASION LINFOVASCULAR			0,00004
Negativa	0,93	0,76-0,98	
Positiva	0,25	0,01-0,66	
INVASIÓN ESTROMAL			
Negativa	1	1-1	0,01
Tercio Profundo	0,25	0,01-0,67	
Tercio Medio	0,66	0,19-0,90	
Tercio Superior	1	1-1	
INVASIÓN ESTROMAL			0,09
Negativa	1	1-1	
Positiva	0,62	0,31-0,89	

El Odds ratio complementa lo obtenido en el análisis de sobrevida, estamos interesados en el resultado final (recaída, en este caso). Para este estudio las variables con respuesta dicotómica se muestran en la tabla 4

Tabla 4

		% Recaída (recaídos)	Odds Ratio	IC 95%
Edad	< 49 (17)*	11,8% (10)	0,55	0,04-4,60
	≥ 49 (14)	21,4% (5)		
TUMOR	ST (15)	0,0% (0)	0	0,0-6,6
	CT (16)	31,3% (5)		
TT	P (9)	33,3% (3)	3,67	0,34-48,9
	G (22)*	9,1% (2)		
INVASIÓN ÚTERO	NO (29)*	10,3% (3)	0,10	0,006 - 2,107
	SI (2)	100,0% (2)		
INV. LINFOVASCULAR	N (31)*	6,5% (2)	0,09	0,00-1,12
	P (4)	75,0% (3)		
INV. ESTROMAL	N (6)	0,0% (0)	0,0	0,00-2,17
	P (8)	62,5% (5)		
FIGO	IA1(1)	0% (0)		
	IA2(2)	0% (0)		
	IB1(15)	13% (2)		
	IB2(10)	30% (3)		
	LIE AG(3)	0% (0)		

Leyenda: ST: sin tumor, CT: con tumor, P: pequeño, G: grande, N: negativo, P: positivo.

En análisis por edad nos permite observar que en el grupo más joven (menores de 49), hubo 10 recaídas, lo que representa un 11,8% del total del grupo, por otro lado, en el grupo mayor de 49 años se contaron 5 recaídas del grupo de 14, lo que representa un 35,7%. De esta forma se obtiene que un odds ratio de 0,55 (IC 95%: 0,04-4,60) lo que indica que ser menor de 49 años es un factor de protección ante recaídas.

En cuanto a la presencia de tumor, se observa que ninguno de los pacientes sin tumor (ST) tuvieron recaída, y para quienes si se encontró tumor (CT), 31,3% de ellos (5 pacientes) sufrieron recaída. En este caso el odds ratio resultó nulo, y su valor de IC 95% indica que existe un sesgo en esta medida.

La invasión a útero muestra un bajo porcentaje (10,3%) de pacientes recaídos cuando no se les ha diagnosticado invasión, respecto a quienes tienen diagnóstico positivo (100%), lo que conduce a un odds ratio muy bajo (0,10) pero con un IC 95%: 0,006 - 2,107, que pone en duda considerarlo un factor de protección ante recaída.

Las invasiones linfovascular y estromal alcanzaron odds ratio de 0,09 (IC 95%: 0,00-1,12) y 0,0 (IC 95%: 0,00-2,17) respectivamente.

El estadio FIGO con mayor índice de recaídas es el IB2 con el 30% seguido del IB1 con el 15% de las recaídas totales

DISCUSIÓN

El cancer de cuello uterino es la neoplasia de origen ginecológico mas frecuente en paises en via de desarrollo, es diagnosticado en etapa precoz hasta en un 40% de los casos y se sabe que gracias a la estadificacion clinica e imagenologica de la FIGO se puede obtener la seleccion de una vertiente de tratamiento con el pronostico y la sobrevida en cada uno de los casos ⁽¹⁷⁾.

La histerectomia radical con la diseccion de ganglios linfaticos iliacos es el tratamiento estandar para los casos en etapa precoz, porque nos permite tener un mejor control local de la enfermedad hasta en un 80% de los casos con una recaida del 20%, sin embargo existe un grupo de pacientes que presentan enfermedad metastasica aun siendo ubicados en grupos o estadios Figo con bajo riesgo, es entonces donde se decide el estudio de factores de histopatologicos que le confieren mayor riesgo de recaidas.⁽¹⁸⁾

En al año 1999 fue publicado un estudio donde se comparó el efecto de la quimioradiococurrencia despues de la cirugia con Histerectomia radical en pacientes con cancer de cuello uterino precoz, donde se definieron como criterios de alto riego para recaida la presencia de ganglios linfaticos pelvicos positivos, invasion parametrial y margen quirurgico positivo; teniendo como resultado un indice de recaida de al menos el 40% en pacientes con afectacion ganglionar en comparacion con las que no tenian este factor ⁽²⁴⁾. De la misma manera se documentó un mayor aumento de la tasa de recurrencia de acuerdo al nivel ganglionar afectado, siendo asi mayor para los ganglios iliacos comunes y para aorticos, los resultados de nuestro estudio se correlacionan con estos resultados.

Posteriormente en el año 2000, el GOG publica otro estudio donde se establecen factores de riesgo intermedio en los que se incluye la invasion linfovascular, invasion

estromal y el tamaño del tumor que a pesar de ser factores controvertidos cuando se estudian por si solos, la presencia de ellos agrupados incrementa el riesgo de recaída en al menos 15-20%⁽²⁵⁾. En nuestro estudio se obtuvo que la negatividad de la invasión linfovascular se traduce una mejor sobrevida del grupo de pacientes que fueron diagnosticadas (0,93 – IC 95%: 0,76-0,98), de la misma manera que la invasión estromal donde se evidencia una mejor sobrevida del grupo de pacientes que fueron diagnosticadas negativas (1,0 – IC 95%: 1,0-1,0) frente a quienes fueron diagnosticadas positivas (0,62 – IC 95%: 0,31-0,89). Y la presencia de tumor de cualquier tamaño en el reporte de biopsia definitiva confiere un mayor riesgo de recaída (31,3%)

En cuanto al estudio de la positividad de los márgenes en el resultado de nuestro trabajo no hubo un impacto estadístico que afectara la SLE, solo estuvo presentado en 3 casos con una frecuencia de 2,4% y generalmente se vio afectado el margen circunferencial vaginal. En un estudio publicado por la Sociedad Japonesa de Ginecología en año 2017 no se incluye la positividad de los márgenes entre los factores de bajo riesgo y alto riesgo para recaídas⁽³⁴⁾. Pero para la sociedad europea y las guías americanas siguen formando parte, en este apartado es necesario el estudio cuidadoso de los resultados.⁽³⁵⁾

La invasión de tumor a nivel del cuerpo uterino en nuestro estudio tuvo un valor estadístico significativo, estando presente como factor histológico en el 100% de los pacientes con recaída, esto se corresponde con un estudio realizado en la universidad de California en el año 2017 donde se describió como un factor de difícil presentación pero que representa un comportamiento tumoral agresivo con resultados de supervivencia significativamente peores, 74% con invasión vs. 94,5 % sin invasión a los 5 años. Asimismo se describió un aumento del riesgo cuando se asocia a otro factor de riesgo histopatológico como la invasión linfovascular, y no se tiene claro si condiciona la presencia de invasión ganglionar pélvica. Por tal motivo se sigue considerando un factor de riesgo independiente.⁽³⁶⁾

CONCLUSIONES.

El estudio de los factores de riesgo histopatológicos en el manejo del cáncer de cuello uterino tratado con histerectomías radicales es de vital importancia, pues conlleva a la adecuada planificación de la adyuvancia y el seguimiento del grupo poblacional afectado, en este trabajo se pudo ratificar que los factores histopatológicos ya descritos (invasión linfovascular, invasión parametrial, invasión estromal, invasión a útero) están relacionados con alto índice de recaída; es necesario, no solamente realizar el análisis de los grupos afectados donde se presenten de forma individual, sino también hacer su interpretación en conjunto e intentar correlacionarlos es donde se sospeche una potenciación de la agresividad.

Sin embargo es necesario la realización de más estudios de investigación prospectivos y aleatorizados donde se nos permita aclarar el riesgo de recaída local y sistémico, y de esta manera afinar los criterios de selección para la terapia adyuvante en estos casos.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Capote Negrín L. Resumen del cáncer en Venezuela 2012. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2015 [consultado el 22 de agosto de 2021]; 27(4):256–268. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375641011010.pdf>
3. Zur Hausen, H., Meinhof, W., Scheiber, W. & Bornkamm, G. W. Attempts to detect virus-specific DNA sequences in human tumors: I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int. J. Cancer* 13, 650–656 (1974). First experiments to search for papillomavirus DNA in cervical cancer.
4. Zur Hausen, H. Human papilloma viruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 78, 1–30 (1977).
5. Sánchez-Lander J, Cortiñas P, Loureiro CL, Pujol FH, Medina F, Capote-Negrín L, et al. Human papillomavirus in invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 in Venezuela: a cross-sectional study. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(5):e284-e287. DOI: 10.1016/j.canep.2012.04.005.
6. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863374>.
7. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-1868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544766>.
8. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent highgrade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>. 15. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European

- Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007;38:189-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258503>.
9. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:677-686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767349>.
 10. Watson M, Saraiya M, Benard V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113:2855-2864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980204>.
 11. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172231>.
 12. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14983500>.
 13. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303- 315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507827>.
 14. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2009;125:525-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19449379>.
 15. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145:129-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30656645>.
 16. Hertel H, Köhler C, Elhawary T, et al. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;87:46-51.
 17. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):28-44. doi: 10.1002/ijgo.13865. PMID: 34669203; PMCID: PMC9298213.
 18. Kim MK, Kim MA, Kim JW, et al. Loop electrosurgical excision procedure findings for identification of patients with early-stage cervical cancer suitable for

- less radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1214-1219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801033>.
19. Cibula, David et al. "ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023." *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* vol. 33,5 649-666. 1 May. 2023, doi:10.1136/ijgc-2023-004429
 20. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a threedimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011;122:264-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592548>.
 21. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308255>.
 22. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4417035>.
 23. Delgado G: Stage IB squamous cancer of the cervix: The choice of treatment. *Obstet Gynecol Surv* 33:174–183, 1978.
 24. Peters, W A 3rd 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." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 18,8 (2000): 1606-13. doi:10.1200/JCO.2000.18.8.1606
 25. Sedlis, A et al. "A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study." *Gynecologic oncology* vol. 73,2 (1999): 177-83. doi:10.1006/gyno.1999.5387.
 26. 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**: 135–42.

27. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2004; **92**: 525–29.
28. Fatih Kilic, Caner Cakir, Dilek Yuksel, Vakkas Korkmaz, Gunsu Kimyon Comert, Nurettin Boran, Sevgi Koc, Taner Turan & Osman Turkmen (2022) An alysis of the prognostic factors determining the oncological outcomes in patients with high-risk early-stage cervical cancer, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 42:2, 281-288, DOI: [10.1080/01443615.2021.1882974](https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1882974).
29. Weyl A, et al. “Prognostic value of lymphovascular space invasion in early-stage cervical cancer.” *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* vol. 30,10 (2020): 1493-1499. doi:10.1136/ijgc-2020-001274.
30. Shimad M, et al. “Impact of Histopathological Risk Factors on the Treatment of Stage IB-IIB Uterine Cervical Cancer.” *The Tohoku journal of experimental medicine* vol. 252,4 (2020): 339-351. doi:10.1620/tjem.252.339
31. Kilic, Cigdem et al. “Which factors predict parametrial involvement in early stage cervical cancer? A Turkish multicenter study.” *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* vol. 243 (2019): 63-66. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.10.033
32. Montes F. y Marti R.. (2003) Análisis estadístico con Microsoft Excel Universidad de Valencia Departamento de Estadística e Investigación Operativa Consultado en línea en https://www.uv.es/~montes/seguridad/practicas_excel.pdf
33. Tamayo, M. (2007). **Diccionario de la investigación científica**. (2da. ed.). México: Limusa. [Consultado en línea en <https://clea.edu.mx/biblioteca/Tamayo%20Mario%20-%20EI%20Proceso%20De%20La%20Investigacion%20Cientifica.pdf>].
34. Takekuma, Munetaka et al. “The issues regarding postoperative adjuvant therapy and prognostic risk factors for patients with stage I-II cervical cancer: A review.” *The journal of obstetrics and gynaecology research* vol. 43,4 (2017): 617-626. doi:10.1111/jog.13282.
35. Cibula, David et al. “ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023.” *International journal of*

gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society vol. 33,5 649-666. 1 May. 2023, doi:10.1136/ijgc-2023-004429.

36. Matsuo, K et al. "Significance of uterine corpus tumor invasion in early-stage cervical cancer." *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* vol. 43,4 (2017): 725-734. doi:10.1016/j.ejso.2017.01.017