

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter
Residencia de Radioterapia Oncológica

SOBREVIDA A CINCO AÑOS DE PACIENTES CON CANCER DE
CUELLO UTERINO TRATADOS CON RADIOTERAPIA EN EL INSTITUTO
ONCOLÓGICO DR. HERIBERTO PIETER. ENERO 2014-ENERO 2015.



Tesis de pos grado para optar por el título de:

ONCOLOGIA RADIOTERÁPICA

Sustentantes:

José Manuel Coronado Ciriaco

Asesores:

Dra. Elsa Núñez (clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente
anteproyecto de tesis de posgrado son
de la exclusiva responsabilidad de la
sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2021

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	
I.1. Antecedentes	
I.2. Justificación	
II. Planteamiento del problema	
III. Objetivos	
III.1. General	
III.2. Específicos	
IV. Marco teórico	
IV.1.1 Anatomía uterina	
IV.1.1.1 Configuración interna y externa	
IV.1.1.2 Irrigación y drenaje	
IV. 2.1 Cáncer de cuello uterino	
IV.2.1.2 Epidemiología	
IV.2.1.3 Etiología	
IV.2.1.4 Factores de riesgo asociados al cáncer de cuello uterino	
IV.2.1.5 Fisiopatología	
IV.2.1.6 Virus del papiloma humano y carcinogénesis	
IV.2.1.7 Presentación clínica	
IV.2.1.8 Screening del cáncer de cuello uterino	
IV.2.1.9 Evaluación y diagnóstico	
IV.2.1.9.1 Biopsia cervical	
IV.2.1.9.2 Estudios de imagen	
IV.3.1 Factores pronósticos	
IV.3.1.2 Estadiaje del cáncer de cuello uterino	

IV.3.1.3 Tratamiento	
IV.3.1.4 Manejo quirúrgico	
IV.3.1.5 Tratamiento con Radioterapia	
IV.3.1.5.1 Radioterapia adyuvante en enfermedad temprana	
IV.3.1.5.2 Radioterapia en enfermedad localmente avanzada	
IV.3.1.5.3 Radioterapia en enfermedad recurrente	
IV 3.1.5.4 Radioterapia en enfermedad metastásica	
IV.4.1 Técnicas de tratamiento radiante	
IV.4.1.1 Radioterapia externa 3D Conformada	
IV.4.1.2 Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	
IV.4.1.3 Principios de Braquiterapia	
IV.4.1.3.1 Braquiterapia de baja tasa y alta tasa de dosis	
IV.4.1.3.2 Elementos esenciales para braquiterapia	
IV 4.1.3.3 Uso clínico de aplicadores en braquiterapia	
IV 4.1.3.4 Dosimetría y puntos anatómicos	
IV 4.1.3.5 Definición de volumen a irradiar	
IV 4.1.3.6 Dosimetría de órganos en riesgo	
IV 4.1.3.7 Fraccionamiento de dosis	
V. Hipótesis	
VI.1 Variables	
VI. 2 Operacionalización de las variables	
VII. Material y métodos	
VII.1. Tipo de estudio	
VII.2. Área de estudio	
VII.3. Universo	
VII.4. Muestra	
VII.5. Criterios	
VII.5.1. De inclusión	
VII.5.2. De exclusión	
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	

VII. 7. Procedimiento	
VII.8. Tabulación	
VII.9. Análisis	
VII.10. Aspectos éticos	
VIII. Resultados	
VIII.1. Discusión	
IX. Conclusiones	
X. Recomendaciones	
XI. Referencias	
XII. Anexos	
XII.1. Cronograma	
XII.2. Instrumento de recolección de datos	
XII.3. Costos y recursos	
XII.4. Evaluación	

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios mi Señor y salvador por su fidelidad en todo momento, por darme las fuerzas cada día para seguir adelante hasta llegar a la meta sin importar lo difícil de la situación, permitiéndome encontrar soporte, aliento y paz en Él. Gracias a Dios por permitir cada una de las situaciones por las que he atravesado en este trayecto, sean buenas y no muy buenas, pues cada una ha contribuido de una u otra forma a mi crecimiento personal y realización profesional.

A mi esposa Sonia Antoniel Hernández Peñaló, por ser ese soporte puesto por Dios a mi lado, por ser mi ayuda idónea en todo momento, ayudándome cada día a entender lo que dice Proverbios 18:22 "Quien halla esposa, halla el bien". Gracias por amarme aún sin entender todo lo que implica ser médico residente, por hacerlo sin condiciones a pesar de mis ausencias sobre todo en el primer año. Me enseñaste que, para amar de verdad a alguien como tú, debo amar al Señor primero y serle fiel a Él para serle fiel a ti. Este trayecto no hubiera sido igual sin ti a mi lado, sin tu soporte y tu cuidado. Eres mi bendición.

A mi madre Venancia Ciriaco, por ser esa persona que nunca ha dejado de estar presente, de darme su apoyo sin condición alguna. Gracias por ser esa mujer que desde pequeño con su ejemplo me enseñó a ver el vaso medio lleno, a no correr ante las situaciones difíciles, más bien a enfrentarlas y sobrepasarlas con la frente en alto, por enseñarme a no dar valor a los comentarios sino a las acciones que valen más que mil palabras. Por ti aprendí a perseverar en Dios sin desconfiar de Él.

A mis hermanos José Ángel, Miguel Adrián y Rafelina por siempre decir presente, por alegrar mi vida desde siempre, haciéndola más llevadera, por soportar y entender mis ausencias y darme el apoyo necesario para seguir adelante.

A mi suegra Sonia Peñaló por el apoyo mostrado desde siempre hacia mí, por las comidas sorpresas hechas con amor (Mis favoritas) y sin interés alguno, por cada consejo dado por su persona. ¡Usted vale oro!

A la Iglesia Bautista Central especialmente a la familia Rodríguez Vásquez y Estévez Rodríguez, por siempre brindarme su apoyo y su amor. Ustedes son el equivalente a una familia en tierra extranjera, con ustedes aprendí a ver lo bueno, lo agradable, la paz y la fortaleza que se tiene cuando personas que te aprecian oran por ti. Puedo testificar que sus oraciones han formado parte integral de cada peldaño que Dios me ha permitido escalar.

A la Dra Elsa Núñez porque sin recibir ni esperar algo a cambio, se entregó en cuerpo y alma a mi formación profesional, por recordarme en cada una de sus clases el inmenso valor que tiene hacer las cosas con integridad sin importar lo que esto cueste o implique, por ser la persona que dio el frente en nuestra defensa ante cada situación en todo este periodo. Gracias por tener en alta estima la correcta formación académica y profesional de esta residencia.

A la Dra Jazmín García por ser esa maestra que no solamente me enseñó a ser un profesional íntegro, recordándome en múltiples ocasiones que sólo tenemos un nombre, que la gente nos conocerá por ese nombre y por tanto lo debemos cuidar y honrar con nuestro actuar profesional y personal, por priorizar el valor de hacer lo correcto sin importar lo que esto cueste. Gracias por recordarme siempre que la medicina se basa en evidencia, no en suposiciones. En usted encontré no sólo una maestra, sino una amiga que siempre me ha alentado a defender lo que creo y que un título no me define, me definen mis valores.

Al Dr. Rafael Herrera por ser esa persona que desde inicios de la residencia ha dicho presente, por brindarme su confianza y mostrarme que más que un profesor o colega, es un amigo. Gracias por estar presente en los buenos momentos y en los no tan buenos, por cada uno de los consejos dados en consulta y fuera de ella, por cada ayuda otorgada por usted sin interés alguno. Gracias por siempre abogar en pos de mi crecimiento y realización profesional y preocuparse siempre por mi bienestar en todo el sentido de la palabra, motivándome siempre a dar lo mejor de mí en todo cuanto haga.

A mi compañero de armas y de residencia Máximo José Garabot, la verdad que eres de esas personas que uno se encuentra en el camino de forma inesperada y se convierten en tus hermanos. Gracias por ser como eres, por alegrar las vidas de los que te conocemos, por tu corazón noble y desinteresado, has hecho que todo este trayecto de residencia sea más fácil de llevar.

A mi compañera rotante de Medicina Interna Minerva Ramos, sin ti la residencia hubiese tenido un sabor amargo, la sinergia generada al trabajar contigo ha sido única, donde vivimos grandes momentos, buenos y malos. Agradezco a Dios por tu vida, por las experiencias vividas desde entonces y por ser esa gran amiga y hermana a quien puedo acudir sin pensarlo dos veces. Qué grato es contar contigo.

Al depto de física médica dirigido por el Ing. Antonio Almonte, por dedicarse enteramente a nuestra formación como médicos especialistas, procurando siempre brindar una formación de calidad.

Al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, por ser mi Alma Mater, el centro donde tuve la oportunidad de formarme como especialista, por poner a nuestra disposición todos los recursos necesarios para nuestra formación académica y profesional.

Dr. José Manuel Coronado Ciriaco

DEDICATORIA

A mi esposa, por esa columna siempre a mi lado, dándome el soporte necesario para seguir adelante sin importar cuán difícil sea el momento, por siempre motivarme a ser mejor persona y a dar lo mejor de mí, por siempre estar ahí dispuesta a darlo todo, incluso dejar a un lado tus necesidades y tus sueños con tal de priorizar los míos que hoy son nuestro. Mis logros y mis éxitos no son míos, son tuyos...Los mereces.

A mi padre Félix Coronado, por ser mientras viviste, un ejemplo de luchar hasta el final sin retroceder, enseñándome el valor que tiene la integridad como persona y como profesional, por ser esa persona que junto a mi madre nos enseñó que para tener éxito en la vida se debe tener la disciplina como un estilo de vida. A pesar de que hoy no estás físicamente con nosotros, tus enseñanzas viven hoy más que nunca en medio nuestro.

A todos aquellos que, por razones positivas o negativas, hoy no están en mi vida, pues llegar hasta aquí también es gracias a ustedes, han sido parte de mi experiencia de vida. Lo que hoy puedo llegar a ser, el éxito que pueda tener, en parte es también debido a ustedes. Con ustedes aprendí a ser fuerte y persistir en mi camino.

Dr. José Manuel Coronado Ciriaco

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la evolución de los pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el departamento de Radioterapia del Instituto de Oncología Doctor Heriberto Peter. Enero 2014- Enero 2015, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, de 135 pacientes femeninas de diferentes edades con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, la técnica utilizada para el levantamiento de la información fue a través de un formulario que contemplan los datos como la edad, así como datos propios de la condición a investigar como: tipo histológico, etapa de la enfermedad, tiempo transcurrido para iniciar el tratamiento con radioterapia externa luego de ser vistas en consulta por el especialista, tiempo de inicio de braquiterapia o radioterapia interna tras finalizar la radioterapia externa, el tiempo total del tratamiento, esquema de tratamiento radiante, número de sesiones, dosis total del tratamiento, dosis por fracción diaria de radioterapia, respuesta radiológica del tumor luego del tratamiento y la sobrevida global y libre de recurrencia a 5 años . En los datos obtenidos del seguimiento a 5 años en las pacientes con cáncer de cuello uterino que fueron tratadas con radioterapia, encontramos que la sobrevida global y libre de enfermedad es de 51.1 por ciento. La tasa de recurrencia o metástasis es de 49.4 por ciento. De éstas, el porcentaje de fallecimientos es de 45 por ciento.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, Radioterapia, sobrevida global y libre de enfermedad, fallecimiento.

ABSTRACT

In order to determinate the evolution of patients with cervical cancer treated on radiation therapy department at Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter. January 2014-January 2015. A descriptive and retrospective trial was done. 135 patients with differents ages with diagnosis of cervical cancer. For getting the information we used a formulary with data such as age of patient, histologic type, stage of disease, relapsed time to iniciate radiation treatment, relapsed time to iniciate brachytherapy treatment after ending external beam radiation therapy, total treatment time, radiation treatment scheme, number of sessions, total dose, daily dose per fraction, radiological response after radiation treatment, 5 years overall and recurrence free survival. At 5 year follow up in patients with cervical cancer treated with radiation therapy we found that overall and disease free survival is 51.5 percent. The rate of recurrence or metastases is 49.4 percent, and the 5 years death rate is 45 percent.

Key Words: Cervical cancer, Radiation therapy, survival, cervical cancer.

I. INTRODUCCIÓN

Alrededor del mundo el cáncer de cuello uterino permanece como el cuarto tumor maligno más frecuente en mujeres. Globalmente son diagnosticadas cerca de 528,000 mujeres de las cuales 266,000 fallecen. La asociación americana de cáncer estima que anualmente 12,820 mujeres norteamericanas serán diagnosticadas con cáncer de cuello uterino, de las cuales 4,210 fallecen. ¹

Cerca del 85 por ciento de los casos nuevos y 80 por ciento de la mortalidad por cáncer cervical ocurre en países en vía de desarrollo. En contraste, países desarrollados han experimentado una disminución en la incidencia como en la tasa de mortalidad, esto debido a la efectividad de los programas de detección temprana de la enfermedad, así como a la adecuada infraestructura de tratamiento y seguimiento de estos pacientes. En el 2019 en los Estados Unidos solo se reportaron un total de 13,170 casos nuevos y 4,250 muertes. ²

Globalmente el cáncer cervical es el más comúnmente diagnosticado en más de 28 países del tercer mundo y la causa predominante de muerte por cáncer en 48 países incluyendo África sub sahariana y el Sudeste asiático. Se han realizado esfuerzos internacionales para disminuir tales cifras, implementando programas de lesiones precancerosas y vacunación profiláctica contra la infección del virus del papiloma humano. ^{2,3}

En países sin una cobertura efectiva de los programas de detección temprana, muchas mujeres, especialmente las que viven en pobreza, no consiguen una atención médica sino hasta tener una enfermedad avanzada, situación que limita sus oportunidades de un tratamiento óptimo y por tanto influye directamente en su pronóstico. ³

La organización panamericana de la salud a través de la Agencia internacional para la investigación en cáncer Globocan, estima que en el 2018 más de 72,000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y casi 34,000 fallecieron a causa de esta enfermedad en la región de las américas. ⁴

En República Dominicana, para el 2018 la Agencia internacional para la investigación en cáncer Globocan reporta al cáncer de cuello uterino como el quinto tumor maligno más frecuente luego de cáncer de mama, próstata, colon y pulmón, de igual forma reportan que es el segundo tumor maligno diagnosticado en mujeres luego del cáncer de mama.⁴

Para el año 2017 en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter el Cáncer de Cuello Uterino corresponde al tercer tumor maligno de mayor frecuencia diagnosticado para ambos sexos, después del cáncer de mama y próstata, así como el segundo tumor maligno más frecuente en mujeres, con un total de 196 casos nuevos.⁵

Actualmente el manejo de esta enfermedad consiste en resección quirúrgica en enfermedad limitada al útero seguida de Radioterapia adyuvante si presenta factores de riesgo, así como Radioterapia concurrente con Quimioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada, en enfermedad avanzada o metastásica el manejo se enfoca en mejorar la calidad de vida de la paciente, procurando mejorar los síntomas que se presenten.^{2,3,6}

I.1 Antecedentes

Según datos aportados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer GLOBOCAN en el año 2017, así como los reportes publicados en marzo del año 2020 por el Instituto Nacional de Cáncer NCI y la Sociedad Americana de Cáncer ACS, estiman que la sobrevida a 5 años de los pacientes con cáncer cervical en estadios temprano IA-IIA es de 80-93 por ciento, mientras que en estadio localmente avanzados IIB-IIIA, la sobrevida a 5 años ronda en 37-70 por ciento. Enfermedad avanzada estadios IIIB tienen una sobrevida a 5 años de 35-40 por ciento, mientras que en estadios IVA-IVB la sobrevida es de 0-10 por ciento a 5 años.^{7,8}

Hyun y colaboradores, en el 2015 con el propósito de estudiar los resultados de la Radioterapia adyuvante en 148 pacientes con cáncer de cuello uterino estadio temprano en el Yonsei Cancer Center, en Seúl Korea del sur, concluyeron que

la Radioterapia luego de una histerectomía mejora significativamente el control local de la enfermedad, así como la sobrevida libre de recurrencia.⁹

En un metanálisis publicado por Datta N y colaboradores, en el año 2018 con el propósito de evaluar la eficacia de las opciones terapéuticas en cáncer de cérvix localmente avanzado en 8,197 pacientes concluyeron que la Radioterapia concurrente con quimioterapia es la estrategia de tratamiento más óptima y de mayor eficacia en términos de sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de recurrencia en cáncer de cérvix localmente avanzado.¹⁰

1.2 Justificación

El cáncer cervical es un importante problema de salud pública, especialmente en los países en vía de desarrollo, en donde es una de las principales causas de muerte por cáncer.^{2,3,11}

Como enfermedad el cáncer de cuello uterino es una enfermedad que ha sido ampliamente estudiada, desde el factor social que caracteriza su epidemiología, su etiología y más aún su tratamiento. Las múltiples investigaciones acerca del tratamiento óptimo del cáncer de cervical, han dado a relucir el rol imperante que tiene la radioterapia como parte del tratamiento de esta entidad, permitiendo conseguir un control local de la enfermedad, así como una mejora en la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia con una diferencia de hasta 30 por ciento tras recibir tratamiento con radioterapia.^{1,11}

Al día de hoy el tratamiento estandarizado incluye histerectomía, radiación o quimio radiación conforme al estadio de la enfermedad. Retraso en el diagnóstico, así como en el inicio o finalización del tratamiento, comorbilidades, defectos en el sistema hospitalario y situaciones sociodemográficas, suelen ser factores experimentados por los pacientes en la mayoría de centros de salud a nivel global.¹¹

En vista de los notables resultados que tiene el tratamiento radiante en pacientes con cáncer de cuello uterino, plasmados en estadísticas internacionales, nos vemos motivados a investigar cuál ha sido la evolución de los pacientes con

cáncer de cuello uterino tratados con radioterapia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en Santo Domingo, República Dominicana.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar del significativo avance observado en el enfoque hecho por la Organización mundial de la salud en el fomento de detección temprana, el cáncer de cuello uterino permanece siendo uno de los principales tumores malignos en mujeres en los países en vía de desarrollo.^{6,11}

La Federación internacional de ginecología oncológica (FIGO) así como la Red nacional de investigación del cáncer en Estados Unidos (NCCN), en sus respectivas guías consideran las técnicas de radioterapia como el patrón de oro para el tratamiento del Cáncer de Cuello Uterino, mostrando mejoras significativas en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de recurrencias en los pacientes tratados.¹¹

El Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter es el centro oncológico de mayor experiencia y volumen de pacientes, destacado durante décadas como el único centro oncológico en el país con técnicas de radioterapia para el tratamiento del cáncer de cuello uterino. Por dichas razones decidimos realizar esta investigación en el mencionado centro tomando en cuenta las siguientes interrogantes:

- ¿Cuáles son los estadios de los pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con radioterapia?
- ¿Cuál es la edad promedio de las pacientes tratadas con radioterapia?
- Una vez evaluadas las pacientes, ¿Qué tiempo tardan en iniciar tratamiento radiante?

- Una vez finalizada la radioterapia externa, ¿Qué tiempo tardan en iniciar tratamiento con brquiterapia?
- ¿Qué tiempo tardan los pacientes en cumplir el tratamiento radiante?
- ¿Cuál es el esquema de tratamiento recibido?
- ¿Cuál es la respuesta radiográfica de la enfermedad a cinco años posterior al tratamiento?
- ¿Cuál es la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia a cinco años posterior al tratamiento radiante?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Determinar cuál es la evolución de las pacientes con cáncer que presentan las pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter período Enero 2014- Enero 2015.

III.2. Específicos:

1. Identificar los estadios del cáncer de cuello uterino presentados por las pacientes al momento de ser evaluadas para tratamiento radiante.
2. Documentar la edad de las pacientes con cáncer de cuello uterino en pacientes tratadas con radioterapia.
3. Determinar el tiempo que tardan las pacientes en iniciar el tratamiento radiante una vez que son vistas en departamento de radioterapia.
4. Determinar el tiempo total que tardan las pacientes en concluir el tratamiento radiante una vez iniciado el mismo.
5. Documentar el tiempo que tardan las pacientes en iniciar braquiterapia.
6. Especificar cuál ha sido el esquema de tratamiento radiante.
7. Identificar cual ha sido la respuesta radiológica que presentan las pacientes con cáncer de cuello uterino cinco años después del tratamiento radiante.
8. Determinar la sobrevida global y libre de recurrencia a cinco años posterior al tratamiento radiante.

IV MARCO TEÓRICO

IV.1.1 ANATOMÍA UTERINA

El útero es un órgano muscular, hueco con paredes gruesas, localizado en la pelvis, superior a la vagina, posterior a la vejiga y anterior al recto. En promedio mide de 7 a 8 cm de longitud, 5 a 7 cm de ancho y 2 a 3 cm de espesor. El útero está dividido en cuerpo superiormente, cuello inferiormente. La parte más superior al cuerpo es conocida como fondo uterino. ¹²

Usualmente el útero se encuentra flexionado anteriormente (anteflexión), entre el cuerpo y el cuello. La estructura completa útero-cérvix se encuentra flexionada anteriormente en la pelvis, posteriormente en retroversión, especialmente en mujeres que tiene un útero pequeño. ¹²

IV.1.1.1 CONFIGURACIÓN INTERNA Y EXTERNA

El cuello o cérvix uterino mide aproximadamente 3 por 3 cm y es un órgano predominantemente fibroso, se divide en una porción superior o supra vaginal, sobre el anillo cervical, contiene el canal endocervical y la porción vaginal, proyectándose en la cúpula vaginal. Central en la zona redondeada de la vagina está la os externa, encerrada por los labios anteriores y posteriores del cérvix, que se extienden hacia la os interna, canal endocervical y canal endometrial. ^{12,13}

El útero está parcialmente cubierto por peritoneo en la porción del fondo y posteriormente, las superficies anterior y laterales se relacionan con la vejiga y ligamentos anchos respectivamente. Se encuentra fijo a la pelvis por los ligamentos ancho y redondo. ^{12,13}

Las paredes del útero tienen 3 capas: una capa externa o serosa, una capa media o miometrio que mide aproximadamente 12 a 15 mm de músculo y a través del cual discurren los vasos y nervios del mismo, y una capa interna o endometrio. ¹³

El cuello uterino se divide en endocérvix y exocérvix. El endocérvix está formado por una hilera de células cilíndricas que revisten la superficie y las estructuras glandulares. Estas estructuras son invaginaciones tortuosas del epitelio superficial, no son glándulas verdaderas. Los estrógenos estimulan las células del endocérvix, dando como resultado la producción de moco abundante que facilita la penetración espermática. ¹³ El exocérvix, consta de un estrato superficial que promueve la regeneración epitelial, estrato medio con células en maduración, estrato superficial, su función es de protección y evitar infecciones. ^{12,13}

El punto donde el epitelio escamoso del exocérvix se une al epitelio cilíndrico del endocérvix se conoce como unión escamo-columnar. La unión entre este nuevo epitelio escamoso y el epitelio cilíndrico vuelve a encontrarse en el orificio cervical externo y se llama ahora unión escamo-columnar fisiológica o funcional. La zona comprendida entre la unión escamo-columnar original y la funcional se denomina zona de transformación. ^{12,13}

IV.1.1.2 IRRIGACIÓN Y DRENAJE

La irrigación arterial del útero está dada por ramas de las uterinas que ingresan lateralmente a través de los ligamentos cardinales, dada por las arterias ilíaca común, tronco anterior de la arteria ilíaca interna y la arteria uterina rama de la arteria hipogástrica. El drenaje venoso es paralelo al arterial. ¹³

Tanto el útero como el cuello uterino tienen un amplio drenaje linfático que drenan principalmente en los ganglios paracervicales. Desde allí drenan hacia los ganglios ilíacos externos y a los hipogástricos. Los ganglios pélvicos drenan hacia la cadena ilíaca común y para aórtica. ^{12,13}

IV.2.1 CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Es la proliferación neoplásica de células malignas en el cuello del útero. Inicia cuando las células sanas del cérvix comienzan a dividirse en forma descontrolada. Estos cambios condicionan a la formación de una tumoración maligna con capacidad infiltrativa e invasiva. ¹⁴

IV 2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de las mejoras en los programas de prevención y detección temprana de la enfermedad, el cáncer de cérvix permanece siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad. En los Estados Unidos, cerca de 13,000 casos nuevos son diagnosticados cada año, resultando en más de 4,250 muertes. ^{2,3,15} A nivel global, los casos rondan en más de 600,000 casos nuevos y 260,000 muertes por el mismo. ¹⁵

Según datos publicados por el SEER, en los Estados Unidos, la edad media al momento del diagnóstico es 50 años, la edad promedio de muerte es 58 años. La supervivencia a 5 años es de 66.2 por ciento. ^{8,16}

Para el 2018, más de 72,000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer cervical y casi 34,000 fallecieron por esta entidad en la región de las Américas. Las tasas de mortalidad son 3 veces más altas en América Latina y el Caribe que en Norteamérica, evidenciando enormes desigualdades en salud. ^{7,16}

Cerca del 85 por ciento de los casos nuevos y 80 por ciento de la mortalidad por cáncer cervical ocurre en países en vía de desarrollo. En contraste, países desarrollados han experimentado una disminución en la incidencia como en la tasa de mortalidad, esto debido a la efectividad de los programas de detección temprana de la enfermedad, así como a la adecuada infraestructura de

tratamiento y seguimiento de estos pacientes. El tamizaje, seguido del tratamiento de lesiones precancerosas identificadas, es una estrategia costo-efectiva de prevención.^{2,16}

En República Dominicana, para el 2018 la Agencia internacional para la investigación en cáncer Globocan reporta al cáncer de cuello uterino como el quinto tumor maligno más frecuente para ambos sexos luego de cáncer de mama, próstata, colon y pulmón, de igual forma reportan que es el segundo tumor maligno diagnosticado en mujeres luego del cáncer de mama.^{4,5,16}

IV.2.1.3 ETIOLOGÍA

Globalmente la infección por virus del papiloma humano HPV, se asocia a más del 97 por ciento del cáncer de cuello uterino. Las cepas 16 y 18 de HPV confieren alto riesgo de carcinogénesis y se relacionan con el 65 al 70 por ciento de todos los casos.^{14,17}

IV.2.1.4 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo asociados al cáncer de cuello uterino incluyen: historia de enfermedades de transmisión sexual, inicio de relaciones sexuales a temprana edad, estado de inmunosupresión, múltiples parejas sexuales, tabaquismo, bajo nivel socio económico, uso de anticonceptivos orales, edad temprana del primer parto y multiparidad.¹⁷

IV.2.1.5 FISIOPATOLOGÍA

La infección por VPH del tracto genital es extremadamente común, pero provoca cáncer cervical en una proporción de mujeres infectadas. La integración del ADN viral se produce preferentemente en áreas de inestabilidad genómica, como sitios frágiles.^{17,18}

Hay cuatro pasos principales en el desarrollo de cáncer cervical: Infección oncogénica por VPH del epitelio metaplásico en la zona de transformación cervical, persistencia de la infección por VPH, progresión de un clon de células epiteliales de la infección viral persistente a pre cáncer y desarrollo de carcinoma e invasión a través de la membrana basal.^{1,17,18}

El 70-75 por ciento corresponde histológicamente a carcinoma de células escamosas, 20-25 por ciento son adenocarcinomas y 5 por ciento corresponden a histologías adenoescamosas.^{1,18}

IV.2.1.6 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CARCINOGENESIS

El virus del papiloma humano HPV, es un virus ADN de doble cadena, puede detectarse en el 99.7 por ciento de los cánceres de cuello uterino. Es fundamental para el desarrollo de la neoplasia cervical.^{1,12,17,18}

El ciclo de replicación del virus está ligado a la diferenciación epitelial. La infección inicial de la célula madre basal se produce como resultado de roturas microscópicas del epitelio. La mayoría de las infecciones por HPV incluidos los genotipos carcinogénicos, se resuelven en 12 meses.^{12,18}

En estados unidos, la edad media de las lesiones cervicales precancerosas se produce aproximadamente 10 años después del debut sexual y 15 años el cáncer invasivo.¹⁸

El HPV puede entrar en un estado latente. 75 a 80 por ciento de los adultos sexualmente activos, contraerán el virus del HPV genital antes de los 50 años. La presencia de una zona de transformación cervical no es necesaria para que el HPV oncogénico infecte el tracto genital femenino.^{6,17,18}

Las infecciones carcinógenas por HPV que persisten por más de 12 meses, aumentan la probabilidad de lesiones precancerosas o cancerosas.¹⁸

Más del 90 por ciento de las mujeres infectadas cursan con una latente sin mostrar manifestaciones físicas de la enfermedad. Las principales cepas son las de alto riesgo: 16 y 18, se integran al genoma y están fuertemente asociadas con lesiones de alto grado, persistencia y progresión a cáncer invasivo, otras cepas menos frecuentes incluyen: 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59, 68,69,82. Las cepas

de bajo grado: 6,11,40,42,43,44, 54,61,72,81 no se integran al genoma del hospedador.^{12,18}

IV.2.1.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inicialmente el cáncer de cuello uterino no suele presentar síntomas. En mujeres asintomáticas, el cáncer cervical se puede descubrir como resultado de una prueba de detección del cáncer cervical o por hallazgo incidental en evaluación médica de rutina.^{7,16,19}

El síntoma inicial clásico es el sangrado post coital abundante o irregular. La enfermedad pre invasiva se puede detectar durante el examen citológico cervical de rutina, mientras que la enfermedad invasiva se puede manifestar con flujo que puede ser acuoso, mucoso, purulento o mal oliente.^{7,19,20}

La enfermedad avanzada se puede manifestar con dolor pélvico o lumbar que puede irradiarse a lo largo del lado posterior de las extremidades inferiores. Los síntomas intestinales o urinarios pueden ser hematuria y hematoquezia.^{7,19,20}

IV.2.1.8 SCREENING DEL CÁNCER CERVICAL

La asociación americana de ginecología y obstetricia recomienda que, en mujeres con riesgo promedio y edades de 21 a 29 años, iniciar screening con Papanicolaou cada 3 años. En mujeres con edades de 30-65 años Papanicolaou cada 5 años con examen de HPV o cada 3 años sin el examen del HPV. En mujeres mayores de 65 años, no es necesario si no hay historia de displasia y 3 pruebas de Papanicolaou negativos seguidas.^{14,16,20,21}

IV.2.1.9 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Se debe realizar una evaluación física completa con atención especial a la historia ginecológica, realizar cuidadosamente examen abdominal y pélvico con atención a la vagina, extensión lateral a parametrios, posteriormente evaluar los ligamentos útero sacros y recto, de igual forma los ganglios inguinales y supraclaviculares. ^{16,21}

IV.2.1.9.1 BIOPSIA CERVICAL

Se debe realizar colposcopia con magnificación de 15 x, toma de biopsia cervical, conización si la biopsia es inadecuada para determinar la profundidad de invasión o si no hay lesión grande visible y no se puede visualizar completa con la colposcopia. Alternativamente realizar biopsia de cuatro cuadrantes o dilatación y curetaje.

IV.2.1.9.2 ESTUDIOS DE IMAGEN

Se debe realizar resonancia magnética de la pelvis para evaluar la extensión local de la enfermedad. Tiene un 90 por ciento de especificidad para evaluar parametrios y compromiso vaginal. ^{20, 21}

Tomografía con emisión de positrones PET-CT tiene una sensibilidad de 85-90 por ciento y especificidad de 95-100 por ciento. ^{20,21}

Debido a que el acceso a ciertos estudios de imagen puede ser limitado en algunos países en vías de desarrollo, la Federación internacional de ginecología y obstetricia FIGO, no incluye los estudios de imagen como tomografía, PET, Gammagrama óseo, linfangiografía o laparotomía para el estadiaje del cáncer de cérvix en países con carencia de estos estudios. ^{21,22}

IV.3.1 FACTORES PRONÓSTICOS

Se incluyen como factores pronósticos el estadio, la edad, el tamaño del tumor (mayor de 4 cm), compromiso linfovascular, captación persistente en PET-CT,

tiempo prolongado de tratamiento mayor de 56 días y niveles bajos de hemoglobina por debajo de 10 gramos. ^{16,20,21}

IV.3.1.2 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer cervical se puede diseminar por extensión directa hacia los parametrios, vagina, útero y órganos adyacentes como vejiga y recto. Igualmente se disemina a lo largo de las cadenas linfáticas hacia los ganglios linfáticos regionales obturadores, ilíacos y paraaóuticos. Vía sanguínea, hace metástasis hacia los pulmones, hígado y huesos. ^{21,23}

Previo al 2018, la estadificación de la enfermedad, era principalmente clínica, con la adición de ciertos procedimientos permitidos por la Federación internacional de ginecología y obstetricia FIGO para cambiar la estadificación. En el 2018, dicha federación revisó nuevamente la estadificación del cáncer cervical, para permitir donde sea posible, estudios de imágenes y hallazgos patológicos para confirmar estadificación. ^{21,23}

Según la última actualización de la FIGO en el 2018 sobre la estadificación del cáncer cervical, se considera: ^{21,23}

- Estadio I: Carcinoma estrictamente confinado al cérvix. ^{21,23}
- Estadio IA: Carcinoma invasivo que puede ser diagnosticado sólo microscópicamente, con una profundidad máxima de invasión menor a 5 mm. Se subdivide en IA1: Invasión al estroma menor de 3 mm de profundidad, IA2: Invasión estromal mayor de 3 mm y menor de 5 mm de profundidad. ^{21,23}
- Estadio IB: Carcinoma con invasión del estroma mayor a 5 mm de profundidad. Lesión limitada al cérvix. Se subdivide en IB1: Carcinoma con invasión del estroma mayor de 5 mm de profundidad y menos de 2 cm su mayor dimensión. IB2: Carcinoma invasivo que mide de 2-4 cm. IB3: Carcinoma invasivo que mide más de 4 cm en su mayor dimensión.

- Estadio II: Invasión más allá del útero, pero sin extensión al tercio inferior de la vagina o pared pélvica. Se subdivide en:
- IIA: Compromiso limitado a los 2 tercios superiores de la vagina sin compromiso de parametrios. Puede ser IIA1: Carcinoma invasivo con dimensión menor de 4 cm. IIA2: Carcinoma invasivo con dimensión mayor a 4 cm. ^{21,23}
- IIB: Compromiso a parametrios, pero no a la pared pélvica. ^{21,23}
- III: Compromiso del tercio inferior de la vagina y/o extensión a la pared pélvica, puede haber hidronefrosis o disfunción renal, compromiso de ganglios pélvicos y para-aórticos. ^{21,23}
- IIIA: El tumor se extiende al tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica. ^{21,23}
- IIIB: Extensión a pared pélvica, hidronefrosis y fallo renal no asociado a otra causa conocida. ^{21,23}
- IIIC: Compromiso de los ganglios pélvicos y para-aórticos, independientemente del tamaño o extensión tumoral. Se subdivide en IIIC1: Metástasis a ganglios pélvicos. IIIC: Metástasis a ganglios para-aórticos. ^{21,23}
- IV: El tumor se extiende más allá de la pelvis o compromete la mucosa de la vejiga y el recto. ^{21,23}
- IVA: Extensión tumoral a órganos pélvicos adyacentes. ^{21,23}
- IVB: Extensión a órganos a distancia. ^{21,23}

IV.3.1.3 TRATAMIENTO

Considerando que las pacientes con cáncer cervical, usualmente se presentan con enfermedad clínicamente confinada a la pelvis, el control locorregional de la enfermedad, es el primer reto. Tratamientos personalizados en base a las características del tumor, han mostrado grandes mejoras en las tasas de curación en pacientes con enfermedad localmente avanzada. ²⁴ Actualmente las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia. ^{14,25}

IV.3.1.4 MANEJO QUIRÚRGICO

Reservado principalmente para estadios IA1-IB1 y IIA. Estadio IA1, se recomienda Cono biopsia o histerectomía extrafascial sin linfadenectomía. Si hay factores de riesgo alto o intermedio, se debe realizar histerectomía radical modificada. En estadio IA2 y IB1, se recomienda histerectomía radical modificada con linfadenectomía pélvica. En estadios IB2, histerectomía radical con linfadenectomía pélvica.^{21,24,25} En mujeres que por alguna condición médica o por la condición clínica no son candidatas a cirugía, se recomienda radioterapia como tratamiento primario.^{25,26}

En mujeres con enfermedad temprana en edad reproductiva y deseos genésicos, pueden ser candidatas a cirugía conservadora de fertilidad. Las opciones quirúrgicas incluyen conización y traquelectomía.^{24,26}

La traquelectomía radical implica la remoción de cérvix, vagina superior y parametrios, conservando el cuerpo uterino en su lugar.²⁶ La histerectomía extrafascial implica la remoción del útero y cérvix, conservando los parametrios. La histerectomía radical modificada implica remoción del útero, cérvix, 1-2 cm de la vagina y el lado afectado de los parametrios. La histerectomía radical, implica remoción del útero, cérvix, tercio de la vagina y parametrios.^{21,23,27,28}

IV.3.1.5 TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

Dado que la mayoría de pacientes se presenta con enfermedad localmente avanzada, la cirugía tiene un rol limitado, por otro lado, la Radioterapia tiene un rol importante. Aparte del rol curativo, Radioterapia con o sin quimioterapia, puede ser usada como terapia adyuvante para disminuir el riesgo de recurrencia locorregional, concurrente con Quimioterapia en enfermedad localmente avanzada, así como en enfermedad recurrente y paliación de síntomas en enfermedad avanzada.^{27,28}

Radioterapia externa, está indicada en todos los casos mayor o igual e estadios IA2 no quirúrgicos. Dosis 45 Gy, 1.8 Gy por fracciones con boost a 50-54 Gy. La

dosis total de radioterapia externa y braquiterapia es 85-90Gy. El tratamiento debe completarse en 7-8 semanas. ^{27,28}

IV.3.1.5.1 RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN ENFERMEDAD TEMPRANA

Radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia, está indicada en pacientes con factores patológicos adversos, tomando en cuenta los criterios de Sedlis para radioterapia adyuvante y criterios de Peters para quimio-radioterapia adyuvante. ^{28,29}

Los criterios de Sedlis para radioterapia adyuvante incluyen: Más de un tercio de invasión al estroma cervical, invasión linfovascular y tumor mayor de 4 cm. ^{28,29}
Por otro lado, los criterios de Peters para quimio-radiación adyuvante incluyen: Ganglios positivos, parametrios o márgenes positivos. ²⁹

IV.3.1.5.2 RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Los resultados de diferentes estudios randomizados, probaron que todos los pacientes con enfermedad localmente avanzada, deben recibir Radioterapia concurrente con quimioterapia, mostrando ventajas significativas en la supervivencia de 10-15 por ciento a 5 años tras el tratamiento comparado con radioterapia sola. ²

La combinación de Radioterapia externa-Braquiterapia, maximiza la probabilidad de control local y minimiza el riesgo de complicaciones del tratamiento. El objetivo primario de la radioterapia externa es esterilizar la enfermedad local y disminuir el volumen tumoral para facilitar la braquiterapia que juega un papel extremadamente importante en la curación del cáncer de cérvix, llevando una alta dosis central al tumor, reduciendo la dosis al tejido sano. ^{24,28,29}

IV.3.1.5.3 RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD RECURRENTE

La pelvis es el sitio más común de recurrencia local. Pacientes que sólo presentan recurrencia local luego de haber recibido tratamiento inicial, pueden ser candidatos a radioterapia con o sin quimioterapia y Cirugía. Son factores de buen pronóstico: La presencia de recurrencia aislada sin afectar pared, largo período de tiempo libre de enfermedad desde el tratamiento previo, diámetro tumoral menor de 3 cm. ^{21,30}

Cuando la recaída ocurre luego de la cirugía, se puede tratar con quimio-radioterapia o exenteración pélvica. La irradiación radical concurrente con quimioterapia puede resultar en una supervivencia libre de enfermedad de 45-74% a 5 años. Se ha reportado que Radioterapia de intensidad modulada, es superior a la convencional, por permitir mejor conformación de la dosis a recto, intestino delgado y vejiga. ^{21,30}

Las principales indicaciones de radioterapia en enfermedad recurrente incluyen: Si la paciente no ha recibido radioterapia previa y se trata de una lesión no resecable quirúrgicamente. En caso de que la paciente haya recibido radioterapia previa, si la lesión es central y mide menos de 2 cm, en pacientes selectos se puede sopesar la radioterapia, si no es central, la radioterapia puede ser una opción a utilizar. ^{6,21,30}

IV 3.1.5.4 RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

En el entorno de enfermedad metastásica, el fin es paliar o mejorar síntomas como sangrado vaginal, dolor pélvico, etc. En estos casos, cursos cortos de radioterapia son efectivos. No hay un esquema de fraccionamiento estándar. Dosis de 20 Gy/5 fracciones o 30 Gy/10 fracciones son los esquemas más comunes. ^{21,30}

IV.4.1 TÉCNICAS DE TRATAMIENTO RADIANTE

IV.4.1.1 RADIOTERAPIA EXTERNA 3D CONFORMADA

La Radioterapia tridimensional conformada, permite una buena cobertura del volumen blanco a irradiar, logrando un buen control local de la enfermedad. Como técnica de tratamiento se recomienda su uso cuando no hay disponibilidad de Radioterapia de intensidad modulada IMRT. ^{21,30,31}

IV.4.1.2 RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

Es el actual estándar en cuanto a técnica, pues en comparación con la Radioterapia 3D, permite mejor conformación de la dosis al volumen blanco y disminución de las toxicidades por tratamiento.^{21,30,31}

En mujeres con cáncer cervical tratadas con radioterapia definitiva, así como adyuvante con o sin quimioterapia, se recomienda IMRT para disminuir las toxicidades agudas y crónicas. ^{30,31,32}

IV.4.1.3 PRINCIPIOS DE BRAQUITERAPIA

También llamada Curie terapia. Definida como Tratamiento de corto alcance o corta distancia de enfermedades malignas con radiación ionizante que emana de pequeñas fuentes encapsuladas. Consiste en la colocación de fuentes Radiactivas en o cerca del tejido canceroso. Su práctica data desde hace 100 años con el descubrimiento de la Radiactividad. ^{31,33}

Según el tipo de implante puede ser intracavitaria, intersticial, intraluminal, intraoperatoria e intravascular. Las fuentes utilizadas pueden ser temporales o

permanentes, según la cantidad de energía que emiten por unidad de tiempo, pueden ser de alta tasa de dosis o de baja tasa de dosis, siendo la alta tasa de dosis actualmente la más utilizada, debido a que permite una menor duración de tratamiento y produce menor morbilidad las pacientes. Los implantes comúnmente utilizados han sido: Cobalto 60, cesio 137, iridio 192, yodo 125 y paladio 103.³³

La braquiterapia tiene un crítico en el manejo definitivo del tumor primario/recurrente en cuello de útero. Es preferida como Boost tras la radioterapia externa, posicionando las fuentes más cerca del tumor que del tejido sano, permitiendo mayor dosis en el tumor.^{6,21,33}

Permite llevar mayor dosis al tumor que con radioterapia externa, No hay necesidad de margen adicional por la cercanía fuente-tumor, La dosis de braquiterapia es dada más rápido que la radioterapia externa, reduciendo la oportunidad de repoblación tumoral. La alta dosis al tumor produce activación leucocitaria, permitiendo mecanismos inmunológicos (presentación de antígenos, activación del complejo Antígeno anticuerpo.)^{21,31,33}

IV.4.1.3.1 BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA Y ALTA TASA DE DOSIS

La tasa de dosis se refiere a la cantidad de energía emitida por la fuente por unidad de tiempo. En este sentido, se conoce como braquiterapia de baja tasa de dosis aquella en la que la dosis emitida por unidad de tiempo va de 0.4 a 2 Gy por hora. El tratamiento con braquiterapia de baja tasa de dosis, suele tardar entre 24 a 48 horas, por lo que las pacientes deben ser ingresadas para el mismo y permanecer con los aplicadores y la fuente colocados durante el mismo tiempo.³³

Por otro lado, en la braquiterapia de alta tasa de dosis, el rango de energía depositada por unidad de tiempo es mayor de 12 Gy por hora, lo que permite que la paciente pueda ser tratada en 15 a 30 minutos, de forma ambulatoria, sin necesidad de ser ingresada para recibir el tratamiento ni tener que permanecer por tiempo prolongado con los aplicadores y la fuente colocados. Por tal razón, la braquiterapia de alta tasa, es el actual estándar de tratamiento.^{21,33}

IV.4.1.3.2 ELEMENTOS ESENCIALES PARA BRAQUITERAPIA

Anestesia: La anestesia puede ser por sedación, bloqueo espinal o epidural o anestesia general. Algunos utilizan ansiolíticos y narcóticos antes de colocar los aplicadores, la incomodidad de la paciente ante el dolor puede resultar en una colocación subóptima de no utilizarse. ^{33,34}

Tiempo del tratamiento: Es recomendable que el total de tratamiento se complete en 56 Días, incluyendo la braquiterapia, esta debe iniciar no más allá de 6 Semanas tras radioterapia pélvica. En pacientes con Cáncer de Cérvix, el primer implante debe colocarse tras completarse la radioterapia externa o poco antes si el tumor es pequeño o ha respondido lo suficiente como para permitir una buena cobertura al tumor (menor de 4cm).³⁴

Prolongar el tiempo total de tratamiento por más de 56 días implica tasas más bajas de control local y por tanto en sobrevida. ^{6,21,23,30,34}

Experticia del Médico: Necesaria para una óptima colocación de los aplicadores junto a la orientación anatómica adecuada para sondear tanto el útero como la vagina. Implica identificar factores que pueden implicar un reto: Enfermedad obstruyendo el canal cervical, obesidad y abundante sangrado. ³⁴

Selección de los Aplicadores: Es crítico seleccionar los mejores aplicadores conforme a la anatomía de la paciente.³⁴

IV 4.1.3.3 USO CLÍNICO DE APLICADORES EN BRAQUITERAPIA

Colpostatos Vaginales u Ovoides: También conocidos como Ovoides, distancian las fuentes intravaginales de la mucosa y se ajustan al cérvix en los fórnix vaginales. La meta es optimizar la dosis a parametrios con menor exposición anterior y posterior de estructuras adyacentes.^{34,35}

Tandem con ovoides: Elegir el ovoide con diámetro más grande que pueda ser acomodado en los fórnix. ^{34,35}

Tandem con anillo: Útil cuando los fórnix vaginales son asimétricos o ausentes

Reproducibilidad y fácil inserción. Uso del capuchón plástico del anillo debido a la alta dosis de la mucosa vaginal sin este. ^{34,35}

Aplicador Tipo Henschke: Puede ser usado en caso de vagina estrecha. ^{34,35}

Tandem con cilindro: Viable en pacientes operadas, permite menos dosis a parametrios, mayor dosis en vejiga y recto. ^{34,35}

IV 4.1.3.4 DOSIMETRÍA Y PUNTOS ANATÓMICOS

Los sistemas de dosimetría en braquiterapia par especificación de la dosis en cáncer del cuello uterino más utilizado son el sistema de Manchester y el sistema ICRU. ^{31,35}

El sistema de Manchester se caracteriza por dosis a 4 puntos: punto A, punto B, punto vejiga y punto recto. El punto A, se localiza 2 cm superior y lateral al canal cervical. El punto B, se localiza 3 cm lateral al punto A. La duración de la irradiación, se basa en la tasa dosis prescrita al punto A. ^{31,35}

Los puntos de optimización anatómica se deben definir según:

Puntos de optimización del tándem comienzan 1 cm inferior a la posición más superior de la ubicación del tándem y continúa hasta 1 cm superior a la superficie del aplicador vaginal. ^{31,35}

Los puntos de optimización deben estar a no más de 1 cm uno de otro a través del tándem hacia lateral. ^{31,35}

Los puntos de optimización vaginal deben caer en la superficie vaginal o a una profundidad de 0.5 cm. ^{31,35}

El sistema ICRU: Comité internacional de unidades de radiación, relaciona la distribución de la dosis hacia un volumen blanco, en vez de hacerlo a un punto anatómico. ^{31,35}

IV 4.1.3.5 DEFINICIÓN DE VOLUMEN A IRRADIAR

GTV (Gross Tumor Volumen): Volumen tumoral definido en las imágenes (CT o RNM) y examen físico antes de iniciar el Tratamiento.^{21,36}

CTV (Clinical Tumoral Volumen) riesgo intermedio IR: primer blanco relacionado con el volumen tumoral al diagnóstico, con una dosis prescrita de 60 Gy.^{21,36} Incluye un margen de seguridad alrededor del CTV HR (potencial diseminación del tumor), Entre 5 y 15 mm, 5 mm AP limitado por el recto y vejiga, 10 mm cranealmente en el cuerpo del útero, 5mm si el tumor es endocervical en braquiterapia sola y 10 mm hacia los parametrios.³⁷

CTV (Clinical Tumoral Volumen) Alto riesgo HR: segundo blanco relacionado con el volumen tumoral al momento de la braquiterapia tomando en cuenta la extensión al momento del diagnóstico, con una dosis prescrita de 80-90 Gy.^{21,36} Incluye el GTV al momento de la Braquiterapia, todo el cérvix y probables zonas de extensión tumoral.^{31,37}

IV 4.1.3.6 DOSIMETRÍA DE ÓRGANOS EN RIESGO

Se debe especificar la dosis a vejiga y recto. Evaluar en el histograma dosis volumen acumulado el D100 y D90 que corresponden a la dosis mínima entregada al 100 y 90% del volumen de interés. Además, se puede evaluar el volumen de dosis absoluta (V60 Gy y V85 Gy) o como porcentaje(V100).^{31,37}

Dosis total de vejiga bajo 80 Gy equivalentes a LDR, Dosis total en recto menor a 75 Gy. Punto nominal de vejiga: superficie más posterior del balón de la sonda

Foley con 7 cc de contraste, ajustado al trígono vesical. Punto nominal de recto:0.5 cm posterior a la pared vaginal posterior. Se puede visualizar también inyectando solución de bario diluido en suero y aire. ^{31,37,38}

IV 4.1.3.7 FRACCIONAMIENTO DE DOSIS

Los fraccionamientos clásicos incluyen dosis de 7 Gy/ 4 fracciones, 6Gy/5 fracciones y 9 Gy/2 fracciones. ^{31,37,38}

V. HIPÓTESIS

A cinco años posterior al tratamiento radiante, la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia de las pacientes con cáncer de cuello uterino es menos del setenta por ciento, independientemente de la respuesta al tratamiento.

VI.1 VARIABLES

Dentro de las variables de la presente investigación, se incluyen:

- La edad de las pacientes
- Estadío de la enfermedad
- Tiempo de inicio del tratamiento luego de ser vistas en consulta
- Esquema de tratamiento
- Duración del tratamiento
- Respuesta radiológica al tratamiento
- Sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia y metástasis a 5 años.

VI.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Estadío	Nivel de extensión de la enfermedad	(I-IIa)Local, (IIb-III)regional y sistémica (IV)	Numérica/Mominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Tiempo de inicio tratamiento	Lapso de tiempo que transcurre desde que es vista en consulta de radioterapia hasta el momento de inicio del tratamiento radiante	Días-Semanas	Numérica
Esquema de tratamiento	Técnicas de tratamiento utilizada, fraccionamiento y dosis por fracción.	Radioterapia externa, braquiterapia, sesiones de tratamiento y dosis por sesión.	Nominal-Numérica
Duración del tratamiento	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento radiante hasta la finalización del mismo.	Días, semanas, meses	Mominal-Numérica
Respuesta radiológica al tratamiento	Respuesta tumoral al tratamiento radiante, medida en base a los criterios de RECIST.	Respuesta completa, respuesta parcial, persistencia de enfermedad, enfermedad estable	Nominal
Sobrevida global y libre	Tasa de supervivencia desde el diagnóstico y tasas de	Años	Numérica

de recurrencia a 5 años	sobrevida libre de sin que reaparezca la enfermedad a partir de finalizado el tratamiento.		
-------------------------	--	--	--

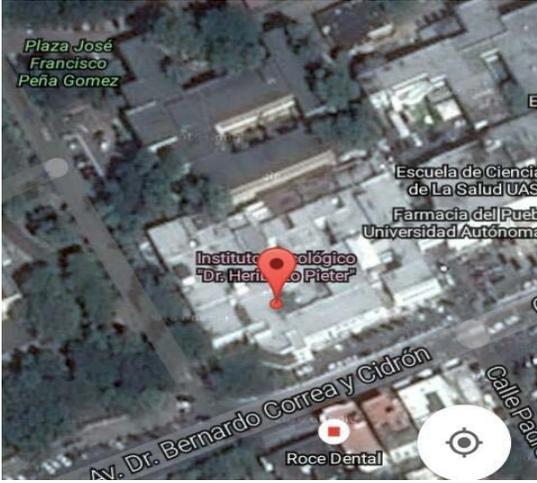
VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio de tipo retrospectivo, de corte longitudinal, con el objetivo de determinar la evolución de los pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con Radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, período enero 2014-Enero 2015.

VII.2. Área de estudio

Departamento de Radioterapia del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, ubicado en la ubicada en la Avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón No.1, Zona Universitaria, Distrito Nacional. Se encuentra delimitado, al Norte, por la José Contreras; al Sur, por la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al Este, la Av. Santo Tomás de Aquino; y al Oeste, calle Cristóbal de Llerenas. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



VII.3. Universo

El universo estuvo constituido por 316 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino evaluadas en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter período enero 2014-enero 2015.

VII.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por 135 pacientes con diagnósticos de cáncer de cuello uterino evaluadas y tratadas en el departamento de Radioterapia del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter período enero 2014-enero 2015.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

- Ser paciente del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.
- Tener diagnóstico de cáncer de cuello uterino
- Haber sido tratada en el departamento de Radioterapia en los períodos enero 2014-enero 2015.

VII.5.2. De exclusión

- Pacientes que no pertenezcan al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter
- Pacientes sin diagnóstico de cáncer de cuello uterino.
- Pacientes con enfermedad metastásica de inicio.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, que no fueron tratadas con radioterapia.

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Los datos fueron recolectados a través de los récords hospitalarios de cada paciente incluido, así como de los datos documentados en los archivos de los pacientes tratados en el departamento de radioterapia.

VII.7. Procedimiento

Se solicitó al director del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, al jefe de enseñanza, así como al jefe del departamento de Radioterapia oncológica de dicho centro, la autorización para realizar la investigación, quienes ordenaron al director del departamento de archivo facilitar el acceso del investigador a esa área y permitir evaluar los expedientes de los pacientes incluidos en la investigación.

VII.8. Tabulación

Se construyó una base de datos. Cada instrumento fue digitado siguiendo el orden establecido por el código asignado; dicho código permite la detección de errores en la digitación, identificar su origen y corregirlo. Finalizado el proceso de digitación se realizó una auditoría para considerar que no hay errores ni omisión.

VII.9. Análisis

Se realizará análisis estadístico para determinar las medidas de frecuencia, dispersión y tendencia de las variables. Será realizado un análisis estadístico pertinente para confirmar la hipótesis.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de

Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³⁹ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.^{39,40}

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos han sido manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por el investigador. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.⁴⁰

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

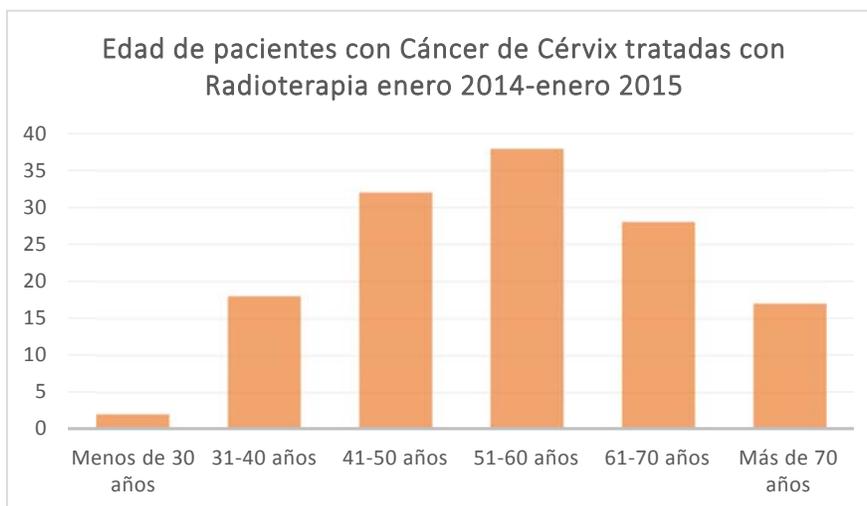
Finalmente, toda información incluida en el texto del presente trabajo de investigación, tomada en otros autores, es justificada por su llamada correspondiente.

VIII. RESULTADOS

Cuadro 1.

Edad de las pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia oncológica en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter Enero 2014 – Enero 2015.

EDADES	TOTAL DE PACIENTES
Menores de 30 AÑOS	2
31-40 años	18
41-50 años	32
51-60 años	38
61-70 años	27
Mayores de 70 años	18
Total	135



Fuente: Expedientes médicos

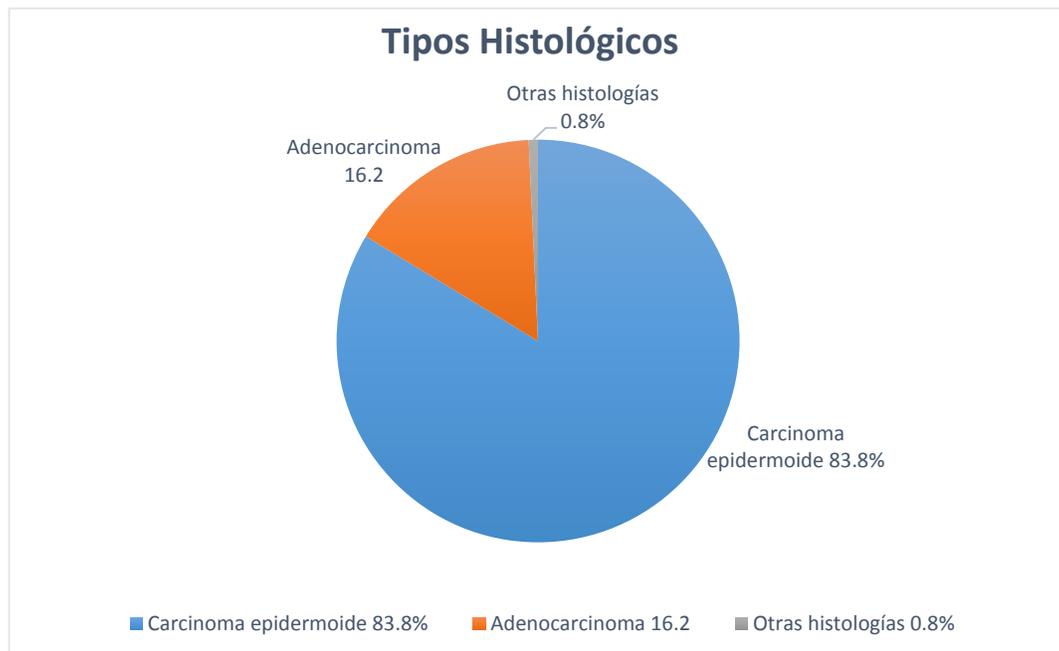
De 135 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, 2 pacientes tenían edad menor de 30 años, lo que corresponde al 1.6% de la muestra. 18 pacientes tenían entre 31 a 40 años, para un 13.5%, 32 pacientes entre 41-50 años para un 24% de la muestra; 38 pacientes entre 51-60 para un 28.2%, 27 de las pacientes entre 61-70 años para un 20% y 18 pacientes tenían edad mayor a 70 años para un 13.5% de la muestra.

Cuadro 2.

Tipo histológico de las pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Tipo Histológico	Carcinoma Epidermoide	Adenocarcinoma	Otras histologías
Número de casos	113	21	1
Total de casos			135

Fuente: Expedientes médicos



Fuente: Expedientes médicos

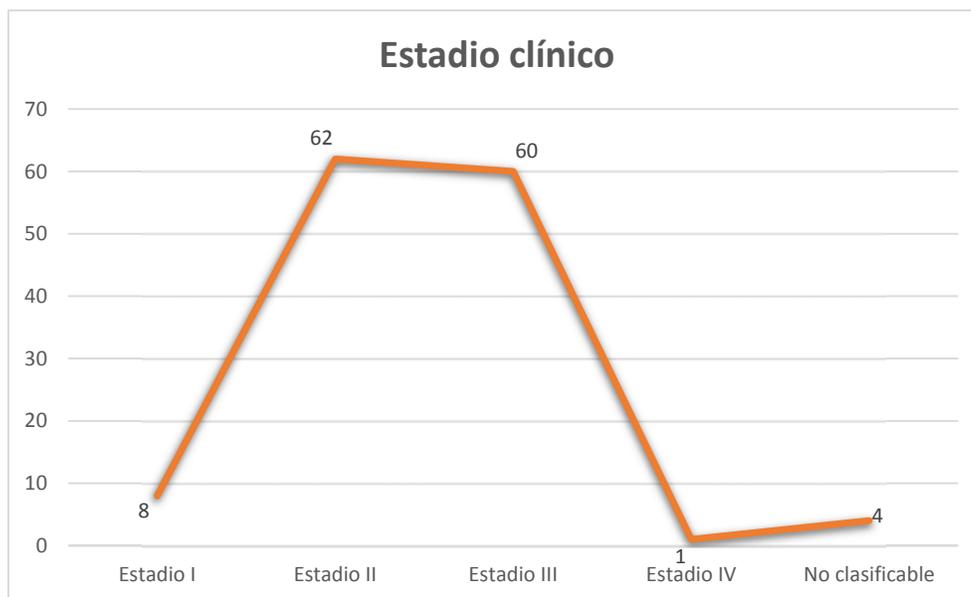
De las 135 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con Radioterapia, 113 tenían un tipo carcinoma epidermoide, correspondiendo al 83.8% de la muestra; mientras que 21 pacientes presentaron adenocarcinoma para un 16.2% de la muestra; Y 1 paciente presenta otra histología diferente, correspondiendo al 0.8% de la muestra.

Cuadro 3.

Estadio clínico de las pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Estadios	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	No clasificable	Total
No. pacientes	8	62	60	1	4	135

Fuente: Expedientes médicos



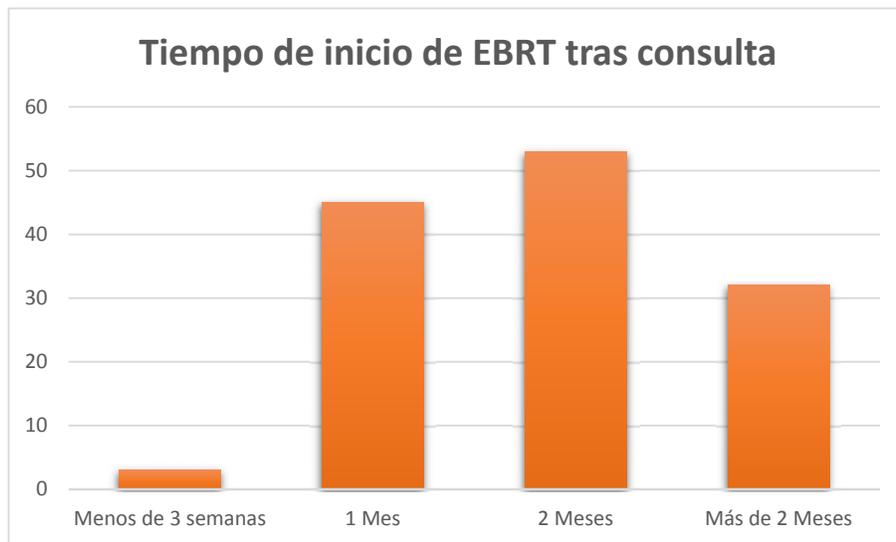
Fuente: Expedientes médicos

De las 135 pacientes con cáncer de cuello uterino, 8 tenían etapa clínica I, correspondiendo al 6% de la muestra; 62 pacientes tenían etapa II, para un 46%; 60 pacientes tenían etapa III, correspondiendo al 44.5% de la muestra; 1 paciente tenía etapa 4, que corresponde al 0.08%; mientras que 4 paciente tenían etapas no clasificables, correspondiendo al 3% de la muestra.

Cuadro 4.

Tiempo transcurrido para iniciar tratamiento con Radioterapia externa luego de ser evaluadas en consulta de tratamiento de las pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Tiempo transcurrido	Menos de 3 semanas	1 Mes	2 Meses	Más de 2 meses
No. Pacientes	3	45	53	32



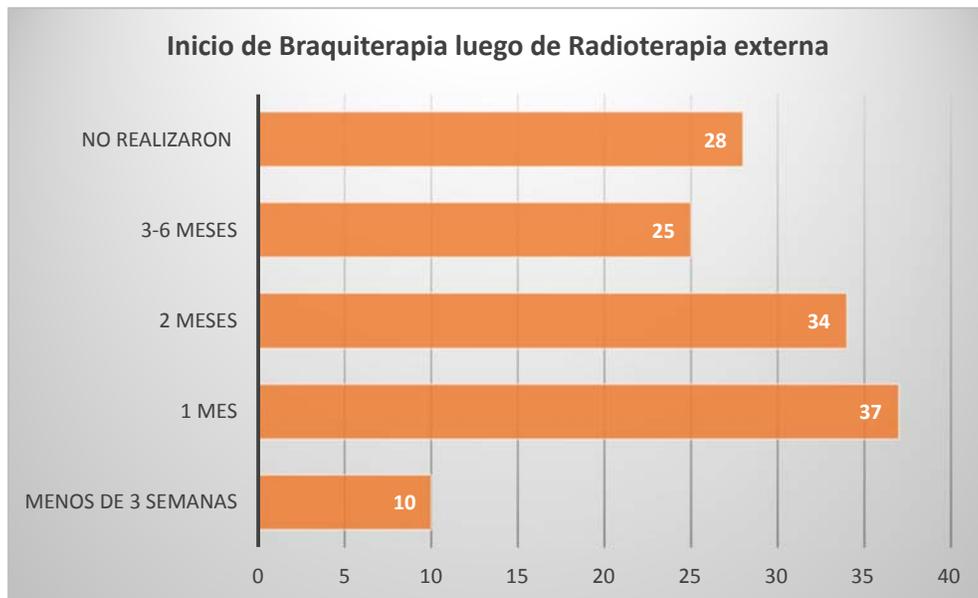
Fuente: Expedientes médicos

De las 135 pacientes con cáncer de cérvix que se vieron en consulta de Radioterapia para valorar manejo, 3 pacientes iniciaron tratamiento con radioterapia externa en menos de 3 semanas luego de la consulta médica, correspondiendo al 3.1% de la muestra; 45 pacientes iniciaron 1 mes después para un 33.5% de la muestra; 53 pacientes iniciaron 2 meses después para un 39.4% de la muestra. 32 pacientes iniciaron más de 2 meses después, correspondiendo al 23.8% de la muestra. 1 paciente falleció a los 2 meses de espera para iniciar tratamiento.

Cuadro 5.

Tiempo transcurrido para iniciar tratamiento con Braquiterapia luego de finalizar radioterapia externa en el departamento de radioterapia del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Tiempo transcurrido	Menos de 3 semanas	1 Mes post RTE	2 Meses post RTE	3-6 Meses post RTE
No. Pacientes	10	37	34	25



Fuente: Expedientes médicos

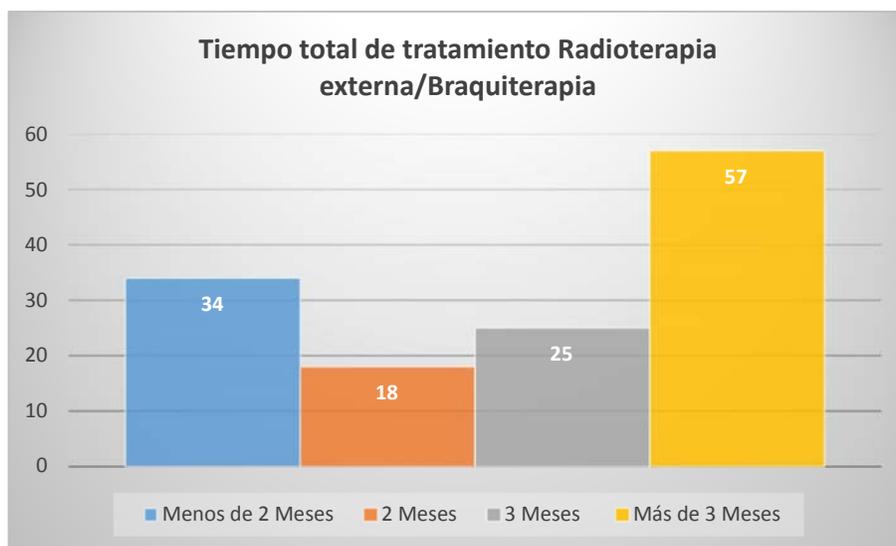
De 134 pacientes que recibieron tratamiento con Radioterapia externa, 10 iniciaron Braquiterapia en menos de 3 semanas, para un 7.5% de la muestra; 37 pacientes iniciaron 1 mes después, correspondiendo a un 27.7% de la muestra; 34 pacientes iniciaron 2 meses después para un 25.5% de la muestra. 25 pacientes iniciaron braquiterapia entre 3-6 meses luego de la radioterapia externa, correspondiendo a un 18.7% de la muestra. 28 pacientes no recibieron braquiterapia luego de finalizar radioterapia externa.

Cuadro 6.

Tiempo total de tratamiento con Radioterapia externa más braquiterapia en pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el departamento de radioterapia del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Tiempo total de tratamiento		Menos de 2 meses	2 Meses	3 Meses	Más de 3 Meses
No. De	Pacientes	34	18	25	57

Fuente: Expedientes médicos



Fuente: Expedientes médicos

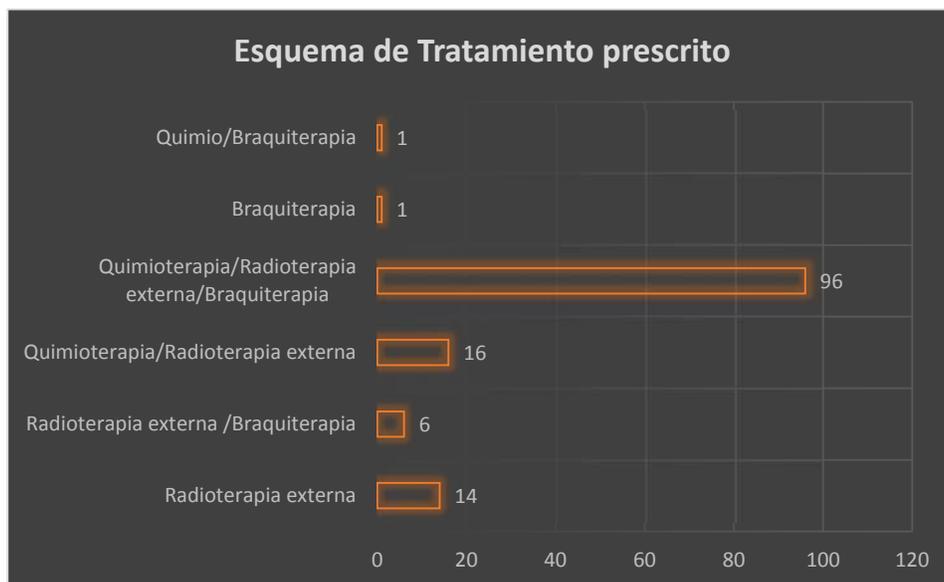
De las 134 pacientes que recibieron tratamiento de radioterapia externa más braquiterapia, 34 pacientes realizaron el tratamiento en menos de 2 meses, correspondiente al 25.4% de la muestra; 18 de las pacientes que realizaron dicho tratamiento, lo hicieron en 2 meses, representando un 13.5% de la muestra; 25 pacientes lo realizaron en un periodo de 3 meses, para un 18.7% de la muestra; Mientras que 57 pacientes realizaron el tratamiento completo en un periodo mayor a 3 meses, correspondiendo estas al 42.6% de la muestra.

Cuadro 7.

Esquema de tratamiento radiante prescrito a pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el departamento de radioterapia del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Radioterapia externa	14
Radioterapia externa/Braquiterapia	6
Quimioterapia/Radioterapia externa	16
Quimioterapia /radioterapia externa/Braquiterapia	96
Braquiterapia Sola	1
Quimioterapia/Braquiterapia	1

Fuente: Expedientes médicos



De las 134 pacientes tratadas, 14 recibieron radioterapia externa solamente, para un 14.5% de la muestra, 6 recibieron radioterapia externa más braquiterapia, para un 4.5% de la muestra; 16 recibieron quimio/radioterapia externa para un 12 % de la muestra, 96 recibieron quimio/radioterapia externa más braquiterapia, para un 71.7% de la muestra; mientras que 1 recibió braquiterapia sola para un 0.08% y 1 quimio/braquiterapia, para un 0.08%

Cuadro 8.

Número de sesiones recibidas durante tratamiento radiante prescrito a pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el departamento de radioterapia del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

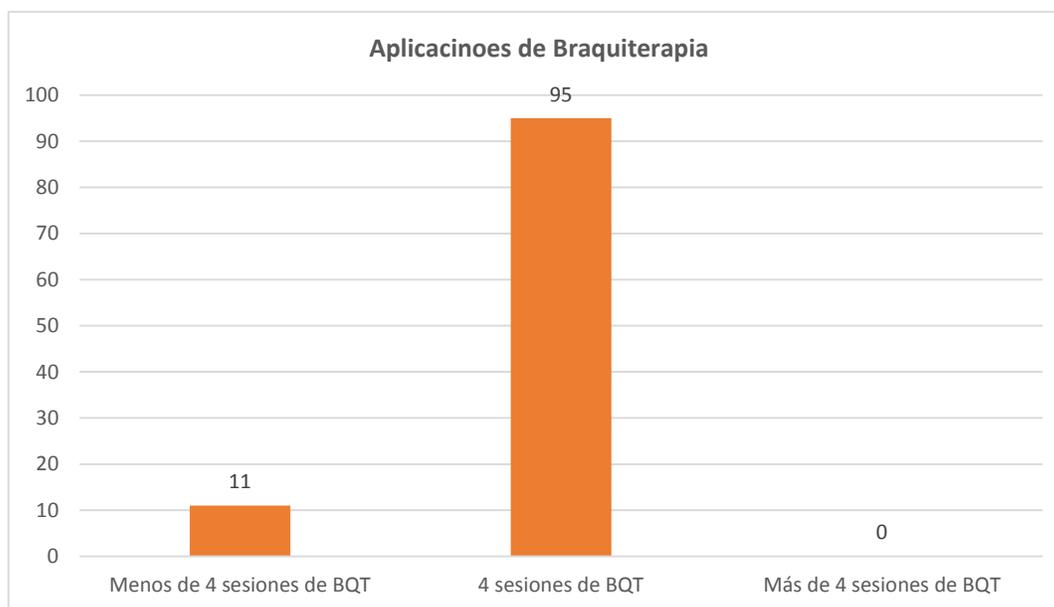
Sesiones de Menos de 25 Entre 25-28 Más de 28			
Radioterapia Externa			
Sesiones de	Menos de	Entre 25-28	Más de 28
No de pacientes	11	116	7
Sesiones de Menos de 4 4 sesiones Más de 4			
Braquiterapia			
Sesiones de	Menos de	Entre 25-28	Más de 28
No de pacientes	11	95	0

Fuente: Expedientes médicos



Fuente: Expedientes médicos

De las 134 pacientes, 11 recibieron menos de 25 sesiones de radioterapia externa, lo cual corresponde a un 8.3% de la muestra. 116 pacientes recibieron entre 25-28 sesiones, para un 86.6% de la muestra; Mientras que 7 pacientes recibieron más de 28 sesiones de radioterapia externa, correspondiendo a un 5.3% de la muestra evaluada.



Fuente: Expedientes médicos

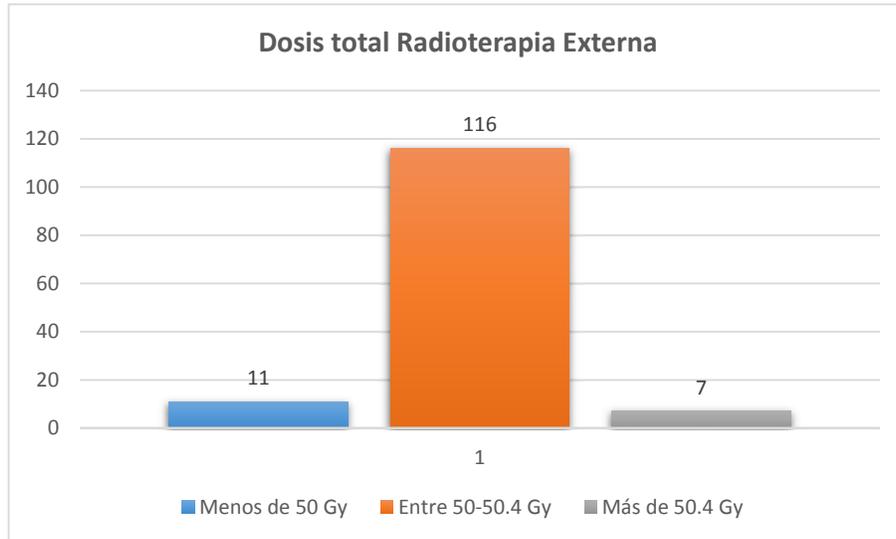
De los 106 pacientes que recibieron Braquiterapia, 11 pacientes recibieron menos de 4 aplicaciones o sesiones, lo que corresponde a un 10.4% de la muestra; 95 pacientes recibieron 4 sesiones o aplicaciones, correspondiente a un 89.7% de la muestra. Ningún paciente recibió más de 4 aplicaciones o sesiones de braquiterapia.

Cuadro 9.

Dosis total de radioterapia externa prescrita a pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el departamento de radioterapia del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Dosis total		Menos de 50 Gy	Entre 50-50.4 Gy	Más de 50.4 Gy
Radioterapia Externa				
No. Pacientes	De	11	116	7

Fuente: Expedientes médicos



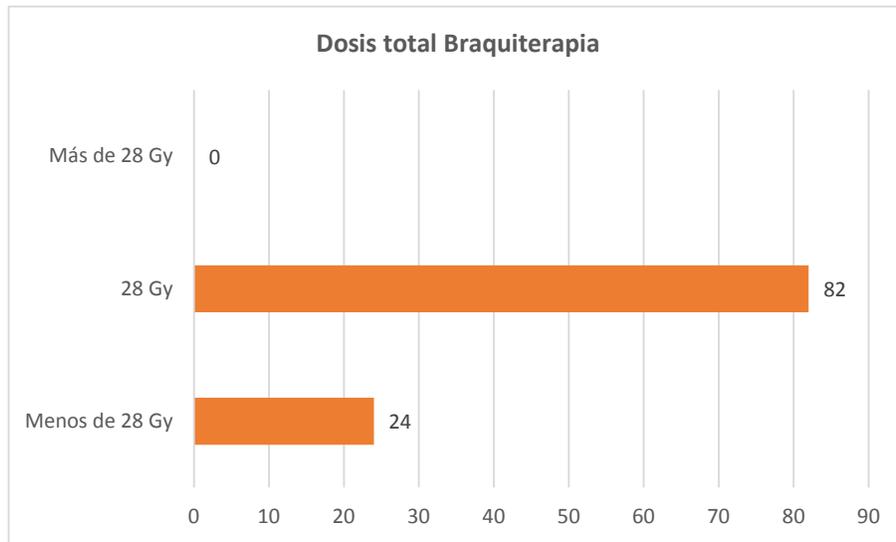
De las 134 pacientes que se trataron con radioterapia externa, 11 recibieron una dosis total menor a 50 Gy, correspondiendo a un 8.3% de la muestra. 116 pacientes recibieron dosis total entre 50 y 50.4 Gy, representando un 86.6% de la muestra. Mientras que 7 pacientes recibieron dosis total mayor a 50.4 Gy, correspondiendo a un 5.3% de la muestra.

Cuadro 10

Dosis total de braquiterapia prescrita a pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el departamento de radioterapia del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Dosis total		Menos de 28 Gy	28Gy	Más de 28Gy
No. De	Pacientes	24	82	0

Fuente: Expedientes médicos



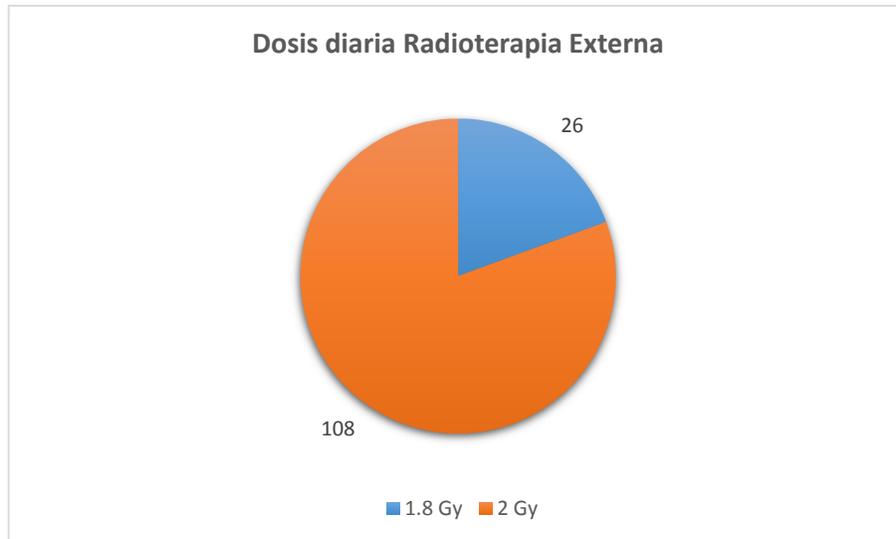
De las 106 pacientes que recibieron braquiterapia, 24 recibieron una dosis total menor a 28 Gy, correspondiendo a un 20.8% de la muestra, 82 pacientes recibieron 28 Gy, para un 77.4% de la muestra. Ninguna paciente recibió dosis total mayor de 28 Gy.

Cuadro 11

Dosis diaria de radioterapia externa prescrita a pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el departamento de radioterapia del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Dosis diaria	1.8Gy	2 Gy
Radioterapia Externa		
No. De Pacientes	26	108

Fuente: Expedientes médicos



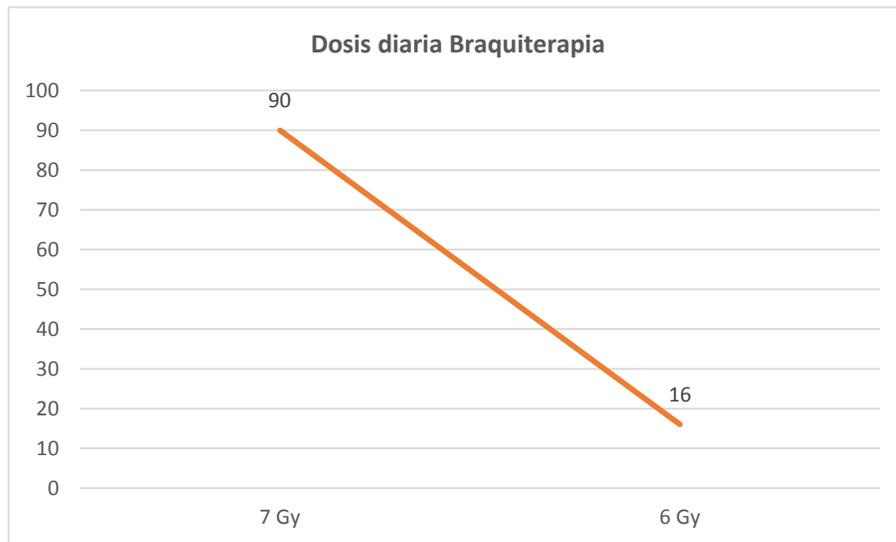
De las 134 pacientes tratadas con radioterapia externa, 108 recibieron una dosis diaria de 2Gy, correspondiendo a un 81% de la muestra; mientras que 26 pacientes recibieron dosis diaria de 1.8Gy, representando un 19.5% de la muestra.

Cuadro 12

Dosis diaria de braquiterapia prescrita a pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el departamento de radioterapia del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Dosis diaria	7 Gy	6 Gy
Braquiterapia		
No. De Pacientes	90	16

Fuente: Expedientes médicos



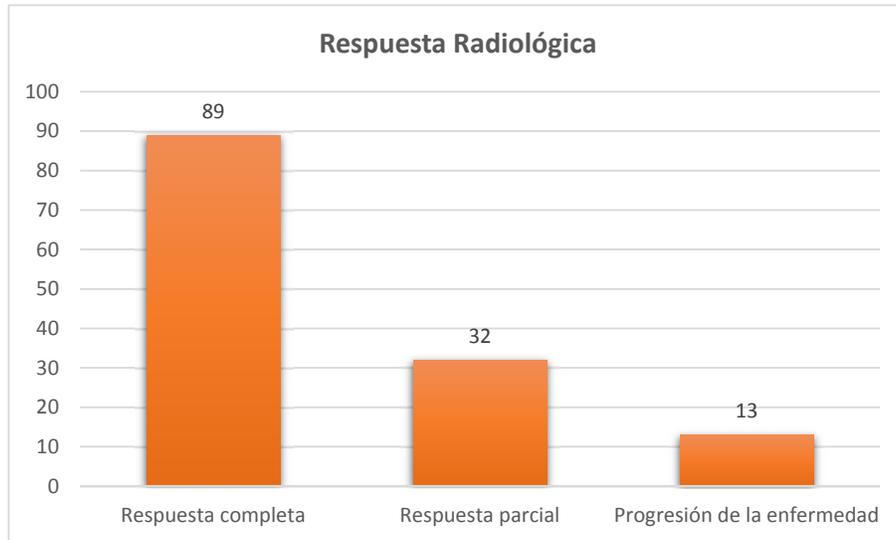
De las 106 pacientes tratadas con braquiterapia, 90 recibieron dosis diaria o por aplicación de 7 Gy; mientras que 16 pacientes recibieron dosis de 6 Gy.

Cuadro 13

Respuesta radiológica de pacientes con cáncer de cérvix tratadas con radioterapia en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Respuesta completa	Respuesta parcial	Progresión de la enfermedad
89	32	13

Fuente: Expedientes médicos



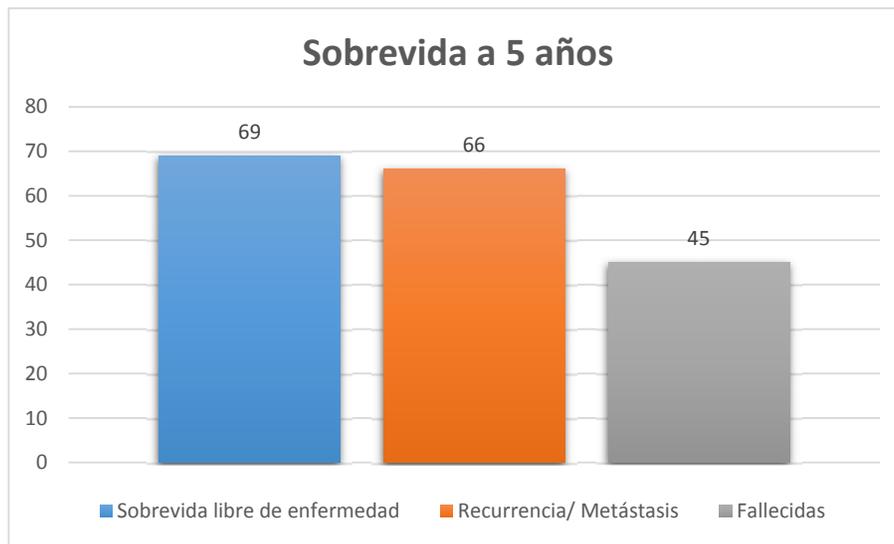
De las 134 pacientes con cáncer de cérvix tratadas con Radioterapia, 89 presentaron respuesta completa de la enfermedad, que representa el 66.5% de la muestra; 32 pacientes mostraron respuesta parcial, para un 24% de la muestra; Mientras que 13 pacientes mostraron progresión de la enfermedad, que representa el 9.8% de la muestra.

Cuadro 14

Sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de cérvix tratadas con radioterapia en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Enero 2014 – Enero 2015.

Sobrevida libre de enfermedad	Recurrencia/Metástasis	Fallecidas
69	66	45

Fuente: Expedientes médicos



De las 134 pacientes que recibieron radioterapia, a los 5 años 69 pacientes se encuentran libres de enfermedad, representando un 51.5% de la muestra. 66 pacientes presentaron recurrencia o metástasis, con lo que representan un 49.4% de la muestra; de las cuales 45 pacientes fallecieron en un periodo de 5 años posterior al tratamiento radiante, representando el 34.4% de la muestra y el 45% de las pacientes que presentaron recurrencia o metástasis.

VIII.1. DISCUSIÓN

Durante el periodo de estudio, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter fueron diagnosticadas 316 pacientes con cáncer de cuello uterino. A pesar de que el departamento de Radioterapia Oncológica de dicho centro no cuenta con un registro del total de pacientes tratadas en el periodo de estudio, se incluyeron

135 pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia en dicho período y cumplían con los criterios de inclusión para esta investigación.

De las 135 pacientes tratadas en el departamento por diagnóstico de cáncer de cuello uterino, 70 pacientes tenían edades comprendidas entre 41 a 60 años, correspondiendo al 52 por ciento del total de la muestra. Esto concuerda con el estudio "Incidencia y mortalidad estimada de cáncer cervical 2018: Un análisis global. Realizado por Arbyn M y colaboradores, que arroja como resultados que el pico de incidencia de esta enfermedad va entre edades de 53 a 68 años.⁴¹ De igual forma datos epidemiológicos del Instituto nacional del cáncer en Estados Unidos (SEER), reportan que la edad media para el diagnóstico del cáncer de cérvix es 50 años.⁴²

En el 83.8% de la muestra con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, el tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide. Esto en consonancia a lo estimado en la guía de la federación internacional de ginecología oncológica FIGO del año 2018 en donde se reporta que el subtipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide.^{21,42} Emmett M en el estudio "Cancer cervical: ¿El subtipo histológico afecta en la supervivencia?" Publicado en el año 2017 confirman igual predominio de dicho subtipo histológico.⁴³

En la muestra estudiada, el 90.5% de las pacientes con cáncer de cérvix tenían enfermedad en etapa II y localmente avanzada etapa III al momento del diagnóstico. Estos resultados contrastan con las estadísticas reportadas por la agencia de investigación en cáncer de Reino Unido en el mismo periodo de tiempo, pues reporta que el 54 por ciento de las pacientes con cáncer de cérvix al momento del diagnóstico, tenían enfermedad confinada al cérvix, etapa temprana o estadio I.⁴⁴ Por otra parte Vale D y colaboradores, en el estudio "Eliminación del cáncer cervical en países de medio y bajo desarrollo: Inequidad del acceso y frágiles sistemas de salud", publicado en Octubre 2020 reportan que en los países en vía de desarrollo más del 70 por ciento de las pacientes con cáncer de cérvix, al momento del diagnóstico se presentan con enfermedad estadio II o más avanzados.⁴⁵

De las 135 pacientes correspondientes a la muestra vistas en consulta de radioterapia para manejo de cáncer de cérvix, el 39.4% de las pacientes inició tratamiento con radioterapia externa 2 meses después de haber sido vistas en consulta médica donde se les prescribió el tratamiento inicialmente. A pesar de que la guía de la sociedad americana de radioterapia oncológica no tiene un estándar definido de cuando es el tiempo ideal para iniciar el tratamiento radiante luego de haber sido prescrito, sí consideran ideal iniciar el tratamiento antes de los 25 días.⁴⁶ Petersen S, en el estudio: Radioterapia definitiva para el cáncer cervical, publicado en el año 2018, reportan que el tiempo ideal para iniciar tratamiento radiante va entre los 22-25 días luego de haber sido evaluada por un especialista oncología radioterápica.⁴⁷

De 134 pacientes que recibieron radioterapia externa, 106 iniciaron tratamiento braquiterapia, de las cuales 37 pacientes la iniciaron 1 mes después de finalizar la radioterapia externa y 34 la iniciaron dos meses después. Entre ambos grupos corresponden al 71 por ciento de las pacientes inició braquiterapia entre 1 y 2 meses luego de finalizar la radioterapia externa. Las principales guías internacionales en el manejo del cáncer de cérvix con radioterapia recomiendan iniciar la braquiterapia entre 4 a 6 semanas luego de haber iniciado la radioterapia externa.^{15,23,27,38,48}

En cuanto al tiempo total del tratamiento, de 134 pacientes correspondientes a la muestra del estudio que recibieron tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia, 57 pacientes que se corresponden al 42.6 por ciento de la muestra, finalizaron el tratamiento completo en un período mayor de 3 meses. Esto contrasta con lo que estipulan la guía americana para el manejo del cáncer y la guía europea de oncología médica, pues estipulan que el de tratamiento completo debe finalizarse en 56 a 60 días.^{15, 27, 48} De igual forma la guía americana de radioterapia oncológica para el manejo del cáncer de cérvix la guía americana de radioterapia oncológica para el tratamiento del cáncer de cérvix estima que un tratamiento óptimo debe finalizar en menos de 60 días u 8 semanas.⁴⁸ Lin S y Ku H, en el estudio: El impacto pronóstico del tiempo global de tratamiento en pacientes con cáncer de cérvix tratados con radioterapia,

publicado en el año 2017, concluye que finalizar tratamiento después de los 60 días, aumenta considerablemente el riesgo de recurrencia de la enfermedad.⁴⁹

De las pacientes que recibieron tratamiento radiante en el estudio, 96 que corresponden al 71.7 por ciento de la muestra recibió esquema de tratamiento combinado quimioterapia concurrente con radioterapia externa más braquiterapia. McCormack A, en la guía europea de oncología ESMO edición 2020, describen el manejo concurrente como el estándar de tratamiento para enfermedad localmente avanzada, estadios II en adelante.⁵⁰

De los 134 pacientes reunidos en el estudio, 116 que corresponden al 86.6 por ciento de la muestra, recibieron entre 25 a 28 fracciones de radioterapia externa. Mientras que de las 106 pacientes que recibieron braquiterapia, 95 de ellas correspondiente al 89.7 por ciento, recibieron 4 aplicaciones de braquiterapia de alta tasa de dosis. La dosis total de radioterapia externa recibida por el 86 por ciento de las pacientes fue de 50 a 50.4 Gy, mientras que la dosis total de braquiterapia recibida por el 77.4 por ciento fue 28 Gy. Fawaz-Huber M y la agencia internacional de energía atómica IAEA, en un estudio publicado en octubre 2017 concluye que dosis total de radioterapia externa entre 50-50.4 Gy y 28 Gy de braquiterapia es un fraccionamiento seguro y eficaz, por lo que permite conseguir un control local de la enfermedad.⁵¹

La dosis diaria de radioterapia externa recibida por el 80.6 por ciento de las pacientes fue 2 Gy, mientras que la dosis por aplicación de braquiterapia recibida por el 85 por ciento de las pacientes fue 7 Gy. Dicho fraccionamiento es considerado adecuado y un estándar a seguir según Fawaz-Huber M y la agencia internacional de energía atómica IAEA, en un estudio publicado en octubre 2017.⁵¹

De las pacientes que cursaron tratamiento radiante, el 66.5 por ciento tuvo respuesta radiológica completa de la enfermedad. El estudio japonés publicado en 2016 por Klopp A: Predictores biológicos de la respuesta del cáncer cervical a la radioterapia, muestra una respuesta completa a la radioterapia en el 87.9 por ciento de las pacientes tratadas.⁵²

A 5 años la sobrevida global y libre de enfermedad de las 134 pacientes con cáncer de cérvix independientemente de la etapa clínica que fueron tratadas con radioterapia, 69 pacientes correspondientes al 51.5 por ciento de la muestra se encuentran libres de enfermedad. Por otro lado, el 49.4 por ciento de las pacientes había presentado recurrencia de la enfermedad o metástasis; de éstas pacientes el 45 por ciento a los 5 años había fallecido. Estos datos se asemejan a los publicados en el año 2019 por el instituto nacional del cáncer en Estados Unidos SEER en el estudio: Sobrevida del cáncer cervical en los Estados Unidos: hallazgos del estudio ONCORD-2, donde reportan que la sobrevida a 5 años para pacientes con enfermedad localmente avanzada es de 58.2 por ciento. Sin embargo, en los pacientes diagnosticados en etapa I o temprana, la sobrevida a 5 años de 91.9 por ciento.⁵³

IX. CONCLUSIONES

Analizados y discutidos los resultados de las pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período enero 2014 – enero 2015, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. El 52 por ciento de la muestra posee rango de edad entre 41 a 60 años al momento de iniciar tratamiento.
2. El carcinoma epidermoide o de células escamosas es el tipo histológico más frecuente entre las pacientes estudiadas.
3. Al momento de iniciar tratamiento, el 90.5 por ciento de la muestra tenía enfermedad localmente avanzada, etapas II y III.
4. Luego de ser vistas en consulta de radioterapia, el 53 por ciento de la muestra inició tratamiento con radioterapia externa 2 meses después.
5. El 71 por ciento de las pacientes que recibieron braquiterapia, iniciaron el tratamiento entre 1 y dos meses después de finalizar la radioterapia externa.
6. El tiempo total en que las pacientes finalizaron el tratamiento completo de radioterapia externa más braquiterapia fue mayor de 3 meses en el 42.6 por ciento de la muestra.
7. De las pacientes estudiadas, el 71.7 por ciento recibió un esquema de tratamiento combinado de quimioterapia concurrente con radioterapia externa más braquiterapia.
8. El fraccionamiento o sesiones de radioterapia externa en el 86.6 por ciento de la muestra fue de 25 a 28 fracciones o sesiones.
9. De las pacientes que recibieron braquiterapia de alta tasa de dosis, el 89.7 por ciento recibió 4 aplicaciones.
10. En el 86 por ciento de la muestra la dosis total prescrita y recibida de radioterapia externa fue 50 a 50.4 Gy. Mientras que la dosis total prescrita y recibida de braquiterapia alta tasa de dosis en el 77.4 por ciento de la muestra fue 28 Gy.
11. La dosis diaria de radioterapia externa fue 2 Gy en el 80.6 por ciento de la muestra, mientras que el 85 por ciento de las pacientes tratadas con braquiterapia, recibieron 7 Gy por aplicación.
12. Una vez finalizado el tratamiento radiante, 66.5 por ciento tuvo una respuesta radiológica completa a la enfermedad.
13. A cinco años, la sobrevida global y libre de enfermedad de las pacientes tratadas con radioterapia es 51.5 por ciento. La tasa de recurrencia o metástasis es de 49.4 por ciento de la muestra. De estas, el porcentaje de fallecimientos a cinco años es de 45 por ciento.

X. RECOMENDACIONES

Luego de haber analizado, discutido y concluido los resultados de la sobrevida a cinco años de las pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter periodo enero 2014 – enero 2015, se procede a recomendar lo siguiente:

1. Al ministerio de salud pública. Implementar y mejorar conductas para fomentar el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino en la población dominica, facilitar el acceso e incluir en el programa ampliado de vacunación de la población la vacuna para prevención del virus del papiloma humano HPV.
2. Al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter: Fortalecer la presencia del programa de detección temprana del cáncer de cuello uterino de la Liga Dominicana contra el cáncer, promoviendo la importancia de éste hacia la población.
3. Implementar técnicas y estrategias que permitan a los pacientes antes de ser vistos en consultas de radioterapia tener todos los estudios necesarios requeridos para el tratamiento radiante sin demora.
4. Al departamento de radioterapia: Desarrollar estudios de levantamiento que permitan determinar las principales causas de retraso en los pacientes para iniciar tratamiento de radioterapia externa o braquiterapia de alta tasa de dosis y así implementar estrategias que permitan que los pacientes puedan completar tratamiento radiante antes de las 8 semanas.
5. Realizar estudios recientes que comparen la sobrevida de las pacientes que recientemente han recibido tratamiento radiante y así determinar si se deben implementar estrategias que mejores los índices de sobrevida a 5 años.

XI. REFERENCIAS

1. Small W, Clinical Radiation Oncoogy: Indications, Techniques, and Results, Third Edition. Edited by William Small Jr. 2017 JohnWiley & Sons, Inc.

2. Elimination of cervical cancer: challenges for developing countries; Beddoe M; E Cancer medical science; Obstetrics gynecology, Icahn school of medicine at Mount Sinai, NY, 2019 70(4): 231–235.
3. D Rodin MD, Prof M Gospodarowicz MD, Prof D A Jaffray PhD, Prof M Milosevic MD: Scale up of radiotherapy for cervical cancer in the era of human papillomavirus vaccination in low-income and middle-income countries: a model-based analysis of need and economic impact; Princess Margaret Cancer Centre Toronto, Canada; Department of Radiation Oncology, Lancet Oncol. 2019 July ; 20(7): 915–923.
4. International Agency for Research of Cancer; World Health Organization; The Global Cancer observatory, Globocan: Dominican Republic 2018.
5. Registro hospitalario de tumores; Liga Dominicana contra el Cáncer INC; Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2017.
6. McWilliam N, Motter A; Cervical Cancer Treatment; NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Version 1.2020.
7. GLOBOCAN 2017: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2017.
8. National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review, American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society; 2020
9. Hyun J, Ree j, Hee S; Clinical outcomes of adjuvant radiation therapy and prognostic factors in early stage uterine cervical cancer, Radiation oncology journal 2015,33(2): 126-133.
10. Niloy R, Datta M, Stutz E, Gómez S; Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: A systematic review and network Meta-Analysis of randomized clinical trials.

11. Cervical Cancer Treatment Delays and Associated Factors in a Cohort of Women From a Developing Country; Da Silva I and Koifman R; J Global Oncol. © 2019 by American Society of Clinical Oncology.
12. Uterine Cervix; Halperin E, Wazer D, Pérez C; Principles and Practice of Clinical Radiation Oncology, Seventh edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2019.
13. Uterine Anatomy; Triffiletti D, Zaorsky N; Absolute Clinical Radiation Oncology Review; ©Springer Nature Switzerland AG 2019.
14. Cervical cancer; Ward M, Tendulkar R, Videtic G. Essentials of clinical radiation oncology, Springer publishing Company.
15. Chino J, Annunziata C and Beriwal S: Radiation Therapy for Cervical Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline; Duke University Cancer Center, Durham, NC, Department of Radiation Oncology and Guideline Task Force Vice Chair. 2019.
16. Cancer cervico uterino; Observatorio mundial del cancer de la OPS-OMS, 2018.
17. Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean society of gynecologic oncology consensus statement. 2017.
18. Cancer of the cervix: Hristov B, Lin S, Christodouleas J, Radiation oncology a question based review, 3rd edition, Wolters Kluwer 2019.
19. Valakh V, Coopey B C: Factors Associated with Duration of Overall Treatment Time for Cervical Cancer Treated with Definitive Chemoradiotherapy. Cureus 11.October 21, 2019
20. Cancer de cervix: Vincent T. Devita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. Cancer, principios y practica de oncología. Amolca, 2017.- P 1026-30.

21. Cervical cancer; Bathla N; Denny L: FIGO Cancer report 2018 International Journal of Gynecology & Obstetrics published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of International Federation of Gynecology and Obstetrics; Int J Gynecol Obstet 2018; 143 (Suppl. 2): 2–3.
22. Eric K. Hansen and M. Roach III (eds.), Cervical cancer: Handbook of Evidence-Based; Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018
23. Haie-Meder, C: Management for cervical cancer: Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Int J Gynecol Oncol 2018; 143 (Suppl. 2): 1–2.
24. Tepper J, Foote R, Michalsky J; Cervical cancer primary treatment: Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology, fifth edition, copyright © 2021 by Elsevier Inc.
25. Cheol Lim M, Lee M, Seung Hyuk S, Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement; 2017. Asian Society of Gynecologic Oncology, Korean Society of Gynecologic Oncology; J Gynecol Oncol. 2017 May;28(3):e22
26. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cervical cancer 2019 (English version); Chinese Journal of Cancer Research. Chin J Cancer Res 2019;31(2):295-305
27. Colombo N, Cretzberg C, Amant F; ESMO. ESTRO-ESGO Consensus conference on Cervical Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow up: International journal of Gynecological cancer. 2017, 27(1),2-30.
28. 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; Wolters Kluwer Health; International Journal of Gynecological Cancer & Volume 28, Number 4, May 2018
29. Donghyung K, Yongkan K, Wontaek K; Adjuvant external beam radiation and brachytherapy for vaginal resection margin positive cervical cancer;

- The Korean Society for Radiation Oncology; *Radiat Oncol J* 2018; 36(2): 147-152.
30. Chino J, Annunziata C and Beriwal S: Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline; 2020 American Society for Radiation Oncology. Published by Elsevier Inc. *Practical Radiation Oncology*® (2020) 10, 220-234
 31. Viswanathan A, Beriwal S and De los Santos J: American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix part II. High dose rate brachytherapy; 2016 brachytherapy society; Elsevier 11(2016) 47-52
 32. Isohashi F, Mabuchi S: Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters; 1Department of Radiation Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 (D10) Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. 2Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan. 2015
 33. Tantivatana T, Rongsriyam K; Treatment outcomes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a comparison of Ir-192 versus Co-60 sources; Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand. *J Gynecol Oncol*. 2018 Sep;29(5):e86
 34. Suntharalingan N, Podgorsak E.B and Tolli H; Brachytherapy: Physical and clinical aspects; IAEA Radiation oncology physics: A Handbook for teachers and students; McGraw Hill, Montreal 2015.
 35. Phan T, Mula-Hussain L: The changing landscape of brachytherapy for cervical cancer: a Canadian practice survey; *Curr Oncol*. 2015 Oct;22(5):356-360
 36. Nurkic SR, et al. Implementation of High Dose-rate Brachytherapy for Cervix Cancer in a Low-income Country. *Annals of Global Health*. 2018; 84(4), pp. 679–682.
 37. Skowronek J; Current status of brachytherapy in cancer treatment– short overview; *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2017; 9, 6: 581–589

38. Marth C, Landoni F; Cervical cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 28: iv72-iv83, 2017.
39. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
40. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.
41. Arbyn M, Eiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis; *Lancet global health* 2020; 8:e191-203.
42. Cancer stats facts: Cervical cancer. SEER National cancer institute; Surveillance, epidemiology and results program.
43. Emmet M, Gildea C, Nordin A, Hischowitza L and Poole J; Cervical cancer – does the morphological subtype affect survival rates?
44. Northern Ireland cancer registry, Queens University Belfast; Incidence by stages 2014; Belfast: NICR;2016.
45. Vale D, Teixeira J, Braganca J, Derchain S, Sarian L, Zeferino L; Elimination of cervical cancer in low – and middle income countries: inequality of Access and fragile healthcare systems; *International journal of Gynecology and Obstetrics*; vol 152, issue 1/p.7-11. October 2020.
46. Chino J, Annunziata C, Berwal S et al; Radiation therapy for Cervical Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline 2020.
47. Petersen S, Buerkers T; Definitive radiation therapy for cervical cancer: Non-white race and public insurance are risk factors for delayed completion a pilot study; *Gynecologic Oncology reports*, v 25, p.102-105, August 2018.
48. Mc William N, Motter A; NCCN Cervical Cancer Guidelines versión 2021.
49. Lin S, Ku H, Chang T et al; The prognostic impact of overall treatment time on disease outcome in uterine cervical cancer patients treated with concomitant chemoradiotherapy: a nationwide Taiwanese cohort study.

50. McCormack A, Gonzalez-Martin and Colombo N; Cervical cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 28: iv72-iv83, 2020.
51. Fawaz-Huber M; Combining external radiation with high-dose rate brachytherapy effective for cervical cancer, IAEA estudy. October 2017.
52. Klopp A, Eifel; Biological predictors of cervical cancer response to radiation therapy; Seminars in radiation oncology 22:143-150. 2016 Elsevier inc.
53. Bernard V, Watson M and Allemani C; Cervical cancer survival in the United States: Findings from the CONCORD-2 study. 15; 123(Supl 24): 5119-5137; February 2019.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019	
Selección del tema	2019	Agosto
Búsqueda de referencias		Agosto-Diciembre
Elaboración del anteproyecto		Octubre-Marzo

Sometimiento y aprobación	2020	Marzo
Ejecución de las encuestas		Abril
Tabulación y análisis de la información		Mayo
Redacción del informe		Mayo / Junio
Revisión del informe		Junio
Encuadernación		Junio
Presentación		Junio

XII. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formulario de recolección de datos estadísticos IOHP de pacientes con cáncer de cérvix tratados en el depto de radioterapia periodo enero 2014-enero 2015.

1. **Edad:**
2. **Tipo histológico:**

3. **Estadio de la enfermedad:**
4. **Tiempo de inicio RTE luego de consulta_____ Inicio de BQT luego de finalizar RTE_____**
5. **Tiempo total para completar el tratamiento RT/BQT**
6. **Esquema de tratamiento**
 - A. RT sola
 - B. RT +BQT/ HDR
 - C. QT/RT/BQT
 - D. QT/RT
 - E. BQT sola
7. **Número de sesiones RTE**
 - A. Menos de 25
 - B. Entre 25-28
 - C. Más de 28
8. **Número de sesiones BQT**
 - A. Menos de 4
 - B. 4
 - C. Más de 4
9. **Dosis total de RTE**
 - a. Menos de 50 Gy
 - b. 50-50.4Gy
 - c. Más de 50.4Gy
10. **Dosis de BQT**
 - a. Menos de 28 Gy
 - b. 28 Gy
 - c. Más de 28 Gy
11. **Respuesta radiológica**
 - a. Completa
 - b. Parcial
 - c. Progresión
12. **Sobrevida a 5 años**
 - a. Sobrevida libre de enfermedad
 - b. Recurrencia o metástasis

c. Muerte

XII.3. Costos y recursos

XII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none">• 1 sustentante• 1 asesor (metodológico y clínico)• Personal medico calificado en número de cuatro• Personas que participaron en el estudio			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total

Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700			
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
XII.3.3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XII.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos 10%			
			Total
			\$11,824.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Dra. José Manuel Coronado

Asesores:

Dra. Elsa Núñez
(clínico)

Dra. Claridania Rodríguez
(Metodológico)

Jurado:

Autoridades:

Dra. Elsa Núñez
Coordinador de la Residencia

Dr. Rafael Herrera García
Jefe de departamento

Dr. Álvaro Gartner Caballero
Jefe de Enseñanza

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora de pos grado y
Residencias medicas Decana

Dr. Willian Duke
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____ puntos.