

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield, standing between two mountains. Above the knight is a crown and a cross. The seal is surrounded by Latin text: "ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEM" at the top and "CETTERAS INTER UNIVERSITATENSIS" at the bottom.

**TOXICIDAD DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA Y
TELETERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER
CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO**

MARILUNA GARCÍA RIVERA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia**

Septiembre 2021

PME.OI.367.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Mariluna García Rivera

Registro Académico No.: 100018080

No. de CUI: 2229548250101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Radioterapia**, el trabajo de TESIS **TOXICIDAD DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA Y TELETERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO**


Que fue asesorado por: Dr. Miguel Angel Ortega Mérida.

Y revisado por: Dr. Roilan Andrés Gómez Aceytuno

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Septiembre 2021**

Guatemala, 3 de Agosto de 2021.


AGOSTO 4, 2021
Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General de
Maestrías y Especialidades



/dlsr



LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER

INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.

6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C. A.

PBX: 2417-2100 DIRECCION MEDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguate.com



Ciudad de Guatemala 11 enero 2021

Doctor

Roilan Andrés Gómez Aceytuno

Docente Responsable

Maestría de Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica

Instituto de Cancerología

Presente

Respetable Dr. Gómez:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARILUNA GARCIA RIVERA carné 100018080**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia el cual se titula **"TOXICIDAD DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **García Rivera**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Miguel Ángel Ortega Mérida
Asesor de Tesis



LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER
INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.
6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C.A.
PBX: 2417-2100 DIRECCIÓN MÉDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguats.org



Ciudad de Guatemala, 07 de mayo 2021

Doctor
José Arnoldo Sáenz morales MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades
Presente

Respetable Dr. Sáenz Morales:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Dra. MARILUNA GARCIA RIVERA *carne* 100018080 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia el cual se titula "TOXICIDAD DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA Y TELETERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO".

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **García Rivera**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Roilan Andrés Gómez Aceytuno
Revisor de Tesis





Doctor
Miguel Angel Ortega Mérida
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia
Instituto de Cancerología -INCAN-

Doctor Ortega Mérida:

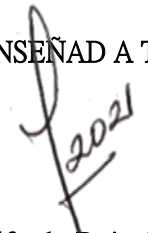
Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

MARILUNA GARCÍA RIVERA

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia, registro académico 100018080. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“TOXICIDAD DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA Y TELETERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Responsable
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin -

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	VII
I. INTRODUCCION.....	1
II. ANTECEDENTES.....	2
2.1 Generalidades de Cáncer Cervicouterino	2
2.2 Epidemiología Mundial del Cáncer Cervicouterino	2
2.3 Infección por VPH y Cofactores que Facilitan las Infecciones Persistentes	5
2.4 Rutas de Diseminación de Cáncer Cervicouterino (3,5,7,10)	6
2.5 Síntomas de Cáncer Cervicouterino (3).....	7
2.6 Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Cervicouterino Microinvasivo	7
2.7 Estadificación de Cáncer de Cérvix	8
2.8 Histopatología	9
2.9 Tratamiento en Cáncer de Cérvix	10
2.10 Manejo Quirúrgico:	10
2.11 Quimio radioterapia Concomitante:	10
2.12 Tratamiento con Radioterapia	10
Estadios Tempranos (IA, IB1, IB2 y IIA)	10
2.13 Estadios Localmente Avanzados (IIB - IVA)	12
2.14 Braquiterapia Intracavitaria en Cáncer de Cérvix Localmente Avanzado	13
2.15 Historia de la braquiterapia	13
2.16 Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis (BQT HDR)	14
2.17 Control Local y Supervivencia de Cáncer de Cérvix con Braquiterapia de Alta Tasa	15
2.18 Dosis Utilizadas en Braquiterapia de Alta Tasa	16
2.19 Toxicidad asociada a radioterapia.....	16
Toxicidad asociada a radioterapia en pelvis	17
Toxicidad Gastrointestinal: Intestino Grueso e Intestino Delgado.....	18
Toxicidad Urinaria: Vejiga	19
III. OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo General	22
3.2 Objetivos Específicos.....	22
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	23
4.1 Tipo de estudio	23
4.2 Población y Muestra	23
4.3 Criterios de selección.....	23

Criterios de Inclusión:	23
Criterios de Exclusión:	23
4.4 Operacionalización de variables	24
4.5 Enfoque y Diseño de la Investigación	28
4.6 Técnicas de Recolección de Datos:	28
4.7 Procesos:	28
4.8 Instrumentos de Medición:	29
4.9 Plan de análisis estadístico.....	29
4.10 Plan de Procesamiento:	29
4.11 Plan de Análisis de Datos:	29
4.12 Aspectos éticos	29
V. RESULTADOS	31
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	35
6.1 CONCLUSIONES	38
6.2 RECOMENDACIONES.....	39
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
VIII. ANEXOS.....	46
8.1 Boleta de recolección de datos	46
8.2 Consentimiento Informado	48

ÍNDICE DE TABLAS

<u>Tabla N° 1: Hallazgos histopatológicos de pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados con braquiterapia de alta tasa en el INCAN -Guatemala durante enero a diciembre 2019</u>	31
<u>Tabla N° 2: Dosis recibida a puntos de interés y órganos en riesgo de teleterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados con braquiterapia de alta tasa en el INCAN -Guatemala durante enero a diciembre 2019</u>	32
<u>Tabla N° 3: Promedio de completación de días de tratamiento de radioterapia con teleterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados con braquiterapia de alta tasa en el INCAN -Guatemala durante enero a diciembre 2019</u>	32
<u>Tabla N° 4: Toxicidad aguda urinaria y gastrointestinal según la escala de RTOG/EORTC secundario al tratamiento de teleterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados en el INCAN - Guatemala durante enero a diciembre 2019</u>	32
<u>Tabla N° 5: Toxicidad en tratamiento simultaneo versus tratamiento secuencial de teleterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados en el INCAN - Guatemala durante enero a diciembre 2019</u>	33
<u>Tabla N° 6: Control local según dosis de radioterapia total alcanzada y duración de tratamiento (teleterapia + braquiterapia de alta tasa) en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados en el INCAN - Guatemala durante enero a diciembre 2019</u>	34

RESUMEN

Introducción: La literatura sugiere que la radioterapia de alta tasa para cáncer cervicouterino localmente avanzado es segura, aun no conocemos la toxicidad que puede esperarse en nuestra población. Se considera una excelente opción de tratamiento debido a que es un tratamiento ambulatorio, ahorro de costos potenciales, protección radiológica y que aporta comodidad del paciente.

Objetivo: Conocer la toxicidad aguda urinaria y gastrointestinal en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con criterio curativo que reciben tratamiento con braquiterapia de alta tasa y teleterapia.

Metodología: Estudio descriptivo, observacional, transversal de tipo prospectivo realizado en el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S, en el cual se incluyó a 74 pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado que recibieron radioterapia de alta tasa y teleterapia. Resultados: La edad promedio de las pacientes fue de 51 años, 37.8% procedían del área urbana. La media de días para completar el tratamiento fue de 74 (+/- 17) días. El 32% de las pacientes presentaron toxicidad urinaria y el 37% presentó toxicidad gastrointestinal. No se encontró diferencia significativa en cuanto la toxicidad al comparar si las pacientes habían recibido o no de forma simultánea teleterapia y braquiterapia.

Conclusión: Se documentó toxicidad urinaria en el 32.5% de las pacientes en este estudio, 17.6% tuvieron toxicidad grado 1, 13.5% grado 2 y 1.4% grado 3. En recto el 37.8% de las pacientes presentaron toxicidad aguda, de las cuales el 18.9% fueron grado 1 y grado 2. El control local alcanzado fue del 97% a los 3 meses de completado el tratamiento.

Palabras clave: Radioterapia, Braquiterapia, Toxicidad, Cáncer Cervicouterino.

I. INTRODUCCIÓN

En países como Guatemala, la braquiterapia de alta tasa es una excelente opción de tratamiento debido a ventajas: tratamiento ambulatorio, protección radiológica, comodidad del paciente, reducción de la necesidad de anestesia, y menos posibilidad de desplazamiento de aplicadores. (1)

Sin embargo, la controversia todavía persiste con respecto a la eficacia y la seguridad de braquiterapia de alta tasa en comparación con la braquiterapia de baja tasa de dosis.

En el INCAN Guatemala, en agosto de 2018 se inaugura el servicio de Braquiterapia de alta tasa, después de más de 20 años de aplicar braquiterapia de baja tasa a las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado.

Para que se acepte cualquier nueva modalidad de tratamiento sobre la forma convencional de terapia, dos criterios importantes deben estar satisfechos. En primer lugar, las tasas de control de la enfermedad y la supervivencia de la nueva modalidad de tratamiento deberían ser igual o mejor que los convencionales. En segundo lugar, la morbilidad de la nueva modalidad debe ser igual o preferiblemente menor que el producido por el método de tratamiento convencional. (2)

Aunque la literatura sugiere que esta nueva herramienta terapéutica es segura, aun no conocemos la toxicidad que puede esperarse en nuestra población, por lo que consideramos necesario medir las dosis a órganos en riesgo como recto y vejiga, así como sus implicaciones clínicas desde el punto de vista de toxicidad aguda. También es de vital importancia conocer el control local de la enfermedad alcanzada por esta nueva modalidad de tratamiento.(3)

II. ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES DE CÁNCER CERVICOUTERINO

La infección persistente por los tipos de VPH carcinógenos es la causa de la mayor parte de los casos de cáncer cervicouterino. El 90% de los cánceres cervicouterinos son cánceres de células escamosas y se inician en la zona de transformación del exocérvix; el 10% restante son adenocarcinomas que surgen en la capa cilíndrica glandular del endocérvix.(4)

Aunque el cáncer cervicouterino es una enfermedad en gran parte prevenible, es una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres de todo el mundo. La mayoría de esas defunciones ocurren en países de ingresos bajos y medianos. (5)

La causa primaria de las lesiones precancerosas y del cáncer cervicouterino es la infección persistente o crónica por uno o más de los tipos “de alto riesgo” de virus del papiloma humano (VPH).(5,6)

La infección por VPH es la más frecuente contraída durante las relaciones sexuales, generalmente a principios de la vida sexual. En la mayoría de las mujeres y hombres que la contraen, la infección por VPH remite espontáneamente. Una minoría de las infecciones por VPH persiste; en las mujeres pueden dar lugar a lesiones precancerosas del cuello uterino que, si no se tratan, pueden evolucionar hacia un cáncer al cabo de 10 a 20 años. Las mujeres con VIH tienen mayores probabilidades de contraer infecciones persistentes por VPH a una edad más temprana y desarrollar cáncer antes.(6)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

El cáncer cervicouterino es el cáncer más frecuente en mujeres en 45 países del mundo y fallecen más mujeres que en cualquier otra forma de cáncer en 55 países, entre ellos muchos países del África subsahariana, muchos de Asia (incluida la India) y algunos países centroamericanos y sudamericanos. (7)

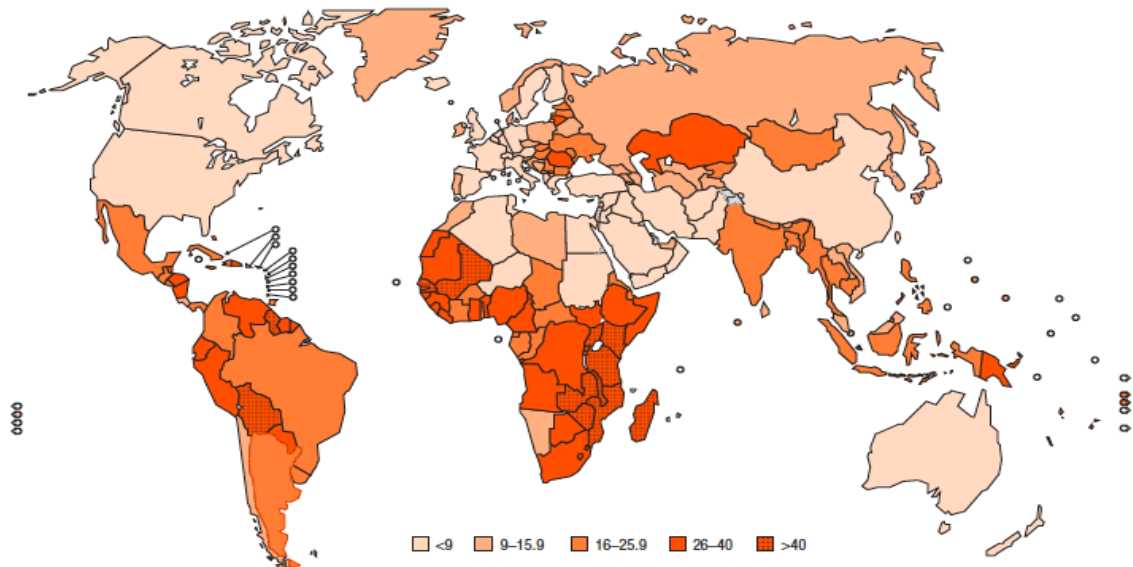
En el 2012 se diagnosticaron a nivel mundial 528 000 casos nuevos de cáncer cervicouterino, un 85% de ellos en regiones menos desarrolladas. En el mismo año, en el mundo, 266 000

mujeres murieron de cáncer cervicouterino; casi 9 de cada 10 de ellas, o sea un total de 231 000 mujeres, vivían y murieron en países de ingresos bajos o medianos. En cambio, una de cada 10, o 35 000 mujeres, vivían y murieron en países de ingresos altos. La razón principal de estas disparidades es la falta relativa de prevención eficaz y de programas de detección precoz y tratamiento, así como la falta de acceso igualitario a dichos programas. Sin esas intervenciones, el cáncer cervicouterino generalmente se detecta solo cuando ya está en una etapa avanzada y es demasiado tarde para un tratamiento eficaz, por lo que la mortalidad es alta. (5) Ver Figura 1 y Figura 2. (6)

En el año 2018 según Globocan, el cáncer cervicouterino presentó una alta incidencia y mortalidad predominante en países de bajo ingreso económico. Lo que se tradujo en 18 casos diagnosticados por 10,000 habitantes, de los cuales 12 fallecen con esta patología. Ver figura 3 (8)

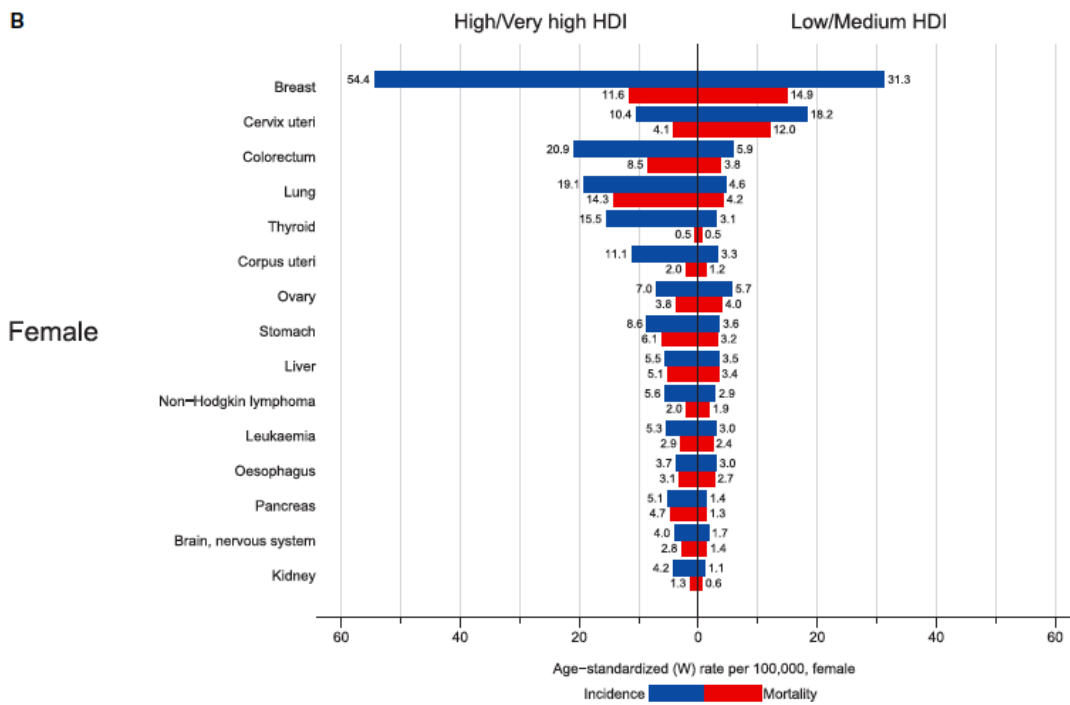
FIGURA 1

Figura 1.2: Incidencia estimada de cáncer cervicouterino en el mundo, 2012



Fuente: International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012: cancer fact sheets: cervical cancer. Lyon: IARC; 2014.

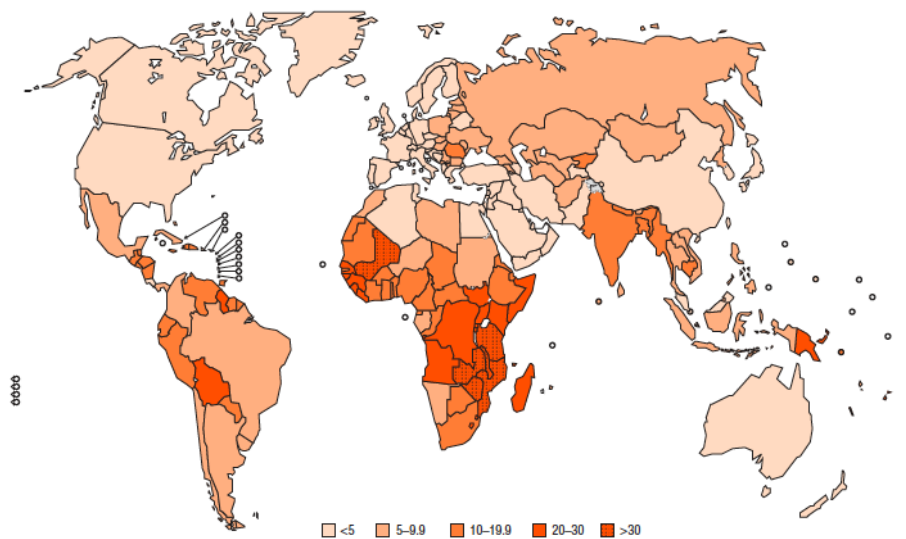
FIGURA 2



Fuente: World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control A guide to essential practice [Internet]. 2do ed. 2018.

FIGURA 3

Figura 1.1: Mortalidad estimada por cáncer cervicouterino en el mundo, 2012



Fuente: International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012: cancer fact sheets: cervical cancer. Lyon: IARC; 2014.

2.3 INFECCIÓN POR VPH Y COFACTORES QUE FACILITAN LAS INFECCIONES PERSISTENTES

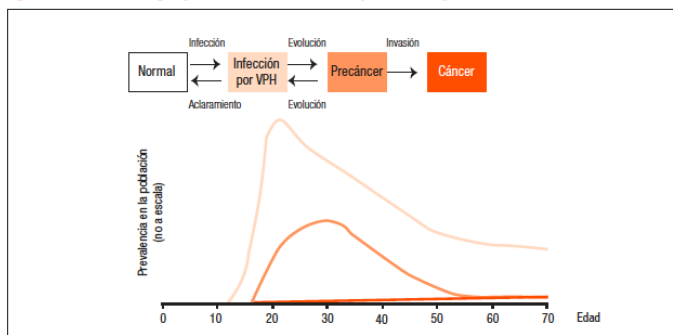
La causa primaria del precáncer cervicouterino y del cáncer cervicouterino escamoso es la infección asintomática persistente o crónica por uno o más de los tipos de VPH de alto riesgo (carcinogénicos u oncogénicos). El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente. De los más de 100 tipos de VPH, la mayoría no están asociados con el cáncer cervicouterino. Siete de cada 10 casos de cáncer cervicouterino notificados en todo el mundo (el 70%) son causados por solo dos tipos de VPH: el 16 y el 18. Otros cuatro tipos de VPH de alto riesgo, el 31, el 33, el 45 y el 58, se encuentran con menor frecuencia asociados con cáncer cervicouterino, y algunos son más prevalentes que otros en ciertas zonas geográficas. (6,9)

En las mujeres, durante la pubertad y el embarazo se agranda la zona de transformación en el exocérvix. La exposición al VPH en esos momentos puede facilitar la infección y puede explicar las asociaciones del cáncer cervicouterino de células escamosas con un inicio precoz de la actividad sexual, con un primer parto a una edad temprana o con antecedentes de múltiples embarazos. (10)

Algunos comportamientos que también pueden aumentar el riesgo de infección por VPH (y por lo tanto de cáncer cervicouterino) son tener múltiples parejas sexuales, o compañeros íntimos con múltiples parejas sexuales. La infección por VPH de alto riesgo solo persiste (se hace crónica) en un porcentaje pequeño de mujeres, y solo un porcentaje pequeño de esas infecciones crónicas puede evolucionar hacia lesiones precancerosas; de estas, un porcentaje aún menor evolucionará hacia un cáncer invasor. Por lo tanto, se calcula que no más de un 2% de las mujeres de los países de bajos recursos contraerán cáncer cervicouterino. (11)VER

FIGURA 4

Figura 1.11: Cronología y evolución natural del precáncer y del cáncer cervicouterinos



Fuente: reproducido, con permiso del primer autor, de Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. N Engl J Med. 2005;353(20):2101-4.

2.4 Rutas de Diseminación de Cáncer Cervicouterino (4,6,9,12)

- Dentro del cuello uterino: Un foco diminuto de cáncer micro invasor se propaga hasta ocupar todo el cuello uterino, que puede agrandarse a 8 cm de diámetro o más. El cáncer puede ser ulceroso, exófitico o invasor.
- A las estructuras adyacentes: Es posible la propagación directa en todas las direcciones, hacia abajo a la vagina, hacia arriba al útero, lateralmente a los tejidos que sostienen el útero en la pelvis y a los uréteres, hacia atrás al recto y hacia adelante a la vejiga urinaria.
- Vía linfática: En un 15% de los casos, cuando el cáncer se mantiene confinado todavía dentro del cuello uterino, hay una propagación a los ganglios linfáticos pelvianos y esta aumenta a medida que el cáncer se disemina. Las metástasis de ganglios linfáticos al principio se limitan a la región pelviana, posteriormente pasan a la cadena ganglionar a lo largo de la aorta, y con el tiempo llegan al espacio situado por encima de la clavícula (fosa supraclavicular). Los ganglios linfáticos, una vez invadidos por el cáncer, se agrandan y, si están cerca de la piel, se pueden palpar. Por ejemplo, si el cáncer ha avanzado hasta el tercio inferior de la vagina, los ganglios inguinales se pueden encontrar afectados y agrandados a la palpación.
- Metástasis distantes por vía hematógena y linfática: Las células del cáncer cervicouterino pueden diseminarse a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático

por medio de los ganglios, así como en órganos distantes en pulmón, hígado y cerebro.

2.5 SÍNTOMAS DE CÁNCER CERVICOUTERINO (4)

Temprano	<ul style="list-style-type: none">• Flujo vaginal, a veces maloliente.• Hemorragias irregulares (de cualquier tipo) en mujeres en edad fecunda.• Oligometrorragia o hemorragia poscoital en mujeres de cualquier edad, inclusive jóvenes.• Oligometrorragia o hemorragia postmenopáusica• En caso de hemorragias perimenopáusicas anormal, siempre se debe considerar la posibilidad de un cáncer cervicouterino, en particular si la hemorragia no responde al tratamiento apropiado.
Avanzado	<ul style="list-style-type: none">• Micción urente o frecuente.• Dolor de espalda.• Dolor en la zona inferior del abdomen.• Dolor de espalda intenso.• Pérdida de peso.• Disminución del caudal urinario (por obstrucción uretral o insuficiencia renal).• Perdida de orina o heces por la vagina (debido a fistulas).• Tumefacción de los miembros inferiores.• Disnea (debido a anemia o, rara vez, a metástasis pulmonares o derrame pleural).

Fuente: Samperio Calderón JE. Effectiveness of diagnostic testing for Cervical Cancer and Human Papilloma Virus. JOURNAL OF NEGATIVE AND NO POSITIVE RESULTS [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 15 de enero de 2021];(5):551–66. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/ionnpr.2953>

2.6 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO MICROINVASIVO

El diagnóstico se basa en la evaluación histopatológica de una biopsia cervical de mujeres con síntomas de cáncer cervical. Además, requieren examen pélvico, visualización del cuello uterino, mucosa vaginal, y citología cervical. El cuello uterino y la mucosa vaginal debe visualizarse mediante espéculoscofia. El cuello uterino puede parecer normal cuando la enfermedad es micro invasiva o en el canal endocervical. Se debe realizar una colposcopia y si fuera necesario una biopsia en pacientes con citología sugestiva de invasión sin lesiones visibles. Una biopsia de cono es obligatoria en pacientes con disociación cito – histológica, colpo – cito - histológica, presencia de micro invasión y adenocarcinoma in situ. El cono debería ser una escisión tipo III (profundidad > 1.5 cm) en una sola pieza.(9)

2.7 ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER DE CÉRVIX

Se procede a la estadificación aplicando uno de los sistemas internacionales existentes para determinar el grado de invasión del cáncer cervicouterino y la presencia o ausencia de metástasis distantes. El estadio clínico del cáncer es utilizado para seleccionar y planificar el tratamiento disponible más apropiado para las pacientes. En nuestros países, no se dispone de estudios como el PET/CT, otro estudio muy importante es la resonancia magnética que no es tan accesibles por los bajos ingresos económicos. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) realizó una estadificación con valoración clínica e imagenológica que pudiera estar disponible en la mayoría de hospitales. Para estadificación de las pacientes se requieren los siguientes estudios:(12)

Obligatorio para la estadificación	Complementario para la estadificación
<ul style="list-style-type: none"> Examen con espejulo, exploración vaginal y tacto rectal. 	<ul style="list-style-type: none"> Cistoscopia Proctoscopia Biopsia de cono Legrado o frotis endocervical Radiografía de tórax Radiografía o gammagrafía ósea (en caso de dolor óseo) Tomografía axial computarizada abdomen completo (TAC)

Fuente: Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet [Internet]. octubre de 2018;143 Suppl 2:22–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306584/>

DEFINICIONES FIGO 2018 PARA ESTADIFICACION CANCER DE CERVIX(12,13)

Estadio I	Carcinoma limitado solo al cuello uterino (la diseminación al cuerpo del útero no se deberá tener en cuenta)		
Estadio IA	Carcinoma invasivo que solo es posible diagnosticar mediante estudio microscópico, con una profundidad de invasión máxima de ≤ 5 mm. ^b	Estadio IA1	Profundidad de invasión estromal que mide ≤ 3 mm.
		Estadio IA2	Profundidad de invasión estromal que mide >3 mm y ≤ 5 mm.
Estadio IB	Carcinoma invasivo con profundidad de invasión máxima de >5 mm (superior al estadio IA); lesión limitada al cuello uterino y el tamaño se mide según el diámetro tumoral máximo. ^c	Estadio IB1	Carcinoma invasivo con profundidad de invasión estromal máxima que mide >5 mm y tumor que mide ≤ 2 cm en su mayor dimensión.
		Estadio IB2	Carcinoma invasivo que mide >2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
		Estadio IB3	Carcinoma invasivo que mide >4 cm en su mayor dimensión.

Estadio II	Carcinoma de cuello uterino con invasión fuera el útero, pero que no se extiende al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.	Estadio IIA1	Carcinoma invasivo que mide ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
		Estadio IIA2	Carcinoma invasivo que mide >4 cm en su mayor dimensión.
		Estadio IIB	Con compromiso paramétrico pero que no se extiende a la pared pélvica.
Estadio III	Carcinoma que infiltra el tercio inferior de la vagina, se diseminó a la pared pélvica, causa hidronefrosis, produce insuficiencia renal o infiltra los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos.	Estadio IIIA	Carcinoma que infiltra el tercio inferior de la vagina sin diseminación a la pared pélvica.
		Estadio IIIB	Diseminación a la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal (salvo que se conozca otra causa).
		Estadio IIIC	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos (incluso micrometástasis), independientemente del tamaño y la extensión del tumor.
		Estadio IIIC1	Metástasis solo en ganglio linfático abdominal.
		Estadio IIIC2	Metástasis en ganglio linfático paraaórtico.
Estadio IV	El carcinoma se diseminó fuera de la pelvis menor o hay compromiso de la mucosa de la vejiga o el recto (verificado por biopsia). Un edema ampolloso por sí solo no es suficiente para asignar el estadio IV.	Estadio IVA	Diseminación a órganos adyacentes, fuera de la pelvis, mucosa cervical o rectal.
		Estadio IVB	Diseminación a órganos distantes (incluye ganglios inguinales).

Adaptación de FIGO Committee on Gynecologic Oncology.

2.8 HISTOPATOLOGÍA

Es esencial que todos los cánceres se confirmen mediante un examen microscópico. Los casos se clasifican como carcinomas de cuello uterino si el primario está en el cuello uterino. Todos los tipos histológicos deben ser incluidos. La Organización Mundial de la Salud los describe de la siguiente manera: (9,14)

- Carcinoma de células escamosas (queratinizante; no queratinizante; papilar, basaloides, verrugoso, escamoso transicional, similar a linfopitelioma)
- Adenocarcinoma (endocervical; mucinoso, villoglandular, endometrioides)
- Adenocarcinoma de células claras
- Carcinoma seroso
- Carcinoma adenoescamoso

- Carcinoma de células vítreas
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma basal adenoide
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado

2.9 TRATAMIENTO EN CÁNCER DE CÉRVIX

2.10 MANEJO QUIRÚRGICO:

La cirugía es adecuada para etapas tempranas, donde la conización cervical, histerectomía simple o la histerectomía radical se pueden seleccionar de acuerdo con la etapa de la enfermedad y el grado de propagación del cáncer cervical. Según las guías NCCN, en estadios clínicos IA, IB1, IB2 y IIA1 la cirugía sigue siendo categoría de recomendación. (15)

2.11 QUIMIO RADIOTERAPIA CONCOMITANTE:

Se considera de primera elección como tratamiento definitivo en estadios clínicos IB3, IIA2 a IVA.(15)

2.12 TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

Estadios Tempranos (IA, IB1, IB2 y IIA)

La radioterapia o la histerectomía radical con disección ganglionar bilateral producen tasas de curación de 85 a 90 % en mujeres con enfermedad de volumen bajo en estadios IA2 y IB1 según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). La elección del tratamiento depende de factores relacionados con la paciente y de la pericia local disponible. En un ensayo aleatorizado se notificaron tasas idénticas de supervivencia general a 5 años (SG) y supervivencia sin enfermedad (SSE) cuando se comparó la radioterapia con la histerectomía radical. (16)

Los pacientes con enfermedad micro invasiva han sido tratados por radioterapia intracavitaria (ICRT) sola con buenos resultados si la cirugía está contraindicado debido a problemas

médicos. Pacientes seleccionados con enfermedad muy pequeña en estadio IB1 (menos de 1 cm) también puede tratarse con intracavitary radiotherapy (ICRT) sola, particularmente si hay contraindicaciones relativas a radioterapia de haz externo mediante treated radically by external beam radiotherapy (EBRT). Una dosis de 60–65 Gy equivalente generalmente se prescribe a puntos A. Combinación de EBRT e ICRT también es una opción para tales pacientes. Tanto la cirugía como la radioterapia siguen siendo opciones viables para el inicio enfermedad inoperable desde el estadio 1A1 con permeación linfovascular. Radioterapia definitiva o quimiorradiación concurrente (CCRT) se prefiere en pacientes que probablemente requieran radioterapia postoperatoria para evitar eventos adversos relacionados con el tratamiento. (17)

Radioterapia Adyuvante

Después de una histerectomía radical, la radioterapia con o sin quimioterapia está indicado para pacientes con factores patológicos adversos como ganglios positivo pélvicos, infiltración parametrial, márgenes positivos, invasión a estroma profundo, etc. Según diversos factores pronósticos, los pacientes pueden clasificarse en alto riesgo, riesgo intermedio, o de bajo riesgo. Alto riesgo incluye: pacientes con márgenes positivos, metástasis ganglionares o diseminación parametrial; por lo que a tales pacientes se les debe ofrecer radioterapia con quimioterapia desde que en el estudio GOG 109 demostró una ventaja general de supervivencia. (18)

Pacientes con riesgo intermedio tienen dos o tres factores (tamaño del tumor mayor de 4 cm, permeación linfovascular (PLV), invasión estromal profunda) requieren radioterapia sin quimioterapia. (19)

Todos los demás pacientes que se someten a histerectomía radical se denominan de bajo riesgo de enfermedad y no necesitan ninguna terapia adyuvante. El tamaño tumoral de más de 4 cm es un bien conocido factor de riesgo. Ya que 2009 se incorporó al sistema de estadificación FIGO como Etapa IB2 y ahora en la revisión de puesta en escena 2018 como Etapa IB3. Literatura reciente, especialmente con el advenimiento de cirugías conservadoras de fertilidad sugiere que el tamaño del tumor de más de 2 cm es un factor de riesgo importante. En el estudio de Gemer et al., evaluaron varios factores de riesgo clínicos y patológicos que pueden reducir la tasa de tratamiento multimodal del cáncer de cuello uterino temprano. Los

autores observaron que el 89% de los pacientes con tumores 2 cm o más y permeación linfovascular recibieron radioterapia y el 76% de los pacientes con tumores de 2 cm o más y profundidad de invasión mayor de 10 mm también recibieron radioterapia adyuvante. Esto sugiere que, en estos pacientes, la evaluación del tamaño del tumor y PLV debe realizarse antes de realizar histerectomía radical para adaptar el tratamiento y reducir la tasa de empleo de histerectomía radical y quimio radiación. En vista de lo mencionado anteriormente literatura emergente, el tamaño tumoral se ha tomado como más de 2 cm como primer corte en la revisión de 2018 del sistema de estadificación FIGO. (20,21)

La radioterapia externa a pelvis tiene como objetivo cubrir el lecho tumoral y drenaje de áreas de ganglios linfáticos. Por lo general, se prescribe una dosis de 45 a 50 Gy. La Radioterapia de intensidad modulada (IMRT), una avanzada y refinada técnica de irradiación, ha sido explorada en el postoperatorio para reducir la toxicidad. Reciente ensayo de Fase III reveló mejores resultados informados por los pacientes en la quinta semana con IMRT, sin diferencia después de completar el tratamiento. Por lo tanto, en irradiación de la pelvis postoperatoria la IMRT permanece en investigación hasta que se publiquen más datos. El papel de braquiterapia vaginal después de EBRT no es claro; sin embargo, puede considerarse para pacientes con márgenes estrechos o positivos, tumores grandes o profundamente invasivos, invasión a parametrios o afección vaginal, o PLV extensa. (22,23)

2.13 ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS (IIB - IVA)

Quimioradioterapia Concomitante

Los estadios avanzados tienen un peor pronóstico en comparación con las etapas IA e IB. El tratamiento de la enfermedad en estadio IIB dependerá de acceso a servicios de radioterapia, pero el tratamiento de elección es la quimio radioterapia primaria porque la cirugía es poco probable que sea curativo, por lo tanto, el tratamiento adyuvante será indicado para evitar la recurrencia de la enfermedad y la combinación de cirugía radical y quimio radiación tiene un alto riesgo de eventos adversos y morbilidad crónica. (16,24)

Un metaanálisis de Cochrane con 13 ensayos realizado por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG), Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) mostró que la quimio radioterapia concurrente se asoció con una mejora del 6% de supervivencia en 5 años en

comparación con la radioterapia sola para mujeres con cáncer cervical localmente avanzados en (HR 0.81, p <0.001). (25)

2.14 BRAQUITERAPIA INTRACAVITARIA EN CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO

La braquiterapia utiliza una fuente de radiación colocada en el útero y vagina, lo que permite una mayor dosis de radiación al cuello uterino en comparación con radioterapia de haz externo, evitando la toxicidad a los tejidos adyacentes. Al inicio de la radioterapia pélvica se puede iniciar la braquiterapia o al finalizar la misma, después de la reducción máxima en el tumor primario que es observado después de 2 a 5 semanas de tratamiento. Este tratamiento puede administrarse a una baja tasa de dosis (LDR) (0 - 4-2 Gy / h) con cesio-137 administrado por tándem y ovoides, una dosis de tasa intermedia pulsada (usando una tasa de dosis alta de iridio-192 y tratando solo 10-30 min cada vez), o alta tasa de dosis (> 12 Gy / h). La tasa de dosis alta y la tasa de dosis baja están asociadas con eventos similares de supervivencia y complicaciones tardías (toxicidad). (13,26)

En estudio de registro de EE. UU. de mujeres con cáncer cervical avanzado, se asoció braquiterapia con una supervivencia específica al cáncer a 4 años del 64% en comparación con 52% para mujeres tratadas con radioterapia pélvica sola.(27)

2.15 HISTORIA DE LA BRAQUITERAPIA (23,27)

La braquiterapia (BQT) entró en uso poco después del descubrimiento del radio por Marie Curie en 1898. S.W. Goldberg y Efim Semenovich London lo usaron para tratar carcinomas de células basales faciales con aplicadores de superficie en 1903, y las técnicas de postcarga intersticial se desarrollaron en el mismo año. Antes de la década de 1950, el material radioactivo generalmente se insertaba directamente en el tumor ("carga caliente"). Aunque la BQT fue eficaz, sufrió la gran desventaja de exponer a los cuidadores médicos a la radiación. Esta desventaja y el advenimiento de la teleterapia de alto voltaje para tumores profundos llevaron a una disminución en el uso de BT en la década de 1950.

Se introdujo la "carga posterior manual" para reducir el riesgo de exposición a la radiación insertando primero agujas huecas o tubos con catéteres simulados en el tumor y luego

cargando el material radiactivo a través de los tubos, aumentando así la precisión y reduciendo la exposición a la radiación para los cuidadores.

Sievert propuso por primera vez el concepto de "poscarga remota" en 1937. En esta técnica, se insertan tubos huecos dentro o cerca del tumor y se conectan al material radioactivo, que puede ser ⁶⁰Cobalto , ¹⁹²Iridio, ¹³⁷Cesio, etc., que se encuentra en un recipiente blindado. Por control remoto, la fuente de radiación se conduce a través de los cables de transferencia hacia el tumor, eliminando así la exposición a la radiación del personal.(28)

2.16 BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS (BQT HDR)

La prescripción a puntos "A" por Todd y Mederith en 1938, y luego revisada en 1953, es aceptada como puntos de referencia en el tratamiento de BQT inicialmente en baja tasa de dosis; los puntos "A" tradicionalmente cruzan el uréter y la arteria uterina en el triángulo paracervical y es considerado un punto crítico en la tolerancia de radiación. Esta definición de puntos "A" provee una planeación de dosis de BQT y de RTE, en recientes estudios publicados se siguen aún utilizando. (29)

El uso de BT HDR ofrece un tratamiento ambulatorio de la paciente, fácil protección de radiación, bajo costo y mejoría en la distribución dosis-tumor. Las recomendaciones de la American Society Brachytherapy (ASB), también aclaró algunas controversias en la dosis óptima y los esquemas de fraccionamiento de HDR. La BQT de alta tasa es el resultado de un desarrollo tecnológico en la manufactura de fuentes radioactivas de alta intensidad, control remoto sofisticado de carga diferida y software de planeación de tratamiento. Hay casi tres décadas de experiencia comparando LDR vs. HDR, sobre cáncer cérvico-uterino; sin embargo, aún persisten las controversias en reconocer la eficacia y la seguridad de BQT, HDR vs. LDR. Desafortunadamente estudios prospectivos y aleatorios fase III bien diseñados comparando LDR vs. HDR, no han sido aún publicados.(30,31)

En un meta-análisis con cinco estudios aleatorizados que totalizan 2,145 pacientes comparando BQT HDR vs. LDR, se señala que la supervivencia total y el control local fueron similares en ambos grupos en etapas I, II y III. Sin embargo, varios resultados en estadio clínico III han sido informados, refieren una tasa de supervivencia mayor en pacientes con estadio clínico III tratadas con BQT HDR comparado con lo que indica Ferringo y colaboradores, en

donde obtiene un pobre resultado con HDR comparado cuando se tratan con baja tasa; en donde la supervivencia y sobrevida libre de enfermedad (SVLE) a cinco años fue estadísticamente superior en el grupo de baja tasa. En relación con la toxicidad para ambos grupos, fue similar y sin diferencia significativa, como lo reportado en otras publicaciones sobre toxicidad aguda grado I y II, del tipo de cistitis o proctitis y en toxicidad crónica predomina más proctitis. (30,32,33)

Se han descrito varias ventajas de la braquiterapia HDR para el tratamiento de carcinomas ginecológicos: 1) Aplicación de múltiples fracciones de forma ambulatoria, 2) Capacidad para tratar un gran volumen de pacientes clínicos, 3) Se requiere anestesia raquídea, epidural, 4) Precisión del posicionamiento de la fuente y el aplicador, 5) Tratamiento individualizado con optimización de fuente y 6) Protección radiológica completa para el personal. (34,35)

Teóricamente, la HDR tiene mayor probabilidad de efectos tardíos en un nivel dado para el control tumoral; sin embargo, el fraccionamiento en alta tasa parece compensar esas diferencias en el tumor y los efectos en el tejido normal por un incremento en la tasa de dosis. A pesar de las desventajas radiobiológicas mencionadas por Eifel. La posibilidad de optimización de la distribución de dosis y la menor oportunidad de desplazamiento de los aplicadores, sobrepasa esa desventaja. Además, la variación de los tiempos de las posiciones con una fuente única que se detiene permite una variación casi infinita de la longitud efectiva de la fuente y de las posiciones de la fuente, lo cual permite un mayor control de la distribución de dosis y potencialmente menor morbilidad. (30,36)

2.17 CONTROL LOCAL Y SUPERVIVENCIA DE CÁNCER DE CÉRVIX CON BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA

En un meta análisis publicado en Cochrane en 2010 encontraron que cuatro estudios con 1265 pacientes, compararon braquiterapia HDR y LDR, los RR combinados fueron 0.95, 0.93 y 0.79 con intervalo de confianza de 95% para las tasas de supervivencia global a 3, 5 y 10 años; y 0.95 y 1,02 para las tasas de supervivencia específica de la enfermedad (DSS) a 5 y 10 años. El RR para SLR fue 1.04 y 0.96 a los tres y cinco años. Para las tasas de control local, el RR fue 0.95 y 0.95 a los tres y cinco años; con un RR de 1,09 para la recurrencia loco regional, 0.79 para la recidiva local y recurrencia a distancia. Las complicaciones de la vejiga, el recto sigmoide y el intestino delgado, el RR fue 1.33, 1.00 y 3.37, respectivamente. Estos resultados

indican que no hubo diferencias significativas excepto por un aumento de las complicaciones del intestino delgado con HDR ($P = 0.04$). (2)

Esta revisión no mostró diferencias significativas entre braquiterapia HDR y LDR al considerar la SG, DSS, RFS, tasa de control local, recurrencia, metástasis y complicaciones relacionadas con el tratamiento para mujeres con carcinoma de cuello uterino. (2)

2.18 DOSIS UTILIZADAS EN BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA

Se debe seleccionar un esquema de fracción de dosis (cuántos tratamientos y la dosis por tratamiento). En la práctica clínica se utilizan diversos esquemas de dosis/fraccionamiento para la braquiterapia HDR. Las fracciones de braquiterapia intracavitaria se administran típicamente 1 a 2 veces por semana. Los esquemas de fraccionamiento más comunes en los Estados Unidos son las fracciones de 5-6 Grey (Gy) \times 5. Sin embargo, también se utilizan regímenes más cortos, que incluyen 7 Gy \times 4, 8 Gy \times 3 y 10 Gy \times 2. Las dudas en adoptar dosis más altas por fracción provienen de estudios que sugieren tasas más altas de complicaciones con dosis mayores a 7 Gy por fracción. Sin embargo, en estudios recientes y guías actualizadas se han utilizado dosis mayores a 7 Gy sin aumento de complicaciones. (31,37)

Un ensayo clínico reciente destaca los beneficios de utilizar un régimen de 3 fracciones de 8 Grey (Gy) / Fracción (Fx) en comparación con un régimen de 4 Fx de 6 Gy/Fx. Este ensayo mostró control tumoral y toxicidad a órganos en riesgo equivalentes para ambos regímenes, lo que brinda la opción de completar los tratamientos en 3 fracciones, lo que puede ser necesario en algunas situaciones para pacientes con problemas logísticos o de cumplimiento. Un consenso de ABS (American Brachytherapy Society), para países de ingresos bajos y medianos recomendó dosis totales absorbidas de equivalentes en 2 Gy por fracción (EQD2) en el tumor de al menos 80 Gy con el correspondiente número más bajo de fracciones de HDR y el uso de dosis más grandes por fracción, como 3 fracciones de 8 Gy/fx si necesario. (31,38)

2.19 TOXICIDAD ASOCIADA A RADIOTERAPIA

Las secuelas descritas varían entre las instituciones porque las escalas de clasificación de toxicidad no son uniformes y el sistema de puntuación de las complicaciones no se indica

claramente en todos los informes. Es útil instituir medidas preventivas al iniciar la radiación; por ejemplo, Dusenbery et al., informaron 21 (6,4%) complicaciones potencialmente mortales en 327 de 462 implantes de braquiterapia de pacientes. Lanciano et al., en 95 inserciones de tándem y ovoides para el cáncer de cuello uterino en 91 pacientes y para el cáncer de endometrio en 4, observaron 2 perforaciones uterinas y una laceración vaginal en 2 pacientes. El 24% de los implantes en 16 pacientes se asociaron con fiebre. Se retiraron cinco implantes (5%) por presunta sepsis, enfermedad pulmonar, hipotensión arterial, cambio en el estado mental e infarto de miocardio. (39)

Las tasas de complicación para las técnicas HDR y LDR suelen ser equivalentes. Petereit et al., observaron una toxicidad general a 3 años del 12% (2.6% genitourinario y 5.6% recto) con BQT LDR, en comparación con el 15% general (3% genitourinario y 4,6% recto) con BQT HDR. Sin embargo, en la serie de Cikaric, la tasa de complicaciones rectales fue significativamente mayor en el grupo LDR. Las tasas de complicaciones de la vejiga informadas, en general, son más bajas que las tasas de complicaciones rectales; nuevamente, a excepción de la serie de Cikaric que muestra una mayor tasa de complicaciones con la técnica LDR, no hubo diferencias significativas con las dos técnicas. (40)

Ogino et al., documentó que en 253 pacientes con carcinoma invasivo de cuello uterino tratados con BQT HDR, no se observaron complicaciones rectales de grado 4 en pacientes con una dosis equivalente biológica (BED) de <147, asumiendo una Relación α/β de 3 Gy para reacciones tardías. (33)

Toxicidad asociada a radioterapia en pelvis

Los tejidos normales del cuello uterino y el cuerpo del útero pueden tolerar altas dosis de radiación y recuperarse notablemente bien de las lesiones por radiación. Sin embargo, los tejidos normales circundantes son más susceptibles a las lesiones por radiación. (41)

La incidencia y gravedad de los efectos secundarios de la radioterapia dependen del sitio, volumen de tejido expuesto y programa de tratamiento, incluida la dosis total, la dosis por fracción y el tipo de radiación. Factores modificadores como cirugías previas, quimioterapia concomitante y enfermedades comórbidas también influyen. El historial de tabaquismo es un

fuerte predictor de efectos secundarios superiores tanto para el intestino como para complicaciones de la vejiga. (41)

Algunos pacientes pueden tener un mayor riesgo de toxicidad relacionada con la radioterapia. Estos incluyen pacientes con: enfermedad vascular activa de colágeno; enfermedad inflamatoria intestinal, las pacientes pueden tener un mayor riesgo de complicaciones intestinales tardías; trastornos vasculares: los datos retrospectivos sugieren que la diabetes y la hipertensión pueden aumentar el riesgo de toxicidad tardía, presuntamente relacionado con la enfermedad microvascular, esto incluye informes de una mayor preponderancia de complicaciones intestinales significativas después de la radiación definitiva para cáncer de cuello uterino, aunque la presencia de estas afecciones no se asoció con una mayor riesgo de toxicidad aguda en al menos un informe que incluyó mujeres con cáncer de endometrio. (42–44)

La radioterapia puede estar asociada con efectos secundarios que pueden ocurrir en cualquier momento durante tratamiento o incluso años después.

Definiciones de estas toxicidades:(45)

- Las toxicidades agudas se refieren a aquellas que aparecen durante o poco después del curso del tratamiento.
- Las toxicidades subagudas son aquellas que se manifiestan inicialmente de 4 a 12 semanas después de que se ha realizado la radioterapia. Los efectos subagudos representan una recuperación prolongada más significativa. Aunque los efectos se observan comúnmente durante este período, hay muy pocas lesiones por radiación de inicio subagudo, como neumonitis o miositis.
- Las toxicidades tardías son las que ocurren después de tres meses. Estos a menudo reflejan el espectro de cambios en el tejido por radiación que pueden ser duraderos e irreversibles.

La toxicidad en tratamiento de cáncer cervicouterino localmente avanzado se observa en órganos en riesgo como: intestino delgado, intestino grueso, vejiga, uretra, vulva, vagina.

Toxicidad Gastrointestinal: Intestino Grueso e Intestino Delgado

La toxicidad intestinal es el factor dosis limitante más importante en la irradiación abdominal y pélvica. El daño producido por la RT consiste en fibrosis e insuficiencia vascular (isquemia crónica), áreas focales de estenosis y/o ulceración, palidez mucosa y telangiectasias, ulceración y/o formación de fístulas. (46)

La toxicidad aguda puede presentarse con:

- Náuseas y vómitos, sensación de plenitud, anorexia y cansancio: desde el inicio de RT
- Proctocolitis: aumento de los movimientos intestinales, diarrea, descarga mucosa urgencia rectal, tenesmo y sangrado rectal. Puede complicarse con ulceración rectal
- Enteritis rádica: aparece en la 2^a- 3^a semana de la RT, consiste en diarrea acuosa, deposiciones frecuentes y voluminosas, dolor cólico abdominal, se resuelve en 2-3 semanas tras la RT. (45)

Toxicidad Urinaria: Vejiga

El daño vesical radio inducido se caracteriza por la disminución de la actividad proliferativa del endotelio en los 3 meses siguientes a la RT, edema de las células endoteliales vasculares (3 meses) y fibrosis perivascular (6-12 meses) que ocasionan oclusión vascular e isquemia focal vesical y edema del músculo liso con reemplazamiento por fibroblastos y depósito de colágeno que produce disminución de la capacidad vesical.(47)

La toxicidad vesical aguda puede ocurrir en un 50% de las pacientes que reciben teleterapia y braquiterapia de alta tasa. Por afectación global produce un cuadro de cistitis aguda que clínicamente se caracteriza por: disuria, aumento de la frecuencia urinaria y urgencia; pero si sólo se produce un daño focal puede aparecer sangrado, ulceración y formación de fístulas. La asociación de quimioterapia aumenta la toxicidad, especialmente con Ciclofosfamida e Ifosfamida. (47)

La toxicidad vesical crónica que ocurre entre un 5 a 10% de las pacientes, se observa en su mayoría a los 13 a 20 meses post tratamiento de radioterapia con braquiterapia. Se puede presentar clínicamente por disminución de la capacidad vesical, hematuria por telangiectasias, cistitis hemorrágica, irritación crónica vesical y formación de fistulas vesicovaginales. (47)

Escalas de Toxicidad Aguda

En 1983 se publicaron los criterios de toxicidad de la radioterapia elaborados por la RTOG y la EORTC, que diferencian entre toxicidad aguda y crónica; son los más utilizados en la práctica clínica en Oncología Radioterápica. No toxicidad se considera grado 0 y la muerte del paciente directamente relacionado con la toxicidad, se considera grado 5. En esta escala se evalúa la toxicidad por órganos, no por efectos adversos. (48)

Órgano	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
Tracto Superior	GI		Anorexia con pérdida de peso > 15 % o precisa sonda nasogástrica o nutrición parenteral / náusea o vomito que precisan sonda nasogástrica o nutrición parenteral / dolor abdominal severo a pesar de medicación / hematemesis o melenas / distensión abdominal	Ilion, obstrucción aguda o subaguda, perforación, sangrado que precisa transfusión / dolor abdominal que requiere derivación intestinal	
		Anorexia con pérdida de peso < 5 % / náusea que no presenta hematemesis / dolor abdominal que no precisa analgesia	Anorexia con pérdida de peso < 15 % / náusea o vomito que precisan antieméticos / dolor analgesia		
Tracto Inferior incluido pelvis	GI	Aumento de la frecuencia del ritmo intestinal que no requiere medicación / disofort rectal que no precisa analgesia	Diarrea que precisa control farmacológico / secreción rectal mucosa / dolor abdominal o rectal que precisa analgesia	Diarrea que requiere soporte parenteral / secreción rectal mucosa o hemática / distensión abdominal	Obstrucción aguda o subaguda, perforación, sangrado que precisa transfusión / dolor abdominal que requiere derivación intestinal
Genitourinario		Polaquiuria y nicturia doble a lo basal / disuria, urgencia que no requiere medicación	Frecuencia urinaria menor de 1 hora / disuria, dolor pélvico o espasmos vesicales que	Frecuencia con urgencia y nicturia < 1 hora / disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere	Hematuria que precisa transfusión / obstrucción aguda no secundaria a

requieren analgésia	opiáceos frecuentes hematuria macroscópica con o sin coágulos	coágulos, / ulceración necrosis	o
------------------------	---	---------------------------------------	---

Fuente: Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 30 de marzo de 1995;31(5):1341–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7713792/>

En 1995, en la conferencia de consenso de efectos tardíos en tejidos normales por radioterapia, se introdujo una nueva escala de toxicidad tardía, desarrollada también por la RTOG y la EORTC denominada SOMA/LENT (Subjective, Objective, Management and Analytic / The Late Effects on Normal Tissues). El objetivo principal de esta nueva escala era conseguir un sistema de clasificación de la toxicidad tardía de los órganos vitales como resultado del tratamiento multidisciplinario del cáncer, es decir considerando la toxicidad producida por radioterapia, quimioterapia y cirugía. Para su correcta utilización es imprescindible disponer de la puntuación basal (antes del tratamiento). (49)

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Conocer la toxicidad aguda en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con criterio curativo que reciben tratamiento con braquiterapia de alta tasa y teleterapia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Establecer el porcentaje de pacientes que alcanzan control local del tumor a los 3 meses de terminar el tratamiento con Teleterapia y Braquiterapia.

3.2.2 Evaluar la toxicidad gastrointestinal y urinaria según escala de toxicidad aguda de RTOG/EORTC durante y después del tratamiento con Teleterapia y Braquiterapia a corto plazo.

3.2.3 Identificar el estadio del tumor al diagnóstico y la histopatología

3.2.4 Conocer el tiempo de terminación de tratamiento con teleterapia y braquiterapia en las pacientes a estudio

3.2.5 Determinar la dosis promedio en Gray recibida con el tratamiento de teleterapia y braquiterapia de las pacientes en estudio

3.2.6 Conocer el porcentaje de pacientes que recibieron simultáneamente teleterapia con braquiterapia

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, transversal de tipo prospectivo

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población o Universo: Pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con criterio curativo que requieran tele terapia y braquiterapia de alta tasa en el Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S, en el año 2019

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix localmente avanzado con criterio curativo (Estadio clínico IB2 a IIIB) que tenga tratamiento en esta unidad hospitalaria, mayores de 18 años, que estén de acuerdo en participar en este estudio, completando 3 dosis de 8 Gy cada fracción.

Criterios de Exclusión:

Pacientes menores de 18 años, con histerectomía previa, tratamiento de radioterapia o quimioterapia previa, fallecimiento durante tratamiento de radioterapia y hasta 3 meses desde inicio de tratamiento, no cumplir con 3 dosis de braquiterapia, no completar tratamiento de teleterapia.

4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterios de Clasificación
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Dato de la edad anotados en el registro clínico.	Cuantitativa discreta	Razón	Años cumplidos
Etapa Clínica Cáncer Cervicouterino	Clasificación de la FIGO 2018 de los carcinomas cervicouterinos, basados en exámenes clínicos y ciertos estudios año 2018	Dato de etapa clínica obtenido del registro clínico por examen clínico y por imagen.	Cuantitativa	Razón	Etapa Clínica I a III Ver Anexos
Histopatología de Cáncer Cervicouterino	Los casos se clasifican como carcinomas de cuello uterino si el primario el crecimiento está en el cuello uterino. Los tipos histopatológicos según se describe en la Organización Mundial de la Salud 2014 de Tumores de los órganos reproductores femeninos.	Dato de reporte de realización o revisión histopatológico realizado por el departamento de patología del INCAN Guatemala anotado en el registro clínico.	Cualitativa	Nominal	1. Carcinoma de células escamosas (queratinizante; no queratinizante; papilar, basaloide, verrugoso, escamoso transicional, similar a linfoepitelioma) 2. Adenocarcinoma (endocervical; mucinoso, villoglandular, endometriode) 3. Adenocarcinoma de células claras. 4. carcinoma

<p>seroso Carcinoma adenocarcinoso 6. Carcinoma de células vítreas 7. Carcinoma quistico adenoideo. 8. Carcinoma basal adenoideo 9. Carcinoma de células pequeñas. 10. Carcinoma indiferenciado</p>	<p>5.</p>	<p>La teleterapia (tele: lejos) es la forma de radioterapia que utiliza la radiación procedente de un equipo generador situado a cierta distancia de la zona a irradiar. La medición se realiza en Gray (es una unidad derivada de la dosis de radiación ionizante en el Sistema Internacional de Unidades (SI). Se define como la absorción de un julio de energía de radiación por kilogramo de materia. La dosis de radioterapia externa en cáncer cervicouterino localmente</p>	<p>Dato de dosis de radiación recibida por la paciente según hoja de tratamiento de radioterapia obtenido del registro clínico.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Razón</p>	<p>Gray</p>
---	-----------	---	---	----------------------------------	--------------	-------------

avanzado esta entre 45 y 50.4 Gy

<p>Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer cervicouterino a puntos A según Manchester</p>	<p>Braquiterapia es una forma de tratamiento radioterápico donde isótopos radioactivos se colocan dentro o cerca de la zona que requiere tratamiento. La dosis prescrita a puntos A con Braquiterapia es de 8 Gy por fracción, para un total de 3 Fracciones.</p>	<p>Dato de dosis de radiación recibida por la paciente según hoja de tratamiento de radioterapia obtenido del registro clínico. Puntos A tradicionalmente cruzan el uréter y la arteria uterina en el triángulo paracervical y es considerado un punto crítico en la tolerancia de radiación.</p>	<p>Cuantitativa Razón Gray</p>
<p>Gray</p>	<p>Unidad del Sistema Internacional, de símbolo Gy, para medir la dosis de radiación ionizante absorbida por la materia, equivalente a un joule por kilo de materia.</p>	<p>Dato de dosis de radiación reportado por equipos de braquiterapia de alta tasa y teleterapia</p>	<p>Cuantitativa continua Razón Joule/Kg</p>
<p>Dosis de radiación a Órganos en Riesgo pélvicos cáncer cervicouterino</p>	<p>Órganos en riesgo son aquellos tejidos y órganos normales vecinos a los volúmenes que se desean tratar con radiación. También debe tenerse en cuenta que cambian de forma, volumen y posición</p>	<p>Dato de dosis de radiación recibida por la paciente según hoja de tratamiento de radioterapia obtenido del registro clínico.</p>	<p>Cuantitativa continua Razón Gray</p>

tanto entre como durante cada fracción terapéutica. En pelvis los órganos en riesgo importantes son recto y vejiga. La tolerancia de la vejiga es <80 Gy y Recto <75 Gy.

Escala de Toxicidad Aguda RTOG/EORTC para Pelvis	Criterios de valoración de la toxicidad de los tratamientos con radioterapia, su objetivo es clasificar los efectos adversos (datos de laboratorio anómalos, síntomas o enfermedades temporalmente relacionadas o no con el tratamiento médico o procedimientos).	Dato de toxicidad según escala de RTOG/EORTC evaluado por el radio-oncólogo medido durante y en los 3 meses posteriores a terminar el tratamiento con braquiterapia, anotados en el registro clínico.	Cuantitativa discreta	Razón	Grado 0 a 5 Ver anexos
Citología exfoliativa	Consiste en la obtención de células del endo- cérvix y exocérvis, su extendido en el portaobjetos, la aplicación de la técnica de tinción de Papanicolaou y la observación al microscopio de la muestra para interpretar los cambios o alteraciones en la morfología de las células.	Dato de reporte citológico realizado por el departamento de patología del INCAN o cualquier otro centro de patología en Guatemala, anotado en el registro clínico.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Positivo para malignidad Negativo para malignidad

4.5 ENFOQUE Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

4.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Paciente con diagnóstico de cáncer de cérvix localmente avanzado con criterio curativo (Estadio clínico IB2 a IIIB) que tenga tratamiento en esta institución hospitalaria, se le explicara sobre los objetivos del estudio en el cual se desean incluir, posteriormente se evalúan en la clínica de radioterapia y se incluyen en el tratamiento de teleterapia y braquiterapia.

4.7 PROCESOS:

Se ingresaron al estudio pacientes evaluadas en la consulta externa de Radioterapia del INCAN con diagnóstico de Cáncer de Cérvix localmente avanzado que fueran candidatas a tratamiento con teleterapia y braquiterapia. En la fracción número 20 de teleterapia de cada paciente se valoro por encuestadora y medico radio-oncólogo a cargo de la paciente si la misma era candidata a braquiterapia según la anatomía y hallazgos de complicaciones que contraindicaran dicho procedimiento. Al ser elegible para braquiterapia, la encuestadora explicaba a las pacientes sobre el tratamiento de braquiterapia de alta tasa, beneficios y riesgos, y si la paciente se encontraba de acuerdo con participar en dicho tratamiento y ser incluida en la presente investigación, firmaba el consentimiento informado. Las dosis objetivo fueron 100% a puntos A, <51% a recto y vejiga, cuando la anatomía de la paciente no lo permitía, se valoraba riesgo/beneficio de aumentar dosis a recto o vejiga. En la última dosis de braquiterapia la encuestadora, por medio del instrumento de recolección de datos y medición de síntomas por medio de la escala de toxicidad de la EORTC/RTOG, encuestó a las pacientes sobre síntomas urinarios y gastrointestinales durante los días de tratamiento de braquiterapia, los que se consignaron en la boleta de recolección de datos. Luego, el control lo realizó la encuestadora y médico radio-oncólogo a cargo de la paciente, se realizó a los 3 meses de la colocación del implante, con examen físico ginecológico y con resultados de citología exfoliativa con tinción de papanicolau, para valorar control local, así como también se les preguntaba nuevamente sobre síntomas de toxicidad aguda según escala de EORTC/RTOG urinarios/gastrointestinales durante ese tiempo. Al final en la hoja de recolección de datos se colocaba el grado más alto de síntomas asociados a toxicidad como valor final para el estudio. La validación del

instrumento utilizado se realizó al ser evaluada dicha encuesta por los radio-oncólogos del INCAN (total de 5), y a 20 pacientes que ya habían completado el tratamiento de cáncer de cérvix localmente avanzado de teleterapia y braquiterapia en INCAN para valorar entendimiento de las preguntas sobre síntomas urinarios/gastrointestinales.

4.8 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN:

Se adjunta instrumento de recolección de datos en Anexos

4.9 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.10 PLAN DE PROCESAMIENTO:

Con los datos obtenidos por el instrumento de recolección de datos, éstos se codifican y se transfieren a el programa SPSS (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales).

4.11 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

El análisis se efectuará mediante procesamiento de datos, análisis univariado, en base a los objetivos del estudio mediante la utilización de tablas y gráficas. A las diferentes variables se les aplicó el test de Kolmogorov Smirnov para evaluar si presentan distribución paramétrica o no paramétrica. Se decidió aplicar test exacto de Fisher para determinar la significancia estadística. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

4.12 ASPECTOS ÉTICOS

La investigación tuvo como finalidad evaluar la toxicidad que produce la braquiterapia de alta tasa y tele terapia. Este estudio se realizó con técnica observacional, por lo que no hubo alguna intervención o modificación en los resultados de las pacientes que participaron. Los datos de las pacientes permanecieron en el anonimato. Se proporcionó consentimiento informado en donde se explica a los participantes de la investigación de qué se trata el estudio y se resolverán dudas antes de pasar el instrumento de recolección de datos, así también si están de acuerdo con participar en el mismo. Firmaron hoja de consentimiento

informado las personas que participaron voluntariamente. Durante toda la investigación se aplicaron los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Toda la información generada fue confidencial y utilizada únicamente para fines científicos. No se divulgaron datos personales, por lo que se califica como Categoría I según el riesgo para el participante en la investigación. Los datos obtenidos sobre toxicidad aguda en el contexto de porcentaje de paciente que la presentaron fueron mayores a los encontrados en literatura internacional, sin embargo fue toxicidad leve y tratable.

V. RESULTADOS

En este estudio se determinó la toxicidad aguda del tratamiento con teleterapia más braquiterapia de alta tasa de dosis, en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que acudieron a tratamiento en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”. En el estudio se evaluó de forma prospectiva a 79 pacientes con dicho diagnóstico clínico en el periodo de enero a diciembre 2019. De estos pacientes evaluados, la edad promedio fue de 51 años, 37.8% procedían del área urbana, 5 pacientes se retiraron del estudio por no completar el tratamiento por fallecimiento (3 pacientes) y 2 por progresión de la enfermedad.

Tabla N° 1: Hallazgos histopatológicos de pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados con braquiterapia de alta tasa en el INCAN -Guatemala durante enero a diciembre 2019

Histología	(n) %
Carcinoma Epidermoide	(51) 68.9
Adenocarcinoma	(10) 13.5
Carcinoma Mixto	(10) 13.5
Carcinoma Linfoepitelial like	(2) 2.7
Carcinoma poco diferenciado	(1) 1.4

Fuente: Boleta de recolección de datos

Se analizaron los hallazgos histopatológicos del cáncer de cérvix en las pacientes incluidas en el estudio. Se documentó que el cáncer epidermoide fue el más frecuente, encontrándose en el 68.9 % de las pacientes. Otras variantes encontradas fueron adenocarcinoma, carcinoma mixto, carcinoma linfoepitelial like y carcinoma poco diferenciado; siendo este último el tipo histopatológico encontrando con menor frecuencia, ya que solo fue diagnosticado en una de las pacientes.

Tabla N° 2: Dosis recibida a puntos de interés y órganos en riesgo de teleterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados con braquiterapia de alta tasa en el INCAN -Guatemala durante enero a diciembre 2019

DOSIS (EQD2) Telererapia + BQT HDR	M_e(+/-σ)
Dosis a Puntos A	86 Gy (+/- 2.4)
Dosis a Vejiga	65.5 Gy (+/- 7.7)
Dosis a Recto	66.4 Gy (+/- 6.7)

Fuente: Boleta de recolección de datos

Se encontró que el promedio de dosis de radioterapia a los puntos A en la mayoría de pacientes fue de 86 Gy (equivalente a dosis con fraccionamiento normal), como punto de interés, cumpliendo el estándar de dosis > a 85 Gy a zona tumoral; mientras los principales órganos en riesgo como recto tuvo 66.4 Gy y 65.5 Gy para vejiga, que se encuentran en los límites superiores de tolerancia.

Tabla N° 3: Promedio de completación de días de tratamiento de radioterapia con teleterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados con braquiterapia de alta tasa en el INCAN -Guatemala durante enero a diciembre 2019

Días de Tratamiento
M _e (+/-σ)
74 (+/-17)

Fuente: Boleta de recolección de datos

Se encontró que para finalizar la terapia en la mayoría de las pacientes fueron necesarios 74 días. Sin embargo, el período más corto fue 57 días y el más largo fue de 91 días

Tabla N° 4: Toxicidad aguda urinaria y gastrointestinal según la escala de RTOG/EORTC secundario al tratamiento de teleterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados en el INCAN - Guatemala durante enero a diciembre 2019

Toxicidad Urinaria	(n)%
Grado 1	(13) 17.6
Grado 2	(10) 13.5
Grado 3	(1) 1.4
TOTAL	(24) 32.5
Toxicidad Gastrointestinal	(n)%
Grado 1	(14) 18.9
Grado 2	(14) 18.9
TOTAL	(28) 37.8

Fuente: Boleta de recolección de datos

Rango de Dosis VEJIGA: 55.4 - 83.41 Gy RECTO: 55.24 - 77.83 Gy

Al evaluar la toxicidad producida por la radioterapia, puede observarse que un 37.8% presentaron toxicidad gastrointestinal, sin embargo, la toxicidad en este sitio anatómico fue únicamente grado 1 y 2. Se observa además que el 32.5 % de las pacientes presentaron toxicidad urinaria y este tipo de toxicidad se manifestó desde grado 1 hasta grado 3 con un predominio del grado 1 con el 17.6 %.

Tabla N° 5: Toxicidad en tratamiento simultaneo versus tratamiento secuencial de teleterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados en el INCAN - Guatemala durante enero a diciembre 2019

	Teleterapia y braquiterapia simultánea		Valor de p*
	Si	No	
Toxicidad Urinaria	12	12	0.74
Toxicidad Rectal	11	17	0.62

*Test exacto de fisher

Fuente: Boleta de recolección de datos

Durante el periodo de tratamiento se presentaron dos modalidades de terapia, estas fueron teleterapia seguida de braquiterapia y la segunda modalidad fue teleterapia y braquiterapia simultánea. Se compararon ambos grupos y este factor no presenta diferencia estadísticamente significativa al evaluar si influyo en el desarrollo tanto de toxicidad urinaria como rectal.

Tabla N° 6: Control local según dosis de radioterapia total alcanzada y duración de tratamiento (teleterapia + braquiterapia de alta tasa) en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados en el INCAN - Guatemala durante enero a diciembre 2019

	Control Local		Valor de p*
	Si	No	
Dosis de radioterapia >85 Gy	58	1	0.367
Duración de radioterapia < 59 días	44	2	0.523

*Test exacto de fisher

Fuente: Boleta de recolección de datos

En esta tabla se puede observar que con dosis de 85 Gy (dosis equivalente a fraccionamiento normal) únicamente una de las pacientes no logro el control local del cáncer cervicouterino. Al evaluar la duración de la terapia se observa que dos pacientes no alcanzaron el control local con terapias que duraron menos de 59 días.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El tratamiento de pacientes con alta carga tumoral y estadios avanzados se basa actualmente en Quimio-radioterapia. El tratamiento con radioterapia debe incluir la radioterapia externa y braquiterapia. Por muchas décadas el uso de baja tasa de dosis dio buenos resultados; pero la braquiterapia de alta tasa de dosis con Iridio¹⁹² ha ganado popularidad debido a sus ventajas, como lo es el manejo de la fuente radioactiva a control remoto con lo cual se evita la exposición del personal ocupacionalmente expuesto, evita hospitalizaciones, optimiza la dosis y logra una mejor distribución en el volumen de tratamiento y menor dosis a órganos de riesgo. (36)

Como se describió previamente, para que se acepte cualquier nueva modalidad de tratamiento sobre la forma convencional de terapia, dos criterios importantes deben estar satisfechos. En primer lugar, las tasas de control de la enfermedad y la supervivencia de la nueva modalidad de tratamiento deberían ser igual o mejor que los convencionales. En segundo lugar, la morbilidad de la nueva modalidad debe ser igual o preferiblemente menor que el producido por el método de tratamiento convencional.(1)

El objetivo de este estudio fue conocer la toxicidad aguda urinaria y gastrointestinal en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con criterio curativo que reciben tratamiento con braquiterapia de alta tasa y teleterapia en pacientes, así como la tasa de control local alcanzado en estas pacientes.

La población tratada en esta institución por Cáncer de Cérnix localmente avanzado tiene procedencia de la ciudad en el 37.8%, lo cual evidencia que la centralización de los centros de Radioterapia en la ciudad disminuye el acceso de este servicio a la población de los departamentos. El promedio de edad de las pacientes es de 52 años, con rangos de edad desde los 25 años hasta los 81 años inclusive.

El 68.9% de las pacientes tienen tumores epidermoides, que son los descritos más frecuentes a nivel mundial. Seguido de Adenocarcinoma 13%, siendo estos últimos de más difícil control local. En este estudio, una paciente que no completo el tratamiento completo de BQT fue por presentar metástasis pulmonares con histopatología adenocarcinoma mucinoso y las 2 pacientes que no lograron control local también, debido a que esta

histología tumoral tiende a ser más agresiva y con más riesgo de metástasis y recurrencia. (12)

El 52.7% de las pacientes se encuentran en estadio clínico IIB y el 43.2% IIIB, siendo tumores localmente avanzados con menos probabilidad de control local, sin embargo, con los tratamientos actuales en el INCAN y dosis de radioterapia recibidas se logró el control local en el 97% de las pacientes. El control local de estos tumores avanzados en otros países como México, se encuentra por arriba del 85%, lo cual no difiere de nuestra población. Se alcanzó dosis promedio a puntos A es 86 Gy, lo cual es el estándar internacional para el tratamiento de esta patología para lograr mejores tasas de curación la cual se logró en esta población. (32,36)

Con respecto a la toxicidad urinaria se encontró que 32.5 % tuvieron este tipo de complicación, el 17.6% de las pacientes tuvieron toxicidad G1, 13.5% G2 y 1.4% G3, tratables y se resolvieron con tratamiento médico y al completar el tratamiento. En recto el 37.8% de las pacientes presentaron toxicidad aguda, de las cuales el 18.9% fueron G1 y G2. Aunque el promedio fue superior a lo documentado en literatura internacional, puede ser debido a que existe mucha variabilidad en los estudios sobre cuando medir la toxicidad y la población, con respecto a la técnica de tele terapia utilizada, concomitante a la falta de seguimiento de recomendaciones para disminuir los síntomas asociados a tratamiento de radioterapia por el nivel sociocultural y educacional de nuestra población. El otro factor relacionado a la toxicidad encontrada fueron las dosis permitidas al inicio del protocolo de 70% a órganos en riesgo de la dosis recibida a puntos A. Aunque el 35.1% de los pacientes se realizó la braquiterapia simultánea a la teleterapia, esta correlación no fue estadísticamente significativa para ninguna de las dos toxicidades. Las guías Americana de Braquiterapia ginecológica menciona que el tratamiento en la última semana de completación de teleterapia es seguro y mejora los tiempos de completación de tratamiento, sin aumentar la toxicidad aguda en las pacientes. (31)

Se ha descrito que el tratamiento con radioterapia en cáncer de cérvix no debe ser mayor a 58 días, puesto que disminuye el control local del 1% por día transcurrido. El promedio de días de completación de tratamiento de radioterapia fue de 74 días, sin embargo, esto no tuvo impacto en el control local según análisis estadístico, con una $p=0.523$. El aumento

en los días de completación de tratamiento se debe a que el equipo de BTQ HDR no funciono de octubre a diciembre 2019. (12)

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Se documentó toxicidad urinaria en el 32.5% de las pacientes en este estudio, 17.6% tuvieron toxicidad grado 1, 13.5% grado 2 y 1.4% grado 3. En recto el 37.8% de las pacientes presentaron toxicidad aguda, de las cuales el 18.9% fueron grado 1 y grado 2.
- 6.1.2 El control local del 97% es comprable al encontrado en otros países y con braquiterapia de baja tasa de dosis en nuestra población.
- 6.1.3 Se observó que un 37.8% de los pacientes presentaron toxicidad gastrointestinal grado 1 según la escala de EORTC/RTOG, y 32.5 % de las pacientes presentaron toxicidad urinaria grado 1 a 3.
- 6.1.4 La mayoría de pacientes se encuentran en estadio clínico IIB y IIIB, localmente avanzados, con carcinoma epidermoide como histología más frecuente, y adenocarcinoma mucinoso presente en las pacientes que hicieron metastasis durante el estudio o no alcanzaron control local.
- 6.1.5 El promedio de días de tratamiento sobrepasa el establecido como seguro para control local en cancer de cérvix, sin embargo, no tuvo un impacto negativo (estadísticamente significativo) en nuestra población.
- 6.1.6 Se logró un promedio de dosis mayor a 85 Gy a puntos a con braquiterapia de alta tasa, con dosis promedio a vejiga de 65.5 Gy y 66.4 Gy a recto.
- 6.1.7 No se correlaciono el recibir tratamiento de braquiterapia simultáneamente con teleterapia con respecto a la toxicidad aguda gastrointestinal inferior y urinaria.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Mejorar el cumplimiento de las restricciones para vejiga y recto según la nueva revisión del protocolo actual del departamento de INCAN con <51% de la dosis recibida a puntos A.
- 6.2.2 Se recomienda contar con equipo suplente de braquiterapia ginecológica para evitar retraso de completar tratamiento de radioterapia en las pacientes con cáncer de cérvix.
- 6.2.3 Concientización masiva sobre tamizaje en cáncer de cérvix para detección temprana de la enfermedad.
- 6.2.4 Se recomienda el uso de braquiterapia de alta tasa en la población guatemalteca que asiste al Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S.
- 6.2.5 Realizar seguimiento de las pacientes del presente estudio para valoración de toxicidad crónica de radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel F, Sharma S. Low dose rate vs high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* [Internet]. 1993;28:335–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8276647/ab&ved=0ahUKEwjOhdOJ7pzuAhW8FVvKfHc3kALYQ4dUDCA0&uact=5>
2. Wang X, Liu R, Ma B, Yang K, Tian J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. En: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [citado 14 de septiembre de 2020]. p. CD007563.pub2. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007563.pub2>
3. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. marzo de 1995;31(5):1341–6.
4. Samperio Calderón JE. Effectiveness of diagnostic testing for Cervical Cancer and Human Papilloma Virus. *JOURNAL OF NEGATIVE AND NO POSITIVE RESULTS* [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 15 de enero de 2021];(5):551–66. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2953>
5. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. [Internet]. 2014 [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf?ua=1
6. World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control A guide to essential practice* [Internet]. 2do ed. 2018. Disponible en: https://www.google.com/search?q=Cancer+of+the+cervix+uteri&rlz=1C1CHBD_esEC936EC936&oq=Cancer+of+the+cervix+uteri&aqs=chrome..69i57j0i22i30l2j0i22i30i395j0i10i22i30i395l2j0i22i30i395l2.1359j1j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8
7. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. [Internet]. 2014 [citado 19 de mayo de 2019]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf?ua=1

8. Freddie B, Jacques F, Isabelle S, Rebecca L. S, Lindsey A. T, Ahmedin J. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. noviembre de 2018;68(6):394–424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
9. Kurman R, Carcangiu M. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4ta ed. Vol. 6.
10. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino [Internet]. 2020 [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer)
11. Domínguez Bauta SR, Trujillo Perdomo T, Aguilar Fabré K, Hernández Menéndez M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. marzo de 2018 [citado 15 de enero de 2021];44(1):1–13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-600X2018000100017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. octubre de 2018;143 Suppl 2:22–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306584/>
13. Logsdon M, Eifel P. FIGO IIIB scamous cell carcinmoa of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizinfg the balance between externaal beam and intracavitary radiation therapy. marzo de 1999;43. Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(98\)00482-9/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(98)00482-9/abstract)
14. Sanchez luisa. Cáncer de cervix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2020 [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?showall=1>
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. 14 de enero de 2020; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659131/>
16. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *The Lancet* [Internet]. 23 de agosto de 1997 [citado 14 de enero de 2021];350(9077):535–40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673697022502>
17. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. julio de 1991;21(2):375–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1905690/>

18. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* [Internet]. abril de 2000;18(8):1606–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764420/>
19. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1 de mayo de 2006;65(1):169–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16427212/>
20. Qing Z, Wenhui L, Margaux J. K, Gonghua Q, Minghao L. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 15 de marzo de 2017 [citado 14 de enero de 2021];8(28):46580–92. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/16233/text/>
21. Ofer G, Ofer L, Michael G, Ram E, Inbar Ben S, Alon Ben A. Evaluation of Clinical and Pathologic Risk Factors May Reduce the Rate of Multimodality Treatment of Early Cervical Cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. febrero de 2016;39(1):37–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734407/>
22. Klopp A. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology–RTOG 1203 | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.77.4273>
23. Small W, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenbery KE. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* [Internet]. febrero de 2012;11(1):58–67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265439/>
24. Delgado G. Radiología e imagenología del sarcoma de partes blandas. *Medwave* [Internet]. 1 de abril de 2004 [citado 16 de marzo de 2021];4(03). Disponible en: </link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3285>
25. Colaboración de quimiorradioterapia para el metanálisis de cáncer de cuello uterino (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis (Review). 2010; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008285/full>

26. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* [Internet]. 1 de agosto de 2004 [citado 14 de enero de 2021];59(5):1424–31. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301604002068>
27. Han K, Milosevic M. Trends in the Utilization of Brachytherapy in Cervical Cancer in the United States. 2013; Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(13\)00751-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00751-7/fulltext)
28. Taylor C. Los radisótopos, un medio para el tratamiento del cáncer en los países en desarrollo. junio de 1983;25. Disponible en: https://www.iaea.org/sites/default/files/04105802325_es.pdf
29. Kung Liahng W. Correlation of traditional point a with anatomic location of uterine artery and ureter in cancer of the uterine cervix. 2007;69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869664/>
30. Viani G, Manta G. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trials. 2009; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673206/>
31. Suneja G, Brown D. American Brachytherapy Society: Brachytherapy treatment recommendations for locally advanced cervix cancer for low-income and middle-income countries. 2016; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919654/>
32. Ferrigno R. High dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. 2001; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11483321/>
33. Clark B, Souhami L. The Prediction of Late Rectal Complications in Patients Treated with High Dose Rate Brachytherapy for Carcinoma of the Cervix. 1997;38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9276363/>
34. Stitt JA. High dose rate brachytherapy in the treatment of cervical carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. junio de 1999;13(3):585–93, vii–viii. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10432431/>
35. Banerjee R, Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health* [Internet]. 28 de mayo de 2014 [citado 14 de enero de 2021];6:555–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4045176/>

36. Bautista Y, Villavicencio M. Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer cérvico-uterino; experiencia en el Servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México. 2011;10. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920111278381>
37. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. noviembre de 1991;21(6):1425–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1938550/>
38. Bonala R, Pranabandhu D. A Comparative Analysis of Two Different Dose Fractionation Regimens of High Dose Rate Intracavitary Brachytherapy in Treatment of Carcinoma of Uterine Cervix: A Prospective Randomized Stud. 2017;11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449892/>
39. Lanciano R, Corn B, Martin E, Schultheiss T, Hogan WM, Rosenblum N. Perioperative morbidity of intracavitary gynecologic brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [Internet]. 30 de julio de 1994 [citado 6 de mayo de 2021];29(5):969–74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301694903905>
40. Gupta P, Aich RK, Deb AR. Acute complications following intracavitary high-dose-rate brachytherapy in uterine cancer. *J Contemp Brachytherapy*. octubre de 2014;6(3):276–81.
41. Eifel PJ, Jhingran A. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol*. 1 de septiembre de 2002;20(17):3651–7.
42. Wo J, Taghian A. Radiotherapy in setting of collagen vascular disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1 de diciembre de 2007;69(5):1347–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18035210/>
43. Rupam G, Balaji O. Radiation therapy induced subacute intestinal obstruction. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 14 de enero de 2021];7–8. Disponible en: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/18520>
44. Van Nagell JR, Parker JC, Maruyama Y, Utley J, Lockett P. Bladder or rectal injury following radiation therapy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 15 de julio de 1974;119(6):727–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4842260/>

45. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2019 [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>
46. Coia L, Myerson R, Tepper J. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 30 de marzo de 1995;31(5):1213–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7713784/>
47. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 30 de marzo de 1995;31(5):1257–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7713787/>
48. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 30 de marzo de 1995;31(5):1341–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7713792/>
49. Pavy JJ, Denekamp J. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol* [Internet]. abril de 1995;35(1):11–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7569011/>

VIII. ANEXOS

8.1 BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



1. Iniciales del nombre: _____
2. Registro medico: _____
3. Edad: _____
4. Etapa clínica del cáncer de cérvix: _____
5. RHP INCAN: _____
6. Dosis de teleterapia pelvis total: _____
7. Dosis total (EQD2) de braquiterapia a puntos A: _____ Recto: _____
Vejiga: _____
8. Braquiterapia recibida durante teleterapia: Si: _____ No: _____
9. Días para completar el tratamiento: _____
10. Puntaje de escala de toxicidad aguda según la escala de RTOG/EORTC agudo:
Urinaria: _____ Rectal: _____

Órgano	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Tracto Superior	GI			
	Anorexia con pérdida de peso < 5 % / náusea que no presenta hematemesis / dolor abdominal que no precisa analgesia	Anorexia con pérdida de peso < 15 % / náusea o vomito que precisan antieméticos / dolor analgesia	Anorexia con pérdida de peso > 15 % o precisa sonda nasogástrica o nutrición parenteral / náusea o vomito que precisan sonda nasogástrica o nutrición parenteral / dolor abdominal severo a pesar de medicación / hematemesis o melenas / distensión abdominal	Ilion, obstrucción aguda o perforación, sangrado que precisa transfusión / dolor abdominal que requiere derivación intestinal

Tracto Inferior incluido pelvis	Gi	Aumento de la frecuencia del ritmo intestinal que no requiere medicación / disconfort que no precisa analgesia	Diarrea que precisa control farmacológico / secreción rectal mucosa / dolor abdominal o rectal que precisa analgesia	Diarrea que requiere soporte parenteral / secreción rectal mucosa o hemática / distensión abdominal	Obstrucción aguda o subaguda, perforación, sangrado que precisa transfusión / dolor abdominal que requiere derivación intestinal
		Polaquiuria y nicturia doble a lo basal / disuria, urgencia que no requiere medicación	Frecuencia urinaria menor de 1 hora / disuria, dolor pélvico o espasmos vesicales que requieren analgesia	Frecuencia con urgencia y nicturia < 1 hora / disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere opiáceos frecuentes / hematuria macroscópica con o sin coágulos	Hematuria que precisa transfusión / obstrucción aguda no secundaria a coágulos, ulceración o necrosis

11. Resultado de citología exfoliativa a los 3 meses postratamiento: _____

8.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO.

He sido invitado a participar en la investigación **“TOXICIDAD DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA Y TELETERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO”**

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se he contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera la atención médica.

Nombre del participante

Firma del participante

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador

Firma del Investigador

Fecha _____.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “toxicidad de braquiterapia de alta tasa y teleterapia en el tratamiento de cáncer cervicouterino localmente avanzado”, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que le confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.