UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MEDICAS Y QUIRURGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO: PATOLOGIA QUIRURGICA, REPRODUCCION HUMANA Y FACTORES PSICOLOGICOS Y EL PROCESO DE ENFERMAR



CARCINOMA INVASOR DE CERVIX EN LAS PALMAS. TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y FACTORES PRONOSTICOS

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR **OCTAVIO ARENCIBIA SANCHEZ** DIRIGIDA POR EL DR. MIGUEL ANDUJAR SANCHEZ Y LA DRA. AMINA LUBRANO ROSALES.

EL DIRECTOR LA DIRECTORA EL DOCTORANDO

Las Palmas de Gran Canaria, Octubre de 2015

"Si quieres llegar rápido, camina solo; pero si quieres llegar lejos camina acompañado"

Al Dr. **Miguel Andújar** y a la Dra. **Amina Lubrano**, gracias a su trabajo, a su empuje y su constante animo hemos conseguido que este proyecto llegue a buen término.

Al Dr. **José María Limiñana** que me ha ayudado a realizar la estadística de esta tesis, uno de los grandes descubrimientos.

Al Dr. **Orlando Falcón Vizcaíno**, pionero en la ginecología oncológica y una de las razones por las que me decante por esta rama de la especialidad.

A los compañeros de mi Unidad, con los que comparto muchas horas de trabajo y de mi vida, **Virginia, Norberto, Miriam y Sonia**.

Al personal que me tiene que aguantar todos los días y con los que he compartido muchas horas de entrevistas con pacientes , **Araceli y Carmen Delia**, muchas gracias.

A todos aquellos compañeros de guardia y de trabajo que me han oído hablar, entre otras cosas, de esta tesis y se alegran por mí.

A **Miguel Angel Reyes Rodriguez y su familia**, juntos empezamos en esto y esta tesis también es de ustedes.

A mis padres y mis hermanos, Arturo, Moisés, Mª de Pino, Patricia y Juan, el orgullo es algo recíproco.

Pero, muy especialmente, a mis cuatro tesoros; **Mila, Octavio, Alejandro y Héctor,** por todas las horas que no hemos podido disfrutar juntos.

A Sanofi Pasteur MSD (Merck Sharp & Dome Corp.) por financiar la mayor parte de los kits de diagnóstico genotípico, y en particular a Dña. Marisol Gimeno Díaz.

A Roche Diagnóstics® por facilitar kits de diagnóstico genotípico.

A Fujirebio® por facilitar kits de diagnóstico genotípico.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los fondos obtenidos con el proyecto FUNCIS 04/33 titulado "Carcinoma infiltrante de cérvix en Canarias. Estudio multicéntrico clínico, patológico y molecular".

ACO Anticoncepción hormonal oral

ADN Acido desoxirribonucleico

Ag-SCC Antígeno carcinoma de células escamosas

CIN I Neoplasia intraepitelial cervical leve

CIN II Neoplasia intraepitelial cervical moderada

CIN III Neoplasia intraepitelial cervical grave

CEA Antígeno carcinoembrionario

CA 125 Antígeno del cáncer 125

FIGO Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras

G Grado de diferenciación histológica

Gy Gray

HC2 Captura de híbridos II para virus de alto riesgo

LVSI Invasión del espacio linfo vascular

PET Tomografía por emisión de positrones

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

RMN Resonancia magnética nuclear

RT Radioterapia

SEGO Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SLE Supervivencia libre de enfermedad

SG Supervivencia global

TAC Tomografía axial computerizada

TNM Tamaño, nódulos y metástasis.

INDICE

INDICE

I INTRODUCCIÓN	3
1.1 Epidemiología del cáncer de cérvix	3
1.2 Historia natural de la lesión displásica	8
1.3 Virus del papiloma humano (VPH)	10
1.3.1 Epidemiología del virus del papiloma humano	10
1.3.2 Factores de riesgo para exposición al VPH	15
1.3.3 Co-fáctores de progresión	16
1.3.4 Virus del papiloma humano y cáncer de cérvix	19
1.3.5 Características del virus del papiloma humano	21
1.3.5.1 Genotipos	21
1.3.5.2 Estructura génica	23
1.3.6 Mecanismo de carcinogénesis viral. Ciclo viral	26
1.3.7 Métodos detección VPH	29
1.4 Cáncer de cérvix. Práctica clínica	32
1.4.1 Diagnóstico	32
1.4.2 Estadificación	36
1.4.3 Tipos histológicos	38
1.4.4 Factores pronósticos	40
1.4.5 Tratamiento	47
1.4.6 Seguimiento	57
II OBJETIVOS	60
2.1 Objetivos	60
III MATERIAL Y METODOS	64
3.1 Diseño del estudio	64
3.2 Selección de casos	64
3.3 Procesamiento del material biológico	67
3.4 Genotipado del VPH	71
3.5 Protocolo de actuación del cáncer de cérvix	76
3.6 Estudio estadístico	77

IV RESULTADOS	80
4.1. Descripción de la muestra	80
4.1.1 Características clínicas	80
4.1.2 Características epidemiológicas asociadas al VPH	84
4.1.3 Clínica (sintomatología y tiempo de evolución)	86
4.1.4 Estadificación	87
4.15 Marcadores tumorales	89
4.1.6 Tipificación del VPH	97
4.1.7 Anatomía patológica	101
4.1.8 Tratamiento	103
4.1.9 Evolución	104
4.2 Supervivencia Global	108
4.3 Supervivencia Libre de Enfermedad	163
V DISCUSION	216
5.1 Identificación y tipaje del VPH	216
5.2 El VPH como factor pronóstico	219
5.3 Factores pronósticos tradicionales	224
5.4 Papel de los marcadores tumorales	230
5.5 Fortalezas y debilidades del estudio	235
5.6 Discusión de métodos de laboratorio. Muestras	237
5.7 Discusión de métodos de laboratorio. Genotipado del VPH	240
VI CONCLUSIONES	244
VII BIBLIOGRAFIA	248
VIII ANEXO	266

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

1.1 Epidemiología del cáncer de cérvix.

El cáncer de cérvix es uno de los cánceres más frecuentes en la mujer. A nivel mundial ocupa el tercer lugar, tras el cáncer de mama y colon-rectal (gráfico 1). Con una incidencia de 529.000 casos nuevos al año, lo que supone un 9% de todos los cánceres. Y es el cuarto en cuanto a mortalidad (275.000 casos)¹

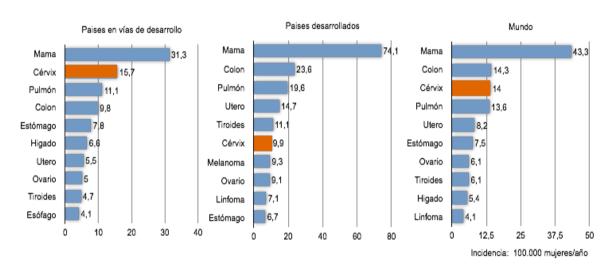


Gráfico 1. Ranking de los 10 cánceres más prevalentes por regiones económicas

La edad media al diagnóstico es de 48 años, aunque aproximadamente el 47% de las mujeres con cáncer de cérvix se diagnóstica antes de los 35 años, siendo en este grupo de edad el segundo cáncer más frecuente, tanto en los países desarrollados como en los en vía de desarrollo². Sólo el 10% de los diagnósticos se hacen en mujeres mayores de 65 años.

Más del 85% de los casos y muertes ocurren en los países en vías de desarrollo. La India, la segunda ciudad más poblada en el mundo aporta el 27% de las muertes por dicha patología (77.100 casos)³⁻⁴.

La incidencia varía en los países desarrollados de 9,9 casos x 10^5 mujeres/año, a 15,7 casos en los países en vías de desarrollo (gráfico 2). La mayor incidencia (35 x 10^5 mujeres/año) se encuentra en los países del Este, Oeste y Sur de África; así como los de la zona Central-Sur de Asia y Sur de América. Las zonas con menor incidencia se encuentran situadas al Este de Asia (3.4×10^5). Australia/Nueva Zelanda y Norte América.

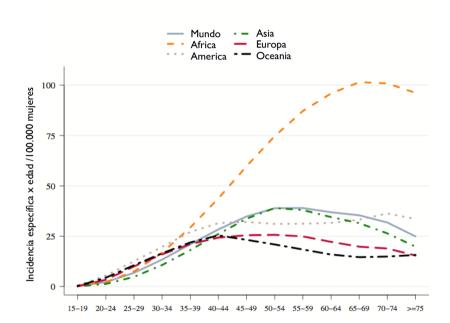


Gráfico 2. Incidencia de cáncer de cérvix por edad y continente

La alta incidencia en los países en vías de desarrollo es por la falta de programas de cribado en mujeres sanas. La citología cervical ha demostrado claramente su eficacia, su aplicación de forma adecuada y sistemática en determinados países ha conseguido reducir en un 70-80% la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix ⁵⁻⁶. Este beneficio se debe a la detección de lesiones premalignas asintomáticas cuyo diagnóstico y tratamiento evita su progresión a carcinoma invasor.

La disminución en la incidencia de los cánceres de cérvix tras la implementación de la citología cervical como método de cribado, se ha producido a expensas fundamentalmente de los carcinomas de células escamosas. En contraste con esta disminución, la proporción de adenocarcinomas ha aumentado. En la actualidad los adenocarcinomas suponen el 20% de todos los cánceres de cérvix, lo cual es significativamente mayor que la incidencia del 5-10% observada en 1970⁷.

En España el cáncer de cérvix ocupa el sexto lugar tras el de mama, colorrectal, estómago, cuerpo uterino y ovario. Se diagnostican 2511 nuevos casos al año lo que supone el 4,8% de todos los cánceres femeninos, si bien la incidencia media es de 6,3-8,6 casos x 10⁵ mujeres/año⁹ según la provincia. Las de menor incidencia son Navarra y Zaragoza con 4,5 casos x 10⁵ y la provincia con mayor incidencia es Baleares (Mallorca) con 13,6 casos x 10⁵ Aunque la incidencia se ha estabilizado en los últimos años, se ha registrado un incremento claro y sostenido en mujeres menores de 45 años.

La mortalidad en nuestro país es de un 2,7-3,8 casos x 10⁵ mujeres año¹⁰, siendo la decimotercera causa de muerte para cualquier edad, pero la sexta para mujeres entre 15 y 44 años (gráfico 3).

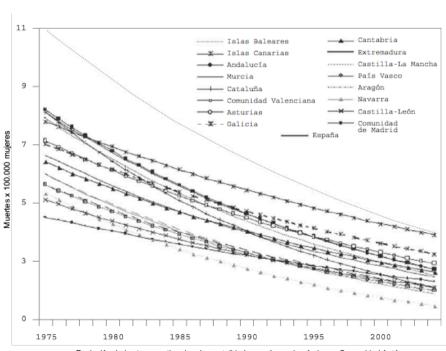


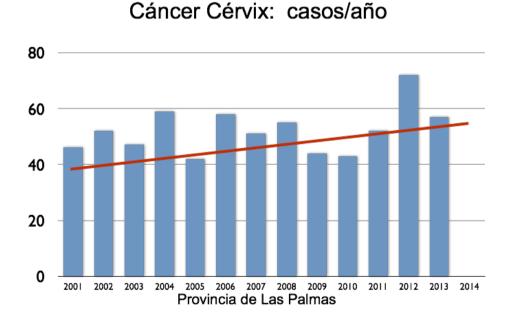
Gráfico 3. Evolución de mortalidad por cáncer de cérvix por CCAA

Evolución de las tasas estimadas de mortalidad por cáncer de cérvix por Comunidad Autónoma

La incidencia del cáncer de cérvix en la Provincia de Las Palmas es de un 9,02 x 10⁵ (gráfico 4) según los datos de un trabajo realizado por la Unidad de Ginecología Oncológica de la provincia de Las Palmas en las pacientes con cáncer de cérvix entre los años 1992-2000. Esto supone, que a diferencia del resto del territorio nacional, es el segundo cáncer más frecuente del tracto genital femenino, tras el cáncer de endometrio.

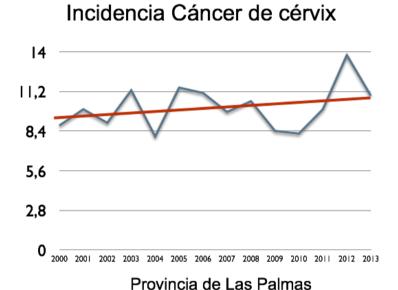
En este articulo se objetivaba un aumento progresivo en el número de casos a partir del año 1996. La edad media al diagnóstico de esta serie era de 54,45 años, siendo un 30% de las pacientes menores de 30 años ¹¹. La mayoría de nuestras pacientes tenían factores de riesgo relacionados con la adquisición y progresión del VPH (bajo nivel socioeconómico, grandes multíparas, fumadoras y el 30,3% refería haber tenido la primera relación sexual antes de los 18 años)

Gráfico 4. Incidencia de casos de cáncer de cérvix en Las Palmas.



Este ligero ascenso en el número de casos ya detectado, se ha podido confirmar entre los años 2000-2013, aumentando la incidencia en nuestra provincia a 10,1 casos x 10^5 (gráfico 5). Siendo destacable el año 2012 con el diagnóstico de 72 nuevos casos de cáncer de cérvix.

Gráfico 5. Evolución de la incidencia de cáncer de cérvix en Las Palmas



1.2 Historia natural de la lesión displásica.

Que el carcinoma escamoso invasor de cérvix se desarrolla a partir de lesiones precursoras fue una brillante hipótesis propuesta a principios de este siglo por los investigadores del momento que observaron lesiones intraepiteliales muy similares a la lesión infiltrante adyacentes a ésta última; describieron entonces lo que hoy denominamos como CIN III (displasia intensa – carcinoma "in situ"). El empleo de los programas de detección precoz del cáncer cervical dio la posibilidad de reconocer otras lesiones no tan agresivas, como el CIN I, pero que dejadas a su libre evolución también podían progresar a carcinoma invasor: se les denominaron displasias. Se propuso en los años setenta la idea de un espectro o continuo lesional que se denominó CIN ("cervical intraepithelial neoplasia") 12.

Se comprobó que estas lesiones displásicas (CIN) cuando no fueron tratadas tenían capacidad para progresar a carcinoma invasor. El ejemplo más claro y desafortunado lo tenemos en el estudio realizado en los años setenta en Auckland (Nueva Zelanda) donde se trató de manera conservadora a todas las mujeres con lo que en aquel entonces se denominaba "carcinoma in situ"; el resultado fue que un 22% desarrollaron carcinoma invasor (con relación a un 1,5% del grupo control) falleciendo por esta causa un poco más de un tercio de ellas ¹³.

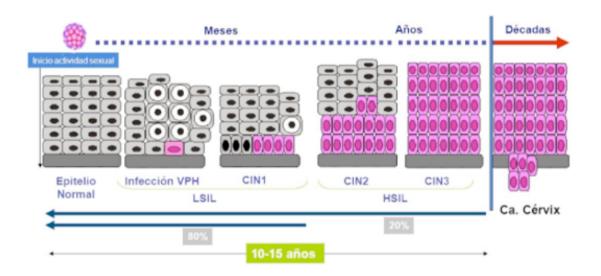
Diversos estudios epidemiológicos ^{14,15} y clínico-patológicos de las lesiones displásicas y el carcinoma de cérvix se desprenden los siguientes hechos:

- Que las lesiones escamosas intraepiteliales surgen como lesiones de bajo grado (displasia leve, CIN I).
- Que aproximadamente un 60% de los CIN I desaparecen, el 30% persisten como tales, el 10% progresa a CIN III y 1% a carcinoma invasor
- Que un 40% de los CIN II desaparecen, otro 40% persisten, un 20% progresan a CIN III y un 5% a carcinoma invasor

- Que un 34% de los CIN III desaparecen, un 30 -50% persisten y un 16%-36% progresan a carcinoma invasor.
- Que el periodo de latencia estimado entre una lesión displásica (CIN) y carcinoma invasor puede ser de 12-13 años y que este periodo de latencia es mayor en pacientes de edad joven y se acorta con pacientes de más edad.

Otro aspecto bastante discutido, aunque generalmente aceptado sobre la historia natural de las lesiones displásicas, es la posible regresión de un porcentaje importante de las mismas. La tasa de regresión aportada por diferentes estudios varía entre en 6%¹², hasta el 80%, siendo las lesiones de menor grado y en mujeres más jóvenes donde este fenómeno se da más frecuentemente^{15,16}.

Figura 1. Historia natural de la infección por el VPH.



1.3 Virus del Papiloma Humano (VPH).

1.3.1 Epidemiología del VPH.

La infección por el VPH es la infección más frecuente de transmisión sexual¹⁷ y la mayoría de los individuos sexualmente activos la adquieren en algún momento de su vida¹⁸.

A escala mundial, es el responsable de un 5,2 % de todos los tumores humanos, correspondiendo a un 2,2 % en países desarrollados, y un 7,7% a los países en vías de desarrollo¹⁹.

La prevalencia de VPH en la población femenina es inferior al 10% en países desarrollados y ligeramente superior al 15% en países en vías de desarrollo ¹⁸⁻²⁰. Según los datos de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), se observa que la prevalencia de VPH varía según las áreas geográficas, siguiendo una distribución similar a la de la prevalencia del cáncer de cérvix (figura 2).

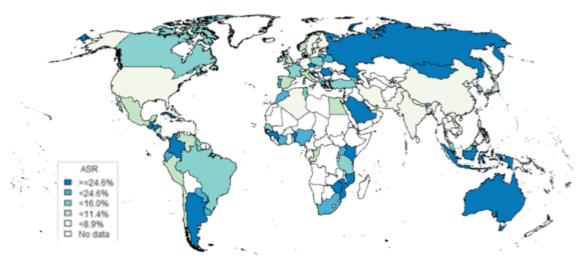


Figura 2. Prevalencia del VPH en el mundo

Prevalencia del VPH en mujeres con citologías normales

Se estima que 291 millones de mujeres tienen la infección por VPH, lo que supone una prevalencia del 10,4%; siendo mayor en las menores de 25 años $(16,9\%)^{18}$ y disminuye en los grupos de mediana edad, observándose un aumento a partir de los 65 años (gráfico 6).

25-20-17,7 16,3 15-10-20 20-24 25-29 30-34 35-39 40-44 45-49 50-54 55-59 60-64 65+ Edad

Gráfico 6. Evolución de la prevalencia en función de la edad.

La prevalencia varía desde un 7,95% en Asia, un 8,08% en Europa, América un 12,95% y alcanza las cifras más altas en Africa con un 22,12%.

Los tipos más comunes en las mujeres sin anomalías cervicales, fueron los VPH 16, 52 , 53 , 31, 51, 18, 58, 66 , 39, 70 21 (gráfico 7)

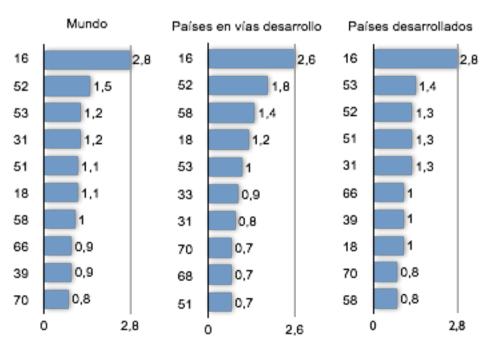


Gráfico 7. Ranking de los 10 VPH más frecuentes por regiones económicas.

Las estimaciones de prevalencia publicadas en España oscilan entre el 3% y el 17% en seis estudios realizados entre 1985 y 2007 (Muñoz y cols., 1996; de San José y cols., 2003; González y cols., 2006; Bernal y cols., 2008; Martorell y cols.; 2010²²⁻²⁷:

- Múgica-Van Herckenrode , 1992. Estudia una muestra de 1.178 mujeres con citologías normales, de Centros de Planificación Familiar del País Vasco; encontrando una prevalencia del 17%. Tipos más frecuentes encontrados: 6,11,16,18. Técnica utilizada: Slot-blot hybridization y PCR²².
- Muñoz, 1996. Encuentra una prevalencia del 4,9% en mujeres con citología normal en centro sanitario de 9 provincias españolas.
 Trabajo con 810 casos. Técnica utilizada: PCR²³.
- De Sanjose, 2003. Prevalencia del 3% en un muestreo aleatorio de población general de Barcelona. Estudios con 973 mujeres. Tipos más frecuentes 16,31,35. Técnica utilizada: PCR²⁴.
- Font R, 2004. Prevalencia entre 8,3-9,2% en un muestreo sistemático en 1.383 mujeres de centros de planificación familiar de Barcelona. Técnica utilizada: Captura de híbridos II y PCR²⁵.
- Puig F, 2005. Muestreo en centros de diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino y consulta de anticoncepción en Zaragoza. Muestra con 298 mujeres, utilizando PCR. Prevalencia de 10,6%²⁶.
- González, 2006. Muestreo en centro de planificación familiar de Alicante sobre 1.011 mujeres. Prevalencia del 10%. Tipos más frecuentes 16 y 18. Técnica utilizada: Captura de híbridos II y PCR²⁷.

El **estudio CLEOPATRE** es el trabajo más reciente sobre prevalencia del VPH y la distribución de genotipos realizado en España. Incluyo 3261 mujeres con una prevalencia para el VPH según la prueba de HC2 del 14.3% (tabla 1); esta fue del 28,8% entre las mujeres de 18-25 años. El 84% de las muestras positivas lo eran para virus de alto riesgo. Los tipos de VPH de alto riesgo más frecuente fueron el 16 (2,9%), el 52 (1,8%), el 51 (1.6%), el 31 (1,3%) y el 66 (1,2%) . El aumento en la prevalencia de la infección por el VPH en mujeres españolas jóvenes, en comparación con la prevalencia observada en estudio anteriores, podría reflejar cambios en la conducta sexual (menor edad en el momento de la primera relación sexual y mayor número de parejas sexuales. En comparación con el grupo de mayor edad 56-65 años: la media de edad de la primera relación sexual es de 16,7 años frente a 22,7 años, respectivamente (p<0,001); el número medio de parejas sexuales a lo largo de la vida es de 2.8 frente a 1,4²⁸.

Tabla 1. Carga de la enfermedad cervical asociado al VPH en España²⁸.

		Número estimado de mujeres ^b				
Indicador	Tasas reportadas ^a	asas	25-65 años	>18 años que atienden cribado en 3 años	25-65 años que atienden cribado en 3 años	
Mujeres sexualmente activas	92.2%	18.147.440	12.836.899			
Cobertura cribado 3 años	54.3% (71.1% en 25-65)	10.584.502 (3.528.167 anualmente)	9.195.113	10.584.502	9.195.113	
Cobertura cribado 5 años	61.6% (78.8% en 25-65)	11.901.824	10.174.359			
Infección VPH en mujeres sexualmente activas	14.3%	1.938.996	1.433.389	1.223.482	1.033.512	
Infección VPH alto riesgo en mujeres sexualmente activas	12.2%	1.571.484	1.195.625	1.018.611	867.030	
Lesiones Precancerosas Citología						
Anormal	3.3%-3.5%	438.358	336.441	287.067	247.400	
ASCUS/AGUS	1.5%-1.6%	210.046	163.529	137.472	119.976	
ASC-H	0.1%	14.873	10.055	8.428	7.261	
LSIL	1.2%-1.3%	159.352	121.345	107.238	89.757	
HSIL*	0.4%-0.7%	54.087- 92.423	41.513- 73.840	33.930- 60.033	30.406- 54.240	
Histología						
Carcinoma in situ (CIN3)	24.5-33.8 por 100.000	6.139	5.675	-	-	
Cáncer cervical invasor						
Incidencia	8.6 por 100.000	2.511	-	-	-	
Mortalidad	3.2 por 100.000	848	-	-	-	

En un estudio poblacional realizado sobre 1036 mujeres de Gran Canaria se objetivo una prevalencia del VPH del 8,2%. La presencia positiva para el VPH estaba asociada a mujeres menores de 40 años, mayor número de embarazos, mayor número de compañeros sexuales, precocidad en las relaciones sexuales y un nivel de estudios menor o igual los estudios de secundaria ³⁰.

Los estudios prospectivos han demostrado que la prevalencia del VPH incluyen una mezcla de infecciones incidentes y persistentes, que se han acumulado con el tiempo debido a la falta aclaramiento. Más del 90% de las nuevas infecciones por el virus del papiloma humano en cualquier edad regresan en 6-18 meses , y la infección más persistente es un requisito previo para la progresión de la neoplasia intraepitelial cervical

1.3.2 Factores de riesgo para exposición al VPH.

Muchos son los datos que respaldan que la vía de transmisión del VPH esta relacionado con el contacto sexual. Los factores de riesgo para la adquisición del virus son:

- Inicio precoz de las relaciones sexuales. Comparado con las mujeres que inician las relaciones a los 21 años, el riesgo aumenta 1,5 veces entre los que lo inician a los 18-20 años; y es el doble si las relaciones se inician por debajo de los 18 años³¹⁻³². Algunos mecanismos biológicos, como la inmadurez cervical, déficits en el flujo cervical protector y la ectopia cervical pueden conducir a una mayor susceptibilidad para la adquisición del virus en la mujer adolescente.
- Múltiples parejas sexuales. El riesgo se duplica con dos parejas y se triplica con seis parejas, con respecto a única pareja. El cambio de nueva pareja es un factor clave para la transmisión.
- Pareja de alto riesgo (Aquel que ha tenido múltiples parejas, contacto con prostitutas o tiene el VPH).
- Antecedentes de enfermedad de transmisión sexual. La Chlamydia Trachomatis 33 puede aumentar la susceptibilidad a la infección por el VPH mediante la inflamación o microabrasiones en el cuello uterino, o bien puede facilitar la persistencia del VPH a través de mecanismos inmunitarios. El Herpes simple tipo 234 también parece actuar como cofactor, con una evidencia algo más dudosa.

La **circuncisión masculina** puede ser un factor de protección para la adquisición del VPH³⁵. El **preservativo**, se ha comprobado que es un factor protector³⁶, pero no de forma total, para el contagio ; y favorece la regresión de las infecciones y las lesiones³⁷. Evita la exposición repetida del VPH a la mucosa cervical y parece que el semen tiene efecto inmunosupresor³⁹. Otra interesante hipótesis es que el látex del preservativo puede estimular una respuesta inmune y que favorezca el aclaramiento.

1.3.3 Co-factores de progresión.

Aunque muchas mujeres van a contraer la infección por el VPH, más del 90% van a regresar en 6-18 meses⁴⁰ y por lo tanto no van a progresar a un cáncer de cérvix. Deben existir otros cofactores que participen en la progresión de la enfermedad. Los tres grupos de cofactores potenciales son:

1) Factores relacionados con el virus.

• El **tipo viral**, la carga viral, la integración, coinfección con otros virus.

Las infecciones por VPH de alto riesgo parecen persistir más que las producidas por virus de bajo riesgo y el VPH 16 parece persistir más que los otros virus de alto riesgo (gráfico 8). El VPH tipo 16 muestra ser extraordinariamente carcinogénico, con un riesgo absoluto de CIN 3 que se acerca al 40% a los 5 años de persistencia⁴¹.

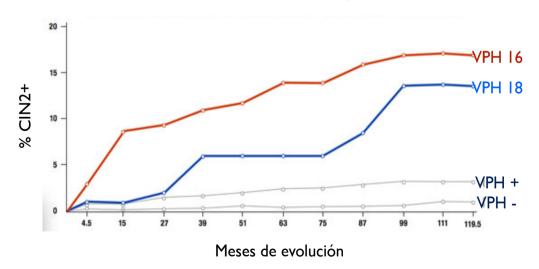


Gráfico 8. Tasa acumulada de CIN 2+ en función del tipo de VPH.

2) Factores ambientales:

- Anticoncepción hormonal oral. Implicado como factor de riesgo para el cáncer de cérvix cuando se usa de manera prolongada en una mujer portadora del VPH⁴². Comparadas con no usarías, las mujeres que han usado ACO durante menos de 5 años no tienen mayor riesgo, entre 5 y 10 años aumenta el riesgo 2,8 veces y por encima de 10 años se multiplica el riesgo por 4.
- Paridad. El número de embarazos a término se asocia con un riesgo aumentado⁴³. El mecanismo a través del cual una alta paridad aumenta el riesgo, es mediante la exposición durante muchos años de la zona de transformación en el exocérvix. Lo cual puede facilitar la exposición al VPH.
- Tabaco. Incluido como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix⁴⁴, el riesgo se duplica con el consumo de 15 cigarrillos/día. Se han aislado sustancias carcinogénicas del tabaco presentes en el moco cervical, aunque no se conoce bien la dinámica de la interacción, pudieran provocar una disminución de respuesta inmunitaria a nivel cervical y daños genéticos.
- Otros Agentes Infecciosos. Los agentes más estudiados y para los cuales se ha demostrado alguna asociación con el cáncer de cérvix son el VHS tipo 2, Clamidias Tracomatis y el HIV.

Los datos publicados, sobre los factores que pueden contribuir al cáncer de cérvix en España son: Que un 27.7% de las mujeres son fumadoras, que la tasa de fertilidad es de 1,4 recién nacidos x mujer, que un 17,2% de mujeres usa ACO y la prevalencia del HIV en adultos entre (15-49 años) es de un 0,4%. Con respecto al comportamiento sexual, inicio de relaciones sexuales a los 15 años (21% en hombres y 23% en mujeres), la edad media de inicio de relaciones (22,7-16,5 años en el hombre y entre 18-17 años en la mujer)⁴⁵.

3) Factores del huésped. Relacionados con la respuesta inmunitaria y la genética.

Estado inmunológico

Los individuos con inmunosupresión secundaria a una infección por VIH tiene más posibilidad de presentar cánceres anogenitales asociados al VPH si se comparan con individuos sanos de la misma edad ⁴⁶.

Además de la pérdida de inmunidad natural con la edad, los polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y del gen supresor tumoral p53 son otros determinantes inmunológicos⁴⁷.

Nivel socioeconómico.

Un nivel socioeconómico bajo también esta asociado a mayor riesgo de cáncer de cérvix.

1.3.4 Virus del papiloma humano y cáncer de cérvix

Uno de los mayores descubrimientos científicos en los últimos 30 años ha sido la relación causal entre el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix⁴⁸⁻⁴⁹. En los años 70, Harald⁵⁰ propuso que el VPH tenía una mayor vinculación en el desarrollo de las lesiones preinvasivas e invasivas cervicales, mediante estudios con conejo el investigador alemán logro aislar dos cepas del VPH. Sin embargo, durante muchos años la relación de causalidad no pasó de ser una hipótesis atractiva. Recientemente, y gracias a la utilización de métodos de detección viral más fiables y precisos, ha aumentado la evidencia epidemiológica, identificándose el virus del papiloma humano en casi el 99% de los cánceres de cérvix⁵¹.

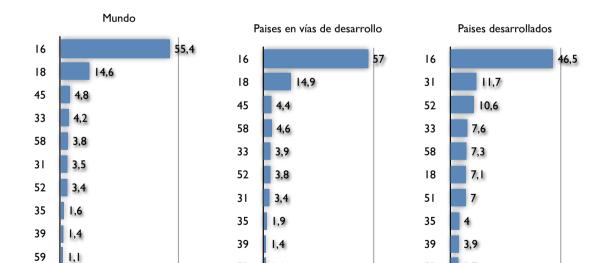
Desde los primeros estudios de casos y controles de carcinoma infiltrante de cérvix y su relación con el VPH se han encontrado de forma constante y significativa la presencia de éste en porcentajes diversos.

Comencemos por reseñar el muy importante estudio de Bosch et al (1995)⁵² en el que se recogen los datos de 11 estudios de casos y controles por distintos países del mundo; en este trabajo de referencia obligada se aporta un porcentaje del 93% de casos positivos. Otros estudios obtienen porcentajes ligeramente diferentes. Un 77% de los casos de la serie de Saranth et al (2002)⁵³ y de Ishikawa et al (2001)⁵⁴; el 83% de los casos del estudio de Zhang et al (1995) 55 y de Lombard et al (1998) 56, 83,7% según Lo et al (2002) 57, 85,7% en la serie de Schwartz et al (2001) 58, 86,2% (Lai et al, 1999) 59, 87,5 % (Huang et al. 1997) 60, 88% en el trabajo de Nakagawa et al (1996) 61, 90,6% en los datos de Bachtiary et al (2002) 62, 90,7% (Muñoz et al, 2003) 63, 90,8% (Zheng et al, 1995) 64, del 93% (Bosch et al, 1995;) 65, 94% (Cuzick et al, 2000) ⁶⁶, el 96 % (Karlsen et al, 1995⁶⁷; Kim et al, 1997⁶⁸), 96,3% (An et al, 2003⁶⁹), 99,7% (Walboomers et al, 1999⁷⁰) y del 100% de los casos (Burnett et al, 1992 ⁷¹; van Bommel et al, 1993⁷²; van Muyden et al, 1999⁷³). De hecho hoy en día se pone en duda que existan carcinomas negativos para el VPH (Herrington, 1999⁷⁴.

La mayor serie de casos de cáncer de cérvix investigados utilizando un mismo protocolo estandarizado fue elaborado por la IARC, participaron 1000 mujeres con cáncer de cérvix de 22 países . Se detecto VPH en el 99,7% de los tumores. Lo que llego a concluir que la presencia de infección por VPH es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo del cáncer de cérvix^{70,75}.

Es el responsable causal del 100% de los cánceres de cuello uterino, escamosos o glandulares⁷⁶ , no hay posibilidad de desarrollo de cáncer de cérvix en ausencia de VPH. Además, se relaciona causalmente con el 90% de los cánceres anales y con el 40% de los cánceres de vulva y pene.

Los ochos tipos del VPH más comunes detectados en el cáncer de cérvix son el VPH 16,18,45,31,33,52,58 y 35⁷⁷⁻⁷⁸, son los responsables del 90% de todos los cánceres de cérvix del mundo (gráfica 9).



3,7

50

0

60

Gráfico 9. HPV más frecuentes en función de región económica.

59

60

1.3.5 Características del Virus del Papiloma Humano.

1.3.5.1 Genotipos.

Los virus del papiloma humano pertenecen a la familia de Papillomaviridae y los que infectan el aparato reproductor del ser humano se incluyen en el género Alphapapillomavirus. Se han aislado más de 100 tipos de VPH, 40 de los cuales infectan el aparato genital^{79.} Debido a que las proteínas de la cápside viral son antigénicamente muy similares entre sí, los papilomavirus no se clasifican por serotipos sino que atendiendo a las características de su ADN se clasifican según genotipos.

En general, el VPH incrementa su presencia conforme aumenta el grado de la lesión displásica encontrada en el estudio histopatológico, desde el epitelio normal sin alteraciones hasta la displasia intensa y el carcinoma. En un 20%-30% de los casos se dan infecciones mixtas y la existencia de múltiples genotipos se ha asociado con un aumento en el riesgo de progresar a CIN III.

Esto hace que se subdividen en grupos de alto y bajo riesgo oncogénico. El paradigma de los VPH de alto riesgo son los VPH 16 y 18 ; que juntos se estiman son los responsables del 70% de los cánceres de cérvix; y de los de bajo riesgo son los VPH 6 y 11. Las infecciones por tipos de alto riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas o neoplasias intraepiteliales de bajo grado. En menor proporción progresan a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y a carcinoma invasor. Los VPH 6 y 11 rara vez provocan lesiones neoplásicas y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles, como son los condilomas acuminados.

Los tipos más comunes en las mujeres sin anomalías cervicales fueron los VPH 16, 42, 58, 31,18, 56, 81, 35, 33, 45, 52 80-81. En las lesiones de bajo grado el VPH 16 fue el tipo más común (26%), seguido de los VPH 31 (12%), 51 (11%), 53 (10%), 56 (10%), 52 (9%), 18 (9%), 66 (9%) y 58 (8%), esto pone de relieve la alta heterogeneidad de los VPH en las lesiones de bajo grado 80,82. El VPH 16 fue el más prevalente en todas las regiones, pero presentaba una variabilidad desde el 16% en Africa al 29% en Europa.

Un meta-análisis con 7000 pacientes con lesiones de alto grado identifica los VPH más prevalentes, por orden decreciente, VPH 16,31,58,18,33,52,35,51,56,45,39,66,6 ^{78,81} . Los ochos tipos más comunes son similares a los más comunes en el cáncer de cérvix, exceptuando la menor frecuencia del VPH 18 y la ausencia del VPH 45.

Un meta-análisis ha investigado la distribución de los tipos de VPH de alto riesgo en todo el espectro de diagnósticos cervicales citopatológicas e histopatológicas. Incluía 116.000 mujeres con el VPH (incluyendo 36.374 cánceres de cuello uterino) de 432 estudios que utilizaron la prueba de ADN del virus del papiloma humano basado en la PCR ⁸³. A nivel mundial, los tipos más comunes del virus del papiloma humano en cáncer cervical fueron tipos 16 (57%), 18 (16%), 58 (5%), 33 (5%), 45 (5%), 31 (4%), 52 (3%), y 35 (2%).

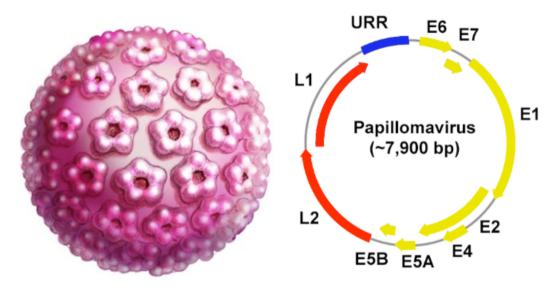
Los tipos 16, 18 y 45 representan una mayor o igual proporción de infecciones en el cáncer de cuello de útero en comparación con la citología normal. La relación entre el cáncer cervical y la citología normal fue de 3,1: 1 para el tipo 16, 1,9: 1 para el tipo 18, y 1,1: 1 para el tipo 45. Otros tipos de alto riesgo representaron una proporción considerable de CIN2 y CIN3 , pero su contribución al cáncer de cuello uterino fue baja, con proporciones que van desde 0, 9: 1 para el tipo 33 0, 2: 1 para el tipo 51 ^{78,84,85}.

1.3.5.2 Estructura Génica

El genoma viral es pequeño, consta de una doble cadena de ADN de 7800 a 7900 pares de bases , el virón mide 45-55 nm y tiene una cápside icosaedrica compuesta por 72 capsómeros.

El genoma viral esta organizado en tres regiones principales: dos regiones codificadoras de proteínas (regiones precoz y tardía) y una región no codificante pero sí reguladora (upstream regulatory region, URR) ⁸⁶ (figura 6).

Figura 6. Virus del papiloma humano.



• La URR es un segmento de ADN de aproximadamente 400 pares de bases adyacente al origen de la replicación viral y no codifica proteínas virales. En su lugar contiene secuencias a las que se unen factores de transcripción tanto de tipo positivo como negativo. Entre ellos se incluye la proteína activadora 1 (AP 1), el factor 1 de transcripción específico de queratinocitos (KRF 1), un factor nuclear (NF-I/CTF), así como factores transcripcionales codificados por la región precoz. La región URR controla la transcripción y con ello la síntesis de proteínas de las regiones precoz y tardía. Debido a su capacidad de unir gran número de factores específicos de transcripción, juega un papel crítico determinando las posibilidades de infección y genotipos para un determinado huésped.

- La Región Precoz (early región: E) le sigue a la región URR y contiene seis regiones codificantes (E1, E2, E4, E5, E6, E7) de las cuales la E6 y E7 generan proteínas con alto poder oncogénico que se traduce en poder transformante y de inmortalización celular. El resto de segmentos sintetizan proteínas propias de la estructura y función del virus. E1 codifica dos proteínas requeridas para la replicación extracromosómica del ADN viral y para completar su ciclo vital. Algunos de los "cebadores de consenso" ("consensus primers") amplifican esta región como es el Cpl-CplIG. En E2 se codifican dos proteínas que en cooperación con las de E1 son necesarias para la replicación extracromosómica. La proteína que contiene toda su secuencia (full-length) actúa uniéndose a secuencias específicas de la región URR actuando como factor activador de la transcripción de la región precoz mientras que la proteína E2 de menor tamaño inhibe la transcripción de dicha región. La proteína E4 parece ser importante para la maduración y replicación viral; la proteína E4 del HPV 16 en gueratinocitos humanos produce un colapso y acumulamiento de las queratinas citoplasmáticas que podría ser la causa del característico halo perinuclear de los "koilocitos", células características en los cortes histológicos y extendidos citológicos de la infección viral. Del resto de componentes de la región precoz se conocen menos detalles: de la proteína de E5 se sabe que interacciona con receptores de membrana del tipo de EGF y PDGF, y de esta manera podría estimular la proliferación de las células infectadas por el **HPV**
 - La Región Tardía (late región: L) contiene dos regiones codificantes L1 y L2 y generan proteínas que forman parte de la cápside viral. L1 codifica la más importante de las proteínas que es una forma muy extendida entre los distintos virus específicos de especie. Tienen la capacidad de generar anticuerpos que pueden ser detectados en pacientes infectadas. De la región L2 se codifican proteínas de menor tamaño y mayor variabilidad interespecies de la cápside viral. La transcripción de L1 y L2 está regulada por factores reguladores de transcripción que se producen únicamente en aquellas células epiteliales más diferenciadas de la capa superficial del cérvix; esto explica porqué la producción de viriones y el efecto citopático es

más pronunciado en las lesiones histológicamente de más bajo grado. Muchos de los "cebadores de consenso" ("consensus primers") que detectan un amplio grupo de genotipos de VPH, amplifican la región L1 como son Oli-1b/Oli-2i, My09/My11, Gp5/Gp6, Gp5+/Gp6+⁸⁷ o como el "cocktel" recientemente descrito SPF1/SPF2⁸⁸.

Cada nuevo tipo de VPH puede considerarse como tal, si su secuencia en la región L1 del genoma difiere en más de un 10% de un tipo de VPH previamente descrito⁸⁹.

1.3.6 Mecanismo de carcinogénesis y ciclo viral.

El VPH es un microorganismo que no codifica enzimas limitantes de la replicación viral y por tanto depende de la maquinaria genética de la célula huésped y de su replicación para reproducirse.

El ciclo comienza cuando las partículas infecciosas alcanzan, a través de una erosión o microtrauma, la capa basal del epitelio donde se unen a las células y las penetran, donde amplifica su genoma, expresando las proteínas E1,E2, E6 y E7⁹⁰.

En las capas intermedias, vemos que tanto células como virus se replican en tándem, sin haber amplificación de las copias del virus y con poca expresión de los genes anteriores.

En las capas superiores, donde el epitelio es diferenciado, el virus se amplifica sin replicación celular, llegando a haber 1000 copias del genoma viral por célula. En este momento, comienzan a expresarse los genes de las proteínas estructurales (L1 y L2), así como el de la proteína E4, produciéndose el ensamblaje de la cápside del virus⁹¹ y liberándose un nuevo virón en la superficie cuando se descaman las células muertas del epitelio (figura 8).

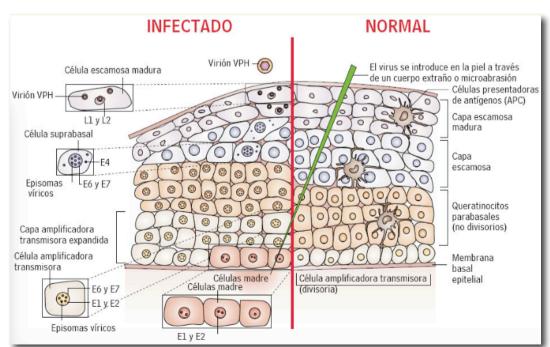


Figura 8. Ciclo infeccioso del VPH.

Oncogenes E6 y E7.

Los oncogenes E6 y E7 modifican el ciclo celular, consiguiendo mantener el queratinocito diferenciado en un estado propicio para la replicación del genoma viral y la expresión tardía de los genes estructurales.

La acción oncogénica de E6 se realiza mediante la interferencia con p53, lo que impide que la célula revise su ADN antes de la siguiente división y entre en apoptosis en caso de anomalías. E7 interfiere con pRb (producto del gen supresor del tumor retinoblastoma), de forma que la célula está en constante división.

Por tanto, las células infectadas por tipos de VPH-AR son susceptibles de adquirir un fenotipo neoplásico ya que la división constante y ausencia de revisión de su ADN favorecen la acumulación de mutaciones. Si además existe integración del ADN viral con el ADN de la célula huésped, es más probable que dicha célula adquiera el fenotipo proliferativo ya que con la integración se produce la rotura del ADN viral por la zona de E2, con lo que E2 deja de sintetizarse y, por tanto, se pierde por completo el control de la acción de E6 y E7.

La **acción conjunta** de E7 (inhibiendo pRb) y E6 (degradando p53) produce un efecto sinergético en la activación del ciclo celular , dando como resultado la proliferación descontrolada de las células infectadas por el virus que, asociado al efecto anti-apoptótico resultante de la inactivación de p53, es una potente combinación oncogénica.

E6 y E7 son inicialmente transcritas a través de un promotor alojado en URRH. Las proteínas E1 y E2 actúan impidiendo su activación. E6/E7 permanecen con frecuencia sin sobreexpresarse en VPH de bajo riesgo, en los que a menudo el cromosoma se encuentra en forma circular, no insertado en el genoma del huésped⁹².

Las pE6/pE7 de VPH de alto y bajo riesgo podrían tener distintas propiedades bioquímicas y biológicas, lo que explica, en parte, su distinta capacidad oncogénica⁹³. La E7 codificada por VPH 6 y 11 se une menos eficazmente a pRB y lo hace en un lugar distinto.

También la integración viral puede ocurrir próximo a protooncogenes celulares⁹⁴, lo que podría explicar la aparición de un cáncer de rápida evolución. Las mutaciones espontaneas de genes celulares (como ocurre con p53 en otros tumores) podrían explicar algunos casos de tumores VPH negativos.

La hiperexpresión de E6/E7 de VPH de alto riesgo conduce a inmortalización celular, pero no tiene capacidad transformadora primaria. Una célula infectada por VPH tiene menos capacidad que una célula normal, no infectada, de controlar el ciclo celular, reparar mutaciones y alteraciones cromosómicas, responder a estímulos de diferenciación celular y a factores reguladores y controladores del crecimiento tisular y vigilancia inmunológica, además de ser más susceptible a la acción de agentes tóxicos. La acumulación progresiva de numerosas, aunque pequeñas, anomalías en varios procesos celulares aumenta finalmente las posibilidades de desarrollo de cáncer.

La infección por VPH de riesgo no es el único factor aislado que se precisa para la inducción oncogénica, puesto que son muchos los casos con enfermedad latentes. Es una condición necesaria, pero no suficiente para la inducción oncogénica. Aparece la figura de los cofactores.

1.3.7 Técnicas de detección del VPH.

Métodos de cribado aprobados por la FDA para la detección del cáncer de cérvix⁹⁵⁻⁹⁷.

Métodos en los que no se realiza ampliación.

• Captura de Híbridos (Hibryd Capture 2 o HC2)

Esta técnica de hibridación utiliza una secuencia complementaria de ARN, en lugar de ADN, lo que le confiere una alta sensibilidad. Utiliza muestras de células en suspensión. No es posible emplear tejido para la detección de VPH por este método. Se trata de un método no automatizado que permite detectar la presencia de 13 tipos de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) sin indicar el genotipo específico.

El marcaje de los híbridos se realiza mediante un producto luminiscente, por lo que para la lectura se utiliza un luminómetro. El resultado es por tanto cualitativo (positividad o negatividad para VPH-AR) y también semicuantitativo (intensidad de la reacción medida en unidades relativas de luz o URL) lo que significa una estimación de la carga viral o cantidad de virus presente en una muestra determinada⁹⁸⁻⁹⁹.

Una limitación de la CH-2 es su especificidad, ya que con frecuencia puede presentar falsos negativos, entre un 1 y un 8%, debidos a cifras bajas de carga viral del VPH (el umbral de detección es de 1pg/ml que corresponde a 5900 genomas de VPH)¹⁰⁰, a errores en la manipulación de la muestra o a la presencia de sustancias que puedan interferir con la técnica (cremas antifúngicas, gel anticonceptivo, entre otras)¹⁰¹.

Presenta reacciones cruzadas con genotipos de VPH no oncogénicos ¹⁰²⁻¹⁰³. Así en el año 2000 ¹⁰², evaluaron 208 especímenes clínicos y encontraron que la HC2 presentaba reacciones cruzadas con los genotipos no oncogénicos 53,66,67,71, AE8, 73 y AE6 ¹⁰⁴. Una segunda investigación de 448 especímenes reporto reacciones cruzadas con los genotipos de 6,11,26, 40,42,66,83 y 84 ¹⁰⁵. Estas infecciones raramente o nunca progresan a cáncer. Sin embargo este aspecto parece ser poco importante desde la perspectiva del cribado poblacional ¹⁰⁶⁻¹⁰⁷.

CERVISTA

Técnica de detección del VPH basada en la hibridación, que sólo permite estudiar muestras de citología líquida, no permitiendo estudio de tejidos. Es una técnica automatizada. Detecta la presencia de 14 tipos de VPH-AR en tres grupos diferentes (Mix1: 51, 56, 66; Mix2: 18, 39, 45, 59, 68 y Mix3: 16, 31, 33, 35, 52, 58).

Tras la extracción del ADN se aplica el test de CervistaTM que realiza la lectura mediante un método denominado "*invader*", basado en una reacción luminiscente. El resultado informa de la positividad o negatividad para VPH-AR pero no informa de la carga viral. Es muy sensible y adecuado para el cribado. No existe experiencia en lo referente a la llamada zona gris, pero no se conocen reacciones cruzadas con VPH- BR. Para tipificar los VPH presentes debe procederse a una segunda prueba¹⁰¹.

Métodos en los que se realiza amplificación del ADN vírico (métodos basados en la PCR).

Estos métodos se basan en la amplificación del ADN del virus mediante la aplicación de unos cebadores (*primers* en inglés) complementarios de secuencias del ADN vírico que, en ciclos de altas y bajas temperaturas y gracias a la acción de polimerasas del ADN, permite obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo. Estas técnicas pueden utilizarse en cualquier tipo de muestra, células en suspensión, células sobre portaobjetos o cortes de muestras histológicas. Estos métodos son extraordinariamente sensibles pero pueden tener problemas de especificidad dado que ocasionalmente se detectan secuencias similares pero no exactas al ADN problema (falsos positivos). Es mucho más fácil detectar el ADN objeto del estudio. Los protocolos mayormente aceptados utilizan juegos de oligonucleótidos Medigraphic. Com.

COBAS 4800

Se trata de un método comercializado de detección del VPH basado en PCR en tiempo real y disponible para material conservado para citología en medio líquido, no pudiendo utilizarse material histológico procesado en parafina. Es un método automatizado que informa si la muestra es positiva o negativa para VPH-AR y, en casos positivos, indica si está presente el VPH16, el VPH18, u otro de los siguientes VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). La técnica proporciona información sobre carga viral. Muestra una elevada sensibilidad clínica, por lo que es adecuada para su utilización en el cribado poblacional. En los resultados positivos no se han observado reacciones cruzadas con VPH-BR¹⁰⁸.

Métodos de detección de ARN-VPH.

APTIMA

Es un sistema automatizado que permite la detección de **14 tipos de VPH-AR** mediante análisis del **ARN mensajero viral** de las **oncoproteínas E6 y E7** en citología en medio líquido. En los estudios publicados el método ha demostrado ser tan sensible como HC2, Cervista y Cobas 4800, pero **algo más específico**. Está aprobado por la FDA y validado en la plataforma Panther, como co-test y para la selección de las citologías ASCUS ¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

1.4 Cáncer de cérvix. Practica clínica.

1.4.1 Diagnóstico.

Clínica.

Es un tumor muy poco expresivo, desde el punto de vista clínico, hasta etapas tardías de la enfermedad. El síntoma más precoz y característico suele ser el sangrado vaginal anómalo, en ocasiones provocado con las relaciones sexuales (coitorragia). También puede haber leucorrea.

Como síntomas de enfermedad avanzada está el dolor pélvico (por afectación ganglionar o pelvis congelada), trastornos urinarios y rectales como hematuria y rectorragia, linfedema de extremidades inferiores y síndrome constitucional¹¹¹.

Sin embargo, algunas mujeres se encuentran asintomáticas y el diagnóstico se realiza tras el resultado de una citología anómala.

Biopsia.

El diagnóstico requiere de estudio histológico, obtenido mediante biopsia exocervical, endocervical o de la lesión tumoral (figura 9).

En las lesiones intraepiteliales, la biopsia dirigida por colposcopia es el paradigma. Necesita ser lo suficientemente amplia para demostrar la invasión del estroma y a menudo se requiere la realización de una conización. El lugar optimo para la realización de la biopsia es el borde del tumor; donde se puede objetivar la transición entre la zona invasiva y no invasiva. Las biopsias centrales pueden ser informadas como lesión premaligna o material necrótico. El tratamiento se indica en función de dicho estudio histológico. Nunca, salvo alguna excepción muy concreta, se indicara en función del diagnóstico citológico.





Exploración física.

El diagnóstico histológico debe ir acompañado de una exploración cuidadosa para asignar un estadio a la enfermedad. Esta, debe incluir la palpación del cuello de útero como foco del tumor primario y valorar la extensión a parametrios y vagina. El tacto rectal combinado con la exploración vaginal permite una mejor medición del volumen tumoral y el grado de afección parametrial. La exploración de áreas ganglionares debe incluir tanto la zona inguinal como el área supraclavicular en búsqueda de una posible enfermedad metastásica¹¹².

• Estudio de extensión.

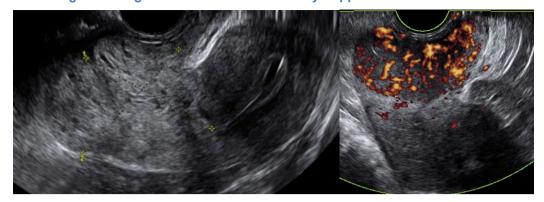
El **TAC abdomino-pélvico** nos permitirá conocer la relación del tumor con órganos pélvicos adyacentes, la existencia de afectación ganglionar o posibles metástasis hepáticas. Se considera patológico los ganglios mayores de 1 cm. (sensibilidad del 60% y una especificidad del 94%)¹¹³.

Sin embargo, la **Resonancia Magnética Nuclear** (RMN), es la mejor técnica de estudio para valorar el tamaño (volumen) tumoral, el grado de invasión del estroma cervical y la extensión al tejido adyacente, gracias a que proporciona un contraste mayor de los tejidos blandos¹¹⁴⁻¹¹⁶.

El **PET** (Tomografía por emisión de Positrones) es una técnica cada vez más utilizada debido a su mayor eficacia para la detección de enfermedad extrapélvica; alta sensibilidad y especificidad (84 y 95%) en la detección de metástasis paraórticas en pacientes con enfermedad localmente avanzada¹¹⁷⁻¹¹⁸; pero tiene un valor más limitado en la detección de metástasis ganglionares pélvicas en estadios precoces¹¹⁹.

En las dos últimas décadas, la utilización de los **ultrasonidos** está aumentando en el manejo del cáncer de cérvix. Es una técnica económica, rápida y que no requiere preparación del paciente. La vía vaginal y rectal nos permite obtener imágenes cercanas del tumor. Un estudio obtiene una sensibilidad del 93,4% y una especificidad del 93,7% para el tamaño tumora¹²⁰. La imagen es una lesión sólida, hipoecoica, con el doppler color aparece muy vascularizada (figura 10). Podemos identificar la afectación de los parametrios. Y determinados estudios han relacionado los índices vasculares del doppler con la respuesta al tratamiento quimioterápico.

Figura 10. Imágenes ecográficas de lesión en cérvix y doppler color.



La **Radiografía Tórax** se realizará dentro del estudio preoperatorio o en el caso de tumores diagnosticados en estadios avanzados. En caso de sospecha de afectación rectal y/o vesical, se realizará **rectoscopia y/o cistoscopia**. El hemograma y bioquímica se realizarán para conocer la existencia de anemia o alteraciones hepáticas o renales de la paciente. Los marcadores séricos más relevantes son SCC y CA 125, que aunque podrían ser útiles para monitorizar los resultados del tratamiento y en el seguimiento de las pacientes¹²¹.

La estadificación quirúrgica.

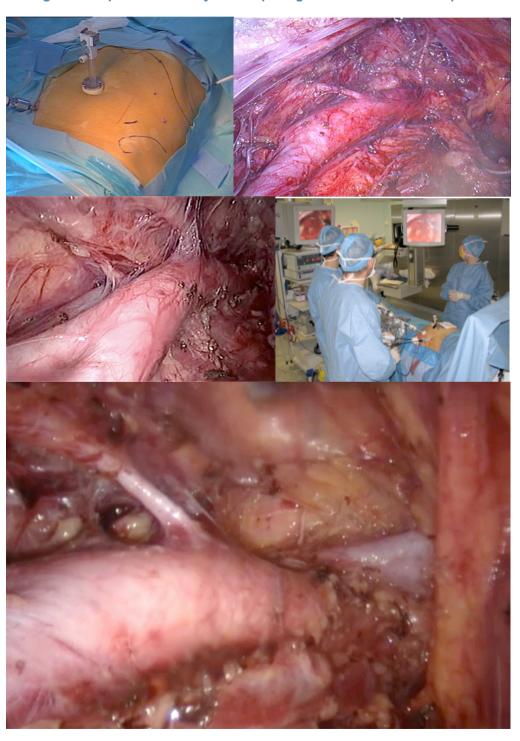
La afectación ganglionar paraórtica, tiene un impacto negativo tanto, en el periodo libre de enfermedad como en la supervivencia global. Hasta en un 24% de mujeres en el que el TAC ha sido negativo, se demuestra afectación ganglionar¹²².

La linfadenectomía paraórtica permite adecuar los campos de irradiación de forma más eficiente en pacientes con estadios avanzados y, potencialmente mejorar los resultados. Siempre es recomendable un abordaje laparoscópico y, preferiblemente extraperitoneal¹²³. Disminuye el riesgo de formación de adherencias y fijación de estructuras intraperitoneales lo cual disminuye la morbilidad del tratamiento. A pesar de las ventajas teóricas de la estadificación quirúrgica, siguen sin demostrarse los beneficios para la paciente¹²⁴⁻¹²⁷.

Nuestra unidad utiliza esta técnica diagnóstica (figura 11) desde el año 2009, publicando nuestros 30 primeros casos¹²⁸. La edad media de nuestras pacientes era de 47,6 años (28-67 años), con un tiempo medio de cirugía de 118 minutos (77-195 minutos), con 14,2 ganglios extraídos de media (5-34 ganglios). Como

complicaciones durante la cirugía, tuvimos una lesión de una arteria lumbar y una lesión vesical. El tiempo de estancia medio fue de 1,9 días (rango, 1-6 días). No presentaron complicaciones postoperatorias. El examen de anatomía patológica determino que un 26,7% de las pacientes (8/30), presentaban metástasis en los ganglios paraórticos.





1.4.2 Estadificación.

La **estadificación** del cáncer de cérvix es principalmente **clínica**, ya que la mayoría de los casos ocurren en países en vías de desarrollo, que no disponen de medios diagnósticos que nos informen de la extensión de la enfermedad. Además, la mayoría son diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad y tratadas con radioterapia. Se basa en la exploración exhaustiva del tumor y en los resultados de determinadas pruebas complementarias.

La estadificación del tumor, además de asignar un pronóstico a la enfermedad y orientar la planificación terapéutica, debe unificar los criterios de evaluación a fin de conseguir grupos más o menos homogéneos que permitan el intercambio de información entre los diversos centros sanitarios y foros internacionales.

Se sigue la clasificación de la "International Federation of Gynecologist and Obstetricians" (FIGO) (2000), revisada en 2009 (tabla 2) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la International Union Against Cancer (IUCC)¹²⁹ y/o la clasificación TNM del Comité Estadounidense Conjunto Sobre el Cáncer (AJCC) (2002)¹³⁰, este última añade los hallazgos quirúrgicos y patológicos (pTNM) para una completa caracterización del tumor, sin que ello suponga variación del estadio clínico. Las categorías T se corresponden con los estadios de la FIGO. La afectación ganglionar se incluye como estadio IIIB de la FIGO.

La estadificación clínica no debe modificarse a causa de hallazgos posteriores. En casos tratados posteriormente mediante procedimientos quirúrgicos o biopsias dirigidas, los hallazgos del patólogo pueden servir de base para declaraciones muy precisas sobre la extensión de la enfermedad. Las conclusiones no deben modificar la estadificación clínica, pero deben registrarse, la nomenclatura TNM es apropiada para este fin.

TNM es usada fundamentalmente para documentar los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos.

Tabla 2. Estadio FIGO / AJCC (TNM) del cáncer de cérvix.

ESTADIO FIGO	Descripción de los hallazgos	CORREL	CORRELACIÓN FIGO-TNM		
	Descripción de los naliazgos	т	N	М	
	El tumor primario no puede ser determinado	Tx			
	No evidencia de tumor primario	TO	N0	MO	
FIGO 0	Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo o CIN3)				
FIGO I	Carcinoma de cérvix confinado a útero (la extensión a cuer- po no cambia el estadio)				
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado sólo con microscopio. Todas las lesiones visibles macroscópicamente (incluso con invasión superficial) son IB/T1b	T1a	NO	MO	
IA1	Invasión estromal ≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm en extensión horizontal	T1a1	N0	M0	
IA2	Invasión estromal > 3 mm y ≤ 5 mm en profundidad y ≤ 7 mm en extensión horizontal. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático, no altera el estadio	T1a2	N0	MO	
IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión mi- croscópica mayor que IA2/T1a2. La invasión de los espacios preformados no debe alterar el estadio, pero debe anotarse específicamente para determinar si afectará a las decisiones terapéuticas	T1b	N0	MO	
IB1	Lesión clínicamente ≤ 4 cm en su mayor dimensión	T1b1	N0	MO	
IB2	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	T1b2	N0	M0	
FIGO II	El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina				
IIA	Invade vagina superior. Sin invasión de parametrios	T2a	N0	M0	
IIA1	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión	T2a1	N0	M0	
IIA2	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	T2a2	N0	M0	
IIB	Con invasión de parametrios	T2b	N0	M0	
FIGO III	El tumor se extiende a pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes				
IIIA	IA El tumor invade el tercio inferior de vagina pero no la pared pélvica		N0	M0	
IIIB	IIIB El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes		N1 N1 N1 Cualquier N	MO	
FIGO IVA	FIGO IVA El tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (la presencia de edema bulloso no es evidencia suficiente para clasificar el tumor como T4)		Cualquier N	MO	
FIGO IVB	Metástasis a distancia	Cualquier T	Cualquier N	M1	

1.4.3 Tipos histológicos.

El **carcinoma escamoso** constituye el tipo histológico más frecuente (>70%), seguido a distancia por el **adenocarcinoma** (25%). Este último, ha incrementado su representación proporcionalmente en los últimos 50 años, fundamentalmente por el efecto de los programas de cribado del cáncer de cérvix¹³¹. Permitiendo la detección de las fases preinvasivas del escamoso.

El carcinoma escamoso tiene diferentes variantes, que pueden tener comportamiento biológico diferente : Carcinoma verrrucoso, carcinoma papilar y de células transicionales, carcinoma warty y el carcinoma linfoepitelioma (tabla 3).

El adenocarcinoma constituye el segundo tipo histológico más frecuente y se define por la formación de estructuras glandulares. Se distinguen diferentes tipos histológicos, aunque en su mayoría son adenocarcinomas mucosos, en sus diferentes variedades (endocervical, intestinal, anillo de sello), desviación mínima y villoglandular) ¹³².

El adenocarcinoma endometrioide representa en algunas series hasta un 30%. Tiene idéntica relación etiológica con VPH que el resto de los adenocarcinomas endocervicales y no debe ser confundido con la extensión endocervical de un adenocarcinoma de endometrio.

Los carcinomas adenoescamosos ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia. Se caracterizan por estar compuesto simultáneamente de elementos glandulares y escamosos. No debe ser usado en los carcinomas escamosos pobremente diferenciados. Esta habitualmente asociado a tumores con alto grado de diferenciación y la presencia de invasión vascular. Parecen tener un comportamiento más agresivo o ser diagnosticado en estadios más avanzados que los adenocarcinomas de cérvix.

Tabla 3. Tipos histológicos

	Carcinoma escamoso			M80703
		Queratinizante		M80713
		No queratinizante		M80723
		Basaloide		M80833
		Verrucoso		M80513
		Condilomatoso (warty)		M80513
Tumores		Papilar		M80523
escamosos y pre-		Tipo linfoepitelioma		M80823
cursores		Escamotransicional		M80763
cursores	Carcinoma escamoso con invasión incipiente			M70763
	Neoplasia escamosa intraepitelial			M80772
	Adenocarcinoma			M81403
		Adenocarcinoma mucinoso		M84803
			Endocervical	M84823
			Intestinal	M81443
			De células en	M84903
			anillo de sello	
			De desviación	M84803
			mínima	
•			Villoglandular	M82623
Tumores glandulares y precursores		Adenocarcinoma endometrioide		M83803
		Adenocarcinoma de células claras		M83103
		Adenocarcinoma seroso		M84413
		Adenocarcinoma mesonéfrico		M91103
	Adenocarcinoma con invasión incipiente			M81403
	Adenocarcinoma in situ			M83802
	Carcinoma adenoescamoso			M85603
		Variante de células esmeriladas (Glassy)		M80153
	Carcinoma adenoide quístico			M82003
O4 4	Carcinoma adenoide basal			M80983
Otros tumores epiteliales	Tumores neuroendocrinos	Carcinoide		M82403
		Carcinoide atípico		M82493
		Carcinoma de células pequeñas		M80413
		Ca. Neuroendocrino de células grandes		M80133

1.4.4 Factores pronósticos.

Factores pronósticos clínicos-patológicos.

Los presencia de los siguientes hallazgos, se consideran de mal pronóstico y nos harían decantarnos en el caso de estar presentes por tratamiento radioquimioterapico en lugar del tratamiento quirúrgico.

- 1) Afectación ganglionar.
- 2) Tamaño tumoral > 4 cms.
- 3) Invasión del espacio linfovascular.
- 4) Profundidad de invasión del estroma cervical.

1) Afectación ganglionar.

La presencia de nódulos metastásicos, bien sean parametriales, pélvicos y/o aórticos, tienen una influencia negativa en la supervivencia. En muchos estudios es el factor pronóstico más significativo. Supervivencia a los 5 años por encima del 90% en pacientes tratadas mediante cirugía y sin evidencia de enfermedad en ganglios pélvicos, frente al 50-60% si los ganglios pélvicos están afectados o del 20-45% si lo son los paraórticos¹³³.

Ganglios parametriales. La enfermedad parametrial sola, en ausencia de ganglios pélvicos positivos, tiene escasa repercusión en la supervivencia, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 72%, pero asociada a la afectación ganglionar pélvica reduce la supervivencia al 44%. La combinación de afectación parametrial y ganglios pélvicos positivos reduce la supervivencia alrededor de un 50% comparada con pacientes con ganglios negativos y sin afectación parametrial.

Ganglios pélvicos. En el Estadio IB, la presencia de ganglios pélvicos afectados, reduce la supervivencia en un 32%, de una supervivencia media del 89% para los ganglios negativos a un 57% cuando son positivos. El impacto en la supervivencia para algunos autores depende del número, localización y resecabilidad de los ganglios, 62% para un ganglio, 36% para dos , 20% para tres y no hay supervivencia a 5 años cuando están afectados cinco ganglios o más¹³³.

La irradiación pélvica postlinfadenectomía en presencia de ganglios positivos, mejora el control local, pero no aumenta la supervivencia. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia en tres estudios que comparaban la pacientes radiadas con las que no lo fueron. Sin embargo, otros estudios afirman que la presencia de un único ganglio positivo por debajo de la bifurcación iliaca común tienen un pronóstico similar al de las pacientes con ganglios negativos 134-136.

Ganglios aórticos. La presencia de ganglios aórticos afectados tiene un efecto negativo en la supervivencia, más pronunciado que cuando son los pélvicos. La pobre supervivencia de estas pacientes está de algún modo relacionada con el tamaño del tumor pélvico. En un estudio de 43 pacientes con ganglios aórticos positivos, las pacientes con lesiones cervicales menores de 6 cm tenían un incremento de la supervivencia media comparada con los mayores de 6 cm (38 meses vs 14 meses). Fundamentalmente las metástasis paraaórticas confieren un pronóstico muy desfavorable (supervivencia a 5 años 20-40%).

2) La invasión estromal, la invasión vascular linfática y el tamaño tumoral.

Se han relacionado en series quirúrgicas con una mayor probabilidad de metástasis ganglionares y una disminución de la supervivencia libre de enfermedad. Un estudio multicéntrico prospectivo del GOG (Gynecology Oncologic Group, sobre 732 pacientes con cáncer de cérvix estadio IB tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral, identificó tres factores de riesgo independientes: 1) el tamaño tumoral 2) afectación del espacio linfovascular y 3) la profundidad de invasión del estroma cervical¹³⁶.

Tamaño tumoral.

A medida que aumenta el tamaño del tumor disminuye la supervivencia y el periodo libre de enfermedad. Un 90% supervivencia en el Estadio IB1 frente a un 60% para el Estadio IB2¹³⁷. Un estudio que compara pacientes en Estadio IB1 y IB2 tratados mediante cirugía radical, concluye que es realmente la invasión del espacio linfo-vascular y la invasión profunda del estroma los que están asociados más significativamente a peor pronóstico¹³⁸.

• Invasión del espacio linfovascular:

Las pacientes con invasión del espacio linfovascular presentan metástasis ganglionares en un 25% de los casos y un intervalo libre de enfermedad del 77%, frente al 8% de afectación ganglionar de las pacientes sin invasión y con intervalo libre de enfermedad del 89% ¹³⁶.

No sólo es importante la afectación del espacio linfovascular, sino también la magnitud de esta afectación, definida como el porcentaje de todas las secciones histológicas y el número total de focos con invasión en dicho espacio¹³⁹.

Son factores pronósticos independientes para el tiempo de recurrencia en mujeres en estadios precoces¹⁴⁰⁻¹⁴¹.

Profundidad de invasión del estroma cervical.

La supervivencia esta relacionada con la profundidad de la invasión del estroma cervical. Entre 86-94% para invasión menor a 10 mms. entre el 71-75% para invasión entre 11 y 20 mms. y del 60% cuando invasión mayor de 21 mms. ¹³⁶.

3) Estadio FIGO.

El riesgo de enfermedad ganglionar se correlaciona con el estadio clínico, de forma que es muy rara la afectación ganglionar pélvica en estadio IA1 (<1%), IA2 y IB1 (microscópicos) el riesgo de afectación es del 2-8%¹⁴² y a partir de estadio IB1 (clínico) se incrementa de forma progresiva el riesgo de afectación pélvica y paraórtica.

	Ganglios pélvicos	Ganglios paraórticos	Supervivencia 5
Estadio FIGO	(%)	(%)	años
IA1	0	0	-
IA2	1,2	0	-
IB	18	5,3	79,4
IIA	27	11,4	-
IIB	36	9,3	58,2
Ш	43	27,5	31,4
IV	55	31,3	8,4

4) Tipo Histológico.

Hay múltiples estudios que comparan la supervivencia de los cánceres de cérvix de células escamosas frente a los adenocarcinomas, con resultados dispares. Frente a los estudios que apuntan al adenocarcinoma como un factor negativo de pronóstico independiente para la supervivencia¹⁴³⁻¹⁴⁵ otros no encuentran diferencias¹⁴⁶⁻¹⁴⁷.

Hay tres ensayos clínicos randomizados que comparan los carcinomas escamosos y los adenocarcinoma¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Estos estudios, sugieren que las diferencias encontradas podrían estar relacionados con la diferencia en el tratamiento.

Algunos autores informan de un peor pronóstico para el carcinoma adenoescamoso. La invasión vascular , y el mayor grado de diferenciación son más comunes en los adenoescamosos que en los adenocarcinoma.

El significado pronóstico de estos tipos histológicos es controvertido, al estar situados en el canal endocervical, son diagnosticados más tardíamente y por lo tanto en estadios más avanzados de la enfermedad¹⁵¹⁻¹⁵³.

Los tumores epidermoides con producción de mucina (25% de todos los casos) se comportan de forma más agresiva, sugiriendo que cualquier diferenciación adenomatosa confiere un mal pronóstico.

5) Márgenes vaginales.

La afectación de los márgenes vaginales esta asociado con mayor recurrencia local. La radioterapia postoperatoria evita las recurrencias locales en pacientes con márgenes próximos y el 50% cuando los márgenes están afectos¹⁵⁴.

Un estudio con una incidencia de 4,2% de pacientes con márgenes afectos tras histerectomía radical, demostró una mejoría en la supervivencia en los pacientes que recibieron tratamiento complementario con radioterapia (81.3% vs 28,6%)¹⁵⁵.

6) Invasión parametrial.

Es otro aspecto controvertido, frente a algunos autores que informan de resultados adversos en pacientes con parametrio afectado con supervivencia a los 5 años de 62,4% frente a un 85% cuando no se encuentra afectado¹⁵⁶. Otro autor informaba que el pronóstico de la invasión parametrial dependía del estado de ganglios linfáticos con una supervivencia a los 5 años del 52% para ganglios positivos y del 89% para ganglios negativos¹⁵⁷.

8) Grado de diferenciación.

Existe discrepancia entre los distintos estudios. Hay una tendencia a que los tumores con grado histológico pobremente diferenciado presenten una tendencia a presentar peores resultados que los bien diferenciado.

9) Edad/ Estatus menopaúsico.

Es controvertido. Frente a autores que publican peores resultados en las pacientes jóvenes, otros presentan como factor pronóstico a las pacientes con más de 65 años.

10) Anemia.

En pacientes con cáncer de cérvix esta aceptado que las pacientes con anemia presentan inferior grado de respuesta al tratamiento radioterapico¹⁵⁸⁻¹⁵⁹.

Es una medida indirecta de la hipoxia tumoral que implica un peor pronóstico en pacientes tratados con radioterapia¹⁶⁰.

Factores pronósticos biológicos.

1) Marcadores séricos.

Se han relacionado con el cáncer de cérvix los siguiente marcadores séricos:, el Ag SCC, CA 125 y el CYFRA 21,1. (fragmento 19 citokeratina). Los valores elevados se han asociado con el estadio tumoral, el tamaño, la invasión del estroma, la invasión linfovascular, la afectación parametrial y la afectación linfática¹²⁰.

El antígeno de células escamosas (Ag SCC) se relaciona con la extensión de la enfermedad y es útil para valorar la respuesta al tratamiento y durante el seguimiento detectar las recurrencias. Suele encontrarse elevado entre un 28-88% de las pacientes.

Las cifras elevadas están asociados con el estadio, tamaño tumoral, grado, invasión estromal, espacio linfovascular, parametrios y ganglios linfáticos¹⁶¹. Valores prequirúrgicos por encima de 4ngr/ml multiplican por ocho el riesgo de afectación ganglionar¹⁶³ y usando valores por encima de 10 ng/ml esta relacionado con ganglios linfáticos detectados en TAC¹⁶²⁻¹⁶³.

Su elevación durante el seguimiento, tras su normalización posteriormente al tratamiento, predice las recurrencias 164.

En un estudio retrospectivo se objetivo que las cifras de SCC y CEA estaban asociados con los resultados clínicos 165.

El CA 125 se encuentra elevado entre un 13-21% de mujeres con cáncer de cérvix. Parece que es mejor marcador que el SCC en los adenocarcinoma de cérvix¹⁶⁶. En combinación con el CA 19,9 tiene una sensibilidad del 60% y si se añade el CEA se eleva al 70%.

Se encuentra elevado entre el 20-75% de los adenocarcinoma de cérvix usando como valor de corte mayor de 35 Uml. Esta correlacionado con el estadio, tamaño tumoral, grado, espacio linfovascular, invasión estromal y afectación linfática.

Cifras elevadas están asociados como factor pronóstico desfavorable para la supervivencia y con menor numero de pacientes que responden a la quimioterapia No existen aún recomendaciones para su uso generalizado.

2) Genotipo del VPH.

Es un hecho demostrado que la presencia del VPH, es una causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix. Lo que todavía no se ha comprobado es el factor pronóstico que pudiera tener el genotipado del VPH.

A medida que ha ido aumentando en la literatura artículos sobre este tema, parece que cobra mayor importancia, como posible factor pronóstico.

Los cánceres de cérvix en los que no se detecta el VPH parece que presentan peores resultados¹⁶⁷. Al igual que las pacientes que presentan infecciones por más de un tipo viral.

El VPH 18 se ha asociado a los adenocarcinomas¹⁶⁸, presentando algunos autores resultados adversos¹⁶⁹. Otros autores, por el contrario llegan a la conclusión de que estando relacionado el VPH 18 con los adenocarcinomas, no presentan malos resultados al igual que no los presentan para los adenocarcinomas. Los resultados, pudieran estar relacionados con el diferente manejo que se hace del adenocarcinoma¹⁷⁰.

Además los cánceres asociados al VPH 18 y al VPH 45 son diagnosticados a edades más tempranas, sugiriendo que pudieran progresar a una invasión sin una fase previa prolongada¹⁷¹.

Hay autores que comunican resultados adversos para el VPH 33 asociándolo a estadios avanzados. Por el contrario, el VPH 31 y VPH 58 están asociados a mejor supervivencia¹⁷²⁻¹⁷³.

3) Vascularización (VEGF, CD31).

La importancia de la cuantificación de la actividad angiogénica tumoral no sólo es importante por su valor como factor pronóstico, sino como factor predictivo de respuesta al tratamiento con radioterapia¹⁵⁹.

1.5 Tratamiento.

Generalidades.

El tratamiento primario del cáncer de cérvix debe ser la cirugía en los estadios precoces y la radioterapia con quimioterapia concomitante en los estadios avanzados. Actualmente la cirugía y la radioterapia se consideran igual de efectivas en términos de supervivencia en los estadios precoces, pero las pacientes más jóvenes se pueden beneficiar de la cirugía para la preservación de los ovarios y evitar la atrofia y la estenosis vaginal, además permite conocer los factores pronósticos anatomopatológicos¹⁷⁵.

• Cirugía.

Se puede realizar conización, traquelectomía simple o radical; histerectomía simple o radical con linfadenectomía pélvica. Los resultados ofrecidos por las diferentes vías de abordaje (vaginal, abdominal, laparoscópica) se consideran equiparables sin son realizados por equipos con suficiente experiencia.

Radioterapia externa (RT).

Con intención radical: se indica como tratamiento de tumores en estadios iniciales como alternativa a la cirugía en casos de inoperabílidad, o ante la presencia de factores histológicos desfavorables que nos orienten a la necesidad de tratamiento adyuvante. El objetivo es evitar la morbilidad ocasionada por la suma de tratamientos. De elección en estadios avanzados.

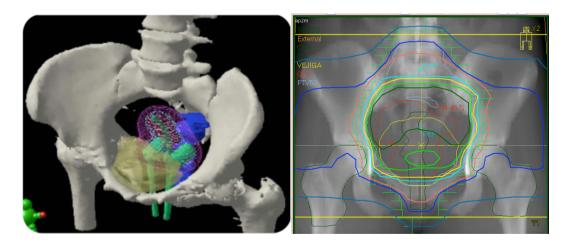
Se realizará RT sobre campos pélvicos, administrando 50-50.4 Gy, con fraccionamiento estándar 1.8-2 Gy/fracción en 25 sesiones que se realizarán durante 5 semanas, mediante fotones de alta energía (6-18 MV), con la intención de controlar la posible enfermedad subclínica que pueden portar los ganglios pélvicos y administrar una primera dosis al tumor primario. Se completará el tratamiento mediante braquiterapia (BQ), con tándem (sonda intrauterina con 2 colpostatos) administrando 20-30 Gy al punto A, hasta alcanzar una dosis total de 70-80 Gy sobre el tumor (figura 12).

La duración del tratamiento debería ser inferior a 55 días, para evitar que la prolongación en el tiempo empeore el control local. En caso de tratamiento adyuvante, el plazo entre la cirugía e inicio de RT debe estar entre 1 y 2 meses.

Con intención adyuvante: Las indicaciones de adyuvancia son la afectación ganglionar pélvica, los márgenes vaginales próximos y la invasión vascular-linfática. Se administran 50-50.4 Gy (2-1.8 Gy/fracción) sobre la pelvis para el control de la enfermedad subclínica en ganglios pélvicos y lecho quirúrgico. Puede realizarse un boost o sobreimpresión a parametrios con campos localizados en estadios IIIB que tienen enfermedad clínica en esa localización (10-16 Gy, 2Gy/fracción). Se utilizarán fotones de alta energía (generalmente 18 MV). Se completará el tratamiento mediante braquiterapia (BQ) sobre la cicatriz vaginal, administrando 10-20 Gy a 0.5cm de la superficie del aplicador vaginal (cilindro).

Con intención preoperatoria: se puede realizar sólo con RT externa (50 Gy en campos pélvicos) o con BQ (60-65 Gy a punto A).

Figura 12. Imágenes simulación de radioterapia externa y braquiterapia 3D.



Quimioterapia (QT):

Cinco ensayos clínicos en fase III demuestran un aumento en la supervivencia cuando se utiliza QT basada en cisplatino concomitante con RT.

Esta indicado el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante en

- Estadios iniciales tratados con cirugía y que presenten factores histológicos desfavorables.
- Estadios avanzados (IIB-IVA).

Consiste en administrar esquemas de QT que contengan cisplatino (CDDP). Esquema de QT estándar en la actualidad es el CDDP 40 mgr/m2 semanal, por seis semanas, como radiosensibilizador.

Alternativa: CDDP 70 mgr/m2, 1° día y 5-Fu 1 g/m2, 1° a 4° día , cada 21 días como radiosensibilizador.

Tratamiento quimioterápico en:

• Recurrencias y enfermedad metastásica.

El tratamiento estándar consiste en cisplatino a dosis de 50 mg/m2 cada 3 semanas.

Algunos recientes estudios demuestran la mayor efectividad de la combinación de Cisplatino/Paclitaxel. Otros agentes activos son el Topotecan, la Ifosfamida y la Vinorelbina, con respuestas que oscilan en torno al 18%. Estos agentes no-platino son considerados de elección en aquellas que han progresado tras tratamiento con platino o no son candidatos a recibir por su mal estado general o la presencia de insuficiencia renal severa o neurotoxicidad.

Otras drogas están en estudio, generalmente dentro de ensayos clínicos.

Tratamiento del cáncer de cérvix.

No existe tratamiento de elección para el cáncer de cérvix en estadios precoces en términos de supervivencia global y libre de enfermedad. Lo que si está claro es que la combinación de cirugía y radioterapia tiene la peor morbilidad, especialmente en lo que se refiere a las complicaciones urológicas¹⁷⁵.

Por lo tanto, el tratamiento óptimo para cada paciente debe de tener en cuenta factores clínicos tales como el estado menopaúsico, la edad, enfermedades médicas, el diámetro de la lesión (volumen tumoral) y estado de los ganglios linfáticos para alcanzar la mejor tasa de curaciones con el mínimo de complicaciones.

Existe en la actualidad una tendencia hacia la preferencia de tratamientos unimodales frente a terapias multimodales, o quizá sería mejor decir tratamientos de primera intención curativa (haciendo referencia a la quimiorradioterapia concomitante como monomodal por un lado y a la cirugía exclusiva por el otro).

La histerectomía radical permite conservar la función gonadal, evitando los efectos de la menopausia en mujeres jóvenes. El acortamiento y la fibrosis vaginal puede limitarse en la mujer sexualmente activa. La mayoría de las complicaciones se pueden corregir fácilmente.

La cirugía ofrece otras ventajas: las recaídas pélvicas pueden tratarse con éxito mediante radioterapia, mientras que la cirugía de rescate tras irradiación primaria conlleva un alta tasa de fracasos y una morbilidad severa. Además la cirugía permite conocer el estado de los ganglios, la variable mayor dependiente asociada a la supervivencia.

Donde realmente tiene un **papel la cirugía** en el cáncer de cérvix (si hacemos abstracción de los casos de persistencia tras tratamiento radio-quimioterápico de primera intención o de recidiva centropélvica en los que se utiliza la cirugía exenterativa o en aquellos en que la cirugía es utilizada como arma complementaria para conocer la extensión de la enfermedad ,p.ej. la linfadenectomía), **es en los**

estadios precoces y, en estas etapas, desde siempre ha tenido un importante competidor en la radioterapia, sobre todo a partir del trabajo que hace referencia a la mayor morbilidad del tratamiento quirúrgico con radioterapia adyuvante frente a la radioterapia exclusiva y posteriormente los publicados señalando la mejoría en la supervivencia con la radioquimioterapia concurrente¹⁷⁶.

A la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado para cada caso, se deben considerar aquellos factores que pueden menoscabar la radicalidad quirúrgica o que aumenten la tasa de complicaciones.

El tratamiento quirúrgico (figura 13 y 14) no está contraindicado en ningún tipo histológico de cáncer cervical ni en edad avanzada donde la morbilidad aumenta ligeramente, ni en el embarazo donde la pérdida sanguínea el levemente superior. Por el contrario, la obesidad si que parece tener una mayor tasa de complicaciones postoperatorias.

Figura 13. Visión laparoscópica de diferentes pasos de la histerectomía radical

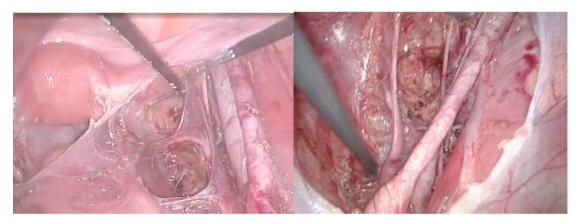
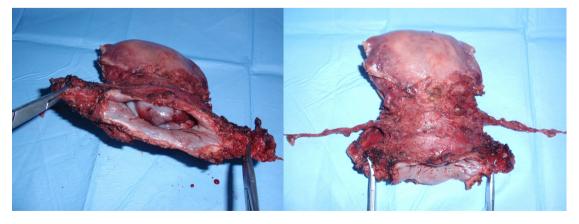


Figura 14. Imagen de pieza quirúrgica tras histerectomía radical



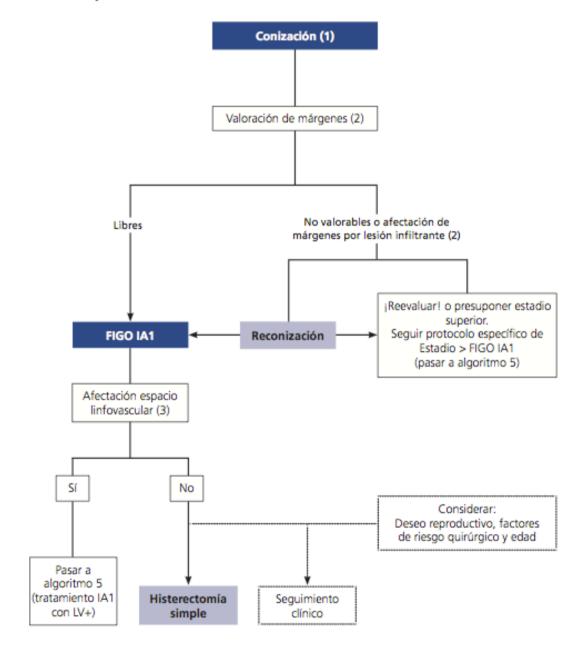
Se observan arterias uterinas, parametrios y el manguito vaginal

Tratamiento por estadios.

•Estadio I A1.

En este estadio el riesgo de afectación ganglionar es mínimo, por lo que la linfadenectomía se puede obviar (si no existe invasión vascular). En mujeres jóvenes que quieran mantener la fertilidad se puede hacer sólo conización si se consiguen márgenes negativos¹⁷⁴. La histerectomía con preservación de ovarios es otra alternativa en estas pacientes. En pacientes mayores se hace histerectomía o bien braquiterapia exclusiva si existe contraindicación quirúrgica (gráfico 9).

Gráfico 9. Manejo del Estadio IA1¹⁷⁴.



• Estadio IA2.

Se recomienda la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica o en caso de contraindicación quirúrgica radioterapia radical con braquiterapia exclusiva (dado el bajo riesgo de enfermedad ganglionar subclínica). En pacientes jóvenes o si existen deseos genésicos, la traquelectomía con linfadenectomía es el tratamiento de elección.

• Estadio IB y IIA

En estudios randomizados se han objetivado similares resultados con la cirugía y con la radioterapia. Se consiguen tasas de curación, cuando el tratamiento se realiza de forma adecuada, del 85-90% en estadios IB y del 75-80% en estadios IIA (gráfico 10).

Además un alto porcentaje de las pacientes sometidas a cirugía han de recibir radioterapia adyuvante (externa + braquiterapia) si en la anatomía patológica se objetivan márgenes próximos o afectos, ganglios positivos y/o invasión vascular o linfática. Por ello solo debería indicarse la cirugía (HR con linfadenectomía pélvica) en aquellas mujeres con volúmenes tumorales menores de 4 cm y la traquelectomía cuando se quiera conservar la función genésica y la lesión no sea mayor de 2 cm.

El tratamiento exclusivo con Radioterapia consiste en irradiación pélvica asociada a Quimioterapia concomitante (cisplatino 40 mg/m²/sem) seguida de braquiterapia (tándem intrauterino). Es de elección frente a la cirugía, en tumores grandes o con histología adenocarcinoma. En pacientes con status deteriorado puede obviarse la QT.

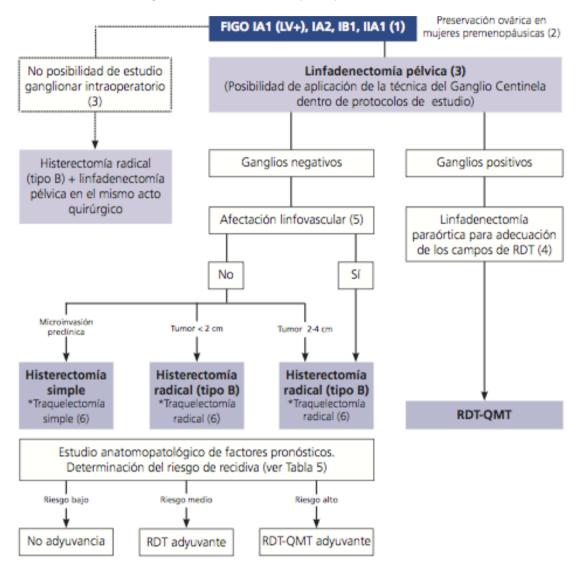


Grafico 10. Manejo de estadios IA1 con (ILV+), IB1, IIA1¹⁷⁴.

Estadio IIB-IVA:

El tratamiento de elección es la radioterapia externa con quimioterapia concomitante (cisplatino 40 mg/m²/sem) seguida de braquiterapia (gráfico 11). En pacientes con status deteriorado puede obviarse la QT. Puede plantearse la irradiación paraaórtica, en aquellas pacientes en las que se objetiva enfermedad ganglionar paraórtica de pequeño tamaño. Un estudio mostró beneficio de la irradiación paraórtica en pacientes sin enfermedad evidente en esa localización, aunque con mayor toxicidad, por lo que este tratamiento se deberá realizar dentro de ensayos clínicos.

Gráfico 11. Manejo de estadios IIB-IVA¹⁷⁴. FIGO IB2, IIA > 4cm (IIA2), IIB, III, IVA Pruebas de imagen Linfadenectomia paraórtica (1) (sujeta a disponibilidad del centro) como alternativa a la linfadenectomía (2): Valor pronóstico RM Valor terapéutico TAC (determinar campos de irradiación) PET/T **RDT-QMT** concomitante RDT convencional descartada la afectación paraórtica Ampliación a campos paraórticos en caso de confirmarse

55

afectación o en caso de alta sospecha de afectación ganglionar

Tratamiento de situaciones clínicas especiales.

Recidivas locales.

Si el tumor primario fue tratado con radioterapia exclusiva el tratamiento de elección será la exenteración pélvica (muy mutilante, rescate del 30% en recidivas centrales). Si el tratamiento del tumor primario fue la cirugía, el tratamiento de rescate será la radioterapia exclusiva asociada a quimioterapia concurrente, con tasas de rescate del 40-50%. El uso de quimioterapia está reservado a ensayos clínicos.

· Carcinoma de cérvix y embarazo.

El tratamiento dependerá del estadio del carcinoma y de la etapa de la gestación. Generalmente se recomienda tratamiento inmediato del cáncer si el diagnóstico se realiza antes de la madurez del feto, mientras que se retrasará cuando el diagnóstico se realiza en el tercer trimestre de embarazo.

Carcinoma del muñón.

El tratamiento es similar en cuanto a indicaciones y expectativas pronósticas que en los casos con útero intacto.

1.6 Seguimiento.

El objetivo del seguimiento es la detección de las recurrencias, cuando aún son susceptibles de tratamiento. Un 30% van a presentar una recidiva. En los dos primeros años van a aparecer el 75% de las recidivas, fundamentalmente a nivel pélvico y paraórtico.

El patrón de la recidiva varía en función del tratamiento primario:

- Tras histerectomía radical. Un 60-70% aparecen en la pelvis y en menor frecuencia en la vagina o el parametrio.
- Tras radioterapia: Un 27% en el cérvix y vagina superior, un 43% en parametrio y un 6% en 2/3 inferiores de vagina.

Las metástasis a distancia suponen un 33% de las recidivas y suelen producirse a nivel ganglionar (supraclaviculares, especialmente izquierdas) o metástasis pulmonares u óseas.

Aunque el seguimiento se recomienda de forma unánime, no hay datos con respecto a su efectividad. La citología sistemática ha demostrado escasa sensibilidad en la detección precoz, aunque es una practica extendida. Tampoco se ha demostrado que la detección de la recidiva en fase asintomática represente un beneficio en supervivencia.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivos.

- 1. Identificar y tipificar los distintos tipos de VPH presentes en las pacientes con cáncer de cérvix invasor de la provincia de Las Palmas.
- 2. Determinar el pronóstico en el cáncer de cérvix, de los tipos de VPH identificados.
- 3. Conocer en nuestra población el papel de los factores pronósticos conocidos (estadio FIGO, adenopatías, tipo histológico, grado de diferenciación, ILV, márgenes)
- 4. Determinar el impacto que tienen los marcadores tumorales para predecir la supervivencia general y el riesgo de recurrencia, al diagnóstico y durante el seguimiento.
- 5. Conocer la cobertura , que la actual vacuna preventiva frente al VPH, tendría en nuestra pacientes con cáncer de cérvix.

III. MATERIAL y METODOS

III. MATERIAL Y METODOS.

Pacientes, material y métodos.

3.1 Diseño del estudio.

Se trata de un estudio retrospectivo destinado estudiar todos los casos de carcinoma infiltrante de cérvix uterino (estadio FIGO IB y superiores) registrados en la Unidad de Ginecología Oncológica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil del año 1996 hasta el año 2013.

Las pacientes cumplimentaron un consentimiento informado (Anexo) donde autorizaban la utilización de sus datos clínicos como del material biológico excedente de sus procesos diagnósticos (citologías, tejidos y suero).

3.2 Selección de casos.

La Unidad de Ginecología Oncológica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil es unidad de referencia para la provincia de Las Palmas para los cánceres ginecológicos pélvicos. Entre el año 1998 y 2013 se atendieron a 684 pacientes con cáncer de cérvix entre los estadios FIGO IB1 y IVB.

El tamaño muestral final fue de 561 pacientes de las que se contaba con material disponible para el genotipado viral, lo que supone el 82% de las pacientes controladas en este periodo. De dichas pacientes se han obtenido las siguientes variables:

- Variables clínicas, entre las que se incluyen:
 - Número de historia clínica.
 - Año del diagnóstico.
 - Edad en el momento del diagnóstico.
 - Nivel socioeconómico.
 - Edad de la menarquia.
 - Paridad.
 - Edad de la menopausia.

- Estado menopaúsico.
- Antecedentes familiares oncológicos.
- Antecedentes personales.
- Estado civil.
- Edad inicio de las relaciones sexuales
- Número de parejas sexuales.
- IMC
- Habito tabáquico.
- Uso de anticonceptivos hormonales.
- Antecedentes de citología previa.
- Años desde la última citología cervical.
- Antecedentes personales de patología cervical.
- Años de los antecedentes de patología cervical.
- Clínica en el momento del diagnóstico.
- Meses de evolución de la clínica.
- Estudio de extensión
- Presencia de adenopatías.
- Localización de las adenopatías.
- Estadio FIGO.
- Marcadores tumorales previos (Ag-SCC, CEA, CA 125, CA 19,9 y CA 15.3).
- Marcadores tumorales seguimiento ((Ag-SCC, CEA, CA 125, CA 19,9 y CA 15.3).
- Tratamiento recibido.
- Fecha de realización o finalización del tratamiento.
- Secuelas de los tratamientos.
- Aparición de recidiva.
- Fecha de recidiva.
- Diagnóstico de la recidiva.
- Localización de la recidiva.
- Tratamiento de la recidiva.
- Fecha de seguimiento.
- Estado actual de la paciente.

- Variables patológicas y de tipificación viral: que incluyen:
 - Tipo histológico tumoral (de acuerdo a la clasificación WHO 2013).
 - Grado de diferenciación.
 - Tamaño tumoral
 - Invasión vascular
 - Estatus ganglionar
 - Límites de resección
 - Tipificación viral

La unidad de ginecología oncológica dispone de una base de datos informatizada (figura 15), creada por el Dr. Orlando Falcón Vizcaíno. Desde el año 1990 hay registrados 7000 pacientes con cáncer ginecológico pélvico. La recogida de datos se ha visto facilitada por disponer de esta herramienta. Se ha completado la información con la revisión de las historias clínicas, entrevistas físicas y telefónicas de las pacientes y familiares.

Domicilio xxxxxxxxxxxxxxxxxx Telde NOMBRE xxxxxx 1111111 INFORME TAC APELLIDO 19 INFORME AP Buscar INFORME RMN INFORME PET Menar 13 A P 2227 al 2227-93 TFNO xxxxxxxx Fuma Mas20 E Civil Casada Profe SL Menop No 162 100,500 TIPO Ca. MULTIPLE N°Emb 3 Peso S. Eco Bajo 19 BMI 38,29 CERVIX **ORÍGEN** Remitida 104)PQ-RT CONCURRENTE Fecha 1ª Visita UTERO TIPO HISTOLÓGICO 17/06/1993 F. nacimiento Edad actual 53 TIPO HISTOLÓGICO 55 942 MARCADORES PREOPERATORIOS Archi
CASO DE INTERES TIPO HISTOLÓGICO OVARIO VULVA [MELANOMA EXITUS SI FECHA EXITUS 01/05/2014 Fecha Ultima Visita G.CENTINELA

Figura 15. Captura de pantalla de la base de datos de la ginecología oncológica

3.3 Procesamiento del material biológico.

Procesamiento del material incluido en parafina.

Se utilizó el kit QIAamp® DNA FFPE Tissue, diseñado específicamente para la extracción de ADN de material incluido en parafina siguiendo el siguiente protocolo:

- 1) Cortes en micrótomo: se seleccionaron dos cortes de 5 μm, sin extensión en portaobjetos, tras la realización de tres cortes iniciales que se desecharon, disponiéndolo en un tubo estéril de 2 ml con fondo cónico y tapón de rosca. Tras finalizar un caso se desechó la cuchilla del micrótomo, se limpió el cabezal del mismo retirando todos los fragmentos de parafina del caso finalizado y se limpió con etanol de 70°C toda las superficie del micrótomo así como de la poyata de la zona de trabajo adyacente. Como control negativo se incluyeron cortes de un bloque de parafina carente de tejido y confeccionado para este uso, por cada once casos de estudio, realizando así tandas de extracción a doce tubos (once casos y un control negativo).
- 2) Añadir un 1 ml de xilol y agitar 10 segundos.
- 3) Centrifugar a máxima velocidad durante 2 minutos a temperatura ambiente.
- 4) Retirar el sobrenadante con micropipeta.
- 5) Añadir un 1 ml de etanol 96-100% y agitar 10 segundos.
- 6) Centrifugar a máxima velocidad durante 2 minutos a temperatura ambiente.
- 7) Retirar el sobrenadante con micropipeta.
- 8) Incubar el tubo con tapa abierta a 37°C durante 10 minutos para que el etanol se evapore.
- 9) Resuspender el botón con 180 μl del tampón ATL, añadir 20 μl de proteinasa K y mezclar mediante agitación enérgica.
- 10)Incubar a 56°C en agitación durante una hora o hasta que se observe digestión total del producto.
- 11)Incubar a 90°C durante 1 hora.
- 12) Centrifugar 5 segundos.
- 13) Añadir 200 µl de etanol 96-100% y mezclar mediante agitación enérgica.
- 14) Centrifugar 5 segundos.
- 15) Añadir 200 µl del tampón AL.

- 16)Transferir todo el producto lisado a una columna QIAamp MinElute previamente colocada en tubo colector. Cerrar la tapa.
- 17) Centrifugar a 8000 r.p.m. durante 1 minuto.
- 18) Transferir la columna a un nuevo tubo colector y desechar el ya utilizado.
- 19) Añadir 500 µl del tampón AW1.
- 20) Centrifugar a 8000 r.p.m. durante 1 minuto.
- 21) Transferir la columna a un nuevo tubo colector y desechar el ya utilizado.
- 22) Añadir 500 µl del tampón AW2.
- 23) Centrifugar a 8000 r.p.m. durante 1 minuto.
- 24) Transferir la columna a un nuevo tubo colector y desechar el ya utilizado.
- 25) Centrifugar a 14000 r.p.m. durante 3 minutos.
- 26)Transferir la columna a un tubo eppendorf estéril de 1,5 ml con tapa de seguridad.
- 27)Añadir 50 µl del tampón ATE, cerrar tapa y dejar incubar 5 minutos a temperatura ambiente.
- 28) Centrifugar a 14000 r.p.m. durante 3 minutos.
- 29)Rotular y almacenar a -20°C hasta el momento del análisis.
- Procesamiento del material tisular congelado.

Se utilizó el kit QIAamp DNA Mini Kit, diseñado específicamente para la extracción de ADN de material fresco o congelado siguiendo el siguiente protocolo:

- 1) Para la obtención de material congelado se procedió a la utilización de material incluido en OCT, congelado y mantenido a -80°C. Se realizaron dos cortes de 4 μm, en congelación mediante criostato y se tiñeron con hematoxilina y eosina para la comprobación diagnóstica del material y su calidad tisular. De forma consecutiva se realizaron 5 cortes de 10 μm, sin extensión, que se colocaron en tubo estéril de 2 ml con fondo cónico y tapón de rosca. Como control negativo se incluyeron cortes de un bloque de OCT carente de tejido y confeccionado para este uso, por cada once casos de estudio, realizando así tandas de extracción a doce tubos (once casos y un control negativo).
- 2) Añadir 100 μl del tampón ATL, añadir 20 μl de proteinasa K y mezclar mediante agitación enérgica.

- 3) Incubar a 56°C en agitación hasta que se observe digestión total del producto.
- 4) Centrifugar 5 segundos.
- 5) Añadir 200 µl del tampón AL, agitar mezclar mediante agitación e incubar a 70°C durante 10 minutos.
- 6) Centrifugar 5 segundos.
- 7) Añadir 200 µl de etanol 96-100% y mezclar mediante agitación.
- 8) Transferir todo el producto lisado a una columna QIAamp Mini previamente colocada en tubo colector. Cerrar la tapa.
- 9) Centrifugar a 8000 r.p.m. durante 1 minuto.
- 10) Transferir la columna a un nuevo tubo colector y desechar el ya utilizado.
- 11) Añadir 500 µl del tampón AW1.
- 12) Centrifugar a 8000 r.p.m. durante 1 minuto.
- 13) Transferir la columna a un nuevo tubo colector y desechar el ya utilizado.
- 14) Añadir 500 µl del tampón AW2.
- 15) Centrifugar a 14000 r.p.m. durante 3 minutos.
- 16) Transferir la columna a un nuevo tubo colector y desechar el ya utilizado.
- 17) Centrifugar a 14000 r.p.m. durante 1 minuto.
- 18)Transferir la columna a un tubo eppendorf estéril de 1,5 ml con tapa de seguridad.
- 19)Añadir 200 µl del tampón ATE, cerrar tapa y dejar incubar 5 minutos a temperatura ambiente.
- 20) Centrifugar a 14000 r.p.m. durante 3 minutos.
- 21)Rotular y almacenar a -20°C hasta el momento del análisis
- Procesamiento del material citológico congelado.

Por protocolo asistencia de nuestro centro aplicado a las muestras procedentes de la Unidad de Oncología Ginecológica y Patología del Tracto Genital Femenino Inferior de nuestro centro, a las pacientes a las que se realizan el test de Captura de Híbridos II (Qiagen® Gaithersbur, Inc, USA) y previo a la realización del mismo, se toma una alícuota de 150 µl del volumen (un mililitro) que contiene el tubo "Specimen Transport Medium" utilizado específicamente para la toma de muestra de este test, y se almacena a -80°C. A la hora de realizar la técnica se ajusta el volumen de

tampón de desnaturalización usado en el primer paso del protocolo. Este material almacenado forma parte de la colección de material citológico cervicovaginal del Biobanco de nuestro centro.

Por otra parte y siguiendo igualmente el protocolo asistencial antes citado, el excedente del material citológico de frasco de toma de muestra de la citología líquida SurePath® (Civagen, España), de aproximadamente 2 ml de volumen, se congela y almacena de forma sistemática a -80°C, formando igualmente, parte de la colección de material citológico cervicovaginal del Biobanco de nuestro centro.

Para la extracción de ADN de este material, de ambas procedencias, se utilizó el kit AmpliLute Liquid Media Extraction (Roche Diagnostics®) siguiendo el siguiente protocolo:

- Partiendo de un volumen de 150 μl de muestra descongelada, se añade 48 μl del tampón ATL, mezclar mediante agitación y añadir 12 μl de proteinasa K y mezclar mediante agitación enérgica.
- 2) Incubar a 56°C en agitación durante una hora o hasta que se observe digestión total del producto.
- 3) Centrifugar 5 segundos.
- 4) Añadir 200 µl del tampón AL de trabajo (que incluye tampón AL más limpiador de ARN (RNA carrier).
- 5) Incubar a 70°C durante 15 minutos.
- 6) Centrifugar 5 segundos.
- 7) Añadir 200 µl de etanol 96-100% y mezclar mediante agitación enérgica.
- 8) Incubar a temperatura ambiente durante 5 minutos.
- 9) Centrifugar 5 segundos.
- 10)Transferir todo el producto lisado a una columna QIAamp previamente colocada en tubo colector. Cerrar la tapa. Incubar 1 minuto.
- 11)Centrifugar a 8000 r.p.m. durante 1 minuto.
- 12)Transferir la columna a un nuevo tubo colector y desechar el ya utilizado.

- 13) Añadir 500 µl del tampón AW2. Incubar 1 minuto.
- 14) Centrifugar a 8000 r.p.m. durante 1 minuto.
- 15)Transferir la columna a un nuevo tubo colector y desechar el ya utilizado.
- 16) Añadir 500 µl de etanol 96-100%. Incubar 1 minuto
- 17) Centrifugar a 14000 r.p.m. durante 3 minutos.
- 18)Transferir la columna a un tubo eppendorf estéril de 1,5 ml con tapa de seguridad.
- 19)Añadir 100 µl del tampón AVE, cerrar tapa y dejar incubar 5 minutos a temperatura ambiente.
- 20) Centrifugar a 14000 r.p.m. durante 3 minutos.
- 21)Rotular y almacenar a -20°C hasta el momento

3.4 Genotipado del virus del papiloma humano (VPH).

Para el genotipado del virus del papiloma humano (VPH) se han utilizado dos test presentados en formato de kits comerciales de diagnóstico, basados en tecnología de amplificación genética mediante reacción de la polimerasa en cadena (PCR) e hibridación en membranas con sondas específicas sobre tiras y señal colorimétrica específica. Todos los ensayos se realizaron por duplicado para su confirmación.

1. El primero de ellos es el kit Linear Array® HPV Genotyping Test (LA) (CE-IVD; Roche Diagnostics®)¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ que detecta hasta 37 tipos virales de VPH de bajo y alto riesgo (en negrita): 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82v (IS39), 83, 84 y 89).

Para ello se realiza una amplificación de un segmento de 450 pares de bases (pb) de la región L1 del ADN del VPH mediante cinco cebadores no degenerados denominados PGMY11 (A,B,C,D y E) y trece cebadores no degenerados denominados PGMY09 (F a R), todos ellos de 18 pb y biotinilados en el extremo 5'. Además incluye una coamplificación como control interno de calidad de la muestra de dos segmentos de alto y bajo peso

molecular del ADN del gen de β-globina mediante los cebadores también biotinilados.

La reacción de PCR se realiza en un GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems®) con el siguiente programa:

- 50°C durante 2 minutos (activación de AmpErase)
- 95°C for 9 minutes (activación de la AmpliTag GOLD)
- 40 ciclos:
 - 95°C durante 30 segundos (desnaturalización),
 - 55°C durante 1 minuto (alineamiento),
 - 72°C durante 1 minuto (extensión);
- 72°C durante 5 minutos (extensión final).

La reacción está diseñada para un volumen final de 100 µl, la mitad corresponde a ADN y la otra mitad a la mezcla (mix) de reacción en la que se incluyen junto al tampón de reacción, nucleótidos (entre los que se ha incluido por Uracilo-dUTP), cebadores, AmpliTaq gold y magnesio, un componente, el enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa, UNG) que elimina restos de Uracilo de los productos amplificados y reduce el riesgo de contaminaciones. En nuestro protocolo la única modificación que se ha realizado ha sido en lo referente a la cantidad de ADN aportado, de manera que se ha reducido los 50 µl de ADN recomendados por el fabricante y sólo se han aportado 10 µl de ADN diluyendo la muestra inicial diez veces.

Tras la amplificación y desnaturalización del producto de PCR se termina con el análisis de hibridación en formato de tiras sobre membranas que incluye sendas sondas complementarias a los 37 tipos virales anteriormente reseñados. Este proceso se ha realizado de forma automatizada con el empleo del hibridizador ProfiBlot™ T48 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Suiza) que hace posible el estudio de hasta 48 muestras en un ensayo. Para la hibridación se utilizaron los componentes del kit LINEAR ARRAY® Detection Kit (Roche Diagnostics®). La lectura de las bandas específicas teñidas de color en cada una de las tiras proporciona el genotipado de cada muestra (figura 16)

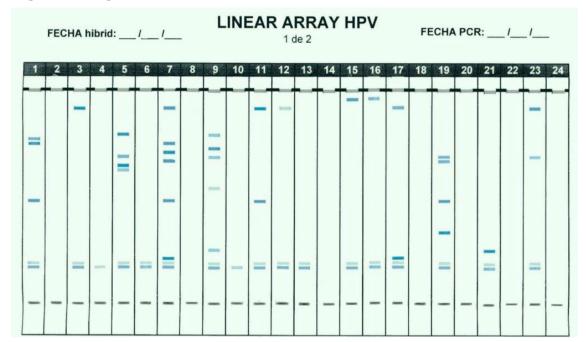


Figura 16. Imagen de lectura de bandas del kit LINEAR ARRAY

Esta técnica se ha empleado para el análisis de las muestras de material congelado, tanto de origen citológico como tisular.

2. El segundo de los test utilizados es INNO-LIPA HPV Genotyping Extra Amp kit (Immunogenetics®, Bélgica - INNOGENETICS Diagnóstica Iberia, S.L.U.®, Barcelona; actualmente FUJIREBIO Europe, Bélgica). Este test detecta hasta 28 tipos virales: quince de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), nueve de bajo riesgo (6, 11, 26, 40, 43, 44, 53, 54, 70) y tres tipos adicionales (69, 71, 74). Amplifica un segmento de tan sólo 65 pb del gen L1 mediante cuatro cebadores de 20 pb denominados SPF1 (A, B, C y D) y dos cebadores de 23 pb SPF2 (B y D), todos ellos biotinilados que incluyen en su secuencia Inosina¹⁸¹⁻¹⁸³.

La reacción está diseñada para un volumen final de 50 µl, 40 µl corresponden a la mezcla (mix) de reacción (37,7 µl de la mezcla de amplificación y 2,3 µl de AmpliTaq Gold) en la que se incluyen junto al tampón de reacción, nucleótidos (entre los que se ha incluido por Uracilo-dUTP e Inosina), cebadores, AmpliTaq gold y magnesio, un componente, el enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa, UNG) que elimina restos de Uracilo de los productos amplificados y reduce el

riesgo de contaminaciones. La cantidad de ADN aportado es de 10 μl y siguiendo las recomendaciones se ha utilizado ADN diluido diez veces.

Además incluye una coamplificación como control interno de calidad de la muestra de un segmento del ADN del gen de β-globina, dos controles positivos de VPH (VPH1 y VPH2) así mediante los cebadores también biotinilados y un control de tinción de las bandas.

La reacción de PCR se realiza en un GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems®) con el siguiente programa:

- 37°C durante 10 minutos (activación de AmpErase)
- 94°C for 9 minutes (activación de la AmpliTag GOLD)
- 40 ciclos:
 - 94°C durante 30 segundos (desnaturalización),
 - 52°C durante 45 segundos (alineamiento),
 - 72°C durante 45 segundos (extensión);
- 72°C durante 5 minutos (extensión final).

Tras la amplificación y desnaturalización del producto de PCR se termina con el análisis de hibridación en formato de tiras sobre membranas que incluye sendas sondas complementarias a los 25 tipos virales anteriormente reseñados. Este proceso se ha realizado de forma automatizada con el empleo del hibridizador ProfiBlot™ T48 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Suiza) que hace posible el estudio de hasta 48 muestras en un ensayo. Para la hibridación se utilizaron los componentes del propio kit. La lectura de las bandas específicas teñidas de color en cada una de las tiras se analizaron con el software Line Reader and Analysis Sofware (LiRAS) proporcionado el genotipado de cada muestra (figura 17).

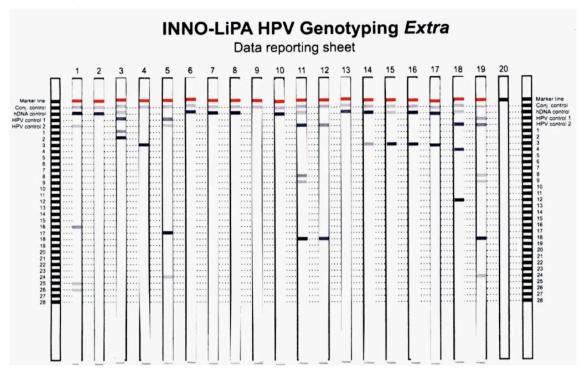


Figura 17. Imagen de tiras de lectura.

Esta técnica se ha empleado para el análisis de las muestras de material tisular incluido en parafina así como aquellas muestras de material congelado que no alcanzaron la calidad suficiente por degradación del ADN, así como aquellas muestras que resultaron ser negativas con la técnica de Linear Array HPV.

3.5 Protocolo de actuación del cáncer de cérvix.

Todas las pacientes con sospecha de cáncer de cérvix han sido valoradas mediante exploración física por ginecólogos dedicados a la ginecología oncológica, para determinar la estadificación según criterios FIGO.

Se ha realizado la confirmación histológica de todos los casos. Dentro del estudio inicial se incluyen pruebas de imagen (Ultrasonidos, TAC, RMN) y marcadores tumorales (Ag-SCC, CEA, CA 125).

Ante la sospecha de afectación de otros órganos a nivel pélvico se ha solicitado cistoscopia y/o colonoscopia.

Todas las pacientes han sido tratadas con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia.

La cirugía es el tratamiento preferido en los estadios iniciales. Esta consiste en histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral (ganglio centinela), y pexia ovárica en función de la edad y el tipo histológico. Desde el año 2008 se realiza este procedimiento vía laparoscópica.

La radioterapia era el tratamiento empleado en los estadios avanzados y en los iniciales con contraindicación para la cirugía. Desde agosto de 1999 se administra quimioterapia concomitante con la radioterapia. La realización de una linfadenectomía paraórtica extraperitoneal es una practica incluida en las pacientes con enfermedad localmente avanzada y con pruebas de imagen en la que no se ha detectado enfermedad paraórtica.

Los pacientes que reciben radioterapia habitualmente es una combinación de radioterapia externa más braquiterapia endocavitaria. La radioterapia externa es una fracción diaria de 1,8-2 Gy durante 5 semanas. La dosis a nivel pélvico era de 45-50 Gy. En un segundo tiempo se aplica la braquiterapia.

Se aplicaba una sobreimpresión parametrial en aquellas pacientes con afectación parametrial distal o con enfermedad ganglionar iliaca.

El esquema de quimioterapia era cisplatino 40 mg/m2 semanal durante 6 semanas.

Una vez finalizado el tratamiento, el seguimiento se basaba en la valoración clínica y física de la paciente por ginecólogos y/o radioterapeutas dedicados a la oncología ginecológica. Las pruebas rutinarias realizadas consisten en la citología vaginal, determinación de vph y marcadores tumorales específicos. En función de la clínica, hallazgos o resultados de las pruebas complementarias se solicitaban pruebas de imagen (TAC, RMN, PET...).

3.6 Análisis estadístico

El conjunto de variables a analizar en este estudio se procesará estadísticamente con el programa SPSS 20.0 en entorno iOS®. Para el estudio de variables cuantitativas se utilizarán: medidas de tendencia central: media, mediana; medidas de dispersión: error estándar de la media, desviación típica, rango; test de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov). En el caso de necesitar pruebas no paramétricas por falta de normalidad de la muestra, se emplearán el test de Kruskal-Wallis y el de Mann-Whitney. Los estudios de correlación entre variables cuantitativas se realizarán con el test de Spearman. Para variables cualitativas la prueba de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Por último para estudiar curvas de supervivencia (referidas al momento de aparición de las lesiones en la evolución, del tratamiento o de la recidiva) se utilizarán el método de Kaplan-Meier (test log-rank) y el análisis de regresión de Cox. El nivel de significación será para p<0.05.

Se definió:

Supervivencia global: El periodo que abarca desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el seguimiento o muerte.

Periodo libre de enfermedad: El periodo que abarca desde el fin del tratamiento hasta la aparición de una recurrencia o diagnóstico de persistencia.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1 DESCRIPCION DE LA MUESTRA

4.1.1. Características clínicas.

La serie estudiada incluye 561 casos de cáncer de cérvix diagnosticados en el Complejo Hospitalario Universitario Materno Infantil de Canarias entre 1994 y 2013.

En la tabla 3, se describen las características epidemiológicas y clínicas de las pacientes

La **edad media** en el momento del diagnóstico fue de 52,9 años con un rango entre los 26 y 97 años. La incidencia aumenta con los años hasta alcanzar un pico máximo entre los 40 y 42 años, a partir de la cual disminuye, salvo por otro pico de incidencia a los 62 años (Gráfico 12).

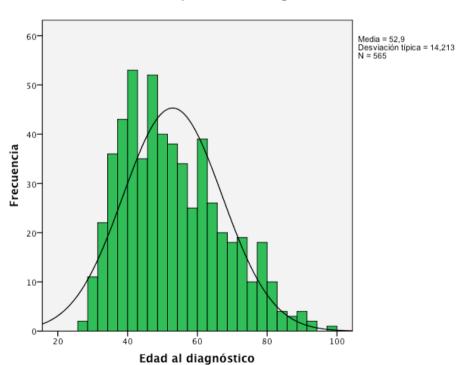


Gráfico 12. Edad media de las pacientes al diagnóstico

Un 9.7% (n:55) de las pacientes tienen menos de 35 años en el momento del diagnóstico frente a un 90.2% (n:510) que tienen más de 35 años.

Con respecto al **nivel socioeconómico** en un 55.2% (n:307) es bajo, en un 41.8% es medio (n:236) y alto sólo se encuentra en un 1,6% de la muestra (n:9).

El **estado civil** de un 14,3% de las pacientes eran solteras, un 55,6% casadas, un 14,5% eran viudas y un 15,6% separadas.

En los **antecedentes personales** se han recogidos aquellos que pudieran afectar a la inmunidad, encontrándonos un 1,4% de VIH, un 7.9% de diabetes mellitus, un 3% de cáncer y un 2% de enfermedades autoinmunes o trasplantados.

Un 36,8% tenían **antecedentes familiares** de primer grado **oncológicos**: 30,7% digestivo (n:64), 19,7% mama (n:41), 14,9% pulmón (n:31), 13,9% ginecológico (n:29), 10% urológicos (n:21), 8,2 % ORL (n:17).

Con respecto a la **paridad**, la media era de 3,1 partos (rango 0-16 partos). Siendo un 34,8 % multíparas (> 3 partos) frente a un 65,2 % que tenían menor o igual a 3 partos.

Un 47,3% eran **menopaúsicas** en el momento del diagnóstico, lo que supone 267 paciente, frente a un 52,7% que no eran menopaúsicas.

Un 57,5% eran no **fumadoras** (n:208) frente a un 37,1 % (n:322) que si lo eran, un 5,4% (n:30) eran exfumadoras. Dentro de las fumadoras un 66,8% fumaba más de 20 cigarrillos/día.

El **I.M.C.** medio fue de 26,7, con un rango entre 15 y 54. Un 26,5 % presentaban un IMC \geq 30.

En la figura 16, se ilustran las Zonas Básicas de Salud de donde procedían las mujeres con cáncer de cérvix de nuestra provincia.

Tabla 3.

Características clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix

		n	%
Edad al diagnó	stico	52,9 (26	6-97)
Nivel S-E	Bajo	307	55,2
	Medio	236	42,4
	Alto	13	2,4
	Total	556	100,0
Estado Civil	Soltera	79	14,3
	Casada	307	55,6
	Viuda	80	14,5
	Separada	86,	15,6
	Total	552	100,0
A.P.	No	479	85,7
Inmunidad	VIH	8	1,4
	Diabetes Mellitus	44	7,9
	Cáncer	17	3,0
	Enfermedad Autoinmune	11	2,0
	Total	559	100,0
A.F.	No	357	63,2
Oncológicos	Si	208	36,8
Multíparas	≤3 partos	369	65,7
	> 3 partos	193	34,3
	Total	562	100,0
Menopausia	No	297	52,7
	Si	267	47,3
	Total	564	100,0
Tabaco	No	322	57,5
	Si	208	37,1
	Exfumadora	30	5,4
	Total	560,0	100,0
IMC medio (rar	ngo)	26,7 (1	5-54)

LAS PALMAS GRAN CANANARIA CENTROS SALUD n % 1.ALCARAVANERAS 27 5 uertillo 2.TAMARACEITE 4,3 3.SAN JOSE 24 4,3 4.CANALEJAS 21 3,8 almas de 5.MILLER BAJO 18 3,3 Aruca Canaria 6.PUERTO 18 3,3 0 7.SCHAMMAN 14 2,5 8.ESCALERITAS 2,3 13 0 9.BARRIO ATLANT. 12 2,2 TELDE 1. JINAMAR 17 3,2 Sta Brigida Costa Teguise 0 0 ega de Arrecife n Mateo LANZAROTE 58 10,5% MUNICIPIO n LAS PALMAS G.C. 231 42 Castillo Caleta TELDE 65 12 de Fuste S. BARTOLOME 25 4,5 VECINDARIO 24 4,3 ARUCAS 15 2,7 Las Palmas de 14 INGENIO 2,5 Costa Calma Gran Canaria MOGAN 12 2,2 FUERTEVENTURA 48 8,7% GALDAR 9 1,6 Telde SANTA BRIGIDA 9 1,6 AGUIMES 8 1,4 Gran Canaria **GUIA** 6 1,1 AGAETE 4 0,7 Maspalomas OTROS 23 4,2

Figura 16. Zonas Básicas de Salud de pacientes con cáncer cérvix en Las Palmas.

4.1.2. Características epidemiológicas asociados al VPH.

Se describen los factores que pudieran estar relacionados con la adquisición, progresión y diagnóstico del VPH /cáncer (tabla 4).

La edad media del inicio de las relaciones sexuales era a los 19 años (11-39 años). Encontrándonos que un 14,3% (n:72) iniciaban las relaciones sexuales por debajo de los 16 años frente a un 85,7% (n:425) que lo hacían por encima de los 16 años (gráfico 13).

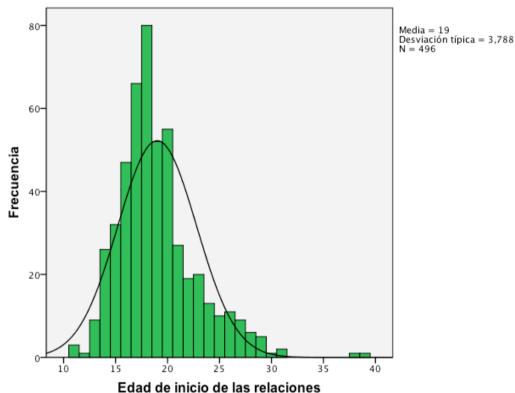


Gráfico 13. Edad inicio de las relaciones sexuales.

El **número medio de parejas** antes del diagnóstico era de 3,4 (1-50). La mayoría habían tenido escasas parejas sexuales, un 45,1% (n:176) sólo una pareja, un 47,9% (n:187) entre 2 y 3 parejas. Sólo un 6,9% (n:27) más de 3 parejas.

Un 51,7 % (n:232) no han usado **anticonceptivos orales** previamente frente a un 48,3% (n:217) que los han usado. Un 39,6 % han utilizado los ACO durante un periodo mayor o igual a 10 años.

Un 53,2% (n:297) no se había realizado **una citología previa al diagnóstico** en los últimos 10 años . Dentro de las que se habían realizado una citología previa, el tiempo medio desde la último citología era de 2,23 años. Un 4,4% tenían antecedentes de displasia cervical (9 CIN I, 4 CIN II, 10 CIN III, 2 ACG), con una media desde la lesión preinvasora hasta el diagnóstico del cáncer de cérvix de 5,7 años (1-12 años).

Tabla 4. Factores relacionados con adquisición, progresión y diagnóstico del VPH.

			_,
		n	%
Edad media de inicio de	relaciones (rango)	19 (1	1-39)
Edad Inicio Relaciones	< 16 años	71	14,3
	≥ 16 años	425	85,7
	Total	496	100,0
Nº de parejas		3,4 (1-50)
Número parejas	1 Pareja	176	45,2
	2-3 Parejas	187	47,9
	> 3 Parejas	27	6,9
	Total	390	100,0
ACO	No	232	51,7
	Si	217	48,3
	Total	449	100,0
Años de media uso de A	ACO (rango)	8,1 (0-35)	
Citología previa	No	297	53,2
	Si	261	46,8
	Total	558	100,0
Años de media última c	itología (rango)	4,5 (0-30)
A.P. displasia cervical	No	553	95,6
	Si	25	4,4
	Total	558	100,0

4.1.3. Clínica (sintomatología y tiempo de evolución)

Un 19,6 % de las pacientes estaba asintomática en el momento del diagnóstico. La metrorragia con un 52,2% era el síntoma principal más frecuente, seguido de la coitorragia en un 16,8%, de la leucorrea en un 6,1% y del dolor y los síntomas urinarios con un 2,1% en ambos (tabla 5).

Un 57,7% de las pacientes refería presentar metrorragia, un 25,3% coitorragia, el dolor era un síntoma presente en el 13,6% y la leucorrea en el 11,8%.

El tiempo medio de evolución, de la sintomatología era de 5,1 meses (0,1-60 meses).

Tabla 5. Clínica. Sintomatología y tiempo de evolución.

		n	%
Sintomatología	Asintomática	111	19,8
principal	Metrorragia	295	52,7
	Coitorragia	95	17,1
	Leucorrea	35	6,2
	Dolor	12	2,1
	Urinario y otros	12	2,1
	Total	560	100,0
Metrorragia	No	239	42,8
	Si	320	57,2
	Total	559	100,0
Coitorragia	No	416	74,7
	Si	141	25,3
	Total	557	100,0
Leucorrea	No	491	88,2
	Si	66	11,8
	Total	557	100,0
Dolor	No	481	86,4
	Si	76	13,6
	Total	557	100,0
Meses de Síntoma	as (rango)	5,1 (0),1-60)

4.1.4. Estadificación.

En un 32,3% de las pacientes en el **estudio de extensión** no se objetivo enfermedad (n:180). La enfermedad se encontraba localizada a nivel regional en el 60,5% de los casos (n:337), en un 5% se objetivo enfermedad a nivel regional (fundamentalmente a nivel paraórtico). Y en un 2,2% (n:5) había enfermedad a distancia en otros órganos (tabla 6).

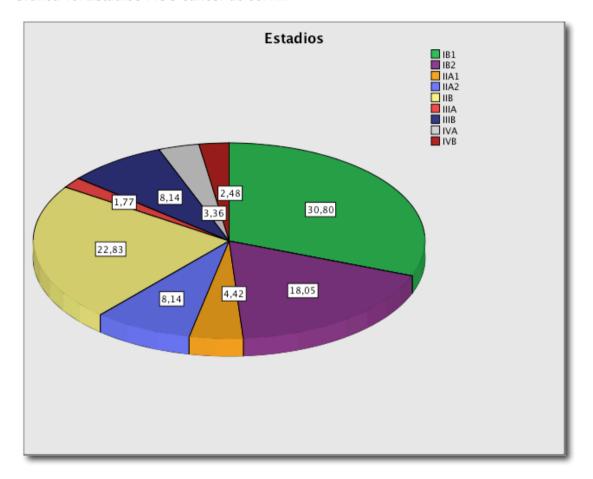
La presencia de **adenopatías** estaba presente en el 22,5% de las pacientes. En este grupo las adenopatías se localizaban en la cadenas **iliacas** en el 73,2% y en un 26,8% en la región **aórtica**. Por lo tanto, un 77,5% no presentaban adenopatías en las pruebas de imagen.

Con respecto a la estadificación según la Clasificación FIGO, un 35,2% tenían enfermedad cervical menor de 4 cm. (Estadio IB1 y IIA1). Un 58,9% presentaban un cáncer de cérvix localmente avanzado (Estadios IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB) y un 5,8% tenían enfermedad metastásica (IVA y IVB) (gráfica 13).

Tabla 6. Estudios diagnósticos previos al tratamiento

		n	%
Estudio de extensión	Negativo	180	32,3
	Regional	337	60,5
	Abdominal	28	5,0
	Metastásico	12	2,2
	Total	557	100,0
Adenopatías	No	431	77,5
	Si	125	22,5
	Total	556	100,0
Localización de	Ilíaca	90	73,2
adenopatías	Paraaórtica	33	26,8
	Total	123	100,0
Estadio FIGO	IB1 y IIA1	199	35,2
	IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB	333	58,9
	IV A, IVB	33	5,8
	Total	565	100,0

Gráfica 13. Estadios FIGO cáncer de cérvix.

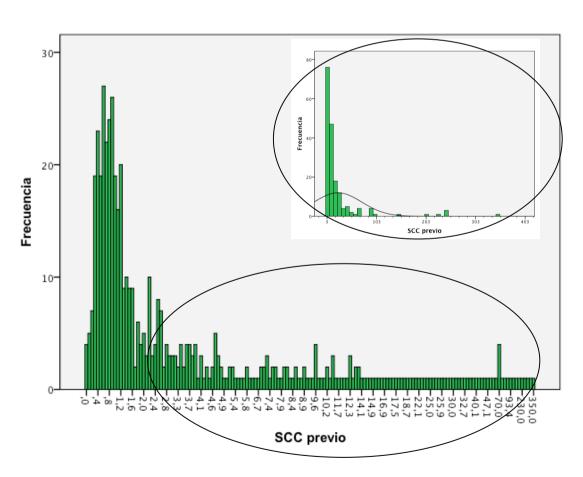


4.1.5. Marcadores tumorales.

El Ag-SCC es el marcador tumoral que nos encontramos más frecuentemente elevado en el momento del diagnóstico (gráfica 14). Un 35,3% (n:181) de las pacientes presentaban cifras anormales frente a un 64,7% que tenían cifras en rangos de normalidad (gráfica 14).

El CEA es el segundo en frecuencia, encontrándose elevado en un 23,7%; seguido del CA 125 que se encontraba elevado en un 22% de la pacientes. El marcador CA 19.9 se encontraba elevado en el 8,6% las pacientes. Y en un 6.8% de los casos se encontraba elevado el CA 15.3.

El SCC elevado disminuía , de estar elevado en un 35,3% previo al tratamiento a un 5,5% tras el tratamiento.



Gráfica 14. Cifras del marcador Ag-SCC en el diagnóstico

Tabla 7 .Marcadores tumorales al diagnóstico

		n	%
Ag-SCC previo	≤ 3	332	64,7
	> 3	181	35,3
	Total	513	100,0
CEA previo	≤ 5	393	76,3
	> 5	122	23,7
	Total	515	100,0
CA125 previo	≤ 35	383	78,0
	> 35	108	22,0
	Total	491	100,0
CA19.9 previo	< 37	437	91,4
	≥ 37	41	8,6
	Total	478	100,0
CA15.3 previo	< 35	352	92,9
	≥ 35	27	7,1
	Total	379	100,0

4.1.5.1 Marcador Ag-SCC en el diagnóstico.

El Ag-SCC en el momento del diagnóstico esta relacionado con el estadio FIGO, la presencia de adenopatías , el tamaño tumoral y el tipo histológico. Con cifras elevadas de Ag-SCC nos encontraremos con un cáncer de cérvix localmente avanzado, con un tamaño tumoral mayor a 4 cms. y mayor probabilidad de encontrar adenopatías en los estudios de extensión. Y más frecuentemente asociado al carcinoma epidermoide. Esta además, asociado al grado de diferenciación y al uso de ACO. No estando relacionado con el consumo de tabaco.

Tabla 8. Ag-SCC al diagnóstico correlación con factores pronósticos.

			Ag-S0	CC diagi	nóstico	
		≤	3	>	3	
		n	%	n	%	p-valor
Estadio FIGO	IB1 y IIA1	162	48,8	23	12,7	
	IB2, IIA2,	161	19.5	143	79,0	<0,001
	IIB, IIIA, IIIB	101	48,5	143	79,0	0,001
	IV A, IVB	9	2,7	15	8,3	
	Total	332	100,0	181	100,0	
Adenopatías	No	283	85,8	111	61,3	<0.001
	Si	47	14,2	70	38,7	<0,001
	Total	330	100,0	181	100,0	
Tipo histológico	C. Epidermoide	223	67,2	166	91,7	
	Adenocarcinoma	86	25,9	6	3,3	<0,001
	Adenoescamoso	12	3,6	4	2,2	0,001
	Total	332	100,0	181	100,0	
Grado de	Bien	70	22,4	24	13,9	
diferenciación	Moderadamente	130	41,5	87	50,3	0,048
	Pobremente	113	36,1	62	35,8	0,010
	Total	313	100,0	173	100,0	
Tamaño tumor	≤ 2 cm	99	29,8	10	5,6	
	> 2 y ≤ 4 cm	113	34,0	38	21,1	<0,001
	> 4 cm	120	36,1	132	73,3	10,001
	Total	332	100,0	180	100,0	
Tabaco	No	184	55,4	107	59,8	
	Si	134	40,4	58	32,4	0,078
	Exfumadora	14	4,2	14	7,8	5,5.5
	Total	332	100,0	179	100,0	
ACO	No	136	47,9	76	58,9	
	Si	148	52,1	53	41,1	0,038
	Total	284	100,0	129	100,0	

4.1.5.2. Marcador CEA en el diagnóstico.

Los niveles del marcador CEA en el diagnóstico, están relacionados con el estadio FIGO, el tamaño y la presencia de adenopatías. No parece estar relacionado con el tipo histológico, ni el grado de diferenciación. Tampoco parece correlacionarse con el tabaco y el uso de ACO.

Tabla 9. Marcador CEA al diagnóstico correlación con factores pronósticos

		CEA diagnóstico				
		5	≦ 5	>	5	
		n	%	n	%	p-valor
Estadio FIGO	IB1 y IIA1	162	41,2	24	19,7	
	IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB	217	55,2	85	69,7	<0,001
	IV A, IVB	14	3,6	13	10,7	
	Total	393	100	122	100	
Adenopatías	No	322	82,	72	59,5	10.004
	Si	69	17,6	49	40,5	<0,001
	Total	391	100,	121	100	
Tipo histológico	C. Epidermoide	297	75,6	91	74,6	
	Adenocarcinoma	72	18,3	23	18,9	0,721
	C.Adenoescamoso	13	3,3	3	2,5	0,721
	Total	393	100	122	100	
Grado de	Bien	75	20,2	21	17,9	
diferenciación	Moderadamente	164	44,1	52	44,4	0,857
	Pobremente	133	35,8	44	37,6	0,007
	Total	372	100	117	100	
Tamaño tumor	≤ a 2 cm	98	24,9	12	9,9	
	> a 2 y ≤ a 4 cm	119	30,3	35	28,9	0,001
	> 4 cm	176	44,8	74	61,2	0,001
	Total	393	100	121	100	
Tabaco	No	229	58,4	62	51,7	
	Si	140	35,7	53	44,2	0,227
	Exfumadora	23	5,9	5	4,2	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
	Total	392	100	120	100	
ACO	No	166	50,9	48	53,9	
	Si	160	49,1	41	46,1	0,614
	Total	326	100	89	100	

4.1.5.3 Marcador CA 125 al diagnóstico.

El CA 125 en el momento del diagnóstico, esta relacionado con el estadio FIGO, el tamaño tumoral y la presencia de adenopatías.

Tabla 10. Marcador CA 125 al diagnóstico correlación con factores pronósticos

			CA	125 dia	gnóstico	
		≤	35	>	35	
		n	%	n	%	p-valor
Estadio FIGO	IB1 y IIA1	173	45,2	9	8,3	
	IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB	198	51,7	88	81,5	<0,001
	IV A, IVB	12	3,1	11	10,2	•
	Total	383	100	108	100	
Adenopatías	No	322	84,7	56	51,9	-0.004
	Si	58	15,3	52	48,1	<0,001
	Total	380	100	108	100	
Tipo histológico	C. Epidermoide	292	76,2	75	69,4	
	Adenocarcinoma	68	17,8	24	22,2	0,113
	C.Adenoescamoso	14	3,7	2	1,9	0,110
	Total	383	100	108	100	
Grado de	Bien	79	22,0	14	13,2	
diferenciación	Moderadamente	153	42,6	44	41,5	0,070
	Pobremente	127	35,4	48	45,3	0,010
	Total	359	100	106	100	
Tamaño tumor	≤ a 2 cm	101	26,4	6	5,6	
	> a 2 y ≤ a 4 cm	127	33,2	19	17,6	<0,001
	> 4 cm	154	40,3	83	76,9	0,00
	Total	382	100	108	100	
Tabaco	No	216	56,7	62	57,9	
	Si	145	38,1	37	34,6	0,602
	Exfumadora	20	5,2	8	7,5	5,3 52
	Total	381	100	107	100	
ACO	No	169	52,3	41	53,9	
	Si	154	47,7	35	46,1	0,798
	Total	323	100	76	100	

4.1.5. 4 Marcador CA 19.9 al diagnóstico.

El CA 19,9 en el momento del diagnóstico, esta relacionado con el estadio FIGO, la presencia de adenopatías y el adenocarcinoma dentro de los tipos histológicos. No parece estar relacionado con el tamaño tumoral, ni el grado de diferenciación. Como tampoco con el tabaco y el uso de ACO.

Tabla 11. CA 19.9 al diagnóstico correlación con factores pronósticos

			CA1	9.9 dia	gnóstic	o
		< 3	37	≥	37	
		n	%	n	%	p-valor
Estadio FIGO	IB1 y IIA1	170	38,9	10	24,4	
	IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB	249	57,0	26	63,4	0,024
	IV A, IVB	18	4,1	5	12,2	
	Total	437	100	41	100	
Adenopatías	No	344	79,3	24	58,5	0,002
	Si	90	20,7	17	41,5	
	Total	434	100	41	100	
Tipo histológico	C. Epidermoide	333	78,5	22	59,5	0,002
	Adenocarcinoma	75	17,7	15	40,5	
	C.Adenoescamoso	16	3,8	0	0,0	0,002
	Total	424	100	37	100	
Grado de	Bien diferenciado	82	19,9	10	24,4	
diferenciación	Moderadamente	176	42,6	18	43,9	0,693
	Pobremente	155	37,5	13	31,7	0,000
	Total	413	100	41	100	
Tamaño tumor	≤ 2 cm	101	23,2	4	9,8	
	> 2 y ≤ 4 cm	128	29,4	14	34,1	0,140
	> 4 cm	207	47,5	23	56,1	0,110
	Total	436	100	41	100	
Tabaco	No	248	57,0	28	68,3	
	Si	162	37,2	11	26,8	0,370
	Exfumadora	25	5,7	2	4,9	0,0.0
	Total	435	100	41	100	
ACO	No	187	51,9	20	66,7	0.404
	Si	173	48,1	10	33,3	0,121
	Total	360	100	30	100	

4.1.5.5 Marcador CA 15,3 al diagnóstico.

El CA 15,3 esta asociado con el estadio, la presencia de adenopatías , el grado de diferenciación y el tamaño tumoral. No parece estar relacionado con el tipo histológico, ni el consumo de tabaco o el uso de ACO. Cifras elevadas de CA 15,3 en el momento del diagnóstico están relacionados con estadios avanzados, la presencia de adenopatías, con un pobremente grado de diferenciación y un tamaño tumoral mayor a 4 cms.

Tabla 12. CA 19.9 al diagnóstico correlación con factores pronósticos

		CA15.3 diagnóstico				
		< 35		≥ 35		
		n	%	n	%	p-valor
Estadio FIGO	IB1 y IIA1	154	43,8	1	3,7	
	IB2, IIA2, IIB IIIA, IIIB	188	53,4	20	74,1	<0,001
	IV A, IVB	10	2,8	6	22,2	·
	Total	352	100,0	27	100,0	
Adenopatías	No	286	81,9	13	48,1	10.004
	Si	63	18,1	14	51,9	<0,001
	Total	349	100	27	100,0	
Tipo histológico	C. Epidermoide	255	75,2	20	83,3	
	Adenocarcinoma	72	21,2	3	12,5	0,592
	C.Adenoescamoso	12	3,5	1	4,2	0,002
	Total	339	100	24	100	
Grado de	Bien	69	20,8	3	11,1	
diferenciación	Moderadamente	141	42,6	6	22,2	0,009
	Pobremente	121	36,6	18	66,7	0,000
	Total	331	100	27	100	
Tamaño tumor	≤ 2 cm	86	24,5	1	3,7	
	> 2 y ≤ 4 cm	118	33,6	2	7,4	<0,001
	> 4 cm	147	41,9	24	88,9	3,23
	Total	351	100	27	100	
Tabaco	No	217	61,8	17	63,0	
	Si	124	35,3	9	33,3	0,953
	Exfumadora	10	2,8	1	3,7	-,
	Total	351	100	27	100	
ACO	No	151	51,7	8	47,1	
	Si	141	48,3	9	52,9	0,709
	Total	292,0	100	17	100	

4.1.5.6 Marcadores tumorales en el seguimiento.

Los marcadores tumorales realizados en el primer control tras el tratamiento nos permiten valorar la respuesta a los mismos. Encontrándonos que cuando los marcadores tumorales se normalizan las posibilidades de recidiva o persistencia de la enfermedad son de un 24-25%, frente a un 55-88% de recidiva o persistencia cuando los marcadores en el primer control no se normalizan.

El marcador Ag-SCC postratamiento parece un buen indicador de la respuesta y evolución de la enfermedad, cuando es normal la posibilidad de recidiva o persistencia de la enfermedad es de un 25,2% frente a un 74,8% cuando los valores no se normalizan.

Tabla 13. Marcadores tumorales postratamiento.

					F	Recidiva			
Marca	adores	N	0	ţ	Si	Persis	tencia	Total	
postratamiento		n	%	n	%	n	%	n	p-valor
SCC	≤ 3	329	74,8	72	16,4	39	8,9	440	
	> 3	3	11,5	6	23,1	17	65,4	26	<0,001
	Total	332	71,2	78	16,7	56	12,0	466	
CEA	≤ 5	306	73,2	71	17,0	41	9,8	418	0.004
	> 5	14	45,2	4	12,9	13	41,9	31	<0,001
	Total	320	71,3	75	16,7	54	12,0	449	
Ca 125	≤ 35	303	74,8	70	17,3	32	7,9	405	
	> 35	14	38,9	7	19,4	15	41,7	36	<0,001
	Total	317	71,9	77	17,5	47	10,7	441	
CA19.9	≤ 37	294	74,4	68	17,2	33	8,4	395	-0.004
	> 37	10	35,7	5	17,9	13	46,4	28	<0,001
	Total	304	71,9	73	17,3	46	10,9	423	

4.1.6 Tipificación del VPH.

En un 3,7% de los casos no se identifico el VPH, lo que supone 21 pacientes. En las 540 muestras que eran positivas para el VPH, se detectaron 27 genotipos (tabla14). El más frecuente era el VPH 16 (69,7,2%), seguido del VPH 18 (11,17%), VPH 33 (3,65%), VPH 31(2,95), VPH 52 (2,46), VPH 45 (1,95%), VPH 35 (1,52%), VPH 39 (1,17%), VPH 58 (1,03%), VPH 73 (0,8%).

En un 20% de las muestras VPH positiva se identifico más de un tipo viral. Se aislaron dos tipos en el 15,7% y tres tipos en un 4,3% de los casos. En las infecciones en las que se identificaron 2 tipos virales, el VPH 16 estaba presente en el 69,41 % (59), seguido del VPH 18 (21), VPH 52 (16), VPH 56 (7), VPH 58 (7), VPH 33 (6), VPH 53 (6), VPH 45 (6). Las asociaciones más frecuentes era el VPH 16 con el VPH18, seguido del VPH 16 con el VPH 52. En las infecciones en las que están implicadas tres virus, los más frecuentemente aislados son el VPH 16, VPH 31, VPH 52 y VPH 54. Siendo la asociación más frecuentemente observada VPH 31, VPH 52 y VPH 54.

Las pacientes en las que no identificamos el VPH estaban asociadas más frecuentemente a los tipos histológicos adenocarcinoma y adenoescamoso, al igual que a un buen grado de diferenciación celular.

La identificación de un solo virus esta asociado a mayor riesgo de adenopatías frente a si identificamos dos virus (p= 0,039).

Cuando un cáncer de cérvix es provocado por un tipo único de VPH, es fácil asignarle el 100% de causalidad a este VPH. Pero cuando las infecciones son provocadas por más de un tipo viral, no sería correcto atribuirle el mismo % a todos los VPH implicados

En una infección provocada por 3 tipos virales, Ej. Infección múltiple por VPH16-18-35, hemos calculado el % de cáncer de cérvix en nuestra población en las infecciones única. En nuestra población es de un 70% para el VPH16, de un 12% para el VPH18 y de un 2% para el VPH35. Posteriormente para calcular el peso del VPH 16 en esta infección realizamos la siguiente operación (0,7/ 0,7+0,12+0,002) esto es 0,83 que seria la asignación para el VPH 16 en esta multiinfección, de 0,14 para el VPH 18 y de 0,03 para el VPH 35.

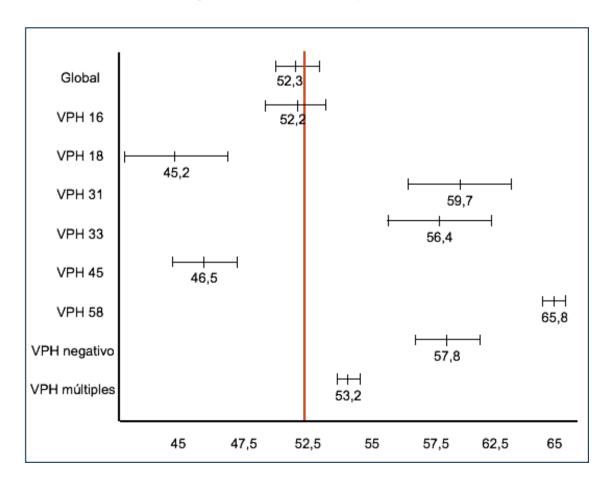
Tabla 14. Tipos y frecuencias de VPH detectados.

	Total (672)	Un tipo viral (427)	Peso estimado (540)	Ranking
VPH Alto riesgo				
VPH16	377 (56,1%)	299 (70,25%)	375 (69,7%)	1
VPH18	77 (11,45%)	51 (11,7%)	60 (11,17%)	2
VPH31	22 (3,27%)	11 (2,57%)	16 (2,95%)	4
VPH33	25 (3,72%)	16 (3,74)	20 (3,65%)	3
VPH35	12 (1,78%)	7 (1,63%)	8 (1,52%)	7
VPH39	10 (1,49%)	5 (1,17%)	6 (1,17%)	8
VPH45	18 (2,68%)	10 (2,34%)	11 (1,95%)	6
VPH51	7 (1,04%)	1 (<1%)	2 (<1%)	
VPH52	31 (4,61%)	9 (2,1%)	13 (2,45%)	5
VPH56	10 (1,49%)			
VPH58	11 (1,64%)	3 (<1%)	6 (1,03%)	9
VPH59	7 (1,04%)	3 (<1%)	3 (<1%)	
VPH68	4 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	
VPH Bajo riesgo				
VPH6	1 (<1%)			
VPH11	2 (<1%)			
VPH26	1 (<1%)			
VPH42	6 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	
VPH53	11 (1,64%)	2 (<1%)	5 (<1%)	
VPH54	6 (<1%)			
VPH55	2 (<1%)			
VPH61	2 (<1%)			
VPH62	7 (1,04%)			
VPH66	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	
VPH69	1 (<1%)		1 (<1%)	
VPH70	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	
VPH71	3 (<1%)		1 (<1%)	
VPH73	7 (1,04%)	4 (<1%)	5 (<1%)	10
VPH81	1 (<1%)			
VPH83	1 (<1%)			
VPH84	1 (<1%)			

El VPH 16 esta relacionado con el estadio tumoral, cuanto mayor es el estadio menor % de VPH 16. Un 71% para estadios precoces, un 63,6 % en cáncer localmente avanzados y un 45% en enfermedad metastásica. Si no tenemos el VPH 16 tenemos mayor riesgo de presentar Estadio IV (p=0,013). Además es más frecuente encontrarnos el carcinoma epidermoide como tipo histológico

El VPH 18 es más frecuente encontrarlo en pacientes menores de 40 años. La edad media de las pacientes con VPH 18 es de 45,2 años, frente a los VPH negativo que es de 58 años y los VPH 16 que es de 52 años (tabla 15). Esta relacionado con el adenocarcinoma como tipo histológico (p<0,001). Y se asocia con cifras altas de CEA (p=0,029) y normales de Ag-SCC (p=0,001). Es frecuente encontrarnos que las pacientes con VPH 18 disponían de una citología previa (p=0,013).

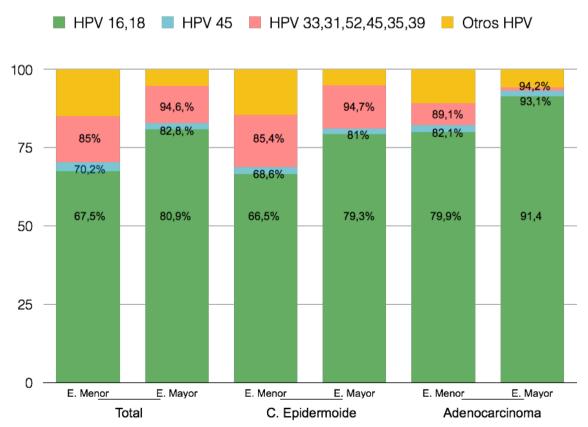




Los VPH de alto riesgo (exceptuando el 16 y 18), están asociados a estadios IV (p=0,0027) y G3 (p=0,004). Es mas probable que la paciente no tenga citología previa (p=0,006). Y tienen más posibilidades de que la enfermedad progrese (p=0,090).

Los VPH 31 y VPH 45 están asociados a estadios IV (p=0,040), y este último además a los adenoescamosos y se presenta en pacientes jóvenes (46,5 años).

Representamos los 9 tipos de VPH más frecuentes, calculando la estimación mayor y menor atribuible al cáncer de cérvix; y en función de los dos tipos histológicos más frecuente. Objetivando en los adenocarcinomas, que entre un 79,9% y un 91,4% están asociados a los VPH 16 y VPH 18, siendo esta cifra entre el 66,5% y el 79,3% en los carcinomas epidermoides. Estas cifras serían sobre las que la vacuna actual tendría incidencia.



Gráfica 14. Estimación de los 9 VPH más frecuentes en función tipo histológico.

4.1.7 Anatomía Patológica.

El Carcinoma Epidermoide con un 75,8%, es el tipo histológico más frecuente asociado al cáncer de cérvix. Seguido del Adenocarcinoma con un 18,1% y el Adenoescamoso con un 2,8%.

Con respecto al grado de diferenciación, en un 19,6% eran bien diferenciados, un 44,2% moderadamente diferenciados y un 36,2% pobremente diferenciados.

El tamaño tumoral medio es de 4,1 cm (0,5-10 cm). Un 21,1% presenta un tamaño menor o igual a 2 cm, un 29,1% entre 2 y 4 cm, y un 49,1% mayor de 4 cm.

En un 73,9 % de las pacientes que se les realizó un tratamiento quirúrgico los márgenes quirúrgicos estaban libres, en un 9,2% estaban próximos a la lesión y en un 17% estaban afectos.

En un 17% se objetivo invasión vascular frente a un 83% en la que no se detectó.

En 219 linfadenectomía. 138 pacientes se realizó En pacientes linfadenectomía pélvica asociada a la histerectomía radical y en 81 casos linfadenectomía paraórtica extraperitoneal como parte de estadificación en el cáncer de cérvix localmente avanzado. La media de ganglios extraídos a nivel pélvico fue de 19,1 (4-49) y a nivel paraórtico de 12,4 (2-34). En el 22,4 % (n:31) de las linfadenectomías pélvicas tras estudio de anatomía patológica los ganglios eran positivos y en 18,51% (n: 15) en las linfadenectomías paraórticas

En las pacientes con ganglios pélvicos negativos el tamaño tumoral medio era de 2 cms, frente a los 3,29 cms en los que presentaban ganglios pélvicos positivos. No encontrando estas diferencias, con respecto al tamaño tumoral, en los ganglios a nivel paraórtico.

Tabla 15. Datos anatomo-patológicos.

		n	%
Tipo histológico	C. Epidermoide	428	75,8
	Adenocarcinoma	102	18,1
	C. Adenoescamoso	16	2,8
	C. Células Claras	9	1,6
	C. Indiferenciado	8	1,4
	C. Adenoide quístico	1	0,2
	C. Neuroendocrino	1	0,2
	Total	565	100,0
Grado de diferenciación	Bien	105	19,6
	Moderadamente	237	44,2
	Pobremente	194	36,2
	Total	536	100,0
Tamaño tumor media (ran	go)	4,1 (0,5	5-10)
Tamaño tumor	≤2 cm	119	21,1
	> 2 y ≤ 4 cm	164	29,1
	> 4 cm	281	49,8
	Total	564	100,0
Márgenes	Libres	113	73,9
	Próximos	14	9,2
	Afectos	26	17,0
	Total	153	100,0
Invasión vascular	Negativa	469	83,0
	Positiva	96	17,0
	Total	565	100,0
Ganglios afectados	Negativos	173	79,0
	Positivos	46	21,0
	Total	219	100,0

4.1.8 Tratamiento.

El tratamiento del cáncer de cérvix depende fundamentalmente del estadio tumoral, la edad de la paciente y parámetros de anatomía patológica. El tratamiento quirúrgico es de elección en los estadios más precoces y las pacientes más jóvenes. El 65% de las pacientes de nuestra serie se encuentra con enfermedad localmente avanzado o a distancia. Por lo tanto, es la radioterapia el tratamiento más frecuentemente utilizado.

En el 77,9% las pacientes recibieron tratamiento con radioterapia. Fundamentalmente radioterapia con quimioterapia concomitante, ya que a partir del año 1999 los estudios objetivaron mejores resultados si a la radioterapia se le añadía quimioterapia (tabla 16).

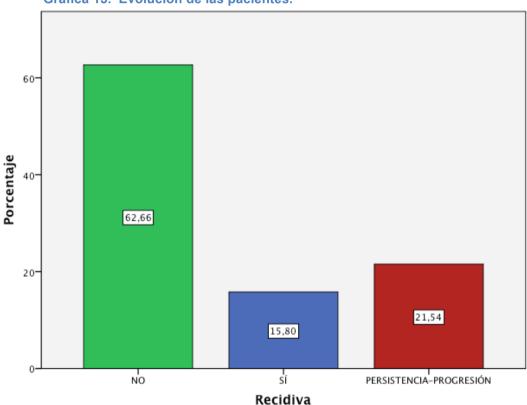
En el 26,7% de las pacientes se realizó tratamiento quirúrgico. En un 46% se añadió tratamiento con radioterapia +- quimioterapia. El motivo de añadir tratamiento adyuvante fue en un 46,4% por márgenes afectados o próximos, en un 39.1% ganglios pélvicos metastásicos, un 23,2% por tamaño tumoral mayor a 4 cms. En el grupo radiado, el % de ILV era de un 65,2% frente a un 19,7% en el grupo no radiado. En la evolución de la serie, en la primera etapa el 63,8% de las pacientes (46/72) tras cirugía fueron sometidas a radioterapia frente a un 29,5% (23/78) en la etapa más actual.

Tabla 16. Tratamientos.

		n	%
Tratamiento	Paliativo	33,0	5,9
	Cirugía	81,0	14,4
	Radioterapia	81,0	14,4
	Radio+qmt	286,0	51,0
	Cirugía+radio	36,0	6,4
	Cirugía+radio+qmt	33,0	5,9
	Quimio+-cirugía	11,0	2,0
	Total	561,0	100,0
Cirugía	No	408,0	72,9
	Si	152,0	27,1
	Total	560,0	100,0
Radioterapia	No	124,0	22,1
	Si	436,0	77,9
	Total	560,0	100,0
Quimioterapia	No	229,0	40,9
	Si	331,0	59,1
	Total	560,0	100,0

4.1.9 Evolución.

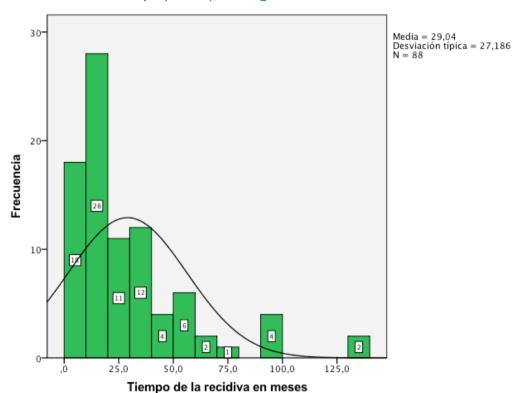
Un 62,7% de las pacientes han tenido una respuesta completa al tratamiento y durante la evolución no han aparecido signos clínicos ni radiológicos de recidiva de la enfermedad. Un 15,8% de los pacientes ha presentado una recaída de la enfermedad , a partir de los 6 meses de haber completado el tratamiento. Y en un 21,54% la enfermedad persistió o progresó (gráfica 15).



Gráfica 15. Evolución de las pacientes.

En las pacientes que han presentado una recidiva, el 50% de estas han ocurrido en un plazo inferior a los 19 meses. En el primer año ocurrieron el 23,9% de las recidivas, en los dos primeros años el 62,5% y el 75% en los tres primeros años (gráfica 16).

Nos encontramos 2 casos en nuestra serie que la recidiva se presenta a los 135 y 136 meses tras finalizar el tratamiento.

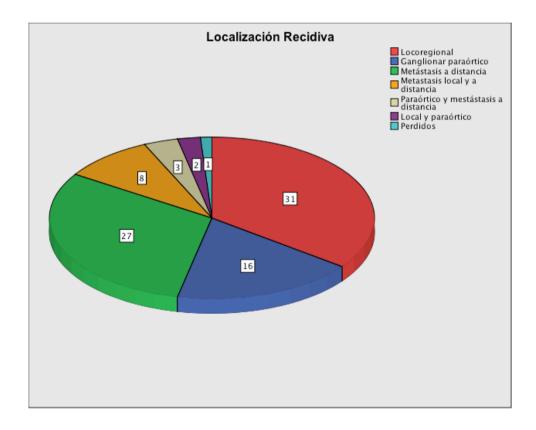


Gráfica 16. Tiempo (meses) del diagnostico de la recidiva.

En un 35,2% la localización más frecuente de las recidivas era a nivel locoregional ,seguido de las metástasis a distancia en un 30,7% y de la recidiva ganglionar a nivel paraórtico en un 18,2% (gráfico 17).

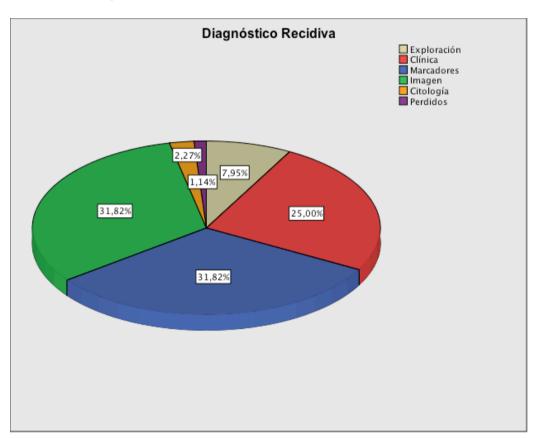
El pulmón , en un 74% (n:28) era la región más frecuente de metástasis a distancia. A continuación la región hepática (n:13) y en tercer lugar las metástasis oseas (n:6)

En un 9,1% la recidiva ocurría simultáneamente a nivel locoregional y a distancia, siendo esta asociación la más frecuente. En segundo lugar nos encontrábamos la presencia de enfermedad a nivel paraórtico y a distancia.



Gráfica 17. Localización de la recidiva.

Las pruebas de imagen junto con los marcadores tumorales, ambos con un 31,82%, eran las pruebas complementarias que más frecuentemente nos permitían diagnosticar la presencia de una recidiva. Con un 25% era la clínica que presentaba la paciente la que nos hacia sospechar la presencia de una recidiva. En un 7,95% eran los hallazgos durante la exploración, en pacientes asintomáticas. Sólo en un 2,27% fue el resultado de la citología el primer indicio de una recidiva.



Gráfica 18. Diagnóstico de la recidiva.

4.2 Supervivencia Global.

4.2.1 Variables clínico-epidemiológicas.

En la tabla 17, observamos las estimaciones de la media de los tiempos de la Supervivencia Global de la serie.

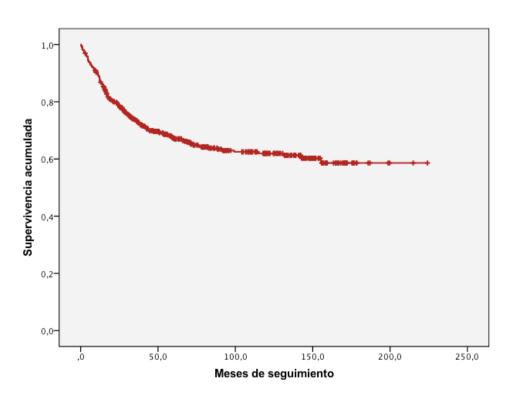
La gráfica 19, muestra la evolución de los pacientes, con respecto a la aparición del éxitus a lo largo del tiempo, donde se aprecia que la S.G. al final del periodo de seguimiento es del 66,4%.

Tabla 17. Medias de la S.G. de la serie

	N	ledia ^a		Mediana				
Estimación	Error típico	Intervalo de 95		Estimación	Error típico		e confianza 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
147,294	4,604	138,270	156,318					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 19. Supervivencia Global de la serie



Edad al diagnóstico.

En la tabla 18, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. si la edad al diagnóstico era menor o igual a 65 años frente a mayor de 65 años. Las pacientes mayores de 65 años tienen una S.G. inferior a las menores de 65 años, 101,30 meses de media frente a 150,27 meses.

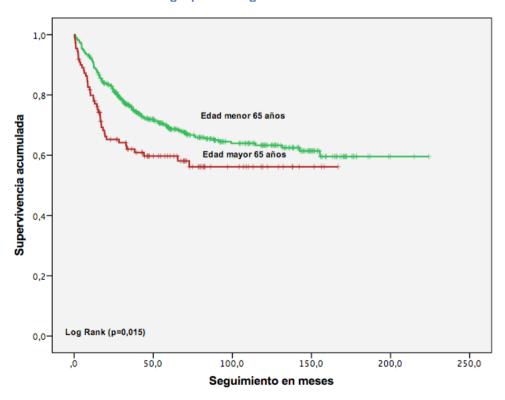
En la gráfica 20 se reproducen las curvas de S.G. agrupando a las pacientes en menores o iguales a 65 años y en mayores de 65 años. La S.G. es del 67,8% en las pacientes menores o iguales a 65 años y de un 60% en las mayores de 65 años, esta diferencia es estadísticamente significativa (p=0,015)

Tabla 18. Medias del tiempo de la S.G. para edad al diagnóstico

		Ме	dia ^a		Mediana						
Edad diagnóstico	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%			
			Límite	Límite			Límite	Límite			
			inferior	superior			inferior	superior			
≤ 65 (444)	150,756	5,055	140,848	160,664							
> 65 (110)	101,508	7,549	86,711	116,304				•			
Global (554)	146,973	4,617	137,923	156,022							

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 20. Curvas de S.G. agrupados según la edad.



Nivel socio-económico.

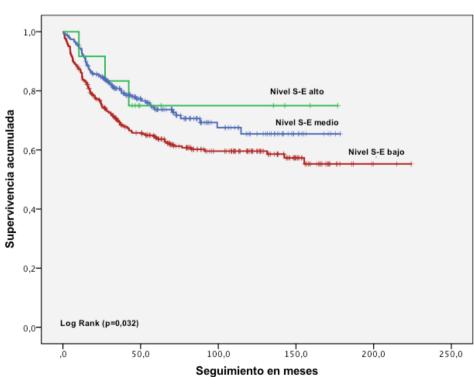
En la tabla 19 observamos la media de los tiempos de S.G. para el nivel socio-económico.

En la gráfica 21 se reproducen las curvas de S.G. en función del nivel socioeconómico. El nivel alto tiene una S.G. de 75%, el nivel medio de un 74,2% y el bajo de un 61,9%. Estas diferencias son estadísticamente significativa (p=0,032).

Tabla 19 Medias y medianas del tiempo de supervivencia

		Мес	Mediana					
Nivel S-E	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite	Límite			Límite	Límite
			inferior	superior			inferior	superior
Bajo 302	140,303	6,116	128,316	152,290				
Medio(233)	130,828	5,304	120,432	141,223				
Alto (12)	139,350	18,88	102,332	176,368				
Global (557)	149,584	4,617	140,534	158,633				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Gráfica 21. Curvas de S.G. según nivel socio-económico

Estado civil.

En la tabla 20, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. para el estado civil.

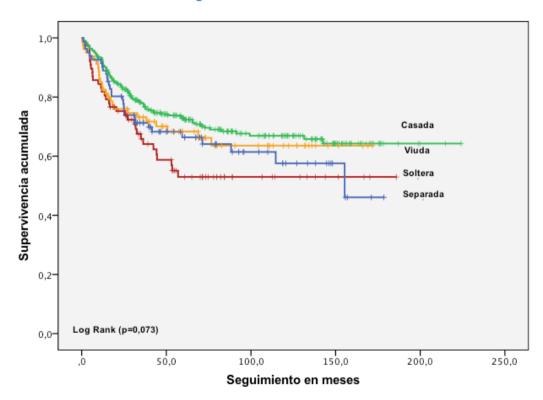
En la gráfica 22, se reproducen las curvas de S.G. en función del estado civil. Las casadas tienen una S.G. de un 70,7%, las viudas de un 67,5%, las separadas de un 63,4% y las solteras de un 58,4%. Estas diferencias no son estadísticamente significativa (p=0,073)

Tabla 20. Medias v medianas de la S.G. para el estado civil

	1 4514 20. 10	Med			Mediana				
Estado Civil	Estimación Error Intervalo de típico confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%			
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Soltera (77)	109,655	10,079	89,900	129,410					
Casada (304)	158,071	5,852	146,601	169,541					
Viuda(80)	118,083	8,608	101,212	134,954					
Separada(82)	115,358	8,954	97,807	132,908	155,367				
Global(543)	149,668	4,625	140,603	158,732					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 22 Curvas de S.G. según el estado civil.



Antecedentes personales.

En la tabla 21, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los antecedentes personales.

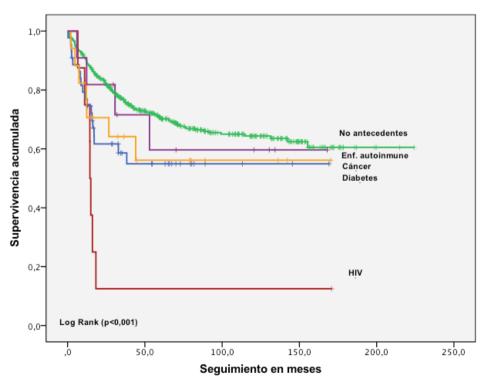
En la gráfica 23, se reproducen las curvas de S.G. en función de los antecedentes personales. Las pacientes que no tenían antecedentes personales de interés tenían una S.G. de un 68,9%. Con enfermedades autoinmunes era de un 63,3%, seguido de un 59,1% y un 58,8% en las pacientes con diabetes y cáncer respectivamente. Las portadoras de HIV tenían un 12.5% de S.G. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 21. Medias y medianas de la S.G. para antecedentes personales

		Med	lia ^a		Mediana				
Inmunidad	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
No (472)	152,726	4,918	143,086	162,366					
HIV (8)	33,325	18,408	,000	69,405	14,433	,448	13,556	15,311	
DM (44)	99,060	12,535	74,491	123,628					
Cáncer (17)	103,117	19,336	65,219	141,015					
Autoinmune	111,387	22,267	67,744	155,030					
Global (552)	148,286	4,611	139,249	157,324					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 23 Curvas de S.G. según los antecedentes personales



Paridad.

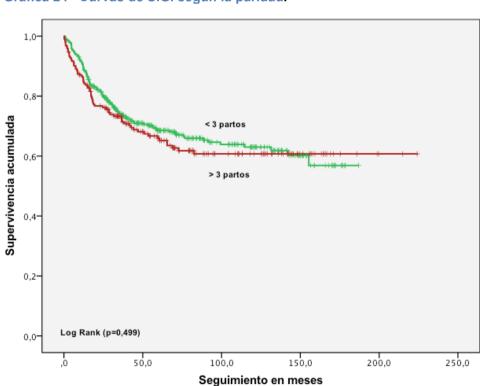
En la tabla 22, observamos la media de los tiempos de S.G. en función de la paridad, agrupados en pacientes con más o menos de tres partos.

En la gráfica 24, se reproducen las curvas de S.G. en función de la paridad. Agrupadas en pacientes con mas de 3 partos o menos. El grupo que tiene más de 3 partos tiene una S.G. de 65,1% frente a las que tienen menos de 3 partos que es de un 67,6%. Estas diferencias no son estadísticamente significativa (p=0,499).

Tabla 22. Medias y medianas de la S.G. para la paridad.

			. 3						
		Med	ia°	Mediana					
Número	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
de partos			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
≤ 3 (361)	127,012	4,519	118,156	135,869					
> 3 (192)	146,209	7,603	131,308	161,111					
Global	148,046	4,609	139,012	157,079					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Gráfica 24 Curvas de S.G. según la paridad.

Menopausia.

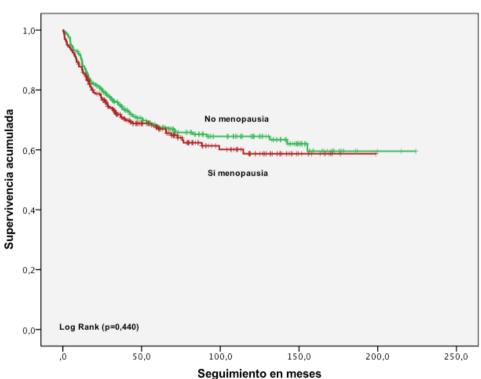
En la tabla 23, observamos la media de los tiempos de S.G. en función del estado menopaúsico.

En la gráfica 25, se reproducen las curvas de S.G. en función de la menopausia. Las pacientes menopaúsicas tienen una S.G. de 66,8% frente a las no menopaúsicas que es del 66,2%. Estas diferencias no son estadísticamente significativa (p=0,440).

Tabla 23. Medias de la S.G. para la menopausia.

		Me	dia ^a		Mediana					
Menopausia	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación Error típico					
		•	Límite inferior	Límite superior	•		Límite inferior	Límite superior		
No (292)	150,376	6,132	138,358	162,393						
Si (263)	129,990	5,882	118,461	141,518						
Global (555)	147,554	4,605	138,528	156,579						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Gráfica 25. Curvas de S.G. según el estado menopaúsico.

Tabaco

En la tabla 24, observamos la media de los tiempos de S.G. en función del habito tabáquico.

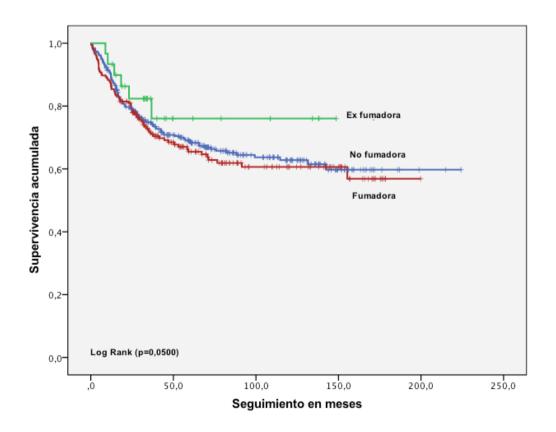
En la gráfica 26, se reproducen las curvas de S.G. en función del habito tabáquico (fumadoras, no fumadoras y exfumadoras). Las pacientes no fumadoras tienen una S.G. de un 66,8% frente a un 65,4% en las fumadoras. Las exfumadoras tienen una S.G. del 80%. Estas diferencias no son estadísticamente significativa (p=0,500).

Tabla 24. Medias de la S.G. para el habito tabáquico.

		Medi	Mediana					
Fumadora	Estimación	-		Intervalo de confianza al 95%		Error típico		/alo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No (316)	149,531	5,941	137,888	161,174				
Si (205)	130,465	6,595	117,538	143,392				
Ex(30)	117,944	11,247	95,900	139,988				
Global	148,581	4,610	139,546	157,617				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 26. Curvas de S.G. según el habito tabáquico.



Consumo de tabaco.

En la tabla 25, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de la cantidad de tabaco consumido.

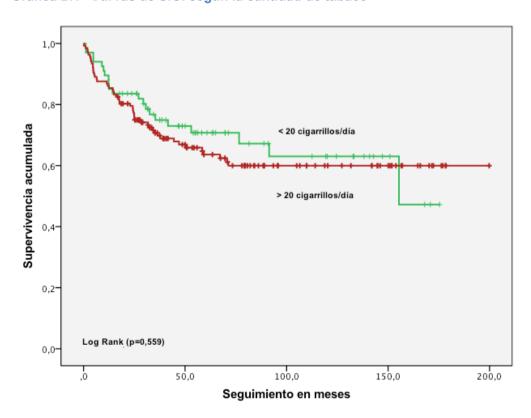
En la gráfica 27, se reproducen las curvas de S.G. en función de la cantidad de tabaco. Las pacientes fumadoras de menos de 20 cigarrillos/día tienen una S.G. de 68,7%, frente a un 64,2% de las que fuman más de 20 cigarrillos/día. Estas diferencias no son estadísticamente significativa (p=0,550).

Tabla 25. Medias y medianas de la S.G. para la cantidad de tabaco

		Me	dia ^a			Med	iana	
Cantidad de tabaco	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		alo de a al 95%
cig/día		•	Límite inferior	Límite superior	•	-	Límite inferior	Límite superior
< 20 (67)	119,947	9,740	100,856	139,037	155,367			
> 20 (137)	129,966	7,911	114,459	145,472				
Global (204)	131,042	6,605	118,095	143,988				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 27. Curvas de S.G. según la cantidad de tabaco



4.2.2 Variables relacionados con el VPH.

Edad inicio relaciones sexuales.

En la tabla 26, observamos la media y mediana de los tiempos de S.G. en función de la de la edad de inicio de las relaciones sexuales.

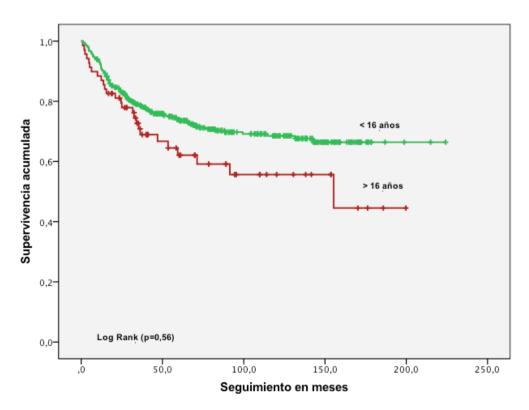
En la gráfica 28, se reproducen las curvas de S.G. en función de la edad de inicio de las relaciones sexuales, agrupadas en menores o mayores de 16 años. Las pacientes que inician relaciones por debajo de los 16 años tienen una S.G. de un 62,3%, frente al 72,1% de las que las inician por encima de los 16 años. Estas diferencias están cercanas a la significancia (p=0,056).

Tabla 26. Medias y medianas de la S.G. para edad inicio relaciones sexuales

		Med	dia ^a	•	Mediana			
Edad inicio relaciones	Estimación	imación Error típico		Intervalo de confianza al 95%		Error típico		valo de za al 95%
(años)			Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior
< 16 (69)	120,660	11,826	97,482	143,838	155,367	66,158	25,697	285,036
≥ 16 (420)	161,704	4,899	152,101	171,307				
Total (489)	157,461	4,728	148,195	166,727				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 28. Curvas de S.G. según la edad de inicio de las relaciones sexuales.



Número de parejas.

En la tabla 27, observamos la media de los tiempos de S.G. en función del número de parejas .

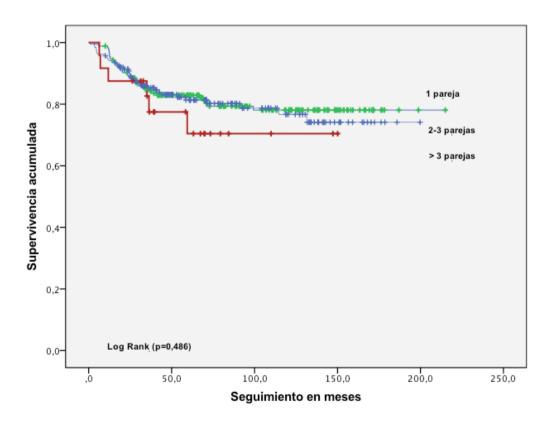
En la gráfica 29, se reproducen las curvas de S.G. en función del número de parejas, agrupadas en 1 pareja, 2-3 parejas o más de 3 parejas. Las pacientes que tuvieron 1 pareja o 2-3 parejas presentaron una S.G. de 80,7% y 81,3% respectivamente. Un 75% las que tuvieron más de 3 parejas . Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,486).

Tabla 27. Medias de la S.G. para el número de parejas.

		Ме	dia ^a		Mediana				
Número parejas	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
			Límite Límite		_		Límite	Límite	
			inferior	superior			inferior	superior	
1 (176)	175,214	6,101	163,255	187,173					
2-3 (187)	160,393	6,020	148,593	172,192					
> 3 (24)	114,512	12,422	90,165 138,859						
Global	172,830	4,371	164,262	181,398					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 29. Curvas de S.G. según el número de parejas.



Anticonceptivos hormonales.

En la tabla 28, observamos la media de los tiempos de S.G. en función del uso de anticonceptivos hormonales.

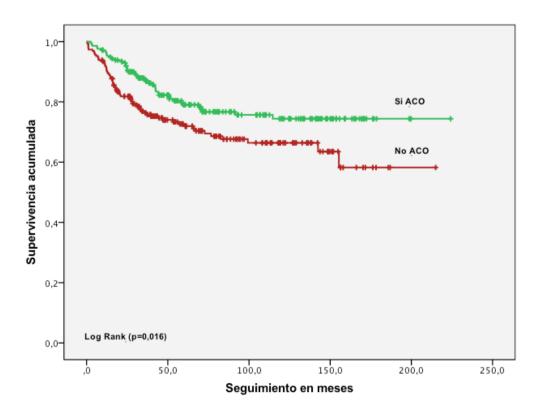
En la gráfica 30, se reproducen las curvas de S.G. en función del uso de anticonceptivos hormonales. Las pacientes que usaron ACO presentaron una S.G. del 79%, y las que no los usaron del 70,7%. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p=0,016).

Tabla 28. Medias del tiempo de la S.G. para el uso de ACO.

	rabia 20. Medias del tiempo de la 0.0. para el uso de 700.										
		Media ^a				Med	liana				
	Estimación	Error	Interv	alo de	Estimación	Error	Interv	alo de			
ACO		típico	confianza al 95%		-	típico	confianz	za al 95%			
			Límite Límite				Límite	Límite			
			inferior	superior			inferior	superior			
No (229)	147,754	7,146	133,748	161,759							
Si (214)	177,043	6,193	164,905	189,182							
Total (443)	165,260	4,875	155,706	174,815							

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 30. Curvas de S.G. según el uso de ACO.



Citología previa.

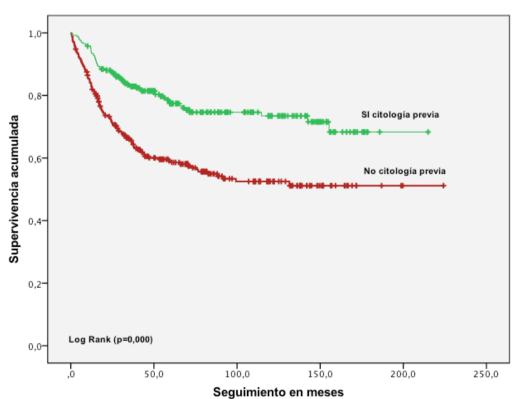
En la tabla 29, observamos la media de los tiempos de S.G. en función de la existencia de una citología previa al diagnóstico.

En la gráfica 31, se reproducen las curvas de S.G. en función de la existencia de una citología previa al diagnóstico. Las pacientes con una citología previa, tenían una S.G. del 76,9% frente a un 57,8% de las que no se habían realizado una citología previa. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 29. Medias del tiempo de S.G. para la citología previa

	rabia zo.	abia 20. Modiao aoi tiompo do 0.01 para la oitologia p									
		Ме	dia ^a		Mediana						
Citología previa	Estimación	Error típico		valo de za al 95%	Estimaci ón	Error típico		valo de za al 95%			
			Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior			
No (289)	129,388	6,435	116,775	142,001							
Si (260)	163,538	5,874	152,025	175,052							
Global (549)	148,408	4,617	139,359	157,457							

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Gráfica 31. Curvas de S.G. según la existencia de citología previa.

4.2.3 Sintomatología.

En la tabla 30, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función la clínica principal en el momento del diagnóstico.

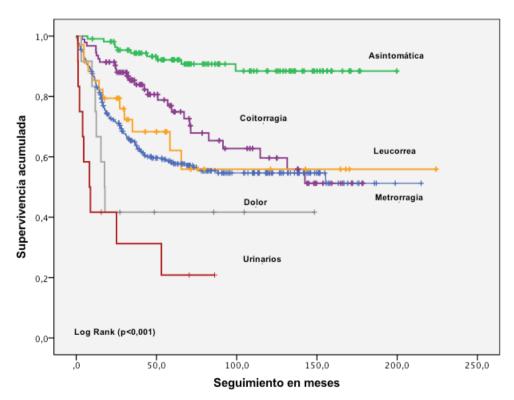
En la gráfica 31, se reproducen las curvas de S.G. en función de la clínica al diagnóstico. Las pacientes asintomáticas tenían una S.G. del 90,9%, con coitorragia de un 71%, con leucorrea de un 64,7%. Las que presentaban metrorragia, dolor y síntomas urinarios presentaban una S.G. de un 58,3%, 41,7% y un 25% respectivamente. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 30. Medias y medianas del tiempo S.G. para clínica principal

		Med	ia ^a			Medi	ana	
Sintomatología principal	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No clínica 110	182,150	5,322	171,718	192,582				
Metrorragia 290	126,095	6,196	113,951	138,239	•			
Coitorragia 93	123,687	8,347	107,327	140,047				
Leucorrea 34	138,172	19,747	99,469	176,876				
Dolor 12	69,197	19,360	31,251	107,143	17,633	2,136	13,446	21,820
Urinario 12	28,607	9,889	9,225	47,989	8,200	3,608	1,127	15,273
Global	147,103	4,621	138,045	156,161			•	

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 32. Curvas de S.G. según clínica principal.



Metrorragia.

En la tabla 31, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de la presencia de metrorragia en el momento del diagnóstico.

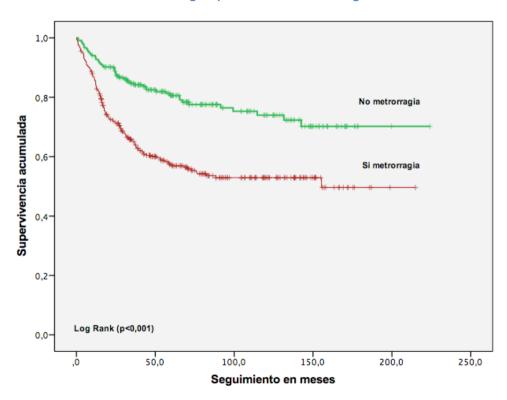
En la gráfica 33, se reproducen las curvas de S.G. en función de la presencia de metrorragia al diagnóstico. Las pacientes con metrorragia en el momento del diagnóstico tienen una S.G. del 57,5% frente a las que no tenían metrorragia que era de un 78,3%. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 31. Medias v medianas del tiempo S.G. para metrorragia.

		Ме	dia ^a			Med	iana	
Metrorragia	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No (235)	172,644	6,403	160,095	185,193				
Si (315)	123,692	5,991	111,950	135,434	155,367			
Total (550)	147,367	4,622	138,307	156,426				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 33. Curvas de S.G. según presencia de metorragia.



La sintomatología que presenta la paciente en el momento del diagnóstico es una variable que tiene relación con respecto al pronóstico de la enfermedad. Encontramos que las pacientes que se encuentran asintomáticas tienen un bajo riesgo de muerte, 9,1%. Por el contrario, las pacientes que presentaban dolor y metrorragia presentaban peores resultados, un 63,2% y un 42,5% de morir respectivamente. No encontramos diferencias con respecto al pronóstico en las pacientes con coitorragia y leucorrea (tabla 32).

Cuanto menor era el tiempo de evolución de la sintomatología, peores resultados en la supervivencia eran observados.

Tabla 32. Supervivencia global en función de la sintomatología y tiempo de evolución .

			Sı	upervivend	ia globa	1		
		Vi	ve	Mue	erte	Т	otal	
		n	%	n	%	n	p valor	
Sintomatologia	Asintomática	100	90,9	10	9,1	110		
principal	Metrorragia	169	58,3	121	41,7	290		
	Coitorragia	66	71,0	27	29,0	93		
	Leucorrea	22	64,7	12	35,3	34	< 0.001	
	Dolor	5	41,7	7	58,3	12		
	Urinario	3	25,0	9	75,0	12		
	Total	365	66,2	186	33,8	551		
Metrorragia	No	184	78,3	51	21,7	235	. 0 001	
	Si	181	57,5	134	42,5	315	< 0.001	
	Total	365,	66,4	185	33,6	550		
Coitorragia	No	272	66,3	138	33,7	410	0.744	
	Si	92	66,7	46	33,3	138	0,711	
	Total	364	66,4	184	33,6	548		
Leucorrea	No	320	66,3	163	33,7	483	0.040	
	Si	44	67,7	21	32,3	65	0,912	
	Total	364	66,4	184	33,6	548		
Dolor	No	336	71,2	136	28,8	472	. 0 004	
	Si	28	36,8	48	63,2	76	< 0.001	
	Total	364	66,4	184	33,6	548		
Síntomas	≤1 mes	43	54,4	36	45,6	79	0.111	
	> 1 mes	215	62,9	127	37,1	342	0,144	
	Total	258	61,3	163	38,7	421		

4.2.4 Estadificación.

Estudio de extensión.

En la tabla 33, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función del estudio de extensión en el diagnóstico.

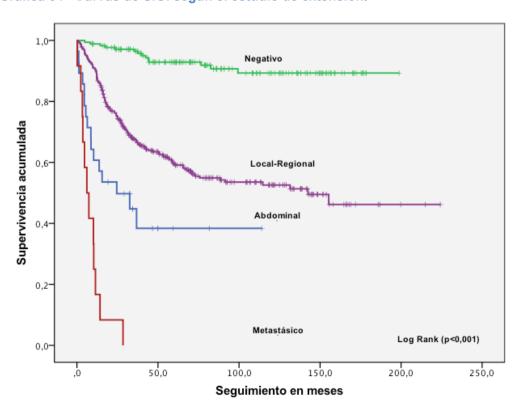
En la gráfica 34, se reproducen las curvas de S.G. en función del estudio de extensión al diagnóstico. Si es negativo la S.G. es de un 92%, si esta localizada a nivel regional es de un 58,1%. Si afecta a la región abdominal es de un 42,9% y de un 0% si afecta a órganos a distancia. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 33. Medias y medianas del tiempo de S.G. para estudio de extensión

		Med	lia ^a		Mediana				
Estudio de extensión	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de iza al 95	
			Límite	Límite			Límite	Límite	
			inferior	superior			inferior	superior	
Negativo (176)	182,747	4,096	174,720	190,774					
Regional (332)	127,608	6,308	115,245	139,971	142,533				
Abdominal (28)	51,684	10,134	31,822	71,546	24,533	14,482	,000	52,917	
Metastásico(12)	8,519	2,174	4,258	12,781	6,100	2,309	1,574	10,626	
Global (548)	148,472	4,634	139,388	157,555					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 34 Curvas de S.G. según el estudio de extensión.



Adenopatías.

En la tabla 34, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de la presencia de adenopatías en el estudio de extensión.

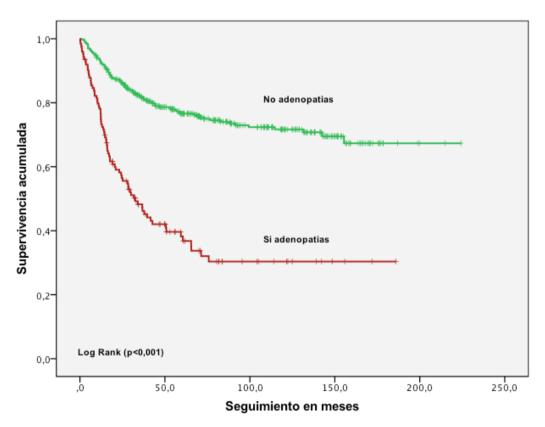
En la gráfica 35, se reproducen las curvas de S.G. en función la presencia de adenopatías en el estudio de extensión. Si no se objetivan adenopatías, la S.G. es de un 75,4% y de un 38,7% si se detectan. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 34. Medias y medianas del tiempo de S.G. para las adenopatías.

		Me	dia ^a			Med	iana	
Adenopatías	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
·			Límite inferior	Límite superior	-		Límite inferior	Límite superior
No (423)	166,954	4,939	157,274	176,635				
Si (124)	73,456	7,647	58,469	88,443	32,567	5,787	21,223	43,910
Global(547)	148,738	4,635	139,653	157,823	-			

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 35. Curvas de S.G. según la presencia de adenopatías.



Localización de las adenopatías.

En la tabla 35, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de la localización de las adenopatías en el estudio de extensión.

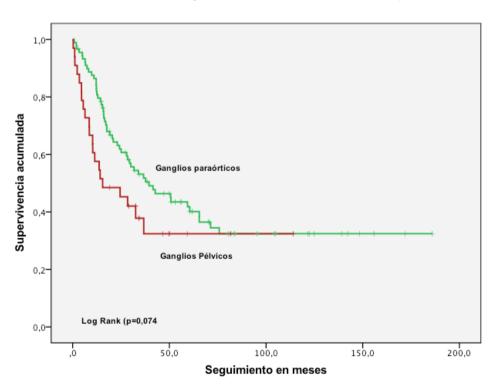
En la gráfica 36, se reproducen las curvas de S.G. en función de la localización de las adenopatías en el estudio de extensión. Si se localizan a nivel de las iliacas la S.G. es de un 40,4%, y si es a nivel paraórtico es de un 36,4%. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p= 0,74).

Tabla 35. Medias y medianas del tiempo de S.G. para localización adenopatías

Localización	•	Med	dia ^a	•	•	Medi	ana	
de adenopatías	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior	-		Límite inferior	Límite superior
Ilíaca	79,166	8,830	61,858	96,473	39,500	10,531	18,859	60,141
Paraaórtica	45,750	8,937	28,233	63,267	15,500	9,508	,000	34,135
Global	74,562	7,732	59,407	89,717	34,000	5,011	24,179	43,821

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 36. Curvas de S.G. según la localización de las adenopatías



Tamaño tumoral.

En la tabla 36, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función del tamaño del tumor.

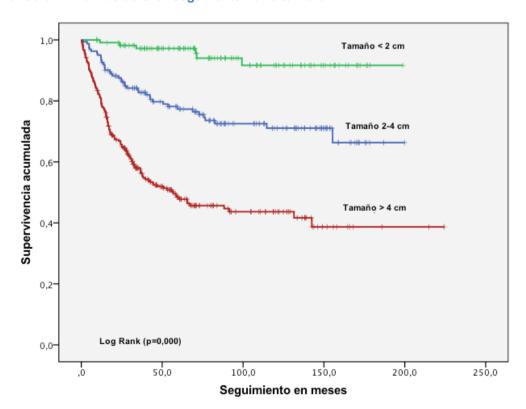
En la gráfica 37, se reproducen las curvas de S.G. en función tamaño tumoral, agrupadas en 1) \leq 2 cm 2) entre 2 y 4 cm 3) > 4 cm. La S.G. es de un 94,8% cuando el tamaño es menor o igual a 2 cm, de un 74,7% si está entre 2 y 4 cm Y es de un 49,6% cuanto el tamaño tumoral es mayor de 4 cm. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 36. Medias y medianas del S.G. en función del tamaño tumoral

		Ме	dia ^a		Mediana				
Tamaño tumoral	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		ralo de ra al 95%	
			Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior	
≤ 2cm	187,472	4,496	178,660	196,284					
> 2 y ≤4	150,591	6,599	137,658	163,525					
> 4 cm	107,424	6,981	93,742	121,107	57,000	15,325	26,962	87,038	
Global	147,147	4,609	138,113	156,182					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 37. Curvas de S.G. según el tamaño tumoral.



Estadio FIGO.

En la tabla 37, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función del estadio FIGO.

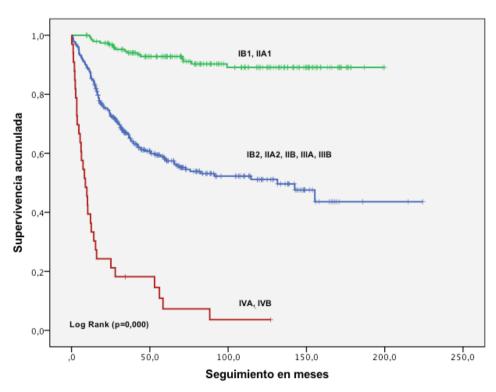
En la gráfica 38, se reproducen las curvas de S.G. en función del estadio FIGO. La S.G. es de un 91,3% en los estadios más precoces (IB1-IIA1) y va disminuyendo conforme aumenta el estadio; 57,6% para IB2,IIA2,IIB,IIIA y IIIB. Y de un 6,1% para IVA-IVB. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,0001).

Tabla 37. Medias y medianas del tiempo de S.G. para Estadio FIGO

		Me	dia ^a		Mediana			
Estadio FIGO	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
IB1 y IIA1 (195)	182,881	3,901	175,235	190,527	-			
IB2-IIIB (328)	123,353	6,647	110,325	136,382	131,500	26,642	79,282	183,718
IV Ay IVB (33)	20,663	5,245	10,384	30,943	8,867	2,201	4,553	13,181
Global (556)	147,294	4,604	138,270	156,318				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 38. Curvas de S.G. según Estadio FIGO



4.2.5 Marcadores tumorales al diagnóstico. Marcador Ag-SCC.

En la tabla 38, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los resultados del marcador Ag-SCC en el diagnóstico.

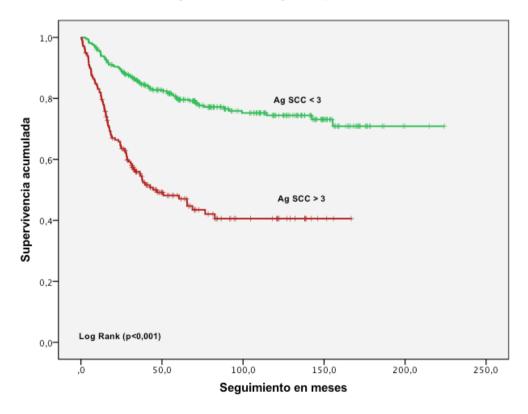
En la gráfica 39, se reproducen las curvas de S.G. del marcador Ag-SCC previo al diagnóstico, agrupado en niveles normales o no. La S.G. es de un 77,6% para cifras normales y de un 48,3% si las cifras están elevadas. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 38. Medias y medianas del tiempo de S.G. para Ag-SCC previo

		Ме	dia ^a		Mediana				
SCC	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		
previo			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
≤ 3 326	174,057	5,201	163,864	184,250					
> 3 178	82,654	5,961	70,971	94,336	44,500	10,905	23,126	65,874	
Global	150,614	4,727	141,349	159,879					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 39. Curvas de S.G. según marcador Ag-SCC previo.



Marcador tumoral Ag-SCC.

En la tabla 39, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los resultados del marcador Ag-SCC en el diagnóstico.

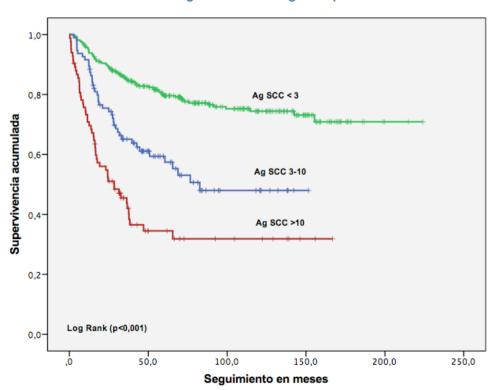
En la gráfica 40, se reproducen las curvas de S.G. del marcador Ag-SCC previo al diagnóstico, en tres grupos: 1) cifras normales, 2) cifras entre 3 y 10, y 3) mayores de 10 ng/ml. La S.G. es de un 77,6% para cifras normales, de un 56,8% si esta entre 3 y 10. Y de un 38,6% si las cifras son superiores a 10. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 39 Medias y medianas del tiempo de S.G. para Ag-SCC previo

		Med	lia ^a		Mediana			
SCC previo	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤3 (326)	174,057	5,201	163,864	184,250				
>3 y ≤10(95)	89,437	7,130	75,462	103,412	82,600			_
>10 (83)	65,976	8,499	49,318	82,634	28,400	7,772	13,167	43,633
Global	150,614	4,727	141,349	159,879				-

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 40. Curvas de S.G. según marcador Ag-SCC previo



Marcador tumoral CEA.

En la tabla 40, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los resultados del marcador CEA en el diagnóstico.

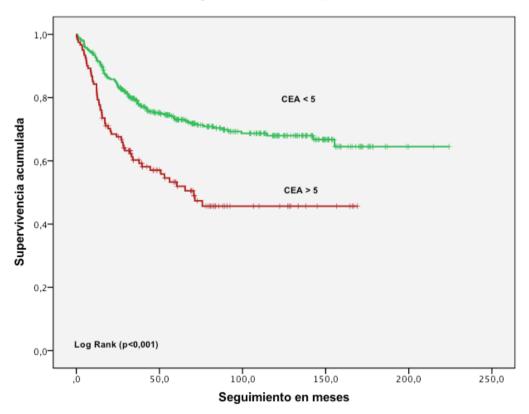
En la gráfica 41, se reproducen las curvas de S.G. del marcador CEA al diagnóstico, agrupados en cifras normales o no. La S.G. es de un 71,7% con cifras dentro de la normalidad y de un 52,1% si el marcador esta elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 40. Medias y medianas del tiempo de S.G. para CEA previo

rubia 40. iniculas y inicularias del tiempo de 0.0. para 024 previo									
		edia ^a		Mediana					
CEA previo	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		
			Límite inferior	Límite superior	_		Límite inferior	Límite superior	
≤ 5 (385)	160,358	5,222	150,123	170,594					
> 5 (121)	91,581	7,211	77,447	105,715	70,667				
Global(506)	149,891	4,733	140,615	159,168					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 41. Curvas de S.G. según marcador CEA previo.



Marcador tumoral CA 125.

En la tabla 41, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los resultados del marcador CA 125 en el diagnóstico.

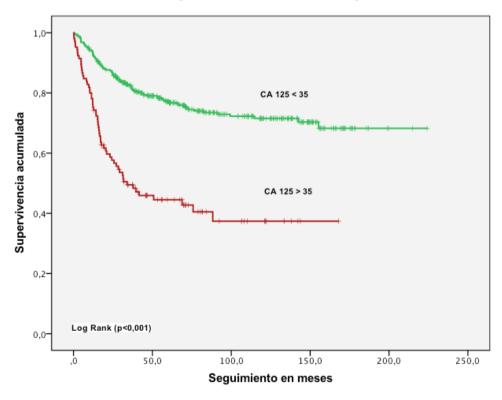
En la gráfica 42, se reproducen las curvas de S.G. del marcador CA 125 previo al diagnóstico, agrupados en función de la normalidad o no. La S.G. es de un 75,4% si el CA 125 estaba en rangos de normalidad y de un 43,8% si el marcador esta elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 41. Medias y medianas del tiempo de S.G. para CA 125 al diagnóstico.

		Ме	dia ^a			Medi	ana	
CA125 previo	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%
			Límite Límite inferior				Límite inferior	Límite superior
≤ 35 (378)	167,755	5,108	157,743	177,767				
> 35 (105)	77,625	7,711	62,512	92,738	34,000	10,591	13,242	54,758
Global.(483)	152,752	4,828	143,290	162,215				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 42 Curvas de S.G. según marcador CA 125 al diagnóstico



Marcador tumoral CA 19,9.

En la tabla 42, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los resultados del marcador CA 19,9 en el diagnóstico.

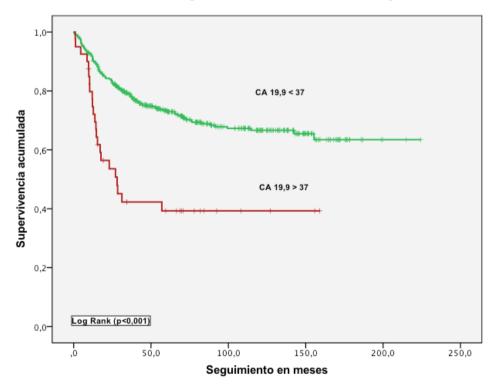
En la gráfica 43, se reproducen las curvas de S.G. del marcador CA 19,9 previo al diagnóstico, agrupados en función de la normalidad. La S.G. es de un 70,9% si el CA 19,9 estaba en rangos de normalidad y de un 42,5% si el marcador estaba elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 42. Medias y medianas del tiempo de S.G. para CA 19.9 al diagnóstico.

T CHOTCH T	z. modiao	rabia 421 inicatao y modianao aoi tiompo ao oro, para o/t roto ai atagnoctico.											
		Med	lia ^a		Mediana								
CA19.9 previo	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		alo de a al 95%					
			Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior					
<37 (430)	158,093	5,019	148,256	167,931									
≥37 (40)	72,872	11,464	50,403	95,341	28,133	7,788	12,868	43,398					
Global.(470)	153,063	4,872	143,514	162,612									

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 43 Curvas de S.G. según marcador CA 19.9 en el diagnóstico.



4.2.6 Marcadores tumorales seguimiento.

Marcador tumoral Ag-SCC seguimiento.

En la tabla 43, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los valores del marcador Ag SCC en el primer control tras el tratamiento o seguimiento.

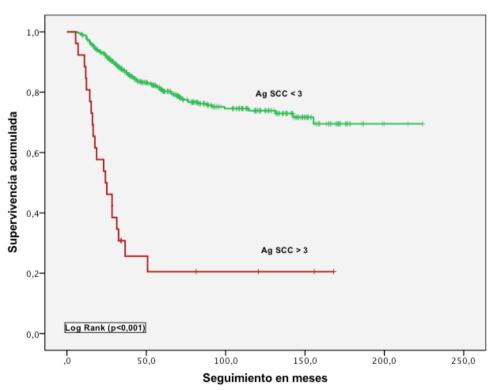
En la gráfica 44, se reproducen las curvas de S.G. del marcador Ag SCC en el primer control tras el tratamiento, agrupados en función de la normalidad. La S.G. es de un 78,8% si el marcador estaba en rangos de normalidad y de un 23,1% si el marcador estaba elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001)

Tabla 43. Medias y medianas del tiempo de S.G. para Ag SCC seguimiento

		Med	lia ^a		Mediana				
SCC	Estimación	Error típico			Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
postratamiento	Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior			
≤ 3 (444)	173,466	4,701	164,252	182,681					
> 3 (26)	52,010	12,297	27,907	76,113	24,267	6,204	12,107	36,426	
Global (470)	167,298	4,674	158,137	176,458					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 44. Curvas de S.G. según marcador Ag-SCC seguimiento



Marcador tumoral CEA seguimiento.

En la tabla 44, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los valores del marcador CEA en el primer control tras el tratamiento o seguimiento.

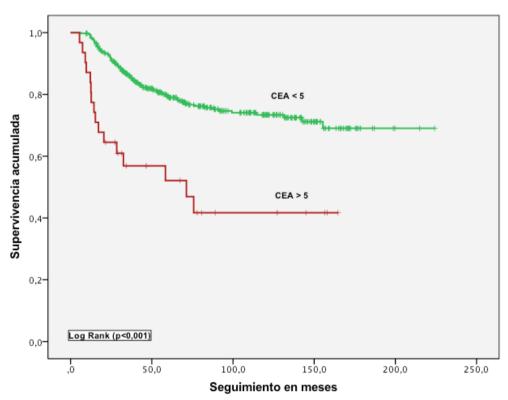
En la gráfica 45, se reproducen las curvas de S.G. del marcador CEA en el primer control tras el tratamiento, agrupados en función de la normalidad. La S.G. es de un 77,5% si el marcador estaba en rangos de normalidad y de un 48,4% si el marcador estaba elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 44. Medias y medianas del tiempo de S.G. para CEA seguimiento

		Med	lia ^a			Media	ana	
CEA	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
seguimiento			Límite Límite		•		Límite	Límite
			inferior superior				inferior	superior
≤ 35 (422)	172,186	4,758	162,861	181,511				
> 35 (31)	85,847	13,361	59,659	112,036	71,333	28,202	16,057	126,610
Global(453)	167,945	4,672	158,787	177,102				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 45. Curvas de S.G. según marcador CEA en seguimiento



Marcador tumoral CA 125 seguimiento.

En la tabla 45, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los valores del marcador CA 125 en el primer control tras el tratamiento o seguimiento.

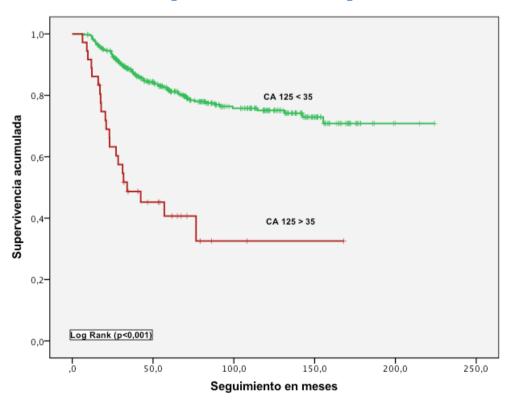
En la gráfica 46, se reproducen las curvas de S.G. del marcador CA 125 en el primer control tras el tratamiento, agrupados en función de la normalidad. La S.G. es de un 79,4% si el marcador estaba en rangos de normalidad y de un 41,7% si el marcador estaba elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 45. Medias y medianas del tiempo de S.G. para CA 125 seguimiento

		Med	lia ^a		Mediana				
Ca 125	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico		/alo de za al 95%	
posterior			Límite Límite		-		Límite	Límite	
			inferior superior				inferior	superior	
≤ 35 (408)	176,004	4,719	166,754	185,253					
> 35 (36)	75,249	12,804	50,153	100,344	34,000	14,421	5,735	62,265	
Global.(444)	169,469	4,695	160,267	178,672					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 46 Curvas de S.G. según marcador CA 125 en seguimiento



En la tabla 46, se presenta el riesgo de muerte en función de las cifras de los marcadores tumorales en el primer control tras el tratamiento o durante el seguimiento.

Las pacientes que presentan cifras elevadas del marcador Ag-SCC y del CA 15,3 en el primer control, presentan los peores resultados. Una supervivencia del 23,1% y el 20% respectivamente

Para el resto de marcadores son de una supervivencia del 38,2% para el CA 125, del 38,5% para el CA 19,9 y del 44,8% para el CEA.

Tabla 46. Riesgo de muerte en función de marcadores seguimiento

				,	Vive		
Ma	rcadores	5	Si	ı	No	То	tal
seg	guimiento	n	%	n	%	n	p-valor
Ag-SCC	≤ 3	307	76,6%	94	23,4%	401	
	> 3	6	23,1%	20	76,9%	26	<0,001
	Total	313	73,3%	114	26,7%	427	
Ca 125	≤ 35	285	77,2%	84	22,8%	369	
	> 35	13	38,2%	21	61,8%	34	<0,001
	Total	298	73,9%	105	26,1%	403	
CEA	≤ 5	286	75,1%	95	24,9%	381	
	> 5	13	44,8%	16	55,2%	29	<0,001
	Total	299	72,9%	111	27,1%	410	
CA 19,9	≤ 37	273	76,0%	86	24,0%	359	
	> 37	10	38,5%	16	61,5%	26	<0,001
	Total	283	73,5%	102	26,5%	385	
CA15.3	≤ 35	202	65,4%	107	34,6%	309	
	> 35	5	20,0%	20	80,0%	25	<0,001
	Total	207	62,0%	127	38,0%	334	

4.2.7 Tratamiento.

En la tabla 47, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función del tratamiento recibido.

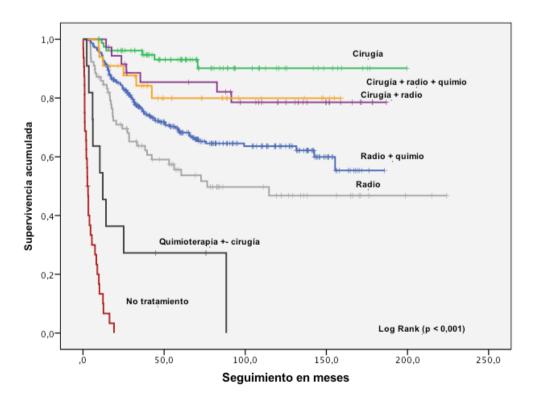
En la gráfica 47, se reproducen las curvas de S.G. en función del tratamiento recibido. El tratamiento recibido esta en relación con el estadio de la enfermedad y es por lo tanto este el que tiene repercusión en la S.G.

Tabla 47. Medias y medianas del tiempo de S.G. para el tratamiento

		Мес	dia ^a			Med	iana	
Tratamiento	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%
	_		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Paliativo (32)	4,977	,905	3,203	6,751	2,700	,453	1,812	3,588
Cirugía (80)	183,861	6,324	171,466	196,257				
Radioterapia (78)	121,614	12,168	97,766	145,463	76,600			
Radio+quimio (285)	126,784	5,015	116,954	136,614				
Cirugía+radio (36)	156,294	10,470	135,773	176,815				
Qx+radio+quimio (33)	131,885	10,002	112,282	151,489				
Quimio+-cirugía (11)	31,336	11,314	9,162	53,511	12,167	4,459	3,427	20,906
Global (555)	147,111	4,613	138,070	156,152				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 47. Curvas de S.G. según el tratamiento



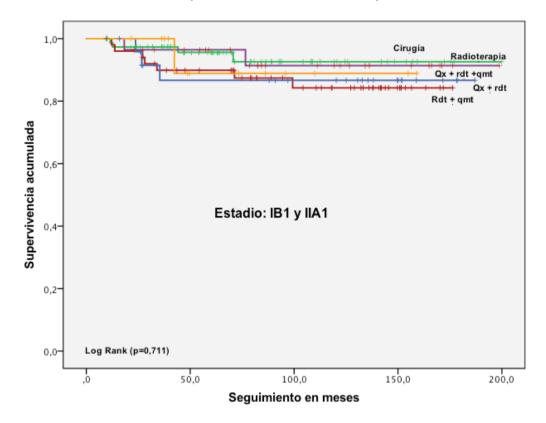
Tratamiento y estadio FIGO.

En la tabla 48, observamos la de S.G. en función del tratamiento recibido y el estadio FIGO.

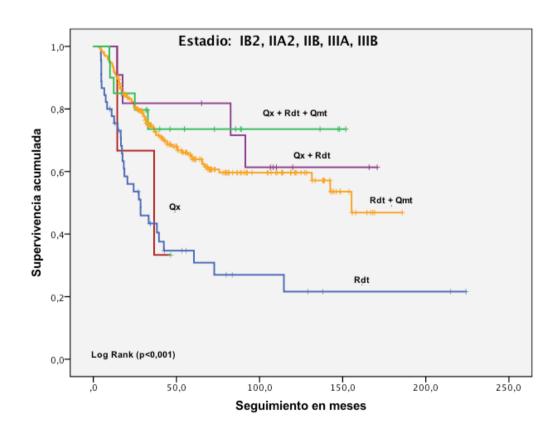
En las gráfica 48 y 49, se reproducen las curvas de S.G. en función del tratamiento recibido y estadio FIGO. En los estadios precoces el tratamiento más frecuente es la cirugía, la S.G. es muy similar en los diferentes tratamientos en este estadio. En los estadios más avanzados la radioterapia y quimioterapia concomitantes es el tratamiento de elección.

	Tabla 48. S.G. en función del E	stadio F	IGO y tra	atamient	0
Estadio	Tratamiento	n	Exitus	;	S.G.
FIGO				n	%
IB1	Cirugía	77	4	73	94,8
IIA1	Radioterapia	29	2	27	93,1
	Radio+quimioterapia	50	7	43	86,0
	Cirugía+radioterapia	25	3	22	88,0
	Cirugía+radio+quimioterapia	13	1	12	92,3
	Global	194	17	177	91,2
IB2	Cirugía	3	2	1	33,3
IIA2	Radioterapia	45	30	15	33,3
IIB,	Radio+quimioterapia	229	81	148	64,6
IIIA,	Cirugía+radioterapia	11	4	7	63,6
IIIB	Cirugía+radio+quimioterapia	20	5	15	75,0
	Global	308	122	186	60,4
	S.G. serie	502	139	363	72,3

Gráfica 48. Curvas de S.G. para tratamiento en estadios precoces.



Gráfica 49. Curvas de S.G. para tratamiento en estadios avanzados.



4.2.8 Anatomía Patológica.

Tipos histológicos.

En la tabla 49,observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función del tipo histológico.

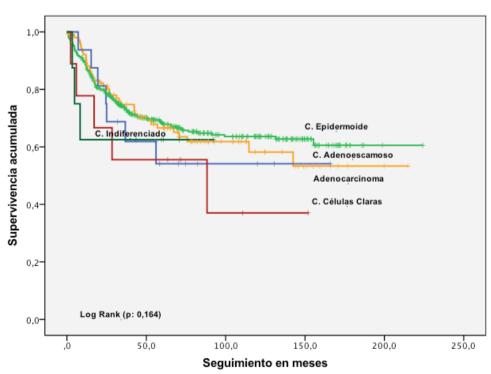
En la gráfica 50, se reproducen las curvas de S.G. en función del tipo histológico. La S.G. es de un 67,9% para el C. Epidermoide y de un 63,4% para el Adenocarcinoma. Un 56,2% para el C. Adenoescamoso, un 44,4% para el C.Indiferenciado y de un 44,4% el C. Células Claras. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,164).

Tabla 49. Medias y medianas del tiempo de S.G. para el tipo histológico

		Med	dia ^a			Medi	ana	
Tipo histológico	Estimación	Error			Estimación	Error	Interv	/alo de
		típico	confianza al 95%		_	típico	confianz	za al 95%
			Límite Límite				Límite	Límite
			inferior	superior			inferior	superior
C. Epidermoide (420)	150,117	5,280	139,768	160,466				
Adenocarcinoma(101)	137,204	10,137	117,334	157,073				
Adenoescamoso(16)	102,377	17,931	67,231	137,522				
C. Cels Claras (9)	78,589	21,790	35,880	121,297	88,300	60,528	,000	206,935
C.Indiferenciado (8)	59,821	14,892	30,632	89,010				
Global .(554)	146,997	4,615	137,951	156,043				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 50. Curvas de S.G. según el tipo histológico.



Grado de diferenciación.

En la tabla 50, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G.. en función del grado de diferenciación celular.

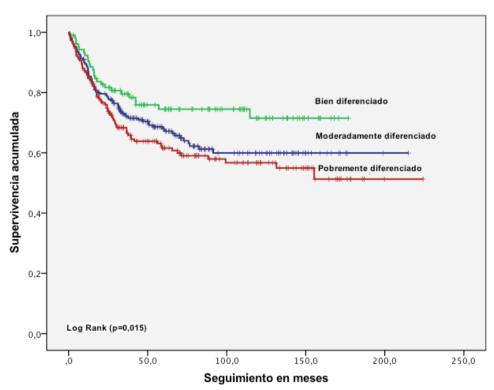
En la gráfica 51, se reproducen las curvas de S.G. en función del grado de diferenciación. La S.G. es de un 75% en los bien diferenciado, de un 65,9% en los moderadamente y de un 60,3% en los pobremente Estas diferencias son estadísticamente significativas (p=0,015).

Tabla 50. Medias del tiempo de S.G. para el grado de diferenciación

		Med	dia ^a			Medi	ana	
Grado de diferenciación	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	confia	valo de anza al 5%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bien (104)	135,045	7,094	121,140	148,949				
Moderada(232)	141,076	6,721	127,902	154,249				
Pobremente(189)	134,464	8,006	118,772	150,157				
Global(525)	146,307	4,756	136,986	155,628				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.





Invasión vascular.

En la tabla 51, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. de la invasión vascular en la biopsia diagnóstica.

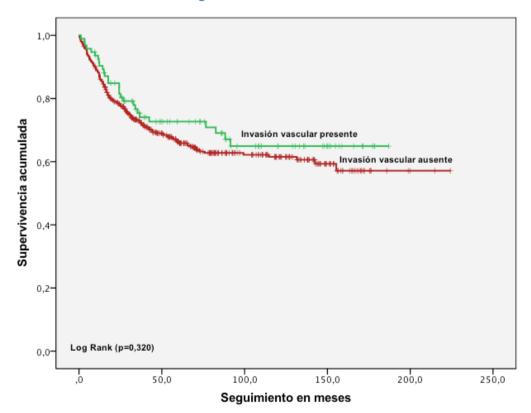
En la gráfica 52, se reproducen las curvas de S.G. en función la invasión vascular. La S.G. es de un 65,6% cuando no hay invasión vascular y de un 70,2% si la hay. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,320).

Tabla 51. Medias del tiempo de S.G. según la invasión vascular

		Ме	dia ^a			Med	iana	
Invasión vascular	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite Límite inferior				Límite inferior	Límite superior
Negativa	145,191	5,141	135,113	155,268				
Positiva	133,334	8,376	116,917	149,752				
Global	147,294	4,604	138,270	156,318				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 52. Curvas de S.G. según la invasión vascular.



Estado de los márgenes quirúrgicos.

En la tabla 52, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los márgenes quirúrgicos en las pacientes intervenidas.

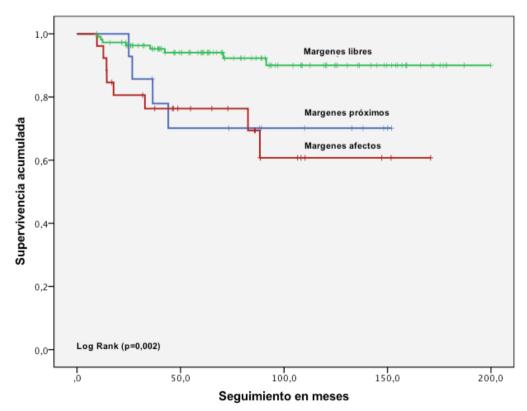
En la gráfica 53, se reproducen las curvas de S.G. en función del estado de los márgenes La S.G. es de un 92,8% si los márgenes están libres. De un 71,4% si están próximos y si están afectados de un 69,2% Estas diferencias son estadísticamente significativas (p=0,002).

Tabla 52. Medias del tiempo de S.G. para márgenes quirúrgicos

Márgenes		Med	dia ^a		Mediana				
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Libres (111)	184,573	5,197	174,386	194,759					
Próximos (14)	116,527	14,894	87,334	145,720					
Afectos (25)	121,183	14,294	93,167	149,198					
Global.(151)	173,132	5,536	162,283	183,982					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 53. Curvas de S.G. según el estado de los márgenes quirúrgicos



Invasión vascular en cirugía.

En la tabla 53, observamos la media de los tiempos de S.G. en función de la invasión vascular de pacientes intervenidas quirúrgicamente.

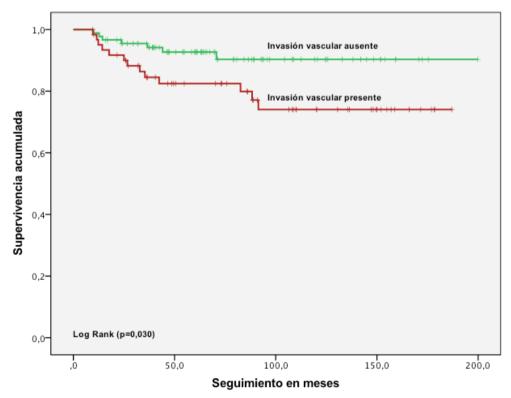
En la gráfica 54, se reproducen las curvas de S.G. en función de la invasión vascular de las pacientes tratadas quirúrgicamente. La S.G. es de un 92,1% si no hay I.LV. y de un 79% si está presente. Esta diferencia es estadísticamente significativamente (p=0,030).

Tabla 53. Medias del tiempo de S.G. para invasión vascular quirúrgica

							9	-	
		Ме	dia ^a		Mediana				
Invasión vascular	Estimación	Error típico			Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
			Límite Límite inferior		_		Límite inferior	Límite superior	
Negativa (89)	183,911	5,797	172,549	195,274					
Positiva (62)	149,939	9,007	132,286	167,592					
Global.(151).	173,132	5,536	162,283	183,982					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 54. Curvas de S.G. según la invasión vascular quirúrgica.



Linfadenectomía pélvica.

En la tabla 54, observamos la media de los tiempos de S.G. en función de los resultados de la linfadenectomía pélvica.

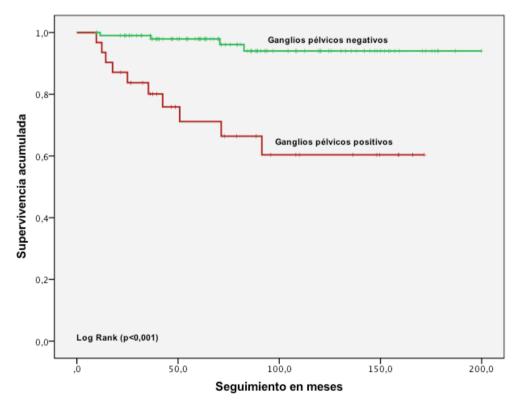
En la gráfica 55, se reproducen las curvas de S.G. en función de la linfadenectomía pélvica. La S.G. es de un 96,2% si los ganglios pélvicos son negativos, y de un 67,7% si son positivos para metástasis. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p<0,001).

Tabla 54. Medias del tiempo S.G. para la linfadenectomía pélvica

		Med	lia ^a		Mediana			
Ganglios pélvicos	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	confia	valo de anza al 5%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Negativos (105)	191,354	4,137	183,246	199,462				
Positivos (31)	120,571	12,984	95,121	146,020				
Global(136)	178,397	5,402	167,810	188,985				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 55. Curvas de S.G. según la linfadenectomía pélvica



Linfadenectomía paraórtica.

En la tabla 55, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de los resultados de la linfadenectomía paraórtica.

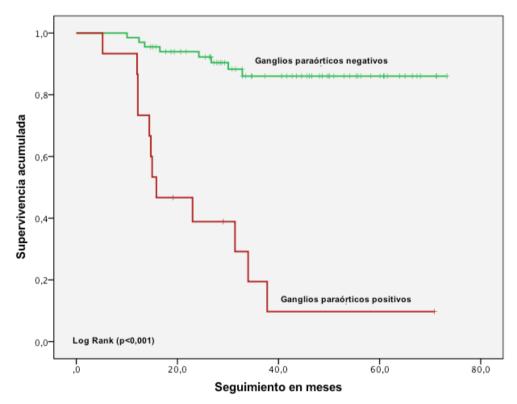
En la gráfica 56, se reproducen las curvas de S.G. en función de la linfadenectomía paraórtica. La S.G. es de un 88,1% si los ganglios paraórticos son negativos, y de un 20% si son positivos para metástasis. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p<0,001).

Tabla 55. Medias y medianas del tiempo de S.G. para linfadenectomía paraórtica

		Мес	dia ^a			Mediana			
Ganglios paraórticos	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
			Límite Límite inferior superior		_		Límite inferior	Límite superior	
Negativos(67)	66,172	2,366	61,535	70,809					
Positivos (15)	25,477	4,952	15,770	35,184	15,833	5,044	5,947	25,720	
Global (82)	58,572	2,845	52,996	64,148					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 56. Curvas de S.G. según la linfadenectomía paraórtica.



Adenopatías pélvicas y estadios precoces.

En la tabla 56, observamos la media de los tiempos de S.G. en función de la presencia de adenopatías y si estas han sido extirpadas.

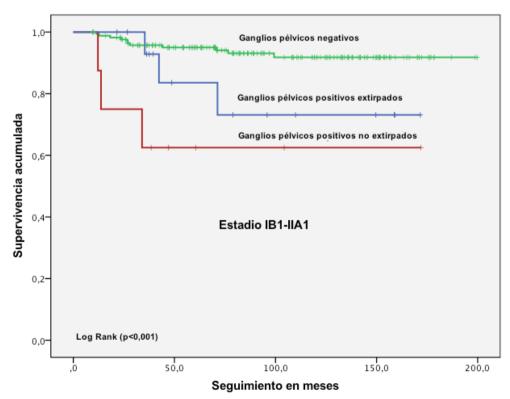
En la gráfica 57, se reproducen las curvas de S.G. de pacientes en Estadio IB1-IIA1 en función del estado de los ganglios pélvicos, y si han sido extirpados. La S.G. es de un 93,6% si los ganglios pélvicos son negativos. Si los ganglios pélvicos extirpados son positivos es de un 81,2% y si los ganglios son positivos en las pruebas de imagen pero no han sido extirpados es de una 50%. Estas diferencia son estadísticamente significativa (p<0,001).

Tabla 56. Medias y medianas del tiempo de S.G. adenopatías estadios IB1-IIA1

		Med	lia ^a			Medi	ana	
Adenopatías pélvicas patológicas	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	confia	valo de anza al 5%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No (171)	187,295	3,631	180,178	194,412				
No extirpados (8)	114,879	26,085	63,753	166,006				
Extirpados (16)	139,420	16,164	107,739	171,100				
Global(195)	182,881	3,901	175,235	190,527				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 57. Curvas de S.G. según adenopatías y estadios IB1-IIA1.



Manejo quirúrgico de estadios precoces y riesgo de afectación ganglionar.

Revisamos las pacientes en estadios precoces que han sido tratadas inicialmente con tratamiento quirúrgico. Analizamos factores de riesgo de presentar adenopatías patológicas en este grupo de pacientes (tabla 57).

Tabla 57. Factores de riesgo de afectación linfática en estadios precoces.

			Ga	nglios a	fectados		
		Neg	ativos	Po	sitivos	To	tal
		n	%	n	%	n	p-
							valor
Tamaño	<= a 2 cm	67	61,5	4	14,3	71	
tumor	> a 2 y <= a 4 cm	36	33,0	16	57,1	52	0,021
	> 4 cm	6	5,5	8	28,6	14	0,021
	Total	109	100,0	28	100,0	137	
Tipo	C. Epidermoide	64	60,4	21	75,0	85	
histológico	Adenocarcinoma	37	34,9	5	17,9	42	0,296
	C.Adenoescamoso	5	4,7	2	7,1	7	
	Total	106	100,0	28	100,0	134	
Grado de	Bien	32	31,1	6	21,4	38	
diferenciación	Moderadamente	38	36,9	13	46,4	51	0,359
	Pobremente	33	32,0	9	32,1	42	
	Total	103	100,0	28	100,0	131	
Márgenes	Libres	91	83,5	16	57,1	107	
	Próximos	10	9,2	3	10,7	13	0,018
	Afectos	8	7,3	9	32,1	17	
	Total	109	100,0	28	100,0	137	
Invasión	Negativa	72	66,1	6	21,4	78	
vascular	Positiva	37	33,9	22	78,6	59	0,132
	Total	109	100,0	28	100,0	137	
SCC previo	≤ 3	93	94,9	21	80,8	114	
	> 3	5	5,1	5	19,2	10	0,619
	Total	98	100,0	26	100,0	124	
CEA previo	≤ 5	87	88,8	21	80,8	108	
	> 5	11	11,2	5	19,2	16	0,019
	Total	98	100,0	26	100,0	124	
CA125 previo	≤ 35	95	96,9	20	87,0	115	
	> 35	3	3,1	3	13,0	6	0,011
	Total	98	100,0	23	100,0	121	
CA19.9	<37	96	99,0	21	91,3	117	
previo	>=37	1	1,0	2	8,7	3	0,276
	Total	97	100,0	23	100,0	120	

4.2.9 Infección por el VPH.

En la tabla 58, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de la presencia del VPH.

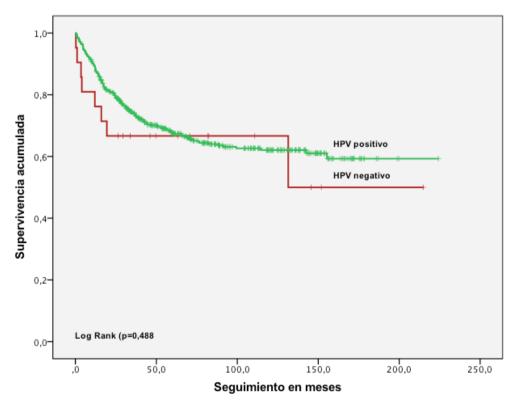
En la gráfica 58, se reproducen las curvas de S.G. en función la presencia del VPH. La S.G. es de un 61,9,4% si no se identifica el VPH, y de un 66,9% si el VPH esta presente. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,488).

Tabla 58. Medias y medianas del tiempo de SG para presencia de VPH

		Мес	dia ^a		Mediana				
Detección VPH	Estimación	Error típico	Intervalo de E confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%	
			Límite Límite		-		Límite	Límite	
			inferior	superior			inferior	superior	
Negativo (21)	132,067	22,628	87,717	176,418	131,500				
Positivo (531)	148,474	4,688	139,285	157,663					
Global(562)	147,911	4,613	138,869	156,953					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 58. Curvas de S.G. según la presencia del VPH.



Infecciones múltiples por el VPH.

En la tabla 59, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función del número de VPH.

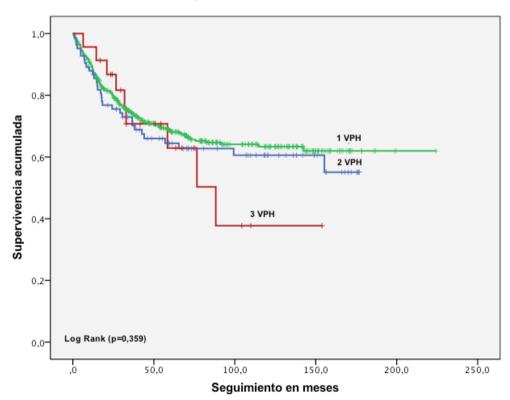
En la gráfica 59, se reproducen las curvas de S.G. en función del número del VPH. La S.G. es de un 68% si se identifica un tipo viral, de un 62,7% si se identifican 2 tipos. Y de un 60,9% si son tres tipos virales los identificados. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,359).

Tabla 59. Medias y medianas del tiempo S.G. para el número de VPH

		Med	lia ^a		Mediana				
Nº VPH	Estimación	Error	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error		alo de	
		típico	conflanz	a ai 95%	•	típico	contianz	za al 95%	
			Límite Límite				Límite	Límite	
			inferior	superior			inferior	superior	
1 (425)	151,556	5,125	141,510	161,602					
2 (83)	116,322	8,576	99,513	133,130					
3 (23)	90,144	14,660	61,411	118,878	88,300	18,359	52,317	124,283	
Global(531)	148,474	4,688	139,285	157,663		•	ē		

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 59. Curvas de S.G. según el número de VPH detectados.



Infección por el VPH 16.

En la tabla 60, observamos la media de los tiempos de S.G. en función de la presencia del VPH 16.

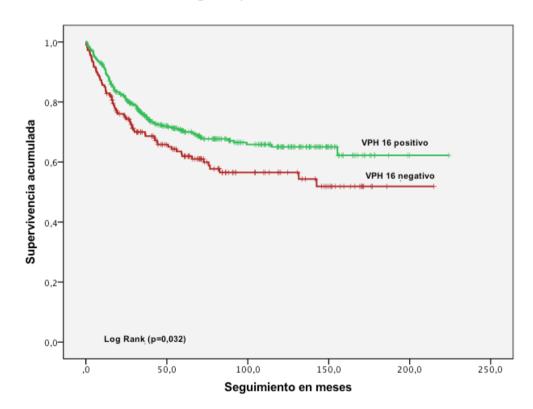
En la gráfica 60, se reproducen las curvas de S.G. en función la presencia o no del VPH 16. La S.G. es de un 69,5,% si se identifica el VPH 16 y de un 60,8% si no esta presente. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p=0,032).

Tabla 60. Medias del tiempo de S.G. para infección por el VPH 16

		Media ^a				Med	iana	
VPH 16	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite Límite inferior		-		Límite inferior	Límite superior
Negativo(181)	129,675	7,783	114,420	144,930				
Positivo (371)	154,507	5,564	143,601	165,412				
Global(552)	147,911	4,613	138,869	156,953				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 60. Curvas de S.G. según la presencia del VPH16.



Infección única y por el VPH16.

En la tabla 61, observamos la media de los tiempos de S.G. en función de la presencia de un único tipo viral y que este sea el VPH 16.

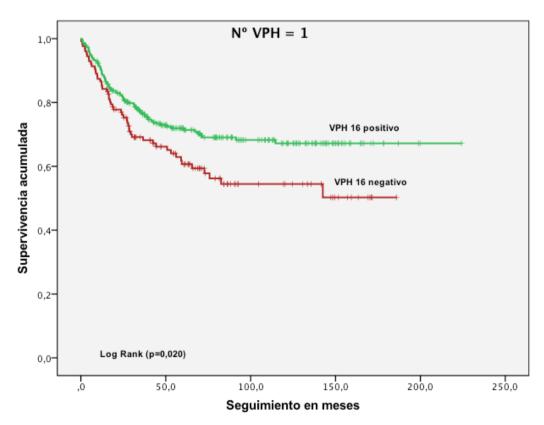
En la gráfica 61, se reproducen las curvas de S.G. en función la presencia de un único tipo viral y que sea el VPH 16. La S.G. es de un 71,5,% si se identifica el VPH 16 y de un 59,8% si no esta presente. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p=0,020).

Tabla 61. Medias del tiempo de S.G. para infección única y por el VPH16

	Media ^a					Mediana			
VPH 16	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Negativo.(127)	112,795	7,752	97,601	127,988					
Positivo (298)	160,128	5,848	148,665	171,590				-	
Global (425)	151,558	5,125	141,514	161,603					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 61. Curvas de S.G. según la presencia de infección única y por el VPH16.



Infección por VPH de alto riesgo.

estadísticamente significativa (p=0,034).

En la tabla 62, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de la presencia de VPH de alto riesgo, excepto el 16 y 18. En la gráfica 62, se reproducen las curvas de S.G. en función la presencia de VPH de alto riesgo, excepto 16 y 18. La S.G. es de un 59,4,% si se identifica

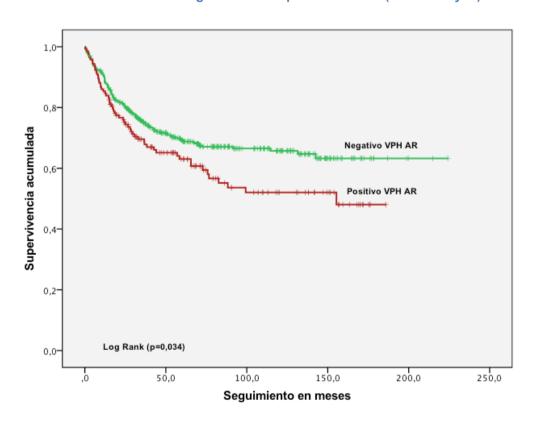
este grupo viral y de un 69,2% si no esta presente. Esta diferencia

Tabla 62. Medias y medianas del tiempo de S.G. para infección VPH de AR

		Ме	dia ^a		Mediana			
VPH AR	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%
			Límite Límite inferior superior		_		Límite inferior	Límite superior
Negativo(409)	154,568	5,169	144,436	164,700				-
Positivo (143)	111,507	7,308	97,184	125,831	155,367			
Global (552)	147,911	4,613	138,869	156,953				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 62. Curvas de S.G. según infección por VPH de AR (menos 16 y18)



Infección única y por el VPH de alto riesgo.

En la tabla 63, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.G. en función de la presencia de un único tipo viral y que este sea un VPH de AR, excepto el 16 y 18.

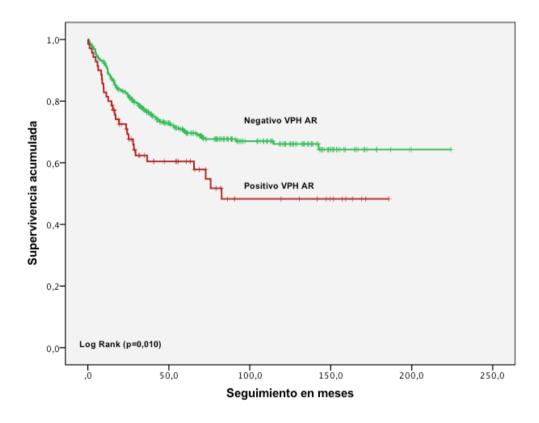
En la gráfica se reproducen las curvas de S.G. en función la presencia de un único tipo viral y que sea un VPH de AR, excepto el 16 y 18. La S.G. es de un 57,1,% si se identifica y de un 70,1% si no esta presente. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p=0,010).

Tabla 63. Medias v medianas del tiempo de S.G. para infección por VPH de AR

		Med	lia ^a			Med	iana	
VIRUS AR	VIRUS AR Estimación Error típico		Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Negativo(355)	156,677	5,511	145,876	167,479				
Positivo (70)	104,782	10,913	83,391	126,172	82,600			
Global (425)	151,556	5,125	141,510	161,602				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 63. Curvas de S.G. según infección por VPH de AR (menos 16 y18)



En la tabla 62, exponemos la supervivencia global en función del tipo de VPH, objetivando el efecto protector del VPH 16, y al contrario, el efecto negativo de los VPH de alto riesgo (excepto 16 y18).

Tabla 64. S.G. de diferentes tipos de VPH.

			Supervivencia Global								
		Viv	e	Mı	uerte		Total				
		n	%	n	%	n	p valor				
VPH	Negativo	13,0	61,9	8,0	38,1	21,0					
	Positivo	355,0	66,9	176,0	33,1	531,0	0.488				
	Total	368,0	66,7	184,0	33,3	552,0					
Nº VPH	1	289,0	68,0	136,0	32,0	425,0					
	2	52,0	62,7	31,0	37,3	83,0	0.359				
	3	14,0	60,9	9,0	39,1	23,0					
	Total	355,0	66,9	176,0	33,1	531,0					
VPH 16	Negativo	110,0	60,8	71,0	39,2	181,0	0.032				
	Positivo	258,0	69,5	113,0	30,5	371,0	0.032				
	Total	368,0	66,7	184,0	33,3	552,0					
VPH 18	Negativo	317,0	66,6	159,0	33,4	476,0	0.607				
	Positivo	51,0	67,1	25,0	32,9	76,0	0.607				
	Total	368,0	66,7	184,0	33,3	552,0					
VPH 16-18	Negativo	28,0	57,1	12,0	41,1	40,0	0.244				
	Positivo	78,0	64,1	28,0	31,0	116,0	0,314				
	Total	106,0	62,3	40,0	37,7	156,0					
VPH 31	Negativo	355,0	67,1	174,0	32,9	529,0	0,420				
	Positivo	13,0	56,5	10,0	43,5	23,0	0,420				
	Total	368,0	66,7	184,0	33,3	552,0					
VPH 45	Negativo	360,0	67,3	175,0	32,7	535,0	0,109				
	Positivo	8,0	47,1	9,0	52,9	17,0	0,109				
	Total	368,0	66,7	184,0	33,3	552,0					
VIRUS AR	Negativo	283,0	69,2	126,0	30,8	409,0	0.034				
-(16-18)	Positivo	85,0	59,4	58,0	40,6	143,0	0.034				
	Total	368,0	66,7	184,0	33,3	552,0					
VIRUS ART	Negativo	19,0	52,8	17,0	47,2	36,0	0.045				
	Positivo	349,0	67,6	167,0	32,4	516,0	0.040				
	Total	368,0	66,7	184,0	33,3	552,0					
VIRUS BR	Negativo	344,0	67,3	167,0	32,7	511,0	0,095				
	Positivo	23,0	57,5	17,0	42,5	40,0	0,090				
	Total	367,0	66,6	184,0	33,4	551,0					

4.2.10 Análisis de la supervivencia global.

La tabla 62, muestra los factores pronósticos que resultaron significativos al aplicar el Modelo de Riesgos Proporcionales (Modelo de Cox). Estos resultaron ser el estadio tumoral FIGO, la presencia de adenopatías en el estudio de extensión, el dolor al diagnóstico, el nivel de marcadores Ag-SCC en el momento del diagnóstico y dentro de los antecedentes, ser portador HIV.

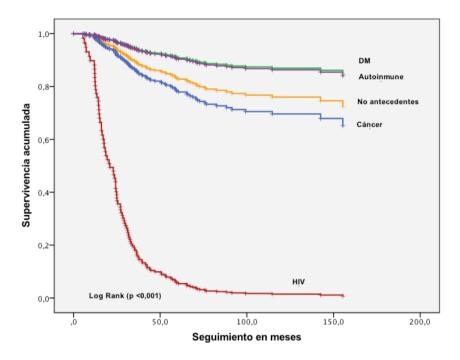
La presencia de adenopatías en el estudio de extensión aumenta el riesgo de muerte como mínimo en más de 1,077 frente a las que no se les detecta. Presentar un estadio localmente avanzado aumenta el riesgo en un 2,168 y en un 4,67 si el estadio es metastásico. Cifras elevadas de Ag-SCC en el primer control aumenta el riesgo en un 1,865. Presentar dolor en la sintomatología inicial aumenta el riesgo en 1,065 y ser portador de HIV es el antecedente personal que aumenta el riesgo en mayor medida.

Tabla 65. Factores pronósticos para la S.G. en el Modelo de Cox

	В	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para	
							Ex	p(B)
							Inferior	Superior
Adenopatías	,525	,230	5,215	1	,022	1,690	1,077	2,650
Ag SCC primer control	1,211	,300	16,300	1	,000	3,357	1,865	6,044
Estadio IVA-IVB	2,474	,476	27,018	1	,000	11,872	4,670	30,180
Estadio IB2-IIA2-IIB-IIIA-	1,388	,313	19,604	1	,000	4,007	2,168	7,407
HIV	3,359	,882	14,518	1	,000	28,762	5,110	161,898
Dolor	,570	,259	4,861	1	,027	1,769	1,065	2,936

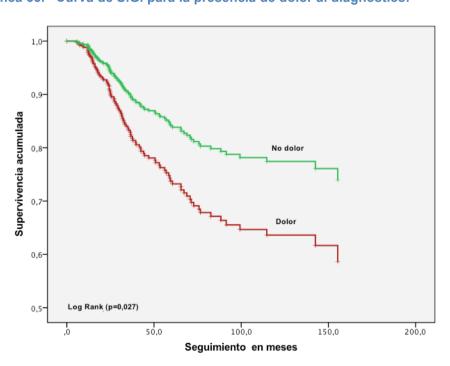
En la gráfica 64, vemos la representación de los antecedentes personales y su relación con la S.G., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p < 0.001.

Gráfica 64. Curva de S.G. para los antecedentes personales.



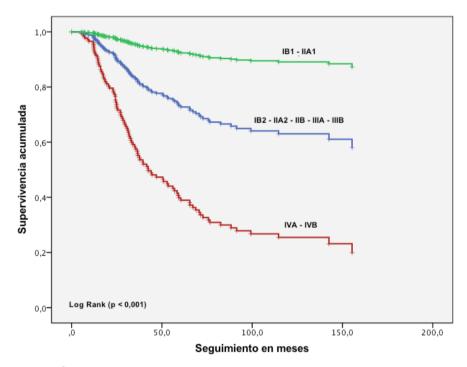
En la gráfica 65, vemos la representación de la presencia de dolor en la clínica inicial y su relación con la S.G., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p = 0.027

Gráfica 65. Curva de S.G. para la presencia de dolor al diagnóstico.



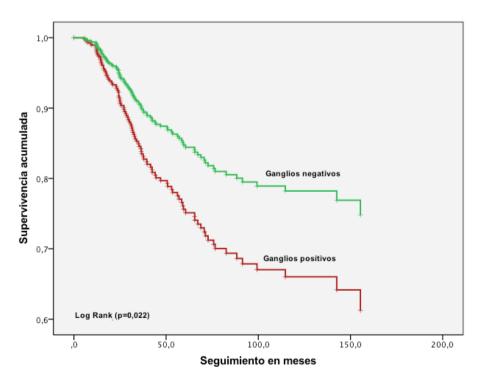
En la grafica 66, vemos la representación de los estadios tumorales y su relación con la S.G., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p < 0.001.





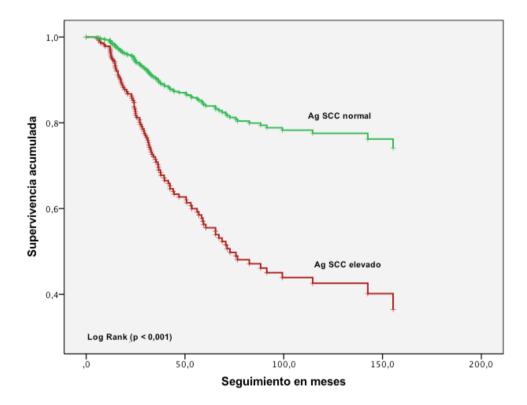
En la grafica 67, vemos la representación de los estadios tumorales y su relación con la S.G., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p < 0.001.

Gráfica 67. Curva de S.G. en función de las adenopatías.



En la grafica 68, vemos la representación de los estadios tumorales y su relación con la S.G., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p < 0.001.

Gráfica 68. Curva de S.G. en función del marcador Ag-SCC al diagnóstico



Análisis supervivencia global en pacientes intervenidos.

La tabla 66, muestra los factores pronósticos , de las pacientes tratadas mediante cirugía, que resultaron significativos al aplicar el Modelo de Riesgos Proporcionales (Modelo de Cox) . Estos resultaron ser el tamaño tumoral, el Ag-SCC y el CA 125 en el momento del diagnóstico.

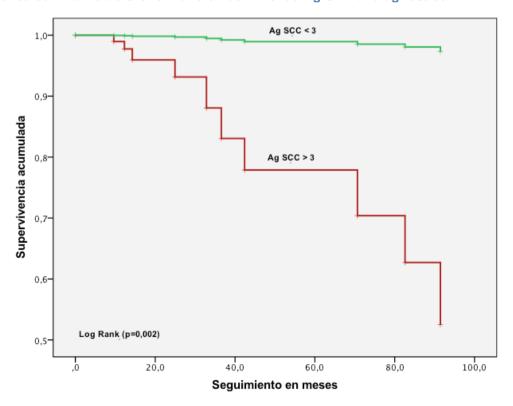
Niveles por encima de la normalidad del Ag SCC y del CA 125 en el momento del diagnóstico aumentan de manera significativa el riesgo de morir de la enfermedad. Al igual que detectar un tamaño tumoral mayor de 4 cms en la pieza quirúrgica

	В	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(
							Inferior	Superior
Ag SCC previo	2,703	,887	9,282	1	,002	14,920	2,622	84,895
Tamaño tumor > 4	4,404	1,295	11,571	1	,001	81,772	6,465	1034,267
CA125 previo	3,927	1,164	11,385	1	,001	50,776	5,187	497,069

Tabla 66. Factores pronósticos para la S.G. en pacientes intervenidas, COX.

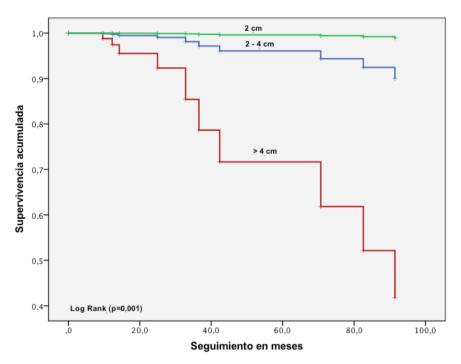
En la gráfica vemos la representación del Ag SCC previo y su relación con la S.G., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p=0,002.





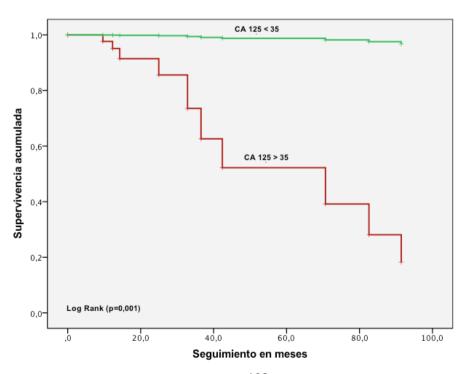
En la gráfica 70, vemos la representación del tamaño tumoral y su relación con la S.G., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p=0,001





En la gráfica 71, vemos la representación del CA 125 previo y su relación con la S.G., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p=0,001

Gráfica 71. Curvas de S.G. en función del marcador CA 125 al diagnóstico.



4.3. Supervivencia libre de enfermedad.

4.3.1 Variables clínico-epidemiológicas

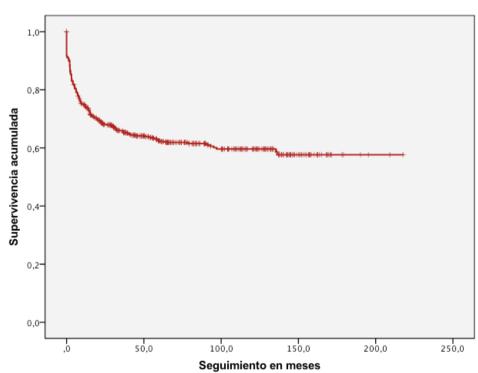
En la tabla 67, observamos las estimaciones de la media de los tiempos de la S.L.E.

La gráfica 72, muestra la evolución de los pacientes con el diagnóstico de persistencia o recidiva lo largo del tiempo, donde se aprecia que la S.LE. al final del periodo de seguimiento es del 62,7%.

Tabla 67. Medias del tiempo de S.L.E. de la serie

	M	ledia ^a		Mediana					
Estimación	Error	Intervalo de	confianza al	Estimación	Error	Intervalo d	e confianza		
	típico	95	%		típico	al 95%			
		Límite	Límite			Límite	Límite		
		inferior	superior			inferior	superior		
134,808	4,566	125,859	143,758						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Grafica 72. Supervivencia libre de enfermedad de la serie

Edad al diagnóstico.

En la tabla 68, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. si la edad al diagnóstico era menor o igual a 35 años frente a mayor de 35 años. Las pacientes menores a 35 años tienen una S.L.E inferior a las mayores de 35 años, 97,63 meses de media frente a 136,89 meses.

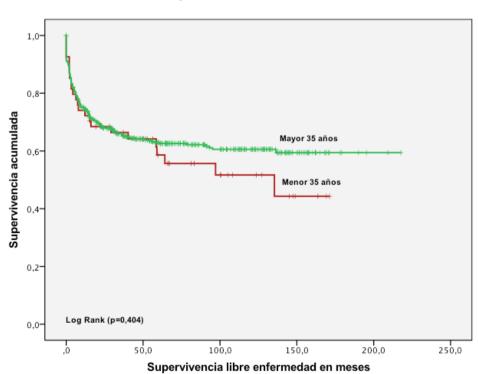
En la gráfica 73, se reproducen las curvas de S.L.E. agrupando a las pacientes en menores o iguales a 35 años y en mayores de 35 años. Aunque la S.L.E. es del 55,6% en las pacientes menores o iguales a 35 años y de un 63,4% en las mayores de 35 años, esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,404).

Tabla 68. Medias v medianas del tiempo S.L.E para la edad.

i avia voi invalat y invalatiat doi tionipo viene para la vada											
		lia ^a		Mediana							
Edad 35 años	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		alo de a al 95%			
(557)			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior			
≤=35 (54)	97,963	10,923	76,555	119,372	135,400	60,063	17,677	253,123			
> 35(503)	136,892	4,758	127,566	146,218							
Global	134,808	4,566	125,859	143,758	-						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 73. Curvas de S.L.E. para la edad.



Nivel socio-económico.

En la tabla 69, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función del nivel socio-económico.

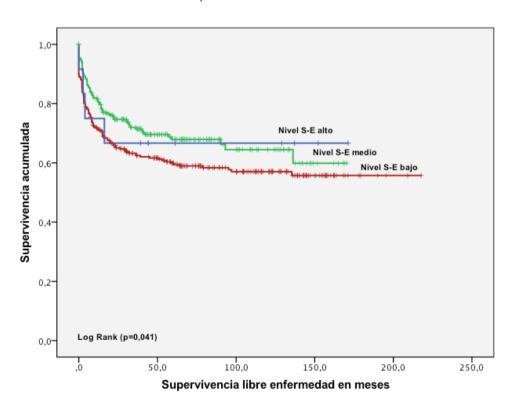
En la grafica 74, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del nivel socioeconómico. La S.L.E. es del 59,3% en el grupo con nivel bajo, frente a un 69,2% y un 66,7% en los grupos con nivel medio y alto respectivamente. Este resultados es estadísticamente significativo (p=0,041).

Tabla 69. Medias del tiempo de S.L.E. para el nivel socio-económico

		Med	Mediana					
Nivel S-E (548)	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bajo (302)	129,580	6,094	117,636	141,524				
Medio (234)	116,071	5,392	105,503	126,639				
Alto(12)	116,078	22,552	71,877	160,280				•
Global	136,999	4,583	128,017	145,981				ī

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 74. Curvas de S.L.E. para el nivel socio-económico



Estado civil.

En la tabla 70, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. para la variable estado civil.

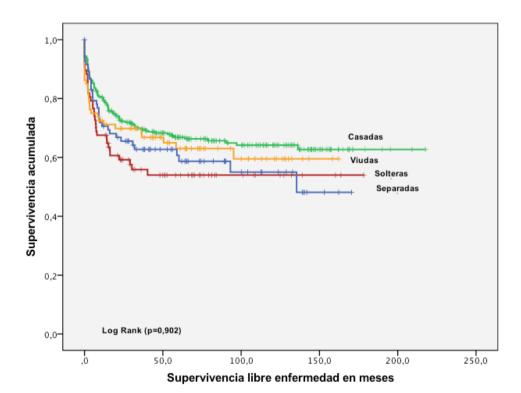
En la grafica 75, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del estado civil. Las solteras con un 55,8% y las separadas con un 59% presentan las cifras más bajas frente a las viudas y casadas que presentan un 63,7% y un 66,8% respectivamente; esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,902).

Tabla 70. Medias y medianas del tiempo de SLE para el estado civil.

Estado Civil						Mediana				
(545)	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%		
			Límite Límite				Límite	Límite		
			inferior	superior			inferior	superior		
Soltera (77)	100,365	9,948	80,866	119,863						
Casada (304)	144,898	5,912	133,311	156,485						
Viuda (80)	103,988	8,593	87,147	120,829						
Separada (83)	100,317	9,102	82,477	118,158	135,400			-		
Global	136,985	4,593	127,982	145,988						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 75. Curvas de S.L.E. para el estado civil.



Antecedentes personales.

En la tabla 71, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. para los antecedentes personales. Las pacientes sin antecedentes de interés presentaban la mayor media de S.L.E., de 199,9 meses frente a las pacientes con SIDA que presentaban una media de 25,3 meses.

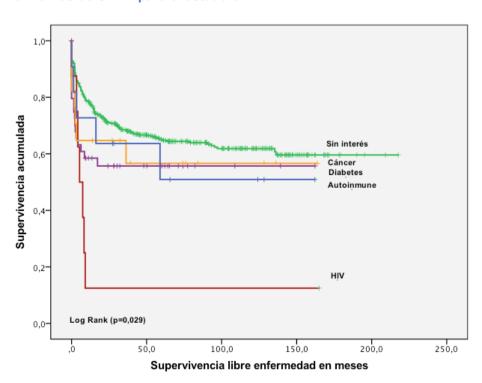
En la grafica 76, se reproducen las curvas de S.L.E. de los antecedentes personales. El grupo sin antecedentes presenta un 64,9% de SLE frente al 58,8% con cáncer, 56,8% con diabetes, 54,5% con enfermedad autoinmune y un 12,5% con SIDA. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p=0,029).

Tabla 71. Medias y medianas del tiempo de S.L.E para antecedentes personales.

	Mediana							
Antecedentes personales	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No (473)	139,911	4,881	130,345	149,477				
HIV (8)	25,326	18,705	,000	61,988	5,300	2,319	,754	9,846
DM (44)	91,588	12,166	67,742	115,434				
Cáncer (17)	96,066	19,527	57,793	134,339				
Autoinmune	91,933	23,025	46,804	137,062				
Global	135,757	4,575	126,791	144,724				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 76. Curvas de S.L.E. para el estado civil



Paridad.

En la tabla 72, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. de la paridad agrupados en mayor o , menor e igual a tres partos.

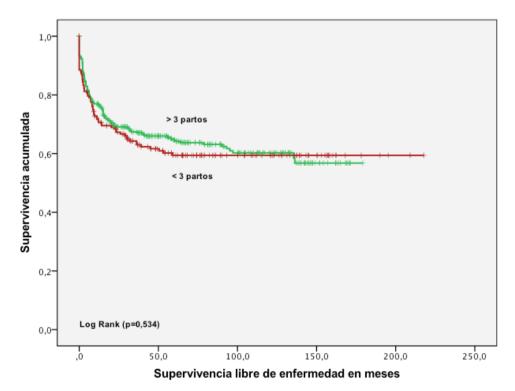
En la grafica 77, se reproducen las curvas de S.L.E. agrupando a las pacientes en función de la paridad, mayor de tres partos o , menor e igual. La S.L.E. para las multíparas es de un 61,5% frente a un 63,8% de las no multíparas. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,537).

Tabla 72. Medias del tiempo de S.L.E. para la multiparidad

		dia ^a		Mediana				
Multíparas	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico		/alo de za al 95%
			Límite	Límite			Límite	Límite
			inferior	superior			inferior	superior
≤ 3 partos (362)	114,063	4,522	105,201	122,926				
> 3 partos (192)	134,161	7,577	119,310	149,012				-
Global	135,537	4,572	126,577	144,498				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 76. Curvas de S.L.E. para la mutiparidad



Menopausia

En la tabla 73 , observamos la media de los tiempos de S.L.E. de las pacientes en función del estado menopaúsico.

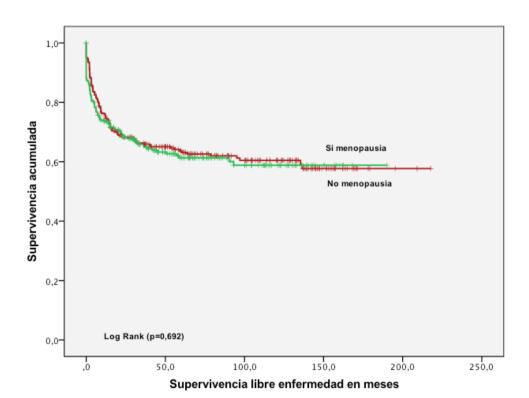
En la grafica 78, se reproducen las curvas de S.L.E. de las pacientes menopaúsicas frente a las no menopaúsicas. Presentan una S.L.E. muy parecida, del 63,3% para las menopaúsicas frente a un 62,3% las que no lo eran. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,692).

Tabla 73. Medias del tiempo de S.L.E. para el estado menopaúsico.

	Media ^a					Mediana				
Menopausia (536)	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%		
			Límite Límite inferior				Límite inferior	Límite superior		
No (292)	135,991	6,142	123,953	148,029						
Si (264)	118,623	5,769	107,316	129,930						
Global	135,051	4,568	126,098	144,004						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 78. Curvas de S.L.E. para el estado menopaúsico



Tabaco

En la tabla 74, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función de su habito tabáquico.

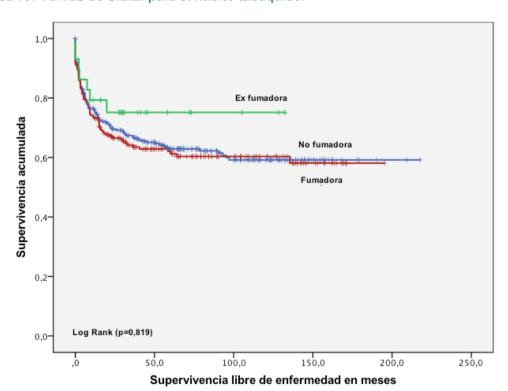
En la gráfica 79, se reproducen las curvas de S.L.E. La S.L.E. es de un 73,3% para las ex-fumadoras, de un 63,1% para las no fumadoras, y para las fumadoras de un 62%. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,819).

Tabla 74. Medias del tiempo de S.L.E. para el habito tabáquico.

		Med	lia ^a	Mediana				
Tabaco	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95% Límite Límite inferior superior		Estimación	Error típico		alo de a al 95%
(552)		_					Límite inferior	Límite superior
No (317)	136,818	5,914	125,227	148,410				
Si (205)	121,322	6,582	108,421	134,223				
Ex (30)	100,980	10,308	80,776	121,183				
Global	136,662	4,544	127,755	145,569				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 79. Curvas de S.L.E. para el habito tabáquico.



Consumo de tabaco

En la tabla 75, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función del consumo de tabaco

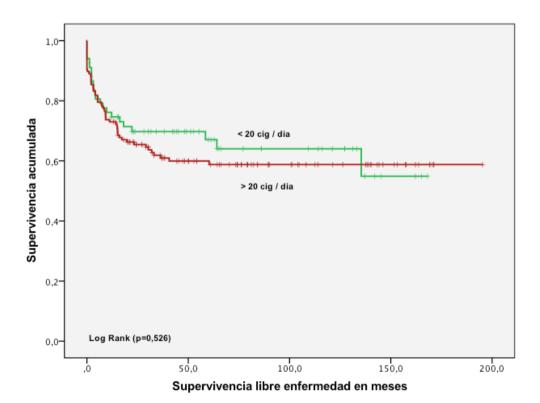
En la grafica 80, se reproducen las curvas de S.L.E. Es un de un 65,7% para las consumidoras de menos de 20 cigarrillos/día frente a un 60,6% de las que consumen más de 20 cigarrillos/día. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,526).

Tabla 75. Medias del tiempo de S.L.E. para cantidad de tabaco.

The state of the s										
		dia ^a		Mediana						
Cantidad de tabaco	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error Interval típico confianza				
(204)			Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior		
< 20 c/d (67)	109,995	9,730	90,924	129,067						
> 20 c/d (137)	119,488	8,011	103,786	135,189						
Global	121,891	6,590	108,976	134,807						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 80. Curva de S.L.E. para cantidad de tabaco



4.3.2 Variables relacionados con el VPH. Edad inicio relaciones sexuales

En la tabla 76, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de la edad de inicio de las relaciones sexuales.

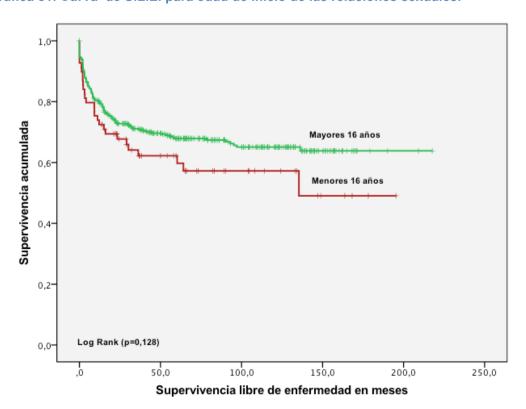
En la gráfica 81, se reproducen las curvas de S.L.E. agrupadas en edad de inicio de las relaciones sexuales inferior o superior a los 16 años. En el grupo de inicio por debajo de los 16 años, la S.L.E es de un 59,4% frente al 67,9% de las que iniciaban las relaciones por encima de los 16 años. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,128).

Tabla 76. Medias y medianas del tiempo S.L.E. para edad inicio relaciones.

		Med	lia ^a		Mediana				
Edad Inicio Relaciones	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
			Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior	
< 16 años (69)	113,670	11,804	90,533	136,807	135,400				
≥16 años (421)	147,257	5,009	137,440	157,075					
Global	144,198	4,722	134,943	153,453					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 81. Curva de S.L.E. para edad de inicio de las relaciones sexuales.



Número de parejas

En la tabla 77, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función del número de parejas sexuales.

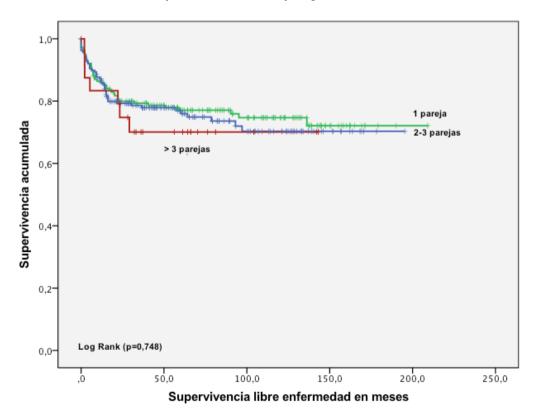
En la gráfica 82, se reproducen las curvas de S.L.E. agrupadas por número de parejas, una, dos o tres, o mayor de 3 parejas. La S.L.E es de un 76,1% si es una pareja, de un 75,4% si son dos o tres parejas. Y de un 72% si eran más de 3 parejas. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,748).

Tabla 77. Medias del tiempo de S.L.E. para el nº de pareias.

	rabia 77. medias dei tiempo de O.L.L. para el fir de parejas.										
		Mediana									
Número parejas	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%			
			Límite Límite inferior				Límite inferior	Límite superior			
1 (176)	159,603	6,691	146,489	172,716							
2-3 (187)	145,421	6,413	132,851	157,992							
> 3 (25)	104,098	12,419	79,756	128,440							
Global.(388)	156,740	4,707	147,514	165,967							

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 82. Curva de S.L.E. para el número de parejas.



Anticonceptivos hormonales

En la tabla 78, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función de la toma de anticonceptivos hormonales orales.

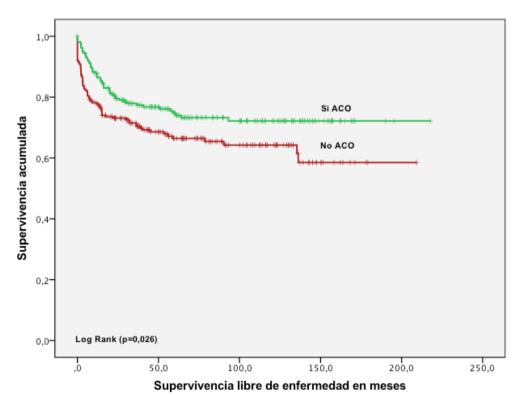
En la gráfica 83, se reproducen las curvas de S.L.E. de las usuarias o no de ACO. La S.L.E es de un 66,8% para las mujeres que no han tomado ACO, y de un 74,9% para las que si los han tomado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p=0,026).

Tabla 78. Medias del tiempo de S.L.E. para ACO.

	rabia 70. Inicalas del tiempo de G.E.E. para AGG.											
		dia ^a		Mediana								
Estimación Error			Interv	alo de	Estimación	Error	Interv	alo de				
ACO		típico	confianza al 95%		_	típico	confianza al 95%					
		·-	Límite Límite		-		Límite	Límite				
			inferior	superior			inferior	superior				
No (229)	136,215	6,951	122,590	149,840								
Si (214)	163,136	6,406	150,580	175,691	-							
Global(.444)	152,263	4,857	142,744	161,783								

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 83. Curva de S.L.E. para el uso de ACO.



Citología previa.

En la tabla 79, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función de si la paciente tenía una citología previa al diagnóstico.

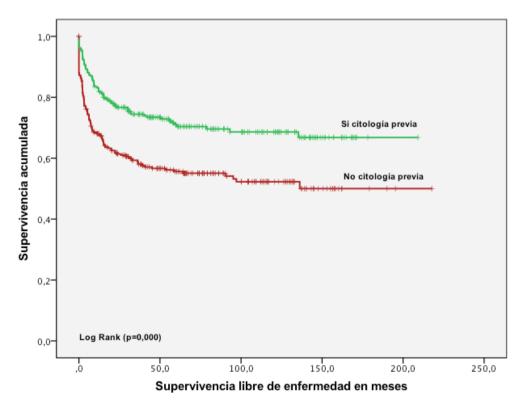
En la gráfica 84, se reproducen las curvas de S.L.E. en función de la citología previa. La S.L.E es de un 55,9% para las mujeres que no tenían una citología previa y de un 71,2% para las que si tenían una citología previa. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 79. Medias del tiempo de S.L.E. para citología previa

	Tabla 13.	Medias	dei tieilip	o de J.L.L	L. para citore	gia pre	via.		
Citología	_	Ме	dia ^a		Mediana				
previa	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
			Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior	
No (290)	119,147	6,551	106,306	131,987					
Si (260)	148,304	5,935	136,671	159,937					
Global(550)	135,791	4,583	126,807	144,774					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 84. Curva de S.L.E. para citología previa.



4.3.3 Sintomatología principal.

En la tabla 80, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de si la sintomatología principal que presentaban la pacientes en el momento del diagnóstico

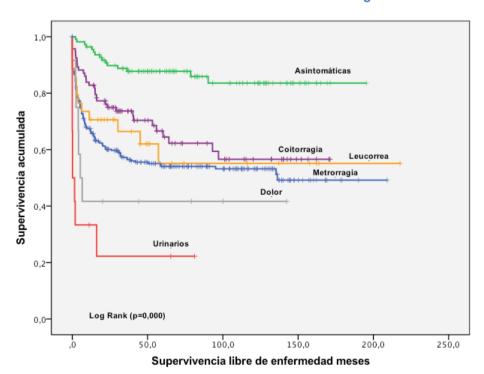
En la gráfica 85, se reproducen las curvas de S.L.E. en función de la sintomatología. La S.L.E es un 86,4% en las pacientes asintomáticas, un 65,6% en las que presentaban coitorragias, un 61,8% con leucorrea, 55% en las metrorragias, un 41,7% en la sintomatología dolorosa y un 25% sin predominaban los síntomas urinarios. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 80. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para sintomatología.

		Me	dia ^a		Mediana				
Sintomatología	Estimación	Error típico			Estimación	Error típico		/alo de za al 95%	
principal							Límite inferior	Límite superior	
Asintomática	168,833	6,377	156,334	181,331					
Metrorragia	113,665	6,208	101,498	125,832	136,220				
Coitorragia	110,820	8,482	94,195	127,444			_		
Leucorrea	128,067	19,634	89,584	166,549					
Dolor	61,397	19,768	22,652	100,142	5,290	2,113	1,148	9,432	
Urinario	20,168	9,973	,619	39,716	,200	1,152	,000	2,458	
Global	134,528	4,585	125,541	143,515					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 85. Curva de S.L.E. en función de la sintomatología.



Metrorragia.

En la tabla 81, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de si presentaba o no metrorragia en el momento del diagnóstico.

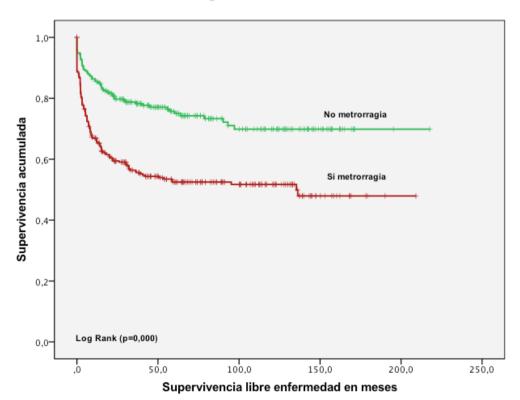
En la gráfica 86, se reproducen las curvas de S.L.E. en función de la presencia o no de metrorragia. La S.L.E es de un 74,5% para las mujeres que no presentaban metrorragia frente a un 53,8% para las que si la presentaban. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 81. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para metrorragia.

	Table of model of model of the											
		Me	dia ^a		Mediana							
		Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación			tervalo de anza al 95%				
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior				
No (235)	160,248	6,422	147,660	172,836								
Si (316)	111,089	5,967	99,394	122,785	135,400							
Global	134,771	4,587	125,780	143,762								

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 86. Curva de S.L.E. metrorragia.



La sintomatológica que presenta la paciente en el momento del diagnóstico es una variable que tiene relación con respecto al pronóstico de la enfermedad. Encontramos que las pacientes que se encuentran asintomáticas tienen un riesgo de persistencia o progresión de un 1,8%. Por el contrario, las pacientes que presentaban dolor y metrorragia presentaban peores resultados, un 28,8% y un 50% de que la enfermedad progrese.. No encontramos diferencias con respecto al pronóstico en las pacientes con coitorragia y leucorrea (tabla 82). Cuanto menor era el tiempo de evolución de la sintomatología, peores resultados en la S.L.E. eran observados.

Tabla 82. Sintomatológica y tiempo de evolución en función de la S.L.E.

					Red	idiva			
						Persis	tencia-		
		N	0	Si		Progresión		To	tal
		n	%	n	%	n	%	n	р
									valor
	Asintomática	95	86,4	13	11,8	2	1,8	110	
	Metrorragia	160	55,0	49	16,8	82	28,2	291	
	Coitorragia	61	65,6	20	21,5	12	12,9	93	
Sintomatología	Leucorrea	21	61,8	5	14,7	8	23,5	34	>0,001
principal	Dolor	5	41,7	0	0,0	7	58,3	12	
	Urinario	3	25,0	1	8,3	8	66,7	12	
	Total	345	62,5	88	15,9	119	21,6	552	-
	No	175	74,5	33	14,0	27	11,5	235	
Metrorragia	Si	170	53,8	55	17,4	91	28,8	316	>0,001
	Total	345	62,6	88	16,0	118	21,4	551	
	No	258	62,8	56	13,6	97	23,6	411	
Coitorragia	Si	86	62,3	31	22,5	21	15,2	138	0,796
	Total	344	62,7	87	15,8	118	21,5	549	
	No	303	62,6	78	16,1	103	21,3	484	
Leucorrea	Si	41	63,1	9	13,8	15	23,1	65	0,936
	Total	344	62,7	87	15,8	118	21,5	549	
	No	317	67,0	76	16,1	80	16,9	473	
Dolor	Si	27	35,5	11	14,5	38	50,0	76	0,001
	Total	344	62,7	87	15,8	118	21,5	549	-
	≤1 mes	39	49,4	12	15,2	28	35,4	79	
Tiempo de evolución	> 1 mes	204	59,5	61	17,8	78	22,7	343	0,09
	Total	243	57,6	73	17,3	106	25,1	422	

4.3.4 Estadificación.

Estudio de extensión.

En la tabla 83, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función del estudio de extensión en el momento del diagnóstico.

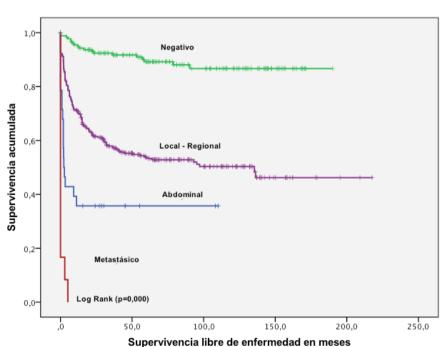
En la gráfica 87, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del resultado del estudio de extensión. La S.L.E varia de un 89,3% cuando el estudio previo es negativo, un 53,9% cuando la enfermedad esta localizada en la pelvis (locoregional), un 35,7% cuando hay enfermedad abdominal y de un 0% cuando es metastásica. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001)

Tabla 83. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. estudio de extensión

		Med	dia ^a		Mediana				
Estudio de Extensión	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%	
			Límite	Límite			Límite	Límite	
			inferior	superior			inferior	superior	
Negativo (177)	169,349	4,492	160,545	178,153					
Regional (332)	114,748	6,193	102,611	126,886	135,400				
Abdominal (28)	40,762	9,777	21,599	59,926	2,300	,860	,615	3,985	
Metastásico (12)	,677	,475	,000	1,609	,000				
Global	135,883	4,598	126,871	144,894					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 87. Curva de S.L.E. para estudio de extensión.



Adenopatías.

En la tabla 84, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de la presencia de adenopatías en el estudio de extensión.

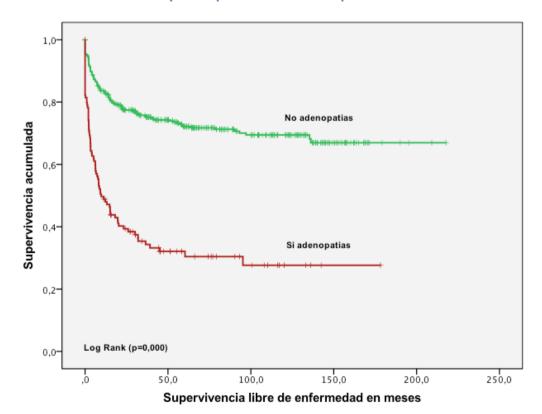
En la gráfica 88. se reproducen las curvas de S.L.E. en función de la presencia de adenopatías. La S.L.E varía de un 72,2% cuando no se detectan adenopatías, a un 33,1% si se detectan adenopatías en el estudio previo al tratamiento. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001)

Tabla 84. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para presencia de adenopatías.

	Media ^a						iana	
Adenopatías	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No (424)	155,344	4,906	145,728	164,960				
Si (124)	58,587	7,422	44,041	73,134	9,700	3,118	3,590	15,810
Global (548)	136,131	4,599	127,116	145,145				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 88. Curva de S.L.E. para la presencia de adenopatías.



Localización de las adenopatías.

En la tabla 85, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de la localización de las adenopatías en el estudio de extensión.

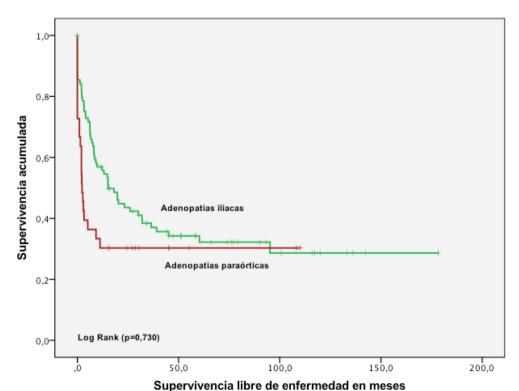
En la gráfica 89, se reproducen las curvas de S.L.E. en función de la localización de las adenopatías. La S.L.E es de un 34,8% si las adenopatías están localizadas en las iliacas y de un 30.3% si es en campo paraórtico. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,730)

Tabla 85. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para la localización de adenopatías.

Localización		Med	dia ^a		Mediana				
de adenopatías	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de va al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Ilíaca	62,702	8,717	45,617	79,788	15,210	3,948	7,472	22,948	
Paraaórtica	34,833	8,649	17,880	51,786	2,300	,615	1,094	3,506	
Global	59,527	7,514	44,799	74,255	11,150	2,943	5,382	16,918	

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 89. Curva de S.L.E. para la localización de adenopatías..



Tamaño tumoral.

En la tabla 86, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función del tamaño del tumor.

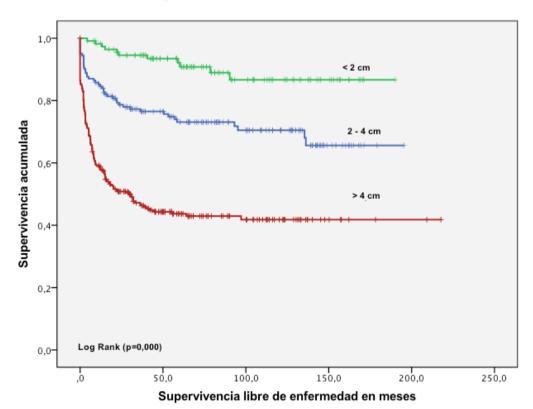
En la gráfica 90, se reproducen las curvas de S.L.E. en función tamaño tumoral, agrupadas en 1) \leq 2 cm 2) entre 2 y 4 cm 3) > 4 cm. La S.L.E. es de un 90,5% cuando el tamaño es menor o igual a 2 cm, de un 72,2% si está entre 2 y 4 cm . Y es de un 45,3% cuanto el tamaño tumoral es mayor de 4 cm. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 86. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para el tamaño tumoral.

		Me	dia ^a			Medi	iana	
Tamaño tumor	Estimación	Error típico	Interv confianz	alo de a al 95%	Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite	Límite			Límite	Límite
			inferior	superior			inferior	superior
≤ 2 cm (116)	171,100	5,445	160,427	181,772				
> 2 y ≤ 4 (162)	141,287	6,788	127,982	154,591				
> 4 cm (278)	97,797	6,522	85,015	110,580	30,140	7,967	14,525	45,755
Global.(556)	134,660	4,571	125,701	143,620				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 90. Curva de S.L.E. para el tamaño tumoral.



Estadio FIGO.

En la tabla 87, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de la localización del estadio FIGO.

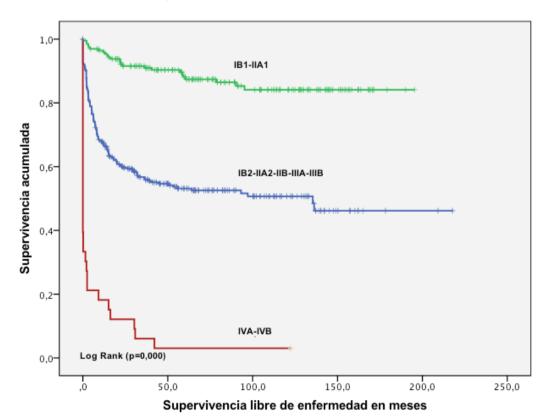
En la gráfica 91, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del estadio FIGO. La S.L.E. es de un 87,2% en los estadios más precoces (IB1-IIA1) y va disminuyendo conforme aumenta el estadio; 54% para IB2,IIA2,IIB,IIIA y IIIB. Y de un 3% para IVA-IVB. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 87. Medias v medianas del tiempo de S.L.E. para estadio FIGO.

		Ме	dia ^a		Mediana				
Estadio FIGO	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico		/alo de za al 95%	
			Límite	Límite			Límite	Límite	
			inferior	superior			inferior	superior	
IB1 y IIA1(196)	170,383	4,635	161,298	179,469					
IB2- IIIB (328)	113,828	6,346	101,389	126,267	135,400				
IV A, IVB (33)	8,342	3,945	,610	16,075	,000				
Global(557)	134,808	4,566	125,859	143,758	•				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 91. Curva de S.L.E. para estadio FIGO.



4.3.5 Marcadores tumorales al diagnóstico.

Marcador Ag-SCC.

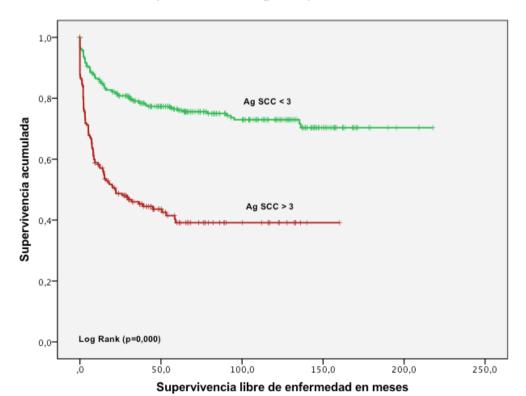
En la tabla 88, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los resultados del marcador Ag-SCC en el diagnóstico. En la gráfica 92, se reproducen las curvas de S.L.E. del marcador Ag-SCC previo al diagnóstico, agrupado en niveles normales o no. La S.L.E. es de un 74,9% para cifras normales y de un 43,3% si las cifras están elevadas. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 88. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para Aq-SCC previo

		Me	dia ^a			Med	iana	
SCC previo	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		alo de a al 95%
		·	Límite Límite inferior superior				Límite inferior	Límite superior
≤3 (327)	162,706	5,265	152,386	173,025				
> 3 (178)	69,892	5,857	58,412	81,372	21,800	8,506	5,129	38,471
Global	138,073	4,719	128,823	147,322				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 92. Curva de S.L.E. para marcador Ag-SCC previo.



Marcador tumoral Ag-SCC.

En la tabla 89, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los resultados del marcador Ag-SCC en el diagnóstico.

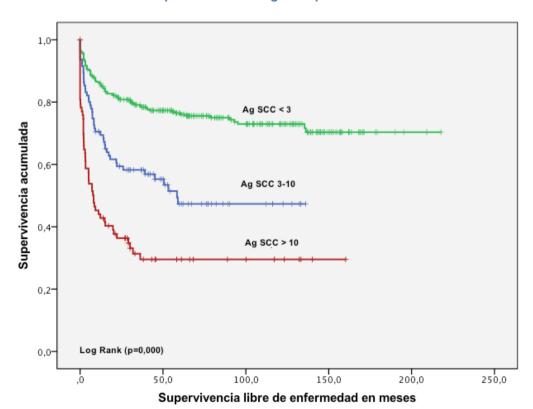
En la gráfica 93. se reproducen las curvas de S.L.E. del marcador Ag-SCC previo al diagnóstico, en tres grupos: 1) cifras normales, 2) cifras entre 3 y 10 ng/ml, y 3) mayores de 10 ng/ml. La S.L.E. es de un 74,5% para cifras normales, de un 52,6% si el Ag-SCC esta entre 3 y 10. Y de un 32,5% si las cifras son superiores a 10. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 89. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para Ag-SCC previo

		Med	dia ^a			Med	iana	
SCC previo	Estimación	Error típico	Interva confianz	alo de a al 95%	Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤ 3 (327)	162,706	5,265	152,386	173,025	•			
> 3 y ≤ 10 (95)	73,381	6,709	60,232	86,530	58,500			
> 10 (83)	52,369	8,085	36,521	68,216	8,130	2,993	2,263	13,997
Global	.138,073	4,719	128,823	147,322				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 93. Curva de S.L.E. para marcador Ag-SCC previo



Marcador tumoral CEA.

En la tabla 90, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los resultados del marcador CEA en el diagnóstico.

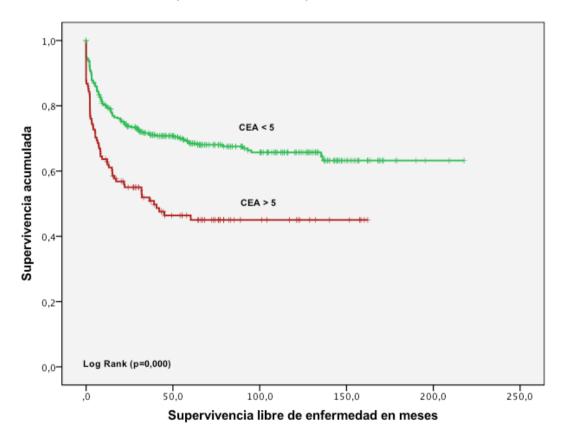
En la gráfica 94, se reproducen las curvas de S.L.E. del marcador CEA previo al diagnóstico, agrupados en cifras normales o no. La S.L.E. es de un 68,1% niveles dentro de la normalidad y de un 47,9% si el marcador esta elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 90. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para CEA previo.

		Me	dia ^a			Med	liana	
CEA	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95% Límite Límite inferior superior		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
							Límite inferior	Límite superior
≤ 5 (386)	147,412	5,245	137,132	157,693				
> 5 (121)	79,468	7,162	65,429	93,506	39,130			
Global	137,014	4,724	127,756	146,273				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 94. Curva de S.L.E. para marcador CEA previo



Marcador tumoral CA 125.

En la tabla 91, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los resultados del marcador CA 125 en el diagnóstico.

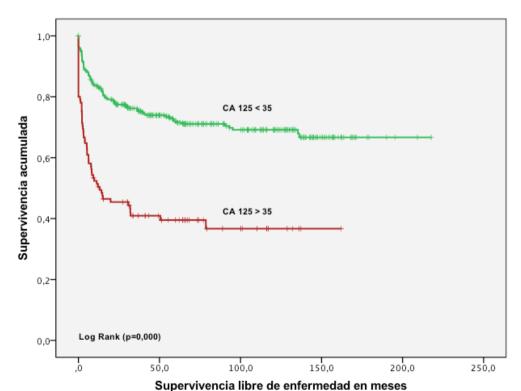
En la gráfica 95, se reproducen las curvas de S.L.E. del marcador CA 125 previo al diagnóstico, agrupados en función de la normalidad. La S.L.E. es de un 71,8% si el CA 125 estaba en rangos de normalidad y de un 40% si el marcador esta elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 91. Medias y medianas del tiempo de S.L.E para CA 125 al diagnóstico

		Ме	edia ^a			Medi	ana	
CA125 previo	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite Límite inferior		_		Límite inferior	Límite superior
≤ 35 (379)	154,834	5,158	144,724	164,943				
> 35 (105)	66,076	7,646	51,089	81,062	13,100	10,147	,000	32,989
Global	139,931	4,820	130,484	149,378				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 95. Curva de S.L.E. para marcador CA 125 al diagnóstico.



Marcador tumoral CA 19,9.

En la tabla 92, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los resultados del marcador CA 19,9 en el diagnóstico.

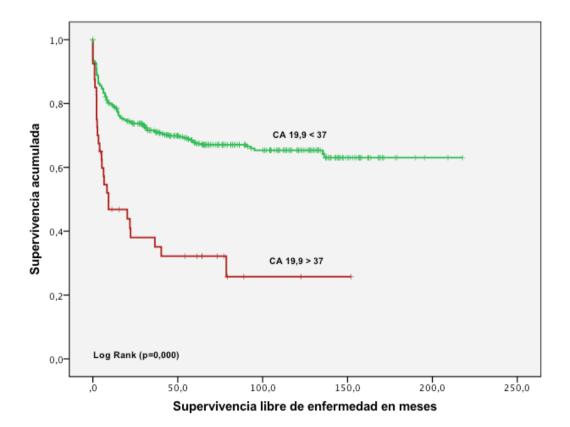
En la gráfica 96, se reproducen las curvas de S.L.E. del marcador CA 19,9 previo al diagnóstico, agrupados en función de la normalidad. La S.L.E. es de un 67,7% si el CA 19,9 estaba en rangos de normalidad y de un 32,5% si el marcador estaba elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 92. Medias y medianas del tiempo de S.L.E para CA 19.9 previo.

		Ме	dia ^a			Med	iana	
CA19.9 previo	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%
			Límite Límite inferior superior		_		Límite inferior	Límite superior
<37 (431)	146,519	4,987	136,745	156,294				
≥37 (40)	50,260	10,796	29,100	71,419	9,220	8,390	,000	25,664
Global	139,976	4,869	130,434	149,519				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 96. Curva de S.L.E. para marcador CA 19.9 al diagnóstico



4.3.6 Marcadores tumorales seguimiento

Marcador tumoral Ag-SCC seguimiento.

En la tabla 93, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los valores del marcador Ag SCC en el primer control tras el tratamiento o seguimiento.

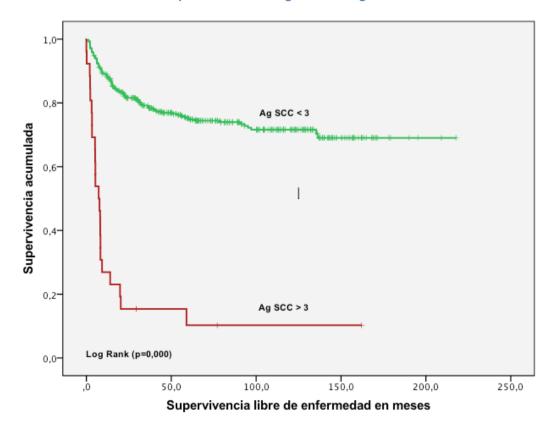
En la gráfica 97, se reproducen las curvas de S.L.E. del marcador Ag SCC en el primer control tras el tratamiento, agrupados en función de la normalidad. La S.L.E. es de un 75% si el marcador estaba en rangos de normalidad y de un 11,5% si el marcador estaba elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 93. Medias y medianas del tiempo de S.L.E para Ag-SCC seguimiento

	Media ^a					Med	iana	
Ag-SCC Seguimiento	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite Límite inferior superior		-		Límite inferior	Límite superior
≤ 3 (444)	161,239	4,683	152,061	170,416				
> 3 (26)	25,356	9,638	6,466	44,246	7,200	1,817	3,640	10,760
Global	153,903	4,693	144,705	163,102				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 97. Curva de S.L.E. para marcador Ag-SCC al seguimiento.



Marcador tumoral CEA seguimiento.

En la tabla 94, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los valores del marcador CEA en el primer control tras el tratamiento o seguimiento.

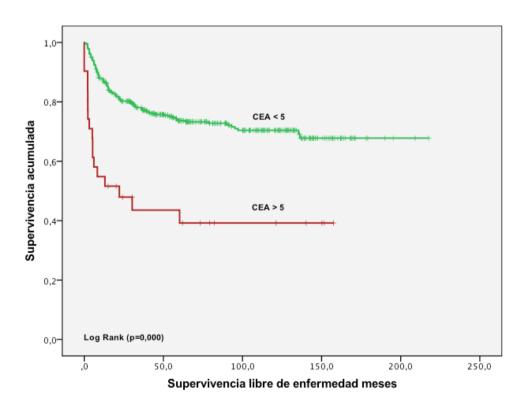
En la gráfica 98, se reproducen las curvas de S.L.E. del marcador CEA en el primer control tras el tratamiento, agrupados en función de la normalidad. La S.L.E. es de un 73,9% si el marcador estaba en rangos de normalidad y de un 41,9% si el marcador estaba elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 94. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para CEA seguimiento

		Ме	dia ^a			Medi	ana	Intervalo de confianza al 95% Límite Límite		
CEA	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico				
			Límite Límite inferior				Límite inferior			
≤ 35 (422)	158,708	4,817	149,267	168,149						
> 35 (31)	68,417	13,530	41,898	94,935	22,200	15,126	,000	51,847		
Global	154,216	4,729	144,948	163,484						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 98. Curva de S.L.E. para marcador CEA al seguimiento



Marcador tumoral CA 125 seguimiento.

En la tabla 95, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los valores del marcador CA 125 en el primer control tras el tratamiento o seguimiento.

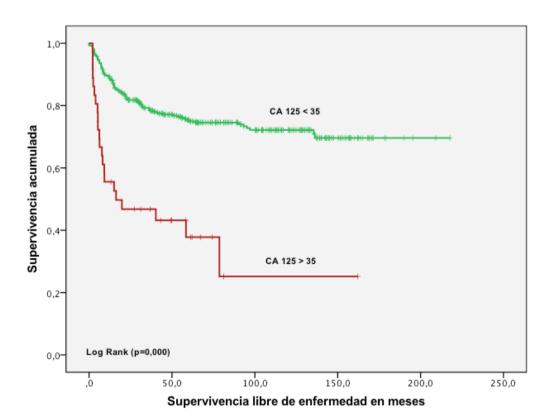
En la gráfica 99, se reproducen las curvas de S.L.E. del marcador CA 125 en el primer control tras el tratamiento, agrupados en función de la normalidad. La S.L.E. es de un 75% si el marcador estaba en rangos de normalidad y de un 38,9% si el marcador estaba elevado. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0,001).

Tabla 95. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para CA 125 seguimiento.

Ca 125		Med	dia ^a			Medi	ana	Intervalo de confianza al 95% Límite Límite	
posterior	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico			
			Límite Límite inferior superior		-		Límite inferior		
≤ 35 (408)	162,245	4,784	152,868	171,621					
> 35 (36)	59,084	13,569	32,488	85,681	16,260	21,044	,000	57,507	
Global	155,781	4,748	146,475	165,086					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 99. Curva de S.L.E. para marcador CA 125 al seguimiento



En la tabla 96, se presenta el riesgo de recurrencia en función de las cifras de los marcadores tumorales en el primer control tras el tratamiento o durante el seguimiento.

Objetivamos que las cifras del Ag-SCC en el primer control si se encuentran elevadas, sólo un 11,5% de las pacientes no van a presentar una recurrencia. Resultados parecidos objetivamos en el marcador CA-15,3, con un 12% de supervivencia libre de enfermedad si encontramos cifras elevadas.

Tabla 96. Riesgo de recurrencia en función de marcadores seguimiento.

					Re	ecidiva			
Mar	cadores	N	No		Si		tencia-	To	tal
segi	uimiento					Progi	resión		
		n	%	n	%	n	%	n	p-valor
Ag-SCC	≤ 3	333	75,0	79	17,8	32	7,2	444	
	> 3	3	11,5	6	23,1	17	65,4	26	<0,001
	Total	336	71,5	85	18,1	49	10,4	470	
CEA	≤ 5	310	73,5	78	18,5	34	8,1	422	10.004
	> 5	13	41,9	4	12,9	14	45,2	31	<0,001
	Total	323	71,3	82	18,1	48	10,6	453	
Ca 125	≤ 35	306	75	73	17,9	29	7,1	408	0.004
	> 35	14	38,9	27,8	12,0	12	33,2	36	<0,001
	Total	320	72,1	83	18,7	41	9,2	444	
CA 19,9	<37	297	74,6	72	18,1	29	7,3	398	
	>37	10	35,7	7	25	11	39,3	28	<0,001
	Total	307	72,1	79	18,5	40	9,4	426	
CA15.3	<35	236	66,9	59	16,7	58	16,4	353	.0.004
	>35	5,0	12	4	15,4	17	65,4	26	<0.001
	Total	241	63,6	63	16,6	75	19,8	379	

4.3.7 Tratamiento.

En la tabla 97, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función del tratamiento recibido.

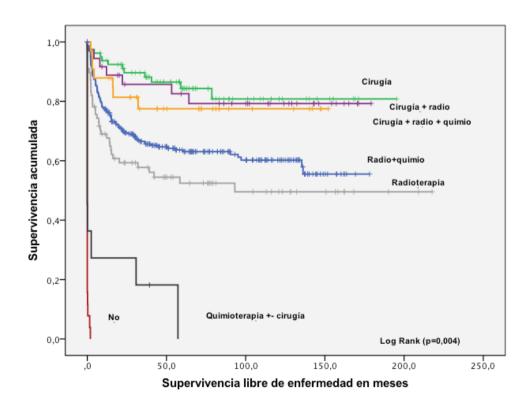
En la gráfica 100, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del tratamiento recibido. El tratamiento recibido esta en relación con el estadio de la enfermedad y es por lo tanto este el que tiene repercusión en la S.L.E.

Tabla 97. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para el tratamiento.

		Med	dia ^a	Mediana				
Tratamiento	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Paliativo	,152	,087	,000	,322	,000			
Cirugía	164,200	8,361	147,812	180,589				
Radioterapia	116,006	12,316	91,866	140,146	93,130			
Radio+quimio	112,908	5,050	103,009	122,807				
Cirugía+radio	147,206	10,879	125,882	168,530				
Cirugía+radio+quimio	120,600	10,560	99,902	141,298				
Quimio+-cirugía	13,452	7,119	,000	27,406	,000		_	
Global	134,613	4,576	125,643	143,582				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 100. Curva de S.L.E. para el tratamiento.



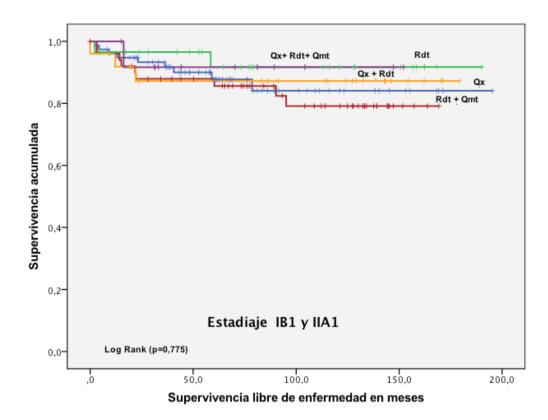
Tratamiento y estadio FIGO.

En la tabla 98, observamos el porcentaje de S.L.E. en función del tratamiento recibido según el estadio FIGO.

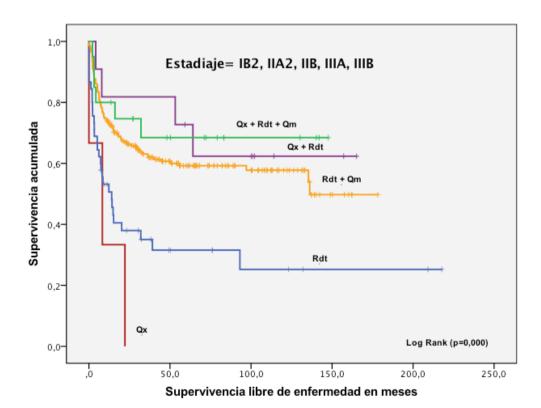
En la gráfica 101 y 102, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del tratamiento recibido y el estadio FIGO. En los estadios precoces el tratamiento más frecuente es la cirugía, la S.L.E. es muy similar en los diferentes tratamientos en este estadio. En los estadios más avanzados la radioterapia y quimioterapia concomitantes es el tratamiento de elección.

Та	bla 98. S.L.E. en funció	n de esta	adio FIGO y tr	atamier	nto.
Estadio	Tratamiento	Nº total	Recurrencia	S.	L.E.
FIGO				N°	%
IB1	Cirugía	77	9	68	88,3
IIA1	Radioterapia	29	2	27	93,1
	Radio+quimio	51	9	42	82,4
	Cirugía+radio	25	3	22	88,0
	Cirugía+radio+quimio	13	1	12	92,3
	Global	195	24	171	87,7
IB2	Cirugía	3	3	0	0,0
IIA2	Radioterapia	45	30	15	33,3
IIB	Radio+quimio	229	91	138	60,3
IIIA	Cirugía+radio	11	4	7	63,6
IIIB	Cirugía+radio+quimio	20	6	14	70,0
	Global	308	134	174	56,5
Global	Global	503	158	345	68,6

Gráfica 101. Curva de S.L.E. para el tratamiento en estadios precoces.



Gráfica 102. Curva de S.L.E. para el tratamiento en estadios avanzados.



4.38. Anatomía Patológica.

Tipos histológicos.

En la tabla 99, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función del tipo histológico.

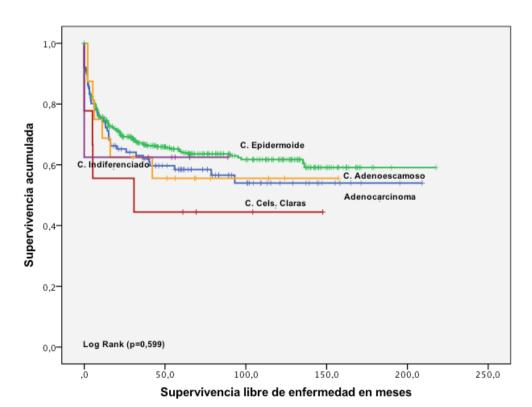
En la gráfica 103, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del tipo histológico. La S.L.E. es de un 64,6% para el C. Epidermoide y de un 57,4% para el Adenocarcinoma. Un 56,2% para el C. Adenoescamoso, un 62,5% para el C. Indiferenciado y de un 44,4% el C. Células Claras. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,599).

Tabla 99. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para histología.

Tipo histológico		Med	dia ^a		Mediana				
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		alo de a al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
C. Epidermoide	138,330	5,253	128,035	148,626					
Adenocarcinoma	121,661	10,114	101,837	141,485					
Adenoescamoso	92,916	18,248	57,151	128,681					
C. Células Claras	70,179	23,259	24,591	115,767	30,800	38,043	,000	105,364	
C. Indiferenciado	55,563	15,216	25,738	85,387					
Global	134,924	4,574	125,959	143,889					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 103. Curva de S.L.E. para el tipo histológico.



Grado de diferenciación.

En la tabla 100, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función del grado de diferenciación celular.

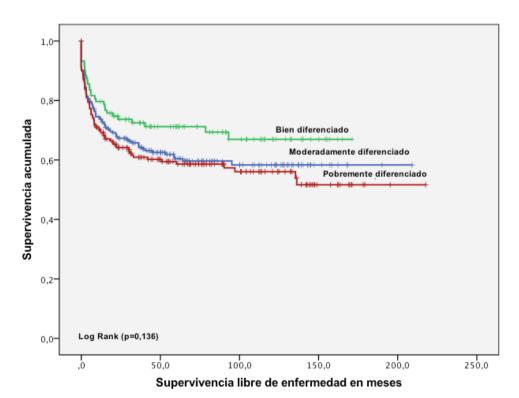
En la gráfica 104, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del grado de diferenciación La S.L.E. es de un 70,2% en los bien diferenciado, de un 61,6% en los moderadamente y de un 58,4% en los pobremente Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,136).

Tabla 100. Medias del tiempo de S.L.E. para el grado de diferenciación.

		Ме	dia ^a		Mediana					
Grado de diferenciación	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%		
		·	Límite Límite inferior				Límite inferior	Límite superior		
G1 (104)	120,902	7,551	106,102	135,702						
G2 (232)	128,587	6,703	115,449	141,725						
G3 (190)	124,981	7,939	109,420	140,542						
Global	133,535	4,732	124,259	142,810						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 104. Curva de S.L.E. para el grado de diferenciación.



Invasión vascular.

En la tabla 101, observamos la media de los tiempos de S.L.E. de la invasión vascular en la biopsia diagnóstica.

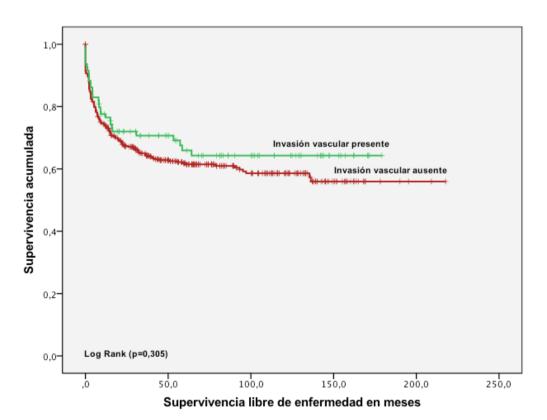
En la gráfica 105, se reproducen las curvas de S.L.E. en función la invasión vascular. La S.L.E. es de un 61,8% cuando no hay invasión vascular y de un 67% si la hay. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p=0,305).

Tabla 101. Medias del tiempo de S.L.E. para la I.L.V.

Invasión		Ме	dia ^a		Mediana					
vascular	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95% Límite Límite inferior superior		Estimación	Error típico		valo de za al 95%		
							Límite inferior	Límite superior		
Negativa	132,328	5,091	122,349	142,307						
Positiva	120,920	8,526	104,209	137,631	-					
Global	134,808	4,566	125,859	143,758	-					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 105. Curva de S.L.E. para la I.L.V.



Estado de los márgenes quirúrgicos.

En la tabla 102, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función de los márgenes quirúrgicos en las pacientes intervenidas.

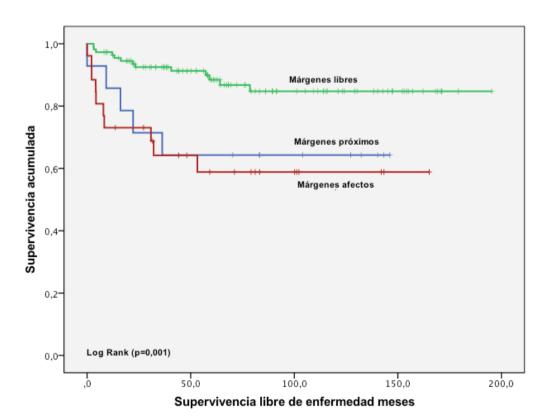
En la gráfica 106, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del estado de los márgenes La S.L.E. es de un 88,3% si los márgenes están libres. De un 64,3% si están próximos y si están afectados de un 61,5% Estas diferencias son estadísticamente significativas (p=0,001).

Tabla 102. Medias del tiempo de S.L.E. para estado márgenes.

\ <u></u>		Med	dia ^a		Mediana					
Márgenes	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior		
Libres (111)	171,251	6,251	158,999	183,504						
Próximos (28)	99,923	16,683	67,224	132,622						
Afectos(14)	103,915	15,090	74,340	133,491						
Global(151)	159,164	6,137	147,136	171,192						

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 106. Curva de S.L.E. para el estado de los márgenes quirúrgicos



Invasión vascular en cirugía.

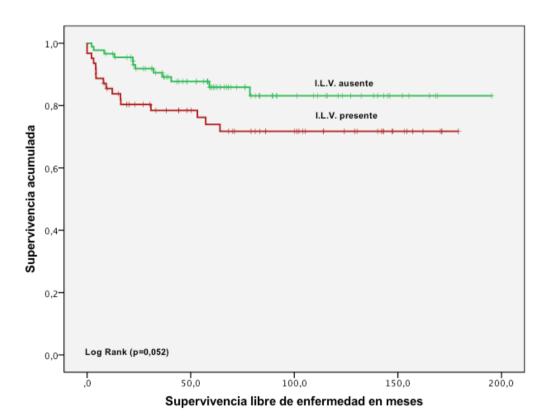
En la tabla 103, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función de la invasión vascular de pacientes intervenidas quirúrgicamente. En la gráfica 107, se reproducen las curvas de S.L.E. en función de la invasión vascular de las pacientes tratadas quirúrgicamente. La S.L.E. es de un 86,5% si no hay I.LV. y de un 74,2 % si está presente. Esta diferencia queda en el limite de la significancia estadística (p=0,052).

Tabla 103 Medias del tiempo de S.I. E. para I.I.V. en cirugía

	Tubiu 100.	Micalas	aci delli	50 ac 0.E.	E. para nev.	CII OII C	agiu		
		Ме	Mediana						
Invasión vascular	Estimación	Error		alo de	Estimación	Error		alo de	
vasculai		típico	confianza al 95%		_	típico	confianz	za al 95%	
			Límite Límite		_		Límite	Límite	
			inferior	superior			inferior	superior	
Negativa (89)	168,231	7,290	153,943	182,520					
Positiva (62)	134,354	9,609	115,520	153,188					
Global(151)	159,164	6,137	147,136	171,192					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 107. Curva de S.L.E. para la I.L.V. en pacientes intervenidas.



Linfadenectomía pélvica.

En la tabla 104, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función de los resultados de la linfadenectomía pélvica.

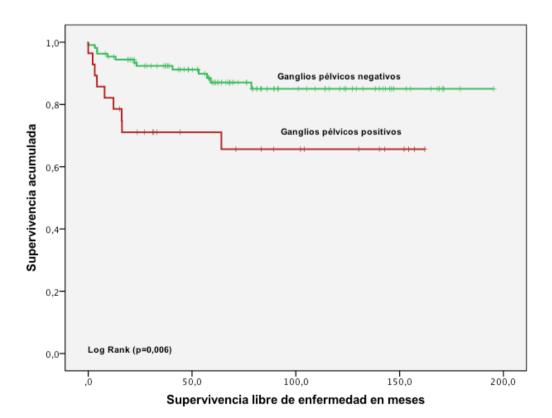
En la gráfica 108, se reproducen las curvas de S.L.E. en función de la linfadenectomía pélvica. La S.L.E. es de un 88% si los ganglios pélvicos son negativos, y de un 67,9% si son positivos para metástasis. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p=0,006).

Tabla 104. Medias del tiempo de S.L.E. para linfadenectomía pélvica.

		Med	lia ^a	Mediana				
Ganglios pélvicos	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico	confia	valo de anza al 5%
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Negativos (108)	171,260	6,238	159,034	183,486				
Positivos (28)	112,169	13,682	85,351	138,986				
Global(136)	163,482	6,194	151,341	175,623				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 107. Curva de S.L.E. para la linfadenectomía pélvica.



Linfadenectomía paraórtica.

En la tabla105, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de los resultados de la linfadenectomía paraórtica.

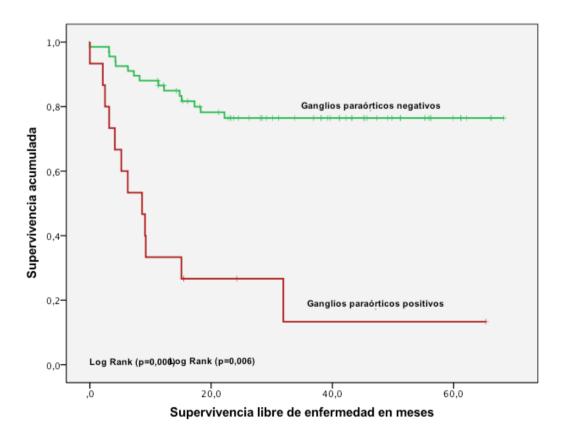
En la gráfica 109, se reproducen las curvas de S.L.E. en función de la linfadenectomía paraórtica. La S.L.E. es de un 77,6% si los ganglios paraórticos son negativos, y de un 20% si son positivos para metástasis. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p<0,001).

Tabla 105. Medias y medianas del tiempo S.L.E. para ganglios paraórticos.

		Мє	edia ^a		Mediana				
Ganglios afectados	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95% Límite Límite inferior superior		Estimación Error típico		Intervalo de confianza al 95%		
paraórticos							Límite inferior	Límite superior	
Negativos (67)	54,596	3,106	48,508	60,685					
Positivos (15)	17,317	5,869	5,813	28,821	8,600	2,525	3,652	13,548	
Global(82)	47,961	3,198	41,694	54,229					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 109. Curva de S.L.E. para la linfadenectomía paraórtica.



202

Adenopatías pélvicas y estadios precoces.

En la tabla 106, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de la presencia de adenopatías y si estas han sido extirpadas.

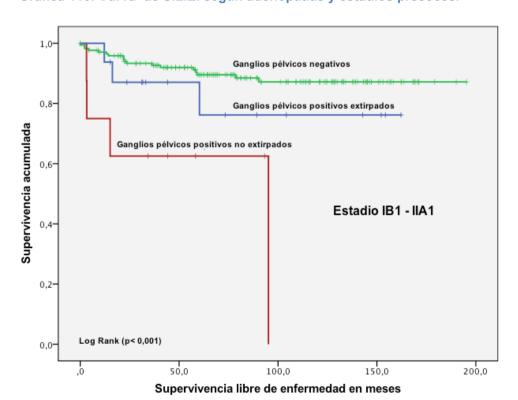
En la gráfica 110, se reproducen las curvas de S.L.E. de pacientes en Estadio IB1-IIA1 en función del estado de los ganglios pélvicos, y si han sido extirpados. La S.L.E. es de un 89,5% si los ganglios pélvicos son negativos. Si los ganglios pélvicos extirpados son positivos es de un 81,2% y si los ganglios son positivos en las pruebas de imagen pero no han sido extirpados es de una 50%. Estas diferencia son estadísticamente significativa (p<0,001).

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

modiae y modianae aci tiempe ae caper i i cincia												
		Med	lia ^a	Mediana								
Estadios IB1-IIA1 Adenopatías pélvicas	Estimación	Error típico					confia	valo de anza al 5%				
patológicas			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior				
No (172)	175,042	4,504	166,215	183,869								
No extirpados (8)	62,179	17,444	27,988	96,369	95,170	,000						
Extirpados (16)	131,913	15,527	101,481	162,345								
Global.(196)	170,383	4,635	161,298	179,469								

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 110. Curva de S.L.E. según adenopatías y estadios precoces.



4.3.9 Infección por el VPH.

En la tabla 107, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de la presencia del VPH.

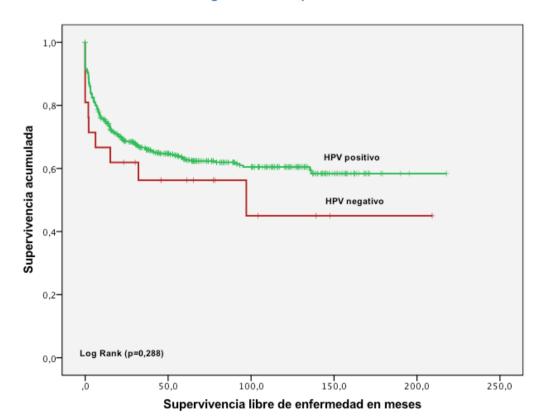
En la gráfica 111, se reproducen las curvas de S.L.E. en función la presencia del VPH. La S.L.E. es de un 52,4% si no se identifica el VPH, y de un 63,3% si el VPH esta presente. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,288).

Tabla 107. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para infección por VPH.

		Mediana						
VPH	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		valo de za al 95%
			Límite inferior	Límite superior	-		Límite inferior	Límite superior
Negativo (21)	108,118	22,786	63,458	152,778	97,150			
Positivo (532)	136,292	4,660	127,158	145,426				
Global(553)	135,387	4,577	126,417	144,358				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 111. Curva de S.L.E. según infección por el VPH.



204

Infecciones múltiples por el VPH.

En la tabla 108. observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función del número de VPH.

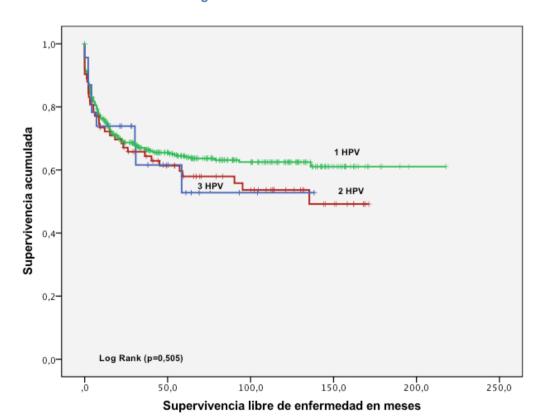
En la gráfica 112, se reproducen las curvas de S.L.E. en función del número del VPH. La S.L.E. es de un 64,8% si se identifica un tipo viral, de un 56,6% si se identifican 2 tipos. Y de un 60,9% si son tres tipos virales los identificados. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,505).

Tabla 108. Medias y medianas del tiempo de S.L.E. para número de VPH.

		Mediana						
N°VPH	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico		ralo de ra al 95%
			Límite inferior	Límite superior	_		Límite inferior	Límite superior
1 (426)	140,042	5,130	129,988	150,097				
2(83)	100,293	8,815	83,015	117,570	135,400			
3(23)	82,781	14,069	55,205	110,357	-			
Global.	136,292	4,660	127,158	145,426				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 112. Curva de S.L.E. según el número de VPH.



205

Infección por el VPH 16.

En la tabla 109, observamos la media y la mediana de los tiempos de S.L.E. en función de la presencia del VPH 16.

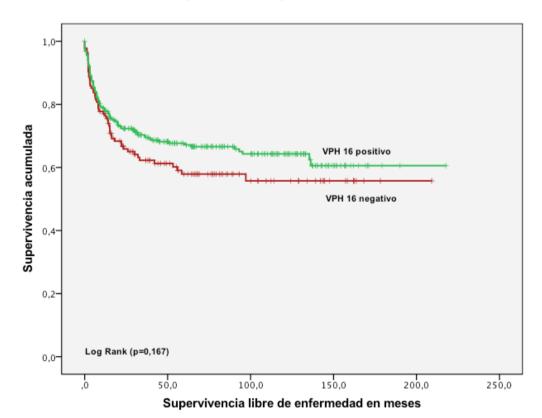
En la gráfica 113, se reproducen las curvas de S.L.E. en función la presencia o no del VPH 16. La S.L.E. es de un 66,7,% si se identifica el VPH 16 y de un 60% si no esta presente. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,167).

Tabla 109. Medias del tiempo de S.L.E. para infección por VPH 16.

Media ^a					Mediana				
VPH 16	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico		/alo de za al 95%	
			Límite inferior	Límite superior	_		Límite inferior	Límite superior	
Negativo(181)	121,325	7,665	106,302	136,348					
Positivo(372)	139,844	5,585	128,897	150,790					
Global (553)	135,387	4,577	126,417	144,358					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 113. Curva de S.L.E. para infección por VPH 16.



Infección única y por el VPH 16.

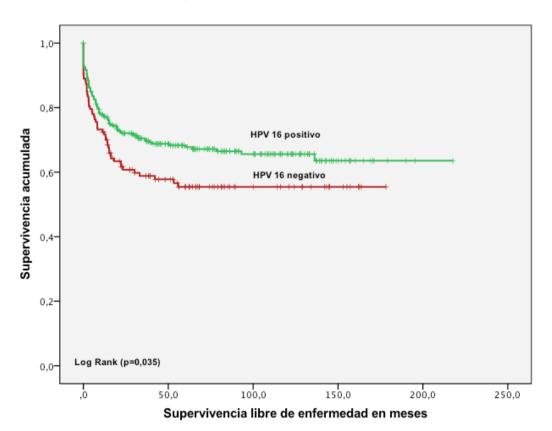
En la tabla 110, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función de la presencia de un único tipo viral y que este sea el VPH 16. En la gráfica 114, se reproducen las curvas de S.L.E. en función la presencia de un único tipo viral y que sea el VPH 16. La S.L.E. es de un 67,9,% si se identifica el VPH 16 y de un 57,5% si no esta presente. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p=0,035).

Tabla 110. Medias del tiempo de S.L.E. para infección única por el VPH16.

Media ^a					Mediana				
VPH 16	Estimación	Error típico		alo de a al 95%	Estimación	Error típico		/alo de za al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Negativo (299)	103,832	7,645	88,848	118,815					
Positivo (127)	146,284	6,055	134,416	158,152					
Global(426)	140,055	5,129	130,003	150,107					

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 114. Curva de S.L.E. para infección única por VPH 16.



Infección por VPH de alto riesgo.

En la tabla 111, observamos la media de los tiempos de S.L.E. en función de la presencia del VPH de alto riesgo, menos 16 y 18.

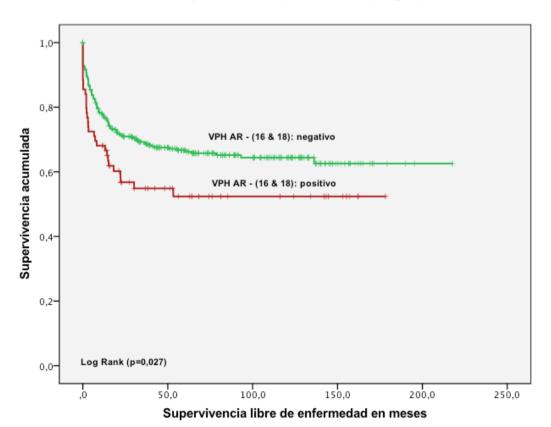
En la gráfica 115, se reproducen las curvas de S.L.E. en función la presencia de VPH de alto riesgo, excepto 16 y 18. La S.L.E. es de un 55,1,% si se identifica este grupo viral y de un 66,7% si no esta presente. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,027).

Tabla 111. Medias del tiempo de S.L.E. para infección por VPH AR (-16 y 18)

		Mediana						
VIRUS AR (-16y18)	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico		/alo de za al 95%
			Límite Límite				Límite	Límite
			inferior	superior			inferior	superior
Negativo (357)	144,014	5,568	133,101	154,928				
Positivo (69)	97,854	10,659	76,963	118,746	•			
Global.(426)	140,055	5,129	130,003	150,107				

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfica 115. Curva de S.L.E. para infección por VPH AR (- 16 y 18).



208

En la tabla 112, exponemos la supervivencia libre de enfermedad en función del tipo de VPH, objetivando el efecto protector del VPH 16, y al contrario, el efecto negativo de los VPH de alto riesgo (excepto 16 y18).

Tabla 112. S.L.E. de diferentes tipos de VPH.

					R	Recidiva			
		N	0		Si	Persis	tencia -	Total	
						Prog	resión		
		n	%	n	%	n	%	n	p-valor
VPH	Negativo	11	52,4	4	19,0	6	28,6	21	0,288
	Positivo	337	63,3	83	15,6	112	21,1	532	0,200
	Total	348	62,9	87	15,7	118	21,3	553	
N° VPH	1	276	64,8	63	14,8	87	20,4	426	
	2	47	56,6	15	18,1	21	25,3	83	0,505
	3	14	60,9	5	21,7	4	17,4	23	
	Total	337	63,3	83	15,6	112	21,1	532	
VPH 16	Negativo	105	58,0	30	16,6	46	25,4	181	0,035
	Positivo	243	65,3	57	15,3	72	19,4	372	0,000
	Total	348	62,9	87	15,7	118	21,3	553	
VPH 18	Negativo	299	62,7	72	15,1	106	22,2	477	0,484
	Positivo	49	64,5	15	19,7	12	15,8	76	0,404
	Total	348	62,9	87	15,7	118,0	21,3	553	
VPH 31	Negativo	335	63,2	82	15,5	113,0	21,3	530	0,583
	Positivo	13	56,5	5	21,7	5,0	21,7	23	0,303
	Total	348	62,9	87	15,7	118,0	21,3	553	
VPH 45	Negativo	340	63,4	84	15,7	112,0	20,9	536	0,127
	Positivo	8	47,1	3	17,6	6,0	35,3	17	0,127
	Total	348	62,9	87	15,7	118,0	21,3	553	
VIRUS	Negativo	268	65,4	63	15,4	79,0	19,3	410	0,027
AR	Positivo	80	55,9	24	16,8	39,0	27,3	143	0,021
	Total	348	62,9	87	15,7	118,0	21,3	553	
VIRUS	Negativo	325	63,5	79	15,4	108,0	21,1	512	
BR	Positivo	22	55,0	8	20,0	10,0	25,0	40	0,219
	Total	347	62,9	87	15,8	118,0	21,4	552	

4.3.10 Análisis supervivencia libre de enfermedad.

La tabla 113, muestra los factores pronósticos que resultaron significativos al aplicar el Modelo de Riesgos Proporcionales (Modelo de Cox). Estos, resultaron ser el estadio tumoral FIGO, la presencia de adenopatías en el estudio de extensión, el nivel de marcadores Ag-SCC en el momento del diagnóstico y el nivel de marcadores Ag-SCC en el primer control.

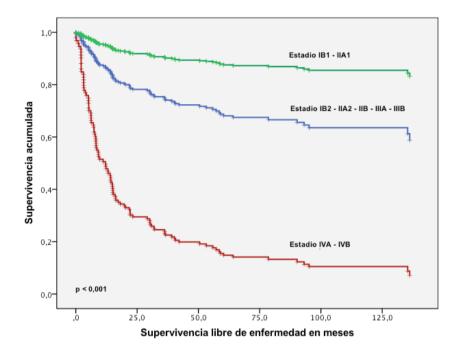
La presencia de adenopatías en el estudio de extensión aumenta el riesgo de recidiva en más de 1,142 frente a las que no se les detecta. Presentar un estadio localmente avanzado aumenta el riesgo de recidiva en un 1,535 y en un 5,09 si el estadio es metastásico. Cifras elevadas de Ag-SCC en el diagnóstico aumenta el riesgo en un 1,071. Presentar cifras elevadas de Ag-SCC en el primer control tras el tratamiento o en el seguimiento aumenta el riesgo en 1,959.

Tabla 113. Factores pronósticos para la S.L.E en el Modelo de Cox.

Variables en la ecuación										
	В	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para			
							Ex	:p(В)		
							Inferior	Superior		
Adenopatías.	,585,	,231	6,421	1	,011	1,795	1,142	2,822		
Ag-SCC seguimiento	1,265	,302	17,526	1	,000	3,541	1,959	6,401		
Ag-SCC diagnóstico	,530	,235	5,074	1	,024	1,699	1,071	2,694		
Estadio IVA-IVB	2,544	,468	29,563	1	,000	12,735	5,090	31,866		
Estadio IB2-IIA2-IIB-IIIA- IIIB	,979	,281	12,140	1	,000	2,662	1,535	4,617		

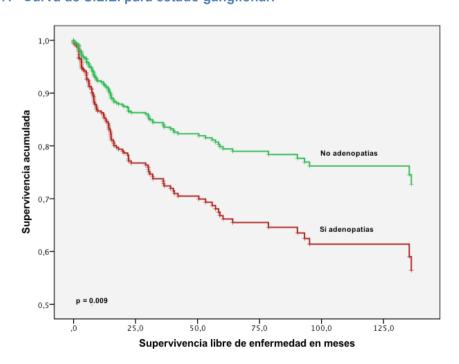
En la grafica 116, vemos la representación de los estadios tumorales FIGO y su relación con la S.L.E., siendo estos hallazgos significativamente estadísticos con una p < 0.001.

Gráfica 116. Curva de S.L.E. para Estadio FIGO.



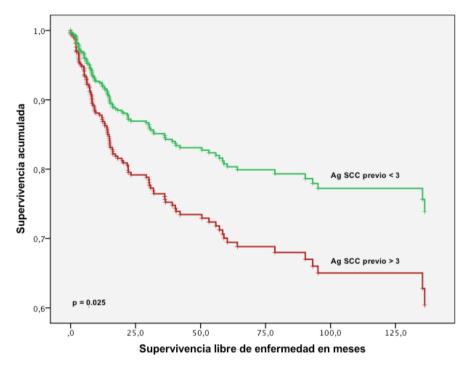
En la grafica 117, vemos la representación de la presencia o no de adenopatías en el estudio de extensión, siendo estadísticamente significativa con p=0.009.

Gráfica 117. Curva de S.L.E. para estado ganglionar.



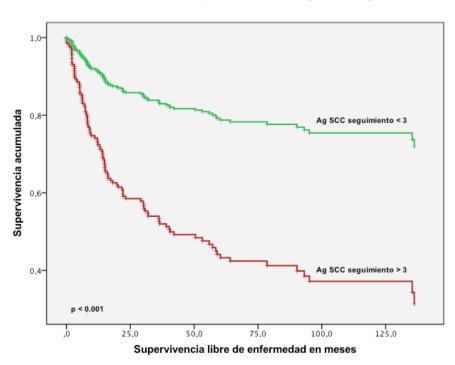
En la grafica 118, vemos la representación de las cifras de normalidad o no del marcador Ag-SCC al diagnóstico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con p=0.025.

Gráfica 118. Curva de S.L.E. para el marcador Ag-SCC previo.



En la grafica 119, vemos la representación de las cifras de normalidad o no del marcador Ag-SCC al seguimiento , siendo esta diferencia estadísticamente significativa con p < 0.001.

Gráfica 119. Curva de S.L.E. para marcador Ag-SCC seguimiento.



V. DISCUSION

V. DISCUSION.

5.1 Identificación y genotipado del VPH.

Nuestro estudio es una serie amplia de 561 casos de cáncer de cérvix que han sido tratados en una única institución con una media de seguimiento de 134 meses

En un 96,3% se logro detectar el ADN del VPH, lo que supone 540 pacientes. Identificamos 30 genotipos ,13 de alto riesgo (16,18,31,33,35,39, 45,51,52,56,58,59,68) y 17 de bajo riesgo (6,11,26,42,53,54,55,61, 62,66.69,70,71,73,81,83,84).

Los ocho tipos más frecuentes fueron el 16,18,33,31,52,45,35 y 39, presentes en el 94% de los cánceres de nuestra serie, coincidiendo con lo publicado 184-186.

Los VPH 16 y 18 son los tipos virales más frecuentes, contribuyendo según la literatura entre 70%^{1,3} y 81%¹⁸⁶. En nuestra muestra **están presentes en el 80.9% de los cánceres de cérvix.**

En nuestra población, esta relación es del 79,3% en el carcinoma epidermoide y de un 91,4% en el adenocarcinoma, encontrándonos cifras entre el 72,4-75% y 94% respectivamente para otros autores 183,188.

Esto supone que la actual vacuna preventiva frente al VPH 16 y 18 podría tener una cobertura en nuestro medio del 80,9%. Siendo interesante observar que la cobertura sería mayor en las pacientes con adenocarcinoma, de un 91,4%. Es precisamente en los adenocarcinomas ; donde los programas de cribado basados en la citología tienen menor sensibilidad y por lo tanto es más difícil realizar un diagnóstico precoz; donde vamos tener mayor protección. La mayor cobertura en el adenocarcinoma es un dato observado en otras publicaciones 184.

Desde la perspectiva de la vacunación preventiva frente al VPH, sería necesario determinar la prevalencia de los diferentes tipos de VPH en el cáncer de cérvix a nivel local.

Con respecto a la frecuencia de los diferentes VPH, la mayor discrepancia es que el VPH 45 en algunas series se sitúa en el tercer lugar; en la nuestra ocupa el sexto; coincidiendo el resto de la secuencia con nuestra serie.

En un 3,7% no se identificó el VPH, lo que supone 21 casos. Encontrando un rango entre un 2%¹⁹⁰ y un 26,1%¹⁹¹ en la literatura. Siendo en los adenocarcinomas donde encontramos mayor porcentaje de no detección, llegando a un 38%¹⁸⁴. En nuestra serie encontramos un 6,3% de VPH negativos en los adenocarcinomas frente a un 2,1% en el carcinoma epidermoide.

La mayoría de las infecciones son provocadas por un único virus, un 80% en nuestra serie. Por lo tanto, en un 20% nos encontramos con multiínfecciones, en un 15,7% se identificaron 2 tipos virales y en un 4,3% tres tipos virales. En un estudio multicéntrico sobre 10.575 cánceres de cérvix¹, encuentran entre un 4-8% de infecciones múltiples, salvo en la serie africana que es de un 19%. Otras instituciones individuales publican cifras entre 21,4% ¹⁸⁵ y un 27,5% ¹⁹².

Los cánceres de cérvix asociados al VPH 18 y VPH 45 presentaban una edad menor en el momento del diagnóstico, 48,2 años y 46,8 años frente a 55,5 años en los otros VPH^{184,186}. Nuestros datos coinciden , siendo el **18 y el 45 los que son detectados a edades más precoces, 45,2 años y 46,5 años frente** a 55 años. En el otro extremo, se encuentran los cánceres asociados al VPH 58 con una edad media mayor en el momento del diagnóstico de 65,8 años.

Las pacientes con infecciones por el VPH 16, 18 y 45 tienen mayor riesgo de desarrollar una lesión de alto grado en periodos cortos del seguimiento frente a infecciones por otros VPH. El VPH 45 es raro encontrarlo en mujeres con citologías normales o de LSIL. La presentación precoz del cáncer de cérvix asociado al VPH 45 puede ser indicativo de periodo corto de progresión a cáncer invasor, sin transición por fases preinvasivas¹⁹³.

La mayoría de los cánceres de cérvix están provocados por VPH de alto riesgo oncogénico. Desde el punto de vista epidemiológico, es interesante describir que un 2,9% de los cánceres estaba originado por una infección única de un VPH de bajo riesgo, VPH26 (n=1), VPH42 (n=1), VPH53 (n=2), VPH66 (n=1), VPH70 (n=1) y VPH73 (n=4).

5.2 El VPH como factor pronóstico.

La presencia del VPH ha demostrado ser esencial para el desarrollo del cáncer de cérvix⁴⁹. Sin embargo, se han presentado resultados contradictorios sobre la influencia de los genotipos del VPH en los resultados clínicos de las pacientes con cáncer de cérvix^{195,196}.

Determinados tipos virales o la ausencia del virus del VPH se han asociado a resultados adversos. Así como la respuesta al tratamiento con radioquimioterapia podría estar condicionado por el tipo viral.

No parece haber relación entre el VPH y determinados parámetros clínicopatológicos como el tamaño tumoral, la afectación de los ganglios linfáticos y el grado de diferenciación. Pero sí, entre el tipo histológico, la edad y el VPH¹⁸⁶.

Otros autores relacionan los VPH16 y VPH18 con mayor tamaño tumoral, afectación de ganglios linfáticos y afectación del espacio linfovascular ^{191,196}. Sin que esto influya de manera significativa en el riesgo de recidiva ni de supervivencia. En estas series encontramos cifras de VPH negativos del 22% y del 26.6%.

El estado del VPH es un importante predictor de recurrencia en pacientes con cáncer de cérvix tratados con radioterapia. Los VPH negativo presentan peores resultados tanto en la S.L.E. como en la S.G. en el análisis multivariante¹⁹⁷.

En nuestra serie, los cánceres VPH negativo están asociados a los adenocarcinomas y a los adenoescamosos. Objetivando una tendencia en las pacientes VPH negativos a presentar peores resultados que las VPH positivos. La SLE es de un 52,4% frente a un 63,3% en los VPH positivo (p=0,2), y la S.G. de un 61,9% frente a un 66,9%. Presentando este grupo una edad media al diagnóstico de 57,8 años frente a los 52,7 años en los VPH positivo.

Esta tendencia a presentar peores resultados en los VPH negativos es compartida por otros autores¹⁸⁵ en contraposición con otra publicación en la que los HPV negativos tienen mejor pronóstico que el VPH 16 en el análisis univariante¹⁹¹.

La presencia de más de un tipo de VPH esta asociado a los adenocarcinomas y adenoescamosos¹⁸⁵. Se ha descrito mayor riesgo de recurrencia local y progresión de la enfermedad en las pacientes sometidas a tratamiento con radioterapia de un 57% en la infecciones múltiples frente a un 12% en las infecciones únicas¹⁹⁸.

Un 20% de infecciones múltiples objetivamos en nuestra serie. La S.G. es de un 68% si se identifica un tipo viral, de un 62,7% si se identifican 2 tipos. Y de un 60,9% si son tres los tipos virales identificados, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,359). La presencia de un único virus esta asociado a mayor riesgo de adenopatías frente a la identificación de dos virus (p=0,039).

El VPH 16 esta relacionado con el carcinoma epidermoide como tipo histológico y al estadio FIGO, según nuestros datos. Cuanto mayor es el estadio, menor porcentaje de VPH 16. Un 71% en estadios precoces, un 63,6% en estadios localmente avanzados y un 45% en la enfermedad metastásica. Si no tenemos el VPH 16 tenemos mayor riesgo de presentar estadio IV (p=0,013).

Esto se traduce en que la S.G. a los 5 años para las pacientes de nuestra serie con infección única por el VPH 16 es de un 71,5% frente a un 59,8% en las pacientes negativas para el VPH 16, siendo este hallazgo estadísticamente significativo (p=0,02) en el análisis univariante. Y una S.L.E. de 67,9% para pacientes con HPV 16 frente a un 57,5% si no esta presente (p=0,035).

Estos mismos resultados fueron confirmados por una publicación en el análisis multivariante¹⁸⁹. Concluyendo que los cánceres VPH 16 positivo presentan menor riesgo de recurrencia y los VPH 16 negativo mayor riesgo de recurrencia y muerte. Recomendando, además que las pacientes con estadios I-II, adenocarcinoma y VPH 16 negativos obtenían mejores resultados si eran sometidas a tratamiento quirúrgico que a radioterapia o radioquimioterapia¹⁸⁹.

El VPH 18 ha sido asociado al adenocarcinoma y a malos resultados^{185,194}. Un trabajo concluye confirmando al VPH 18 como un factor pronóstico independiente para recurrencia en estadios IB1-IIA tras tratamiento quirúrgico. Con una S.L.E. a los 5 años de 83,3% vs 54,1 (p=0,003)¹⁹⁹.

Nuestros datos confirman la **relación entre el VPH 18 y el adenocarcinoma** (p<0,001). Además de una **menor edad media al diagnóstico de 47 añ**os. Encontrándonos **cifras altas del marcador CEA** (p=0,029) y normales del Ag-SCC (p=0,001). **No encontramos diferencias entre las pacientes con HPV 18 positivo o negativo** con respecto a la SLE, 64,5% vs 62,7% respectivamente (p=0,638). Tampoco en la S.G. de 67,1% frente a un 66,6%.

Estos mismos resultados son publicados por una serie con 456 pacientes con adenocarcinoma y adenosarcoma 189. Confirman la relación entre el HPV 18 y el adenocarcinoma. No obtienen peores resultados en las pacientes HPV 18. Y al igual que nosotros, encuentran los adenocarcinomas en estadios más precoces y la mayoría son sometidos a tratamiento quirúrgico. No encontrando diferencias con respecto a la supervivencia entre las pacientes con carcinoma epidermoide y adenocarcinoma. Y es posiblemente el hallazgo de no encontrar diferencias entre los tipos histológicos lo que nos hace presentar unos resultados favorables en los adenocarcinomas y por lo tanto en los VPH 18.

En nuestra serie, agrupamos los VPH de alto riesgo, excluyendo los VPH 16 y 18. Este grupo presenta mayor riesgo de presentar estadio IV (p=0,027) y grado histológico pobremente diferenciado (p=0,004). Por el contrario, los pacientes en los que no identificamos este grupo tenían más posibilidades de presentar el tipo histológico adenocarcinoma y un grado histológico bien diferenciado (p=0,018).

La S.G. es de un 57,1% cuando detectamos un único virus de este grupo frente a un 70,1% si no lo detectamos (p=0,010). Presentando una S.L.E. de un 55,1% si se identifica este grupo y de un 66,7% si no esta presente (p=0,027).

De manera individualizada analizamos los VPH 31 y VPH 45, estando asociados ambos virus a estadios IV (p=0,04). Además el VPH 45 esta asociado a los adenoescamosos.

En las pacientes con tipo histológico de carcinoma epidermoide que presentan estadios localmente avanzados (IB2-IIIB), y reciben tratamiento con radio-quimioterapia concomitante; nos encontramos que si presentan el VPH 31 tienen una S.G de 28,6%, frente a un 69,8% sin son VPH 31 negativos (p=0,013). En los VPH 31 la recidiva en el 100% de los casos se produce a nivel local.

Algunos autores asocian los virus en función de su familia filogenética alfa-7 (HPV 18, 39 y 45) y alfa-9 (VPH 16, 31,33, 52 y 58). Objetivando que la presencia de dos miembros de la especie alfa-7 (VPH39 y VPH45) están asociados mayor riesgo de recurrencia local en las pacientes con carcinoma epidermoide en estadios precoces¹⁸⁵. Mientras que la especie alfa-9 (HPV 16 y 33) presentan un mejor pronóstico. En nuestra serie, no objetivamos estas diferencias

Por los datos obtenidos en nuestra serie y los publicados recientemente se puede pensar que determinados tipos virales tienen diferente pronóstico. El genotipado del VPH además de poder ser un marcador biológico que añadir al pronóstico individual de cada paciente, puede en el futuro tener implicaciones en la inmunoterapia con proteínas virales.

Serán necesarios la puesta en marcha de estudios prospectivos multicéntricos los que finalmente nos ayuden a conocer la aplicación real que el genotipado va a tener en nuestras pacientes.

5.3 Factores pronósticos tradicionales.

Los factores pronósticos clínico-patológicos conocidos asociados al cáncer de cérvix son: El estadio FIGO, el tamaño tumoral, la edad, el tipo histológico, el estado de los ganglios linfáticos, la afectación parametrial²⁰⁰⁻²⁰². Hay otros parámetros que son más discutidos (invasión estromal, grado histológico, invasión del espacio linfovascular)^{204,205}.

Estadio FIGO.

El estadio FIGO es el factor pronóstico más importante en pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix^{206,207}. Esta fuertemente relacionado con los parámetros pronósticos del cáncer de cérvix. Se ha establecido la relación con el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos, la edad, la afectación parametrial²⁰⁷. La S.G. a los 5 años es de un 88,6% estadio IB, 65,8% estadio II, 58,7% estadio III y 41,5% estadio IV²⁰⁷.

En nuestra serie el Estadio FIGO es el factor pronóstico independiente relacionado con la supervivencia y el riesgo de recurrencia.

Encontrando que esta asociado a los siguientes parámetros:

- 1) **El estado ganglionar** (p<0,001), un 4,5% de adenopatías patológicas en estadios (IB1-IIA1), un 30,8% en estadios (IB2,IIA2,IIB, IIIA y IIIB) y un 50% en estadios (IVA y IVB).
- 2) **El tamaño tumoral** (p<0,001), un 0,5% de tumores mayores de 4 cm en estadios (IB1-IIA1), un 75% en estadios (IB2,IIA2,IIB, IIIA y IIIB) y un 90,9% en estadios IVA-IVB.
- 3) **EI VPH 16** (p=0,013), a medida que aumenta el estadio, disminuye la presencia del VPH 16. Un 71,5% en estadios (IB1-IIA1), un 67,5% en estadios (IB2,IIA2,IIB, IIIA y IIIB) y un 45,5% en estadio (IVA-IVB)
- 4) **El grado histológico** (p=0,048), a medida que aumenta el estadio disminuye el porcentaje de G1 (26,3%, 16,7% y 9,4%) y aumenta el G3 (31,7%, 38,1% y 43,8%).

No encontramos relación con el tipo histológico (p=0,258).

La S.G a los 5 años para nuestras pacientes según el estadio FIGO es de un 90,8% IB1; 73,3% IB2; 100% IIA1, 69,4% IIA2, 54% IIB, 75% IIIA, 21,6% IIIB, 7,7% IVA y 14,3% IVB.

La S.L.E. a los 5 años en nuestra serie según el estadio FIGO es de un 87,2% IB1, 70,7% IB2, 95% IIA1, 61,1% IIA2, 48,3% IIB, 50% IIIA, 16,2 % IIIB, 7,1% IVA y 0% IVB.

Tamaño tumoral.

El tamaño tumoral es un factor pronóstico bien establecido, que es independiente del estadio y que originalmente estaba reflejado en los estadios FIGO IA-IB. En el año 2009 la FIGO modifica la clasificación en los estadios IIA en función del tamaño tumoral, denominando IIA1 (tumor menor 4 cm) y IIA2 (tumor mayor 4 cm), realzando la importancia del tamaño tumoral²⁰⁸.

Una serie con 571 pacientes en estadio IB1 tratados mediante cirugía concluye que en las lesiones menores o iguales de 2 cms, encuentra un 1,9% de afectación parametrial y una supervivencia global a los 5 años de un 95,8%. Considerando a las pacientes que reúnen estos requisitos buenas candidatas para ser sometida a cirugías menos radicales²⁰⁹.

En nuestra muestra el tamaño tumoral es un factor pronóstico en el estudio univariante para la serie completa (p< 0,001), y en el multivariante para las pacientes en estadios precoces sometidas a tratamiento quirúrgico. Presentando una S.G. del 94,8% si el tamaño tumoral es menor o igual a 2 cms. del 74,7% entre 2 y 4 cms. y de un 49,6% si es mayor 4 cms. Y una S.L.E. del 90,5%, del 72,2% y del 45,3% respectivamente.

Estado de los ganglios linfáticos.

La afectación de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico independiente para la supervivencia y el riesgo de recurrencia. Se ha descrito la presencia de adenopatías en el estudio de extensión en el momento del diagnóstico entre un 20%¹⁸² y un 24%¹⁸⁶.

Las metástasis en los ganglios pélvicos reduce entre un 30% y un 50% la supervivencia a los 5 años²¹⁰. Se describe una supervivencia global a los 5 años de un 89,9% si ganglios pélvicos negativo frente a un 63,3% si ganglios pélvicos positivo²¹¹. Esta es menor si hay más de 3 ganglios afectados, indicando el factor pronóstico de las metástasis múltiples en ganglios pélvicos²¹¹. La incidencia de metástasis en los ganglios pélvicos en las pacientes en estadios precoces sometidas a histerectomía radical más linfadenectomía pélvica oscila entre un 15%²¹² a un 25%²¹³.

Hemos observado un 22,5% adenopatías patológicas en el estudio de extensión en nuestra serie. En un 73,2% la localización era a nivel de cadenas iliacas y en un 26,8% a nivel paraórtico. La S.G. era de un 75,4% cuando no se objetivaban adenopatías y de un 38,7% si se objetivaban adenopatías sugestivas de metástasis (p<0,001). No encontrando diferencias (p=0,74) en la supervivencia entre la presencia de adenopatías patológicas pélvicas (40,4%) o paraórticas (36,4%)

En un 22,8% de las pacientes sometidas a histerectomía radical más linfadenectomía pélvica encontramos ganglios metastásicos. La S.G. en este grupo era de un 96,2% si los ganglios pélvicos eran negativos, y de un 67,7% si eran positivos para metástasis (p< 0,001). Y una S.L.E. de un 88% frente a un 67,9%, respectivamente (p=0,006).

Desde el año 2010 introducimos la estadificación paraórtica extraperitoneal laparoscópica en pacientes con estadios avanzados. Se trata de pacientes con estudios de imagen negativos para enfermedad a nivel paraórtico y con estado clínico adecuado.

Hemos realizado 150 linfadenectomías paraórtica para estadificación del cáncer de cérvix localmente avanzado; 82 de estas pacientes forman parte de este estudio, encontrando un 18,3% de adenopatías patológicas a nivel paraórtico. La S.G. de un 88.1% si los ganglios paraórticos son negativos, y de un 20% si son positivos para metástasis (p<0,001). Con una S.L.E. de un 77,6% si los ganglios paraórticos son negativos, y de un 20% si son positivos (p<0,001).

El conocer el estado ganglionar es un factor pronóstico independiente en nuestra serie. Presentamos unos resultados adversos ante la presencia de adenopatías patológicas en general, y en particular a nivel paraórtico, similares a los publicados por otras series. Esta información permite diseñar estrategias de tratamiento diferentes, quimioterapia adyuvante tras el tratamiento estándar de radioterapia y quimioterapia concomitante.

Tipo histológico.

El carcinoma epidermoide es el tipo histológico más frecuente. La efectividad de los programas de cribado ha conseguido un disminución de la incidencia de cáncer de cérvix. En los últimos años, proporcionalmente se ha objetivado un ligero incremento de los adenocarcinomas.

La mayoría de estudios no encuentran diferencias con respecto a la supervivencia entre estos dos tipos histológicos^{214,215}. Un articulo publica que los adenocarcinomas presentan resultados adversos, entre un 15-30% peores en todos los estadios²¹⁶.

Como en la literatura, en un 80,6% de nuestros cánceres el tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide frente a un 19,4% de adenocarcinomas. No encontrando diferencias en la supervivencia (p=0,164), un 67,9% en el en carcinoma epidermoide y un 63,4% en el adenocarcinoma.

Grado de diferenciación histológico.

Hay ambigüedad en la literatura a la hora de considerar el grado de diferenciación histológica como factor de riesgo. Algunos autores encuentran los G3 como factor de riesgo de recurrencia y de supervivencia en el análisis multivariante²¹⁷. La mayoría de los artículos asocian el grado histológico con la recurrencia, no afectando a la supervivencia²¹⁸.

Al igual que lo publicado en la literatura, **los resultados empeoran a medida que aumenta la diferenciación. Presentamos un 75% de S.G. en los G1, un 65,9% en los G2 y un 60,3% en los G3.** Siendo estas diferencias significativamente estadísticas en el univariante (p=0,015). No encontrando diferencias en la S.L.E. (p=0,136), un 70,2% en los G1, un 61,6% en los G2 y un 58,4% en los G3.

Invasión espacio linfo-vascular.

La invasión del espacio linfovascular en uno de los mejores factores de riesgo de recurrencia en los estadios precoces.

Esta relacionado con el riesgo de afectación ganglionar. Se establecieron unos criterios de mayor riesgo de recurrencia: 1) LVSI 2) Invasión profunda estroma mayor de 1/3 o 15 mms 3) Tamaño tumoral mayor de 4 cms¹³⁶. Se deben cumplir al menos dos criterios, para añadir radioterapia como tratamiento adyuvante. Se ha demostrado que la radioterapia disminuye la recurrencia, aumentando el periodo libre de enfermedad. Pero no esta claro que aumente la supervivencia global ²¹⁹.

La LVSI es un factor pronóstico independiente en pacientes con ganglios negativos en los estadios precoces, tanto en la recurrencia como en la supervivencia²²⁰.

Otros estudio demuestran que la cantidad de LVSI, definido como el porcentaje de todas las secciones con LVSI y el número de focos con LVSI esta correlacionado con el riesgo de metástasis ganglionar y recurrencia²²¹.

Otros autores encuentran la asociación entre LVSI y afectación linfática y recurrencia²²² pero no con la cantidad de LVSI. Se han publicado rangos de incidencia de LVSI que oscila entre un 39-57%²²³.

Nuestra incidencia de LVSI en las pacientes intervenidas es de un 41%. Presentando una SG de un 92,1% si no hay LVSI y de una 79% si esta presente. Siendo estas diferencias estadísticamente significativamente (p=0,030). La S.L.E. es de un 86,5% si no hay ILV y de un 74,2% si esta presente (p=0,052).

Estado de los márgenes quirúrgicos.

El otro factor asociado a la recurrencia local, es el estado de márgenes tras cirugía. No parece ser un factor independiente, si no que esta asociado con los otros factores de riesgo de recidiva local; como son la afectación del parametrio, el tamaño tumoral, la invasión profunda del estroma , la ILV y la presencia de adenopatías patológicas²²⁴.

El rango de recurrencia es de un 11% en márgenes libres, un 20% con márgenes próximos (<1 cm) y 38% en márgenes afectos. La utilización de radioterapia postoperatoria evitaba la aparición de recurrencias en las pacientes con márgenes libres y próximos, y disminuía en un 50% en los márgenes afectos. Sin embargo la morbilidad tras histerectomía radical de un 8% se incrementaba a un 19% al añadir la radioterapia²²⁵.

Sobre un total de 151 pacientes sometidas a histerectomía radical más linfadenectomía pélvica en nuestro Hospital, encontramos un 73,5% de márgenes libres con una S.G. de un 92,8%. Un 17,2% de márgenes próximos con una S.G. de una 71,4% y un 9,3% de pacientes con márgenes afectos y una S.G. de un 69,2% (p<0,001). La S.L.E es respectivamente de un 88,3%, un 64,3% y un 61,5% (p<0,001).

5.4 Papel de los marcadores tumorales.

Sería ideal disponer de un marcador sérico que sea eficiente para conocer el pronóstico de los pacientes en el momento del diagnóstico y nos permita durante el seguimiento identificar los pacientes con mayor riesgo de recidiva. Los marcadores tumorales séricos son fácilmente detectables y reproducibles. Valoramos el papel que tienen diferentes marcadores en nuestra población.

Marcador tumoral Ag-SCC

Cifras elevadas del marcador Ag-SCC han sido detectadas en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago, pulmón, cabeza y cuello, ano y cuello uterino, y también en pacientes con lesiones no malignas en la piel como el pénfigo y el fallo renal.

Se han descrito cifras elevadas entre un 28% y un 88% de pacientes con carcinoma escamoso de cáncer de cérvix. El marcador previo al tratamiento esta asociado a estadio tumoral, tamaño, invasión profunda del estroma, ILV, afectación parametrial y el estado de los ganglios linfáticos. Su papel al diagnóstico es debatido, algunos autores encuentran que es un factor pronóstico independiente para la supervivencia y el riesgo de la recurrencia y otros no encuentran estos hallazgos.

Además juega un papel importante para valorar la respuesta al tratamiento y monitorizar el seguimiento²²⁶.

En nuestra muestra , en un 35,3% de las pacientes encontramos cifras elevadas de Ag-SCC en el momento del diagnóstico. Estando relacionado con el estadio FIGO (p<0,001), la presencia de adenopatías (p<0,001), el tamaño tumoral (p<0,001), el tipo histológico (p<0,001) y el grado de diferenciación (p=0,048). Presentando una S.G. de un 77,6% si presentamos cifras normales y de un 48,3% ante cifras elevadas en el momento del diagnóstico (p<0,001). La S.L.E es de una 74,9% ante cifras normales y de un 43,3% si están elevadas (p<0,001)

Si estratificamos las cifras del Ag-SCC, encontramos con cifras normales una S.G. de un 74,5%, de un 52,6% si las cifras están entre 3 y 10 . Y de un 32,5% si las cifras son superiores a 10 (p<0,001).

El Ag-SCC se encontraba elevado tras el tratamiento en un 5,5% de los pacientes. La S.G. es de un 78,8% si el marcador estaba en rangos de normalidad y de un 23,1% si continuaba elevado (p<0,001). Presentando una S.L.E. de 75,5% y de un 11,5% respectivamente (p<0,001).

En nuestra serie el Ag-SCC en el momento del diagnóstico y tras el tratamiento son factores pronósticos independientes de la supervivencia y la recurrencia.

Marcador tumoral CA 125.

Cifras elevadas de CA 125 son detectadas entre el 20% y 75% de pacientes con adenocarcinoma cervical . Esta asociado al estadio FIGO, afectación de ganglios linfáticos, tamaño tumoral, grado histológico, ILV, invasión profunda del estroma.

Nos puede ayudar por tanto, como factor pronóstico previo al tratamiento en las pacientes con adenocarcinoma de cérvix. Identificar un subgrupo con mayor riesgo de afectación linfática, especialmente en los adenocarcinomas. Y nos permitirá monitorizar el seguimiento de las pacientes²²⁷.

En nuestra serie el CA 125 esta relacionado con el estadio FIGO (p<0,001), la presencia de adenopatías (p<0,001) y el tamaño tumoral (p<0.001). No encontramos relación con el tipo histológico (p=0,113).

La S.G. es de un 75,4% si el CA 125 estaba en rangos de normalidad y de un 43,8% si estaba elevado (p<0,001). Y la S.L.E de un 71,8% y un 40% respectivamente (p<0,001).

Permitiéndonos identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de presentar afectación ganglionar en los estadios precoces y peores resultados pronósticos, si presentan cifras de CA 125 elevadas al diagnóstico.

Marcador tumoral CEA.

El CEA se ha utilizado como factor pronóstico, para monitorizar la respuesta y el seguimiento de los pacientes con cáncer de colon. Se ha documentado también en el cáncer de mama, pulmón, estómago y páncreas.

En el cáncer de cérvix se ha relacionado con el tamaño tumoral y la afectación de ganglios linfáticos. Cifras de CEA superiores a 10 ngr/ml se han considerado como factor pronóstico independiente para recurrencia local y supervivencia^{228,229}.

En un 23,7% de nuestras pacientes nos encontrábamos cifras elevadas de CEA en el momento del diagnóstico. Siendo el segundo más frecuente, tras el Ag-SCC. Encontramos relación con el estadio FIGO (p<0,001), la presencia de adenopatías (p<0,001) y el tamaño tumoral (p<0,001). No encontrando diferencias con respecto al tipo histológico (p=0,721) ni el grado de diferenciación (p=0,857).

Encontramos que es un factor pronóstico para la supervivencia global y el riesgo de recurrencia en el análisis univariante. Con cifras en el momento del diagnóstico normales de CEA tenemos una S.G de un 71,7% frente a un 52,1% con cifras elevadas (p<0,001). Y una S.L.E de un 68,1% si las cifras son normales frente a un 47,9% si están elevadas (<0,001).

Marcador tumoral CA 15.3.

Es una glucoproteina de alto peso molecular. Su mayor aplicación es la monitorización de evolución de las pacientes con cáncer de mama metastásico, principalmente en estadio II-III, en las que aumenta un 75-80%.

Un articulo nos informa del papel pronóstico de la combinación de tres marcadores (SCC, TFN y CA 15,3) en estadios precoces²³⁰. Encontrando que cifras elevadas están asociadas a peores pronósticos. Al igual que otro autor que encuentra peores resultados en la supervivencia en el univariante, y riesgo de recurrencia en el multivariante²³¹.

Encontramos en un 7,1% de las pacientes cifras elevadas del CA 15-3 en el momento del diagnóstico. Estando relacionado con estadios avanzados (p<0,001), la presencia de adenopatías (p<0,001), con un pobremente grado de diferenciación(p=0,009) y un tamaño tumoral mayor a 4 cms (p<0,001).

Las pacientes con cifras altas presentan una S.G. de un 23,1% frente a un 69,6% cuando las cifras están dentro de los parámetros normales (p<0,001). La S.L.E. es de un 19,2% ante cifras elevadas y de un 66,9% si las cifras son normales (p<0,001).

Marcador tumoral CA 19.9.

Es una glucoproteina de alto peso molecular que esta relacionado con el grupo sanguíneo Lewisab. Su mayor uso es en el diagnóstico y seguimiento de proceso malignos gastrointestinales como el adenocarcinoma pancreático.

Encontramos un artículo que encuentra que la combinación de los marcadores Ag-SCC, CEA y CA 19-9 previo al tratamiento nos permiten predecir que pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico van a presentar mayor factores de riesgo de recurrencia local. En un 66,7% encontraban cifras elevadas de al menor dos marcadores²³².

Un 8,6% de las pacientes presentaban cifras elevadas de CA 19.9. Estando asociado al estadio FIGO (p=0,024), a la presencia de adenopatías(p=0,002) y al adenocarcinoma dentro de los tipos histológicos (p=0,002).

Las pacientes con cifras normales de CA 19.9 presentaban una S.G. de 70,9% frente a un 42,5% con cifras elevadas (p<0,001). Y una S.L.E. de un 67,7% ante cifras normales y de un 32,5% si las cifras estaban elevadas.

En nuestra serie todos los marcadores tumorales (Ag-SCC, CEA, CA 125, CA 19.9 y CA 15.3) han demostrado ser factores predictores de la supervivencia y el riego de recurrencia en el análisis univariante. Estando relacionados con factores pronósticos conocidos , como son el estadio FIGO, las adenopatías y el tamaño tumoral.

El Ag-SCC previo al tratamiento y en el seguimiento ha resultado ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia y el periodo libre de enfermedad.

5.5 Fortalezas y debilidades del estudio.

Fortalezas.

- Centro: La Unidad de Ginecología Oncológica de nuestro Complejo es centro de referencia de esta patología para toda la provincia de Las Palmas que incluye las islas de Gran Canaria, Fuerteventura y Lanzarote. Este hecho lleva necesariamente aparejado una uniformidad en los procedimientos y protocolos de actuación, que aunque cambiantes en el tiempo en función de la evidencia científica y la mejora de la atención a las pacientes, se ha llevado a cabo en un entorno científico-técnico y de personal sanitario muy homogéneo.
- Tamaño muestral: se han estudiado un total de 561 casos que representan el 82% de todos los casos de nuestro centro. Hasta el momento no se conoce un estudio similar de un solo centro sanitario en nuestro país sobre esta patología.
- Revisión de casos: la revisión casos en el momento del estudio, aplicando en su casos técnicas inmunohistológicas más modernas, ha reducido la posibilidad de incluir como neoplasias del cuello uterino, otras, que afectándolo directamente pudieran originarse en áreas anatómicas cercanas como el endometrio, vagina y vulva.
- Un solo laboratorio: de forma similar a lo expresado en el contexto clínico, contar con un solo servicio de Anatomía Patológica que ha centralizado todos los diagnósticos, con un número reducido de patólogos, mismos protocolos y uniformidad de emisión de informes hace que se reduzcan los posibles errores y se puedan acceder a variables patológicas de las muestras necesarias para afrontar un estudio como éste. En lo que se refiere al laboratorio de patología molecular, éste cuenta con espacios independientes y separados para las distintas fases del estudio analítico lo que minimiza las posibilidades de contaminación de muestras y de reacciones cruzadas, a lo que ayuda de forma importante el diseño de los kits que incluye una reacción enzimática que elimina las posibles trazas de segmentos amplificados potencialmente contaminantes.

- Alta sensibilidad analítica y automatización en el genotipado del VPH: los test moleculares empleados tiene altas tasas de sensibilidad, sobre todo cuando se trabaja con material incluido en parafina o con material en fresco o congelado que pudiera albergar componentes inhibidores de las técnicas de PCR; además la inclusión. El empleo de kits de extracción comerciales estandarizados y ampliamente utilizados facilita los importantes procesos de obtención de ADN de alta calidad, libre de impurezas. Por último, la automatización de la fase final del análisis con la hibridación de las tiras en el hibridizador ProfiBlot™ T48 que aporta homogeneidad y reproducibilidad del procedimiento.
- Software de interpretación de resultados: el genotipo final con el uso de los kits INNO-LIPA se ayuda de un programa de análisis de imagen (LiRAS) de las bandas coloreadas, que de forma automática se expresan, evitando errores de lectura manual, sobre todo cuando son tipos virales representados por bandas principales y bandas auxiliares, como en casos de multiinfecciones.
- El uso el material del Biobanco: la existencia de material congelado tanto tisular como citológico ha permitido recabar un número de casos que de otra manera no hubiera sido posible; además este material rinde un ADN de alta calidad que es muy adecuado para estudios epidemiológicos como éste.

Debilidades.

• Variaciones en el tiempo en el procesado del material: el tiempo de fijación en formol y el pH de este fijador son dos variables críticas que condicionan la pureza y calidad de los componentes extraídos de material incluido en parafina cuando se realizan técnicas moleculares. Nuestra serie aunque extensa en el tiempo corresponde con épocas de mayor o menor rigor en estos procedimientos. El uso de formol tamponado y fijaciones adecuadas, no extensas, se han implementado en nuestro servicio de Anatomía Patológica desde finales de los años 90 del siglo pasado, que coincide con los años iniciales de nuestra serie; es por ello que cabe la posibilidad, aunque creemos que poco relevante, que algunas de las muestras procedentes de este tipo de

material entre los años 1996 al 1999 pudieran haber recibido un tratamiento no tan riguroso como el que con posterioridad se ha dado a este procedimiento. De cualquier forma hay que tener en cuenta que expresamente con este material se ha utilizado el kit de diagnóstico genotípico más adecuado (INNO-LIPA).

• A pesar de que de forma general los dos métodos empleados en la detección del VPH tienen una alta concordancia, la pequeñas diferencias respecto a la sensibilidad analítica para algunos tipos específicos, así como a las distinta procedencia del material biológico empleado podrían ejercer alguna variación en los resultados, que a la luz de la bibliografía consultada, no parece ser crítica para la confianza y solvencia de los mismos.

5.6 Discusión de métodos de laboratorio. Muestras.

Material tisular fijado en formaldehido e incluido en parafina.

El uso de dos tipos de material biológico en este estudio ha condicionado la elección de los métodos de genotipados más adecuados.

En lo que respecta al material incluido en parafina, se sabe que la fijación de tejidos en formaldehido provoca cambios en material tisular como la deshidratación, calentamiento, reacciones cruzadas entre componentes, etc ²³³ que repercuten directamente en la pérdida de hasta el 30% de la cantidad de ADN. Hasta el momento uno de los mejores fijadores para tejidos es el formaldehido al 4% estabilizado con metanol y tamponado (pH 7,4), universalmente utilizado porque preserva de manera bastante adecuada tanto los componentes moleculares, con un efecto muy positivo sobre las técnicas inmunohistoquímicas de rutina para el diagnóstico como una imagen histológica estable y de calidad.

Las reacciones químicas observadas entre el formaldehido y los ácidos nucleicos son similares a las descritas entre el formaldehido y las proteínas. El primero inicia la desnaturalización (rotura de los puentes de hidrógeno entre

bases complementarias) en la doble hélice donde hay zonas ricas en Adenina-Timina. Se describen así cuatro reacciones químicas: la primera es la formación de un grupo hidroximetil; la segunda es la formación de puentes de metilo entre dos grupos amino debido a un cambio electrofílico; la tercera es la generación de residuos libres púricos y pirimidínicos por hidrólisis de los puentes N-gicosílicos, que como efecto final hidrolizan la 2-deoxi-D-ribosa; y por último puede provocar una hidrólisis lenta del enlace fosfodiéster liberando pequeñas cadenas de polideoxirribosa.

Cuando se compara el ADN extraído de inclusión en parafina del extraído de material congelado, el primero de ellos tienen frecuentes alteraciones de secuencias no reproducibles, que podrían ser causadas por el entrecruzamiento entre el formaldehido y Citosina. Como consecuencia la Taq polimerasa de la reacción de PCR no reconoce a los restos de Citosina e incorpora como nucleótido complementario Adenina en lugar de Citosina creando una "mutación artificial" que se han descrito con una frecuencia de hasta 1 mutación por cada 500 nucleótido y este efecto puede disminuirse con la dilución de la muestra²³⁵.

Como factores coadyuvantes de los cambios químicos antes citados hay citar en primer lugar a la temperatura. Se sabe que la fijación a temperatura ambiente disminuye la cantidad de ADN de alto peso molecular y que por el contrario, la fijación a 4°C produce la menor cantidad de degradación del ADN²³⁶. Por otra parte una disminución del pH disminuye la cantidad de ADN y presenta un número mayor de "mutaciones artificiales". Por último debemos considerar que tiempos prolongados de fijación y la rapidez de la penetración en el tejido condicionan igualmente el rendimiento y la calidad de la extracción de manera que fijaciones prolongadas afectan negativamente a la calidad²³⁷ (fragmentos de ADN más cortos lo que limita la longitud de los amplicones y de las técnicas a usar) aunque de este ADN se puedan realizar análisis moleculares con ciertas limitaciones²³⁸. Finalmente sabemos que el tiempo de conservación del tejido en parafina disminuye el rendimiento y por tanto muestras de más de 3-4 años pierden mucha calidad y pueden provocar falsos negativos.

Por todas estas razones se estudian y prueban otros fijadores libres de formalina que preserven la morfología, no alteren las técnicas inmunohistoquímicas y preserve en mayor cantidad y calidad los ácidos nucleicos y las proteínas²³⁹.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto se decidió utilizar un método de extracción validado universalmente usado, reproducible y expresamente diseñado para tejido parafinado como se ha descrito por otros autores 240,241 . Hay que tener en cuenta que hemos trabajado con bloques de hace más de 15 años. Este factor ha sido valorado por otros autores. Así en el estudio internacional multicéntrico de referencia de de San José et al. , se describe que hasta el 60% de los casos negativos para VPH lo eran para genes constitutivos que informan de la calidad del ADN como son β -globina y β -actina, por lo que estos casos no pueden considerarse informativos 184 .

Material citológico en medio líquido.

El material citológico obtenido de las pacientes en el momento del diagnóstico procede de dos tipos de dispositivos en medio líquido.

El primero de ellos es el STM ("Specimen Transport Medium") que se utiliza para el test de Captura de Híbridos II (Qiagen® Gaithersbur, Inc, USA). La muestra celular en este medio es compatible y adecuada para la obtención de ADN usado con el test de Linear Array® HPV Genotyping Test (LA) (CE-IVD; Roche Diagnostics®)²⁴², incluso se ha utilizado resultados muy positivos precipitando el ADN de la muestra desnaturalizada excedente^{243,244}. Por todo ello nos parecía que las alícuotas de las que disponíamos eran un material de alto valor biológico, almacenados en el Biobanco de nuestro centro, congeladas de forma estable y con un rendimiento en la extracción de una calidad muy buena para el tipo de test empleado.

El segundo material utilizado, igualmente almacenado en el Biobanco en iguales condiciones, es el excedente del material de la citología líquida utilizada en nuestro centro, SurePath® (Civagen, España). Estas muestras han sido

previamente empleadas con resultados muy satisfactorios ²⁴⁵⁻²⁴⁷.

Material tisular congelado.

El último tipo de material biológico empleado en este estudio corresponde a tejidos tumorales congelados embebidos en OCT del que se ha obtenido un ADN de alta calidad y en cantidades abundantes y que ya han sido utilizados en otros estudios recogidos en la literatura²⁴⁸.

5.7 Discusión de métodos de laboratorio: Genotipado del VPH.

Las dos técnicas empleadas en el genotipado están orientadas cada una de ellas a un tipo de material.

El test de genotipado que hemos empleado con las muestras parafinadas ha sido INNO-LIPA HPV Genotyping Extra Amp kit que amplifica un segmento de tan solo 65 pb^{249,250}, lo que le hace muy eficiente tratando con ADN de baja calidad, fragmentado y modificado, a diferencia de otro sistemas previos de uso muy común y que rendían amplificaciones de 450 pb²⁵¹ y de 150 pb^{252,253}. En este estudio se ha utilizado la segunda de las versiones del sistema LIPA que se ha mostrado según algunos autores, equivalente²⁵⁴ o con una ligera menor sensibilidad analítica que la primera de las versiones denominada SPF10 LiPA²⁵⁵. Cuando se utiliza el test Linear Array® HPV Genotyping con material parafinado se corre el peligro de obtener una tasa de falsos negativos no despreciable y que pueda comprometer de forma significativa los resultados de genotipado en distintas patologías^{256,257}, por ello y siguiendo un estrategia parecida a otros estudios poblacionales²⁵⁸ decidimos reservar éste último test para material no parafinado.

El test Linear Array® HPV Genotyping realiza una amplificación de un segmento de 450 pb, su reproducibilidad tipo-específico es buena aunque no perfecta²⁵⁹ con una concordancia para tipos específicos individuales en un 99,4% con un kappa=0.915. En el protocolo del ensayo aportado por el fabricante se recomienda el uso de 50 µl de ADN a aportar a la reacción final de PCR. En nuestra experiencia, como en la de otros autores ^{260,263}, esta cantidad produce una muy importante inhibición de la reacción con un alto porcentaje de casos no valorables por lo que se decidió reducir este aporte a

10 µl para un volumen final de 100 µl consiguiendo de este modo una mejora crítica para la obtención de resultados.

La automatización en el proceso de hibridación de ambas técnicas ha sido una factor clave para conseguir una uniformidad en los procedimientos disminuyendo en lo posible la variabilidad interensayo, es por ello que en la mayoría de la literatura más moderna^{256, 257, 262, 263} se emplean hibridizadores del tipo ProfiBlot™ T48, utilizado también en este estudio. Para el análisis automatizado e identificación de las bandas de ambos sistemas se han utilizado programas de análisis de imagen diseñados a tal efecto como Line Reader and Analysis Sofware (LiRAS)²⁵⁶ y Linear Array Image Analysis Software LAIAS²⁶². En nuestro caso sólo hemos contado con el primero.

Los estudios comparativos entre los dos métodos aportan en general una buena concordancia^{258,264,265} con algunas diferencias. Por ejemplo de forma individual LIPA detecta más tipos VPH11, VPH31 y VPH52 mientras que LA detecta más tipos VPH16, VPH18, VPH39, VPH58, VPH59, VPH66 y VPH 68/73. Se sabe también que LA no detecta de forma específica el VPH52 y lo hace diferenciándolo de los tipos VPH33, VPH35 y VPH52 por la ausencia de varias bandas que presentan estos últimos. También se ha comprobado que LA tiene mayor probabilidad de detectar más multiinfecciones y parece menos sensible a la hora de detectar monoinfecciones de algunos tipos que LIPA^{264,265}

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.

1. En un 96,3% se logro detectar el ADN del VPH, lo que supone 540 pacientes. Los ocho tipos más frecuentes fueron el 16,18,33,31,52,45,35 y 39, presentes en el 94% de los cánceres de nuestra serie.

En un 20% detectamos más de un tipo viral. En un 15,7% se identificaron dos tipos virales y en un 4,3% se identificaron tres tipos virales.

Desde un punto de vista epidemiológico, es interesante describir que un 2,9% de los cánceres estaba originado por una infección única de un VPH de bajo riesgo (26,42,53,66,70 y 73).

2. La presencia del VPH 16 esta asociado a mejores resultados, identificado más frecuentemente en los estadios iniciales. Esto se traduce en una S.G. del 71,5% cuando esta presente el VPH 16 frente a un 59,8% cuando no identificamos el VPH16.

Por el contrario, la identificación de VPH de alto riesgo (exceptuando el VPH16 y 18) esta asociado a peor pronóstico. La identificación de un virus de este grupo, se asocia a estadios avanzados. Presentando una S.G. del 57,1% frente a un 71,5% cuando no identificamos un virus de este grupo.

Determinados tipos virales tienen diferente pronóstico, el conocer esta información va a aumentar la exactitud pronóstica de cada paciente. Creemos que el genotipado del VPH puede ser considerado un marcador biológico pronóstico.

3. El estadio FIGO y la presencia de adenopatías, resultaron en nuestra serie factores pronósticos independientes para la supervivencia y el riesgo de recurrencia para la serie completa.

En las pacientes en estadios precoces y sometidas a tratamiento quirúrgico, el tamaño tumoral, resulto ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia global.

4. El marcador Ag-SCC esta relacionado con el estadio FIGO, la afectación ganglionar , el tamaño tumoral, el grado histológico. Los niveles en el momento del diagnóstico son un factor pronóstico independiente para la supervivencia y el riesgo de recurrencia. Además, el Ag-SCC en el primer control tras el seguimiento es un factor pronóstico independiente de recurrencia .

En las pacientes en estadios precoces sometidas a tratamiento quirúrgico las cifras de Ag-SCC y CA 125 en el momento del diagnóstico eran factores de riesgo independiente para la supervivencia.

5) La actual vacuna preventiva frente al VPH 16 y 18 podría tener una cobertura en nuestro medio del 80.9% de los cánceres de cérvix. Siendo interesante observar que la cobertura sería mayor en las pacientes con adenocarcinoma, de un 91,4%. En el caso de la nueva vacuna nanovalente la cobertura sería del 94,6% para la serie completa.

VII. BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1) Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69-90.
- 2) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 15/01/2014.
- 3) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France.
- 4) Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea m, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de San José S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2014-12-18 (Data Accessed).
- 5) Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cáncer of cérvix in England: evaluation based on rotuinely collected statistics. BMJ 1999; 318:904.
- 6) Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. J. Public Health (Oxf) 2006; 28:355.
- 7) Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey Jr JV, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States form 1976-2000. Cancer 2004; 100:1035-44.
- 8) Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I, et al. Cancer Incidence and Mortality in Spain-Patterns and Trends. IARC Technical Report nº36. Lyon: IARC, 200,27.
- 9) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol III. IARC Scientific Publication No 155. Lyon: IARC, 2002:27.
- 10) De San José S. La investigación sobre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino en España: De Sanjosé S, Garcia AM. 4º Monografía de la Sociedad Española de epidemiología. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención. Madrid. EMISA, 2006:141-146.
- 11) Lubrano A, Medina N, Arencibia O, Andujar M, LLoret M, Garcia JA, Falcón O. Epidemiología del cáncer de Cérvix en Las Palmas. Canarias Médica Quirúrgica. Mayo-Agosto 2003. 4-8.
- 12) Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. Am J Obstet Gynecol 1969;105:386-393.
- 13) McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. Obstet Gynecol 1984;64:451 -458.
- 14) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993;12:186-192.
- 15) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst 1999;91:252-258.
- 16) Van Oortmarssen GJ, Habbema JDF. Epidemiologic evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. Br J Cancer 1991;64:559-565.
- 17) Bosch FX, de Sanjose S: Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cáncer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003, 31:3-13
- 18) de San Jose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distibution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007; 7: 453-59

- 19) Parkin DM. The global health burden of infection-associated cáncers in the year 2002. Int J Cancer 2006; 118: 3030-3044.
- 20) Trottier H, Franco El. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006; 24 (Supl 1): S1-S5.
- 21) Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence survey: a pooled analysis. Lancet 205; 366 (9490): 991-8.
- 22) Múgica-Van Herckenrode C, Malcom AD, Coleman DV. Prevalence of human papillomavirus infection in basque Country women using slot blot hybridization: a survey of women at low risk of developing cervical cancer. Int J Cancer 1992:51 (4):581-586.
- 23) Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto, de San José, Ascunce N y cols. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. Sex Transm Dis. 1996;23(6):504-10.
- 24) De San José S, Almirall R, Lloveras B, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. Sex Transm Dis 2003; 30:788-793.
- 25) Font R, Pérez M, Coll C, et al Utilización de modelos longitudinales para estimar el tiempo de regresión.
- 26) Puig F, Echavarren V, Yago T, et al . Prevalence of HPV in a random simple o fan urban population in the city of Zaragoza (Spain). Prog Obstet Ginecol 2005; 48(4): 172-178
- 27) Gonzalez C, Ortiz M, Canals J, et al. Higher prevalence of HPV infection in migrant women from Latinoamerica in Spadin. Sex Transm Infect 2006; 82:260-262.
- 28) Catellsague X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Xavier Bosch F, Muñoz Nubia et al. Prevalencia y distribución por genotipos de la infección del cuello uterino por el virus del papiloma humano en España: estudio CLEOPATRE. Jour of Medical Virology 2012; 84:947-956.
- 29) Oncoguia SEGO: Prevención del cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
- 30) Andujar M, Pacovich M, Sánchez MA, Torres A, León L, Vega B, Lubrano O, Falcon Vizcaino O, Arencibia O. Prevalencia de la infección cervical por el virus del papiloma humano en la población femenina de Gran Canaria. Estudio Poblacional. VII Congreso Virtual HispanoAmericano de Anatomía Patológica.
- 31) Bosch FX, Castellsague X, Muñoz N, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. J Natl Cancer Inst 1996;88:1060-1067.
- 32) Kahn JA, Rosenthal L, Succop PA, Ho GY, Burk RD. The interval between menarche and age of first sexual intercouse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. J Pediatr. 2002; 141 (5):718-23.
- 33) Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Swayer MK, Swan D, et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. Am J Epidemiol 2005; 162(7):668-75.
- 34) Lehtinen M, Koskela P, Jellum E, et al. Herpes simplex virus and risk for cervical cancer: a longitudinal nested case-control study in the Nordic countries. Am J Epidemiol 2002; 156:687-692.
- 35) Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al; The International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med. 2002;346:1105-1112.
- 36) Manhart LE, Koutsky La. Do condoms prevent HPV infection, external warts or cervical neoplasia ¿. A meta-analysis. Sex Transm Dis 2002; 29:725.
- 37) Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006; 354 (25):2645-54.

- 38) Hogewoning CJ. Bleeker MC, van den Brule AJ. Voorhosrt FJ. Sniiders PJ. Berkhof J. Westnend PJ. Meijer CJ: Condom use promotes regression of cervical intraepithelial and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. Int J Cancer 2003, 107 (5): 811-816.
- 40) Clastle Pe, Rodriguez AC, Burk RD, et al. Short term peristence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. BMJ 2009; 339: b2569.
- 41) Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Cliffford GM: Human papillomavirus type distribution in 30.848 invasive cervical cancers worlwide: Variation by geographical región, histological type and year of publication. Int J Cancer 2011, 128(4): 927-935.
- 42) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cáncer and hormonal contraceptive: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cáncer and 35509 women without cervical cáncer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007: 370: 1609-21.
- 43) Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; (31): 20-28.
- 44) Appelby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, et al. Carcinoma of the cérvix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13154 women with carcinoma of the cérvix and 23017 women without carcinoma of the cérvix from 23 epidemilological studies. Int J Cancer 2006: 118: 1481-95.
- 45) Spain, Human Papillomavirus and Related Cancers, FAct Sheet 2014, ICO Information Centre on HPV and Cancer.
- 46) Ahdieh L, Kein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence and type-specific persitence of HPV in HIVpositive and HIV negative women. J Infect Dis 2001; 39 (12): 4344-4348.
- 47) Hemminki K, Dong C, Vaittinen P. Familiar risks in cervical cancer, is there a hereditary component ? Int G Cancer 1999;82:775-781
- 48) Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J, et al. The IBBSC study group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cáncer: a worldwide perspective. J. Natl Cancer Inst 1995; 87: 796-802
- 49) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders Pj, Peto J. Meijer CJ, Muñoz N: Human papilomavirus is a necessary cause of invasive cervical cáncer worldwide. J Pathol 1999. 189(1): 12-19.
- 50) Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000;92:690-698.
- 51) Coutlee F, Ratnam S, Ramanakumar AV, Insinga RR, Bentley J, Escott N, Ghatage P, Koushik A, Ferenczy A, Franco EL: Distribution of human papilomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. J Med Virol 2011, 83 (6): 1034-1041.
- 52) Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995;87:796-802.
- 53) Saranath D, Khan Z, Tandle AT, Dedhia P, Sharma B, et al. HPV16/18 prevalence in cervical lesions/cancers and p53 genotypes in cervical cancer patients from India. Gynecol Oncol 2002;86:157-
- 54) Ishikawa H, Mitsuhashi N, Sakurai H, Maebayashi K, Niibe H. The effects of p53 status and human papillomavirus infection on the clinical outcome of patients with stage IIIB cervical carcinoma treated with radiation therapy alone. Cancer 2001;91:80-89.
- 55)Zhang J, Rose BR, Thomson CH, Jarret C, Russell P, Houghton RS, Cossart YE. Association between oncogenic human papillomaviruses and local invasive patterns in cervical cancer. Gynecol Oncol 1995;57:170-177.
- 56)Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P, Zafrani B, de la Rochefordiere A, Clough K, Favre M, Pouillart P, Sastre-Garau X. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. J Clin Oncol 1998;16:2613-2619.
- 57) Lo KWK, Wong YF, Chan MKM, Li JCB, Poon JS, Wang VW, Zhu SN, Zhang TM, He ZG, Wu QL, Li GD, Tam JSL, Kahn T, Lam P, Cheung TH, Chung TKH. Prevalence of human papillomavirus in cervical GD, Tam JSL, Nami I, Lami I, Cincal St., cancer: a multicenter study in China. Int J Cancer 250 2002;100:327-331.

- 58) Schwartz SM, Daling JR, Shera KA, Madelein MM, McKnight B, Galloway DA, Porter PL, McDougall JK. Human papillomavirus and prognosis in invasive cervical cancer: a population-based study. J Clin Oncol 2001;19:1906-1915.
- 59) Lai Lai HC, Sun CA, Yu MH, Chen HJ, Liu HS, Chu TY. Favorable clinical outcome of cervical cancers infected with human papilloma virus type 58 and related types. Int J Cancer 1999;84:553-557.
- 60) Huang S, Afonina I, Miller BA, Beckmann AM. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancer from chinese women. Int J Cancer 1997;70:408-411.
- 61) Nakagawa S, Yoshikawa H, Onda T, Kawana T, Iwamoto A, Taketani Y. Type of human papillomavirus is related to clinical features of cervical cancer. Cancer 1996;78:1935-1941.
- 62) Bachtiary B, Obermair A, Dreier B, Birner P, Breitenecker G, Knocke T-H, Selzer E, Pötter R. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. Int J Cancer 2002;102:237-243.
- 63) MuñozN, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-527.
- 64) Zheng P-S, Li S-R, Iwasaka T, Song J, Cui M-H, Sugimori H. Simultaneous detection by consensus multiplex PCR of high- and low-risk and other types of human papilloma virus in clinical samples. Gynecol Oncol 1995;58:179-183.
- 65) Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995;87:796-802.
- 66) Cuzick J, Terry G, Ho L, Monaghan J, Lopes A, Clarkson P, et al. Association between high-risk HPV types, HLA DRB1* and DQB1* alleles and cervical cancer in British women. Br J Cancer 2000;82:1348-1352.
- 67)Karlsen F, Kristensen G, Holm R, Chitemerere M, Berner A, Hagmar BM. High incidence of human papilomavirus in 146 cervical carcinomas. A study using three different pairs of consensus primers and detecting viral genomes with putative deletions. Eur J Cancer 1995;31A:1511-1516
- 68)Kim JW, Lee CG, Park YG, Kim KS, Kim IK, Sohn YW, Min HK, Lee JM, Namkoong SE. Combined analysis of germline polymorphisms of p53, GSTM1, GSTT1, CYP1A1, and CYP2E1: relation to the incidence rate of cervical carcinoma. Cancer 2000;88:2082-2091.
- 69) An HJ, Cho NH, Lee SY, Kim IH, Lee C, Kim SJ, et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. Cancer 2003;97:1672-1680.
- 70) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999:189:12-19.
- 71)Burnett AF, Barnes WA, Johnson JC, Grendys E, Willett GD, Barter JF, et al. Prognostic significance of polymerase chain reaction detected human papillomavirus of tumors and lymph nodes in surgically treated stage IB cervical cancer. Gynecol Oncol 1992;47:343-347.
- 72)Van Bommel PF, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, Gallee MP, Gaarenstroom KN, Walboomers JM, et al. HPV DNA presence and HPV genotypes as prognostic factors in low-stage squamous cell cervical cancer. Gynecol Oncol 1993;48:333-337.
- 73) Van Muyden RCPA, ter Harmsel BWA, Smedts FMM, Hermans J, Kuijpers JC, Raikhlin NT, et al. Detection and typing of human papillomavirus in cervical carcinomas in russian women. Cancer 1999;85:2011-2016.
- 74) Herrington CS. Do HPV-negative cervical carcinomas exist?--revisited. J Pathol 1999;189:1-3.
- 75) Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002; 55: 244-65.

- 76) Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for scree- ning and prevention. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 303-15.
- 77) Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, De Sanjosé S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer. 2004; 111(2): 278-285.
- 78)Smith JS, Lindsay L, Keys J, Hoots B, Winer RL, Franceschi S, et al HPV type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical neoplasia: an update of meta-analyses and identification of flbla data gaps. Int J Cancer. 2007;121(3):621-32.
- 79) De Williers EM, Fauquet C, Broker TR, et al Classification of papilomaviruses. Virology 2004; 324:17-27
- 80) Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vacarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency form Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 2005; 366 (9490).991-8.
- 81) Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010;202(12):1789-99.
- 82) Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic región and with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biormarkers Prev 2005; 14 (5): 1157-64.
- 83) Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM.Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer Int J Cancer. 2012;131:2349-59.
- 84)Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM.Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication.Int J Cancer 2011;128:927-35
- 85) Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S Clifford GM, Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer 2003;88:63-73.
- 86)Park TW, Fujiwara H, Wright TC. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. Cancer 1995;76:1902-1913.
- 87) Karlsen F, Kalantari M, Jenkins A, Pettersen E, Kristensen G, Holm R, et al. Use of multiple PCR primer sets for optimal detection of human papillomavirus. J Clin Microbiol 1996: 34:2095-2100.
- 88) Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, et al. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. Am J Pathol 1998;153:1731-1739.
- 89) Ortiz M, Torres M, García A. Determinación del virus del papiloma humano (VPH): aspectos técnicos. En: De San-José S, Gracia AM. 4ª Monografia de la Sociedad Española de Epidemiología. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención. Madrid: EMISA, 2006: 89-106.
- 90)Stanley MA. Inmune reponses to HPV. Vaccine 2006;1: 16-22.
- 91)Stanley MA. Virus-keratinocyte interactions in the infeccious cycle. En: Stern PL, Stanley MA. HPV and cervical cancer. Oxford: Oxford University Press, 1994; 116-131.
- 92)Park JS, Hwang Es, Park SN, Ahnn HK, Um-SJ, Kim CJ, et al. Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers. Gynecol Oncol. 1997; 65:121-9.
- 93)Sand BC, Barbosa MS. Single amino acid substitutions in "low risk" human papilomavirus type 6 E7 protein enhance features characteristic of the "high risk" HPV E7 oncoproteins. Proc Natl Acad Sci USA. 1992: 89:8063-67.
- 94) Durst M, Croce CM, Gissmann L, Huebner K. Papillomavirus sequences integrate near celular oncogine in some cervical carcinomas. Proc Natl Aca Sci USA, 1987; 80:3812-15.

- 95) Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer 2009; 124: 516–20.
- 96)Schiffman M, Solomon D. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic contesting. N Engl J Med. 2013; 2324-2331.
- 97)Stoler MH, Schiffman MA. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. JAMA 2001; 285:1500–5.
- 98)Ordi J, Alonso I, Torné A, Esteve R, Sierra E, Campo E, Puig Tintoré LM. HPV load in Hybrid Capture II assay: Does increasing the cutoff improve the test?. Gynecol Oncol 2005; 99: 313-9.
- 99)Ordi J, Puig Tintoré LM, Torné A, Sanz S, Esteve R, Romagosa C, Cardesa A. Contribution of high risk HPV testing to the management of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. Med Clin 2003: 121: 441-5.
- 100) Lorincz A y Anthony J. Advances in HPV detection by Hibrid Caprute R . Pap Report 2001;12(6)145-154.
- 101)Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 2003;16:1-17.
- 102)Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A y col. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. J Am Med Assoc 2000;283: 87–93.
- 103)Gravitt PE, Schiffman M, Solomon D y col. A comparison of linear array and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus and cervical precancer in ASCUS-LSIL triage study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(5):1248–1254.
- 104)Peyton CL, Schiffman M, Lorincz AT y col. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. J Clin Microbiol 1998;36:3248–3254.
- 105)Terry G, Ho L, Londesborough P y col. Detection of high risk HPV types by the hybrid capture 2 test. J Med Virol 2001;65:155–162.
- 106)Ramirez A, Musset M, Vilamala M, Laso E, Serrano L, Alameda F. Hybrix Capture 2 HR- HPV. Should "grey zone" results justify repeating the test? Ann Quant Cytol Histo 2013; 35: 152-156.
- 107) Wiwanitkit V. Cervista HPV HR test kit in cervical cancer screening. J Low Genit Tract Dis. 2013.
- 108)Herraez-Hernandez E, Alvarez-Perez M, Navarro-Bustos G, Esquivias J, Alonso S, Aneiros-Fernandez J, Lacruz-Pelea C, Sanchez-Aguera M, Santamaria JS, de Antonio JC, Rodriguez-Peralto JL. HPV Direct Flow CHIP: A new human papillomavirus genotyping method based on direct PCR from crude-cell extracts. J Virol Methods. 2013;193:9-17.
- 109)Arbyn M, Roelens J et al. The Aptima HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASCUS or LSII cervical cytology. A meta-analysis and diagnostic accuracy. Int J Cancer 2012; 132: 101-8.
- 110)Lloveras B, Gomez S, ALAMEDA F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M, Parra M, Palomares JC, Serrano S. HPV Testing by cobas 4800 HPV test in a screening population from Catalonia. PlosOne 2013; 8:1-5.
- 111)Pretorius R, Semrad N, Watring W, Fotherongham N. Presentation of cervical cancer. Gynecol Oncol 1991; 42:48-52.
- 112) Oncoguia Sego Cáncer de Cuello Uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO.
- 113)Bipat S, Glas AS, Velden J,et al Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of of uterine cervical carcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol. 2003;91:59-66.
- 114)Narayan K, McKenzie A, Fischer R, Susil B, Jobling T. Bernshaw D. Estimation of tumor volumen in cervical cancer by magnetic resonance imagin. Am J Clin Oncol 2003; 26:163-168.

- 115)Wagenaar HC, Trimbos JB, Posterma S, Anastasapolou A, vand der Geest RJ, Reiber JHC, et al. Tumor diameter and volumen assessed by magneteic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 2001; 82: 474-482.
- 116)Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden AET, Shepherd HJ, Rexrek RH. The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience. Int J Gynecol Cancer 2007;17:629-36.
- 117)Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al. Contribution of whole-body 18 FDG PET imaging in the management of cervical cancer. Gynecol Oncol. 2002;; 87:90.
- 118)Lin WC, Hung YC, Yeh LS, et al Usefulness of (18) F-fluorodeoxyglucose positrón emission tomography in primary staging of early-stage cervical cáncer with negative computed tomography findings.

 Gynecol Oncol. 2003; 89: 73-6.
- 119) Chou HH, Chang TC, Yen TC, et al. Low value of (18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positrón emission tomomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. J Clin Oncol. 2006; 24:123.
- 120) Fischerova D, Cibula D, Stenhova H,et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. Ultrasound Obst Gynecol; 201036:512-6
- 121) Gadducci A, Tana R, Cosio S, et al. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol.2008;66:10-20.
- 122) Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymph-adenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positrón emission tomography/computed tomography findings. Cancer.2011; 117:1928-1934.
- 123) Querleu D, Leblanc e, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma de cérvix. Am J Obstret Gynecol 1991; 164:579-585.
- 124)Lai C-H Huang K-G, Hong J-H, Lee C-L, Chou H-H, Chang T-C, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2003; 89:160-167.
- 125)Gold MA, Tian C, Whitney Cw, Rose PG, Lanciano R. A gynecologic oncology stugy:Surgical versus radiographic determination of paraortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. Cancer 2008;112:1954-1963.
- 126) Fagotti A, Fanfani F, Longo R, et al Which role for pre-treatment laparoscopic staging?. Gynecol Oncol.2007; 107:S101-S105.
- 127) Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, et al. Therapeutic value of carcinoma. Gynecol Oncol. 2007;105:304-311.
- 128)Benito V, Lubrano A, Arencibia O, Andujar M, Pinar B, Medina N, Falcon JM, Falcon O.Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in the staging of locally advanced cervical cancer: is it a feasible procedure at a peripheral center? Int J Gynecol Cancer, 2012; 22:332-6
- 129)Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Commite on Gynecology Oncology. Int J. Gynaecol Obstet. 2000;70:209.
- 130)AJCC (American Joint Committe on Cancer) Cancer Staging Manual. 6ª ed. En: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., editores Nueva York: Springer-Verlag, 2002.
- 131)Chen YY, You SL, Chen CA, et al. Effectiveness of national cervical cancer screening programme in Taiwan: 12-year experiences. Br J Cancer 2009; 101: 174-7.
- 132)Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. Histopatology . 2002; 41: 185-207.
- 133)Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymp node metastases and prognosis in patients irradiated post-operatively for carcinoma of the uterine cérvix. Acta Radiol. 1984;23:455.

- 134) Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factor in patiens with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node disecction. Int J Gynecol Cancer 2000:10:305-312.
- 135)Tsai C-S, Lai C-H, Wang C-C, Chang JT, Chang T-C, Tseng C-J et al. The prognostic factors for patiens with early cervical cancer treated by readical hysterectomy and postoperative radiotherapy. Gynecol Oncol 1999; 75:328-333.
- 136)Delgado G, Brundy B, Zaino R, SEvin B-U, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathology study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cérvix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990; 38: 352-357.
- 137) Horn L-C, Fischer U, Raptis G, et al. Tumor size of pronostice value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. Gynecol Oncol. 2007; 107:310-315.
- 138)Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD, et al. A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference. Gynecol Oncol. 2004; 95:70-76.
- 139) Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Quian D, et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasión on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cérvix. Gynecol Oncol 19998;68:220-225.
- 140)Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influencie of quantity of lymph node vascular space invasión on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cérvix. Gynecol Oncol. 2006;100:288-293.
- 141)Milan MR, Frumovitz M dos Reis R, et al. Preoperative lymphovascular space invasión is associated withe nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol.2007; 106:12-15.
- 142)Benedt JI; Anderson MC, Buckey CH, et al. Stage IA carcinoma of the cérvix revisited. Obstet Gynecol. 1996;87:1052.
- 143) Galic, V, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Prognostice significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012; 125:287-291.
- 144)Kim SM, choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival ratea n d prognostic factor in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node disection. Int J Gynecol Cancer 2000; 10:305-312.
- 145)Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patientes with stage IB cervical cancer. Gynecol Oncol 1995; 59:38-44.
- 146)Kasamatu T, Onda T, Sawada M, et al. Radical hysterectomy for FIGO stage I-IIB adenocarcinoma of the uterine cérvix. Br J Cancer. 2009; 100:1400-1405.
- 147)Katanyoo K, Sanguanrungsirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012; 125:292:296.
- 148) Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma withe poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65:169-176.
- 149)Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RH 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy comparede with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervixl. J Clnic Oncol. 200;18:1606-1613.
- 150)Moon BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. Gyencol Oncol. 2005;96:721-728.
- 151)Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, et al. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center US-based study- Gynecol Oncol. 2006;103:541-546.

- 152) Dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR, Capp E, Sun CC, Coleman RL, Ramirez PT. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterctomy: an outcome analysis. Gynecol Oncol 2007; 107: 458-463.
- 153)Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage cervical carcinoma. Cancer 2003; 97: 2196-2202.
- 154)Viswanathan AN, Lee H, Hanson E, et al. Influence of margin status and radiation on recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65: 1501-1507.
- 155)Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, Penalver MA, Sevin B-U, Estape R, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: a 25-year prospective experience with the Miami technique. Cancer 1993; 71: 1422-1437.
- 156)Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Hass J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. Cancer 1992; 70: 648-655.
- 157)Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK. Parametrial involvement, regardles of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer. Obstet Gynecol 1996; 87:741-746
- 158) Ferrandina G, Distefano M, Smaniotto D, et al. Anemia in patients with locally advanced cervical carcinoma administered preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. Gynecol Oncol.2006; 103:500-505.
- 159)De Los Santos JF, Distefano M, Smaniotto D, et al. Anemia correction in malignancy management; threat or opportunity? Gynecol Oncol. 2007; 105:517-529.
- 160) Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hipoxia and transfusión in patients with cérvix cancer: a review. Radiother Oncol. 2000; 57:13-19.
- 161)Takeshima N, Hirai Y, Katase K, Yano K, Yamauchi K, Hasumi K. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metatasis in cervical cancer. Gynecol Oncol 1998; 68:263-6.
- 162)Hong JH, Tsai CS, Chang JT, et al. The prognostic significance of pre-and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cérvix treated by radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:823-30.
- 163) Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cérvix. Eur J Cancer 2002;38: 1987-91.
- 164)Ogino K, Nakayama H, Kitamura T, Okamotos N, Inoue T. The curative role of radiotherapy in patients with isolated paraortic node recurrence from cervical cancer and the value of squamous cell carcinoma antigen for early detection. Int J Gynecol Cancer 2005; 15:2613-2619.
- 165)Huang EY, Huang YJ, Chanchien CC, et al. Pretreatment carcinoembryonic antigen level is a risk factor for para-aortic lymph node recurrence in addition to squamous cell carcinoma antigen following definitive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the uterina cervi. Radiat Oncol. 2012, 7:13.
- 166)Noordhuis MG, Eusink JJH, Roossink F, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated withe (chemo) radiation: a systematic review. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2011; 79: 325-334.
- 167)Schwartz SM, Daling JR, Shera KA, Madeleine MM, McKnight B, Galloway DA, Porter PL, Mc Dougall JK, Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. J Clin Oncol 2001; 19:1906-15.
- 168)Clifford G, Franceschie S. Members of the human papillomavirus Type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cérvix. Int J Cancer 2008; 122:1684-5.
- 169) Kang ED, Kim CH, Cho MK, et al. HPV-18 is a poor prognostic factor, unlike the HPV viral load, in patients with stage IB-IIA cervical cancer undergoing radical hysterectomy. Ginecol Oncol 2011;121:546-50.
- 170)Rose PG. Are the differenes in treatment outcome for adenocarcinoma of the cérvix different endough to change the treatment paradig ¿. Gynecol Oncol 2012; 125:285-6.

- 171) Walker J, Bloss JD, Liao S-Y, Berman M, Bergen S, Wikczynski SP. Human papiloma genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cérvix. Obstet Gynecol 1989; 74: 781-785.
- 172)Huang LW, Chado SL, Hwang JL. Human papillomavirus 31 related types predict better survival in cervical carcinoma. Cáncer 2004:100:327-34.
- 173) Lai HC, Sun CA, Yu MH, Chn HJ, Liu HS, Chu TY. Favorable clinical otucome of cervical cancers infected with human papilloma virus type 58 and related types. Int J Cancer 1999;84:553-7.
- 174) Oncoguia SEGO: Cáncer de cuello uterino 2008: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2008.
- 175) Pedro C. Lara, Marta Lloret , Octavio Arencibia et al. Principios generales del cáncer. Capitulo VI: Cáncer de cérvix. 2012. 210-225.
- 176) Mangioni C, Landoni F, Colombo A, Marsiglia H, Maggioni A, Sasso Concurrent platinum-based chemo- and radiotherapy for locally advanced cervical cancer: a new gold-standard treatment? Ann Oncol. 1999 Jun;10(6):647-8.
- 177) Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ. Improved amplification of genital human papillomaviruses. J Clin Microbiol 2000;38:357-361.
- 178) Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ, Wheeler CM. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. J Infect Dis 2001;183:1554-1564.
- 179) Coutlee F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N, Voyer H, Franco E. Use of PGMY Primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. J Clin Microbiol 2002;40:902-907.
- 180) Castle P, Sadorra M, Garcia F, Holladay EB, Kornegay J. Pilot study of a commercialized human papillomavirus (HPV) genotyping assay: comparison of HPV risk group to cytology and histology. J Clin Microbiol 2006;44:3915-3917.
- 181) Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen L, van Krimpen K, Burger M, ter Harmsel B, Quint W. A novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. Am J Pathol. 1998;153:1731-1739.
- 182) Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J, Lindeman J, ter Harmsel B, Burger M, Quint W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. J Clin Microbiol 1999;37:2508-2517.
- 183)Quint WG, Scholte G, van Doorn LJ, Kleter B, Smits PH, Lindeman J. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF(10) PCR and HPV genotyping. J Pathol 2001;194:51-58.
- 184)Silvia de San Jose, Win G V Quint, Laia Alemany et at. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study Lancet Oncol 2010; 11: 1048-56.
- 185) Chung-Chieh Wang, Chyong-Huey Lai, Huei-Jean Huang, Angel Chao, Chee-Jen Chang et al. Clinical effect of human papillomavirus genotypes in patiens with cervical cancer undergoing primary radiotherapy. Int J Rad Onc Biol Phys 2010; 78:1111-1120.
- 186) Patrica de Cremoux, Anne de la Rocheforidre, Alexia Savignoni, Youlia Kirova, Severine Alran, Virgine Fourchotte, et al Differente outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype.. Int. J. Cancer 2009: 124;778-782.
- 187) Ned Powell, Kate Cuschieri, Heather Cubie, Sam Hibbitts, Dominique Rosillon, Sabrina Collas de Souza, et al. J Clin Virol, 2013:58;571-574
- 188) Laia Alemany, Cristina Perez, Sara Tous, Antonio LLombar-Bosch, Xavier Castellsague, F Xabier Bosch, Sivia de San Jose. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cases in Spain. Implications for prevention. Gynecol Oncol, 2012:124; 512-517

- 189) Clinical implications of human papillomavirus genotype in cervical adeno-adenosquuamous carcinoma. Chyong_Huesy Lai, Hung-Huesh Chou, Chee-Jen Chang, Chun-Chieh Wang, Swei Huseuh, Yi-Ting Huang, et al. European Journal of Cancer (2013) 49; 633-641.
- 190) Huang L, VChao S, Hwang J. Human papillomavirus 31 related types predict better survival in cervical carcinoma. Cancer 2004:100:327-34.
- 191)Pilch H, Gunzel S, Schaffer U, Tanner B, Brockerhoff P, Maeurer M, Hockel M, Hommel G, Kanpstein PG. The presence of HPV DNA in cervical cancer: corrlation with clínico-pathologic parrameters and prognostic significance: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. Int J Gynecol Cancer 2001;11:39-48.
- 192) Chun_Chieh Wang, Chyong-Huey Lai, Yi-Ting Huang, Angel Chao, Hung-Hsueh Chou, Ji-Hong Hong. HPV genotypes predict survival benefits from concurrent chemotherapy and radiation therapy in advanced squamous cell carcinoma of the cérvix. Int J Rad Onc Bio Phys; 2012;84:499-506.
- 193) Munoz N, Hernandez-Suarez G, Mendez F, et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. *Br J Cancer* 2009; 100: 1184–90.
- 194)Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. J Clinic Oncol 2007; 25: 3628-3634.
- 195)Kristensen GB, Karlsen F, Jenkins A, et al. Human papillomavirus has no prognostic significance in cervical carcinoma. Eur J cancer 1996;32A:1349-1353.
- 196)Graflund M, Sorbe B, Sigurdardottir S, Karlsson M,HPV-DNA, vascular space invasion, and their impact on the clinical outcome in early-stage cervical carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2004;14(5):896-902.
- 197)Yoko Harima, Satoshi Sawada, Kenji Nagata, Mitsuharu Sougawa, Takeo Ohnishi. Human papilloma virus (hpv) DNA asociated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy 2002;52:1345-1351.
- 198)Mungala R, Dona MG, Rai SN, et al. Significance of multiple HPV infection in cervical cancer patiens and its impacto on treatment response. Int J Oncol 2009; 34:263-271.
- 199)Kang WD, Kim CH, Cho MK, Kim JV, Cho HY, et al. HPV-18 is a poor prognostic factor, unlike the HPV viral load, in patients with stage IB-IIA cervical cancer undergoing radical hysterectomy. Gynecol Oncol 2011;121:546-50.
- 200)Inoue T, Morita K The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. 1990; Cancer 65: 1923.
- 201)Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. Acta Obstet Gynecol Scand (2002) 81: 1144–1151.
- 202)Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer.2006 Int J Gynaecol Obstet 95: 103.
- 203)Creasman WT, Kohler MF Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? 2004 Gynecol Oncol 92: 525.
- 204)Kastritis E, Bamias A, Bozas G, Koutsoukou V, Voulgaris Z, Vlahos G,Rodolakis A, Gika D, Papadimitriou C, Dimopoulos MA The impact of age in the outcome of patients with advanced or recurrent cervical cancer after platinum-based chemotherapy.2007 Gynecol Oncol 104: 372–376.
- 205)Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, et al . Radichal hysterectomy forr FIGO stage I-IIB adenocarcinoma of the uterine cérvix. Br J Cancer 2009; 100:1400-5.
- 206)Chou HH, Chang HP, Lai CH et al. F-FDG PET in stage IB/IIB in cervical adeno-adenosquamous carcinoma. Eur J Nuc Med Mol Imagin 2010;27:728-735.
- 204) S Polterauer, C Grimm, G Hofstetter, N Concin, C Natter, A Sturdza et al. Nomogram prediction for overall survival of patients diagnosed with cervical cancer .British Journal of Cancer.2012; 107:918–924.

- 205) Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F (2009) Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 105: 107–108.
- 206)Tomoyasu Kato, Atsuo Takashima, Takahiro Kasamatsu, Kenichi Nakamura, Junki Mizusawa et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patiens with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). Gyn Oncol.2015; 137: 34-39.
- 210)Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, et al Radical hysterectomy for FIGO stage I-IIB adenocarcinoma of the uterine cérvix. Br J Cancer. 2009;100:1400-1405.
- 211)M Okazawa, S Mabuchi, F Isohashi, O Suzuki, Y Ohta et al. The prognostic significance of multiple pelvic node metastases in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy puls adjuvant chemoradiotherapy Int J Gynecol Cancer 2012;22:490-497.
- 212) D-Y Kim, S-H Shim, S-O Kim, S-W Lee, J-Y Park, et al. Preoperative nomogram for the identification of lymph node metástasis in early cervical cancer. 2014, British Journal of Cancer: 110; 34-41.
- 213)Bats AS, Buenerd A, Querleu D, Leblanc E, Darai E, Morice P, Marret H, Gillaizeau F, Mathevet P, Lecuru F. SENTICOL Collaborative Group (2011) Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. Gynecol Oncol 123(2): 230–235.
- 214)Lee KBM, Lee JM, Park CY, Cho HY, Ha SY. What is the difference between squamous cell carcinoma anda adenocarcinoma of the cérvix. A match case-control study. Int J Gynecol Cancer 2006;16:1569-73.
- 215)Kanyarat Katanyoo, Sompol Sanguarungsirikul, Sumonmal Manusirivithaya. Comparisión of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer.Gynecol Oncol.2012;125:292-6.
- 216) Hopkins M. Morley G, A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cérvix. Obst Gynecol 1991;77:912-7.
- 217)Frauke JM Pol, Petra LM ZUterseel, Maaike APC van Ham, Danielle AT Kuijpeers, Johann Bulten, et al. Satellite lymphovascular space invasión: An independent risk factor in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2015;138:579-584.
- 218) P. Morice, P. Piovesan, A. Rey, D. Atallah, C. Haie-Meder, P. Pautier, et al., Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin–eosin stain- ing in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis, Ann. Oncol. 14 (10) (2003) 1511–1517.
- 219) L. Rogers, S.S. Siu, D. Luesley, A. Bryant, H.O. Dickinson, Radiotherapy and chemora- diation after surgery for early cervical cancer, Cochrane Database Syst. Rev. 5 (2012) CD007583.
- 220)A. Ayhan, R.A. Al, C. Baykal, E. Demirtas, A. Ayhan, K. Yuce, Prognostic factors in FIGO stage IB cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy, Int. J. Gynecol. Cancer.2004,14: 286–292.
- 221)M.R. Chernofsky, J.C. Felix, L.I. Muderspach, C.P. Morrow, W. Ye, S.G. Groshen, et al., Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix, Gynecol. Oncol.2006;100:288–293.
- 222)F.L. Zaganelli, F.M. Carvalho, B.G. Almeida, C.E. Bacchi, J.C. Goes, M.A. Calil, et al., Intratumoral lymphatic vessel density and clinicopathologic features of patients with early-stage cervical cancer after radical hysterectomy, Int. J. Gynecol. Cancer.2010; 20:1225–1231.
- 223)Singh, L. Tripcony, J. Nicklin, Analysis of prognostic variables, development of pre- dictive models, and stratification of risk groups in surgically treated FIGO early-stage (IA–IIA) carcinoma cervix, Int. J. Gynecol. Cancer.2012; 22:115–122.

- 224)Georgia A. McCann, Susanne K. Taege, Christina E. Boutsicaris, Gary S. Phillips, Eric L. Eisenhauer, Jeffrey M. Fowler et al. The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. Gynecologic Oncology, 2013, 128: 44-48.
- 225)Akila N. Viswanathan, Hang Lee, Emily Hanson, Ross S. Berkowitz, Christopher P. Crum. Influence of margin status and radiation on recurrence after radical hysterectomy in Stage IB cervical cancer. Int J Rad Onc, 206:65:1501-1507.
- 226)Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol 2008;66:10–14.
- 227)Subramanyam Dasari, Rajendra Wudayagiri, Lokanatha Valluru. Cervical cancer. Biomarkers for diagnosis and treatment. Clinica Chimica Acta 2015,445:7-11.
- 228)Eng-Yen Huang, Hsuan-Chih, Li-Min Sun, Chan-Chao Chanchien, Hao Lin, et al. Prognostic value of pretreatment carcinoembrionic antigen after definitive radiotherapy with or without concurretn chemotherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cérvix. Int J Radiation Onco Bio; 2011:81:1105-1113
- 229)Eng-Yen Huang, Yu-Jiel-Huang, Chan-Chao Chanchien, Hal Lin, Chong-Hong Wang et al. Pretreatment carcinoembryonic antigen leve is a risk factor for para-aortic lymph node recurrence in addition to squamous cell carcinoma antigen following definitive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cérvix. Radiation Oncoloy: 2012:7:13.
- 230)Li J, Cheng H, Zhang P, Dong Z, Tong HL, Hang JD et al. Prognostic value of combined serum biomarkers in predicting outcomes in cervical cancer patients. Clin Chim Acta, 2013:424:292-7
- 231) Davelaar EM, van de Lande J, Von Mensdofrrf-Pouilly S, Blankenstein MA, Verheijen RH et al. A combination of serum tumor markers identifies high-risk patients with early-stage squamous cervical cancer. Tumour Biol. 2008;29:9-17.
- 232) Ikeda S1, Yoshimura K, Onda T, Kasamatsu T, Kato T, Ishikawa M, Sasajima Y, Tsuda H. Combination of squamous cell carcinoma-antigen, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. J Obstet Gynaecol Res. 2012 Oct;38(10):1260-5.
- 233)Srinivasan M, Sedmak D, Jewell S. Effect of fixatives and tissue processing on the content and integrity of nucleic acids. Am J Pathol 2002;161:1961-1971.
- 234)Williams C, Pontén F, Moberg C, Söderkvist P, Uhlén M, Pontén J, Sitbon G, Lundeberg J. A high frequency of sequence alterations is due to formalin fixation of archival specimens. Am J Pathol 1999;155:1467-1471.
- 235)Keohavong P, Ling L, Dias C, Thilly WG. Predominant mutations induced by the Thermococcus literalis, vent DNA polymerase during DNA amplification in vitro. PCR Methods Appl 1993;2:288-292.
- 236)Bussolati G, Annaratone L, Medico E, D'Armento G, Sapino A. Formalin fixation at low temperature better preserves nucleic acid integrity.PLoS One. 2011;6:e21043. doi: 10.1371/journal.pone.0021043. Epub 2011 Jun 15.
- 237)Douglas MP, Rogers SO. DNA damage caused by common cytological fixatives. Mutat Res 1998;401:77-88.
- 238)Ludyga N, Grünwald B, Azimzadeh O, Englert S, Höfler H, Tapio S, et al. Nucleic acids from long-term preserved FFPE tissues are suitable for downstream analyses. Virchows Arch 2012;460:131-140.
- 239)Belloni B, Lambertini C, Nuciforo P, Phillips J, Bruening E, Wong S, et al.Will PAXgene substitute formalin? A morphological and molecular comparative study using a new fixative system. J Clin Pathol 2013;66:124-135.
- 240)Chan PK, Chan DP, To KF, Yu MY, Cheung JL, Cheng AF. Evaluation of extraction methods from paraffin wax embedded tissues for PCR amplification of human and viral DNA. J Clin Pathol 2001;54:401-403.

- 241)Steinau M, Patel SS, Unger ER. Efficient DNA extraction for HPV genotyping in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. J Mol Diagn 2011;13:377-381.
- 242)Hong JH, Lee JK, Song ES, Lee JM, Kim MK. Evaluation of the compatibility of the Digene media when performing the Roche linear array human papillomavirus genotyping test. Arch Gynecol Obstet 2009;280:613-618.
- 243)Rabelo-Santos SH, Levi JE, Derchain SF, Sarian LO, Zeferino LC, Messias S, et al. DNA recovery from Hybrid Capture II samples stored in specimen transport médium with denaturing reagent, for the detection of human papillomavirus by PCR. J Virol Methods 2005;126:197-201.
- 244)LaMere BJ, Kornegay J, Fetterman B, Sadorra M, Shieh J, Castle PE; PaP Cohort Study Group. Human papillomavirus genotyping after denaturation of specimens for Hybrid Capture 2 testing: feasibility study for the HPV persistence and progression cohort. J Virol Methods 2007;146:80-85.
- 245)Hardie A, Moore C, Patnick J, Cuschieri K, Graham C, Beadling C, et al. High-risk HPV detection in specimens collected in SurePath preservative fluid:comparison of ambient and refrigerated storage. Cytopathology 2009;20:235-241.
- 246)Jamison J, Wilson RT, Carson J.The evaluation of human papillomavirus genotyping in cervical liquid-based cytology specimens; using the Roche Linear Array HPV genotyping assay. Cytopathology 2009:20:242-248.
- 247)Dixon EP, Lenz KL, Doobay H, Brown CA, Malinowski DP, Fischer TJ.Recovery of DNA from BD SurePath cytology specimens and compatibility with the Roche AMPLICOR Human Papillomavirus (HPV) Test. J Clin Virol 2010;48:31-35.
- 248) Woo YL, Damay I, Stanley M, Crawford R, Sterling J. The use of HPV Linear Array Assay for multiple HPV typing on archival frozen tissue and DNA specimens. J Virol Methods 2007;142(1-2):226-230.
- 249)Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen L, van Krimpen K, Burger M, ter Harmsel B, Quint W. A novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. Am J Pathol. 1998;153:1731-1739.
- 250)Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J, Lindeman J, ter Harmsel B, Burger M, Quint W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. J Clin Microbiol 1999;37:2508-2517.
- 251)Resnick RM, Cornelissen MT, Wright DK, Eichinger GH, Fox HS, ter Schegget J, et al. Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cáncer specimens by DNA amplification with consensus primers. J Natl Cancer Inst 1990;82:1477-1484.
- 252)de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. J Gen Virol 1995;76:1057-1062.
- 253)van den Brule AJ, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. J Clin Microbiol. 2002 Mar;40(3):779-87.
- 254)Alberizzi P, Spinillo A, Gardella B, Cesari S, Silini EM. Evaluation of the HPV typing INNO-LiPA EXTRA assay on formalin-fixed paraffin-embedded cervical biopsy samples. J Clin Virol 2014;61:535-539.
- 255)Geraets DT, Struijk L, Kleter B, Molijn A, van Doorn LJ, Quint WG, et al. The original SPF10 LiPA25 algorithm is more sensitive and suitable for epidemiologic HPV research than the SPF10 INNO-LiPA Extra. J Virol Methods 2015;215-216:22-29.
- 256)Donà MG, Ronchetti L, Giuliani M, Carosi M, Rollo F, Congiu M, et al. Performance of the linear array HPV genotyping test on paired cytological and formalin-fixed, paraffin-embedded cervical samples. J Mol Diagn 2013;15:373-379.
- 257)Joste NE, Ronnett BM, Hunt WC, Pearse A, Langsfeld E, Leete T, et al. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum ofcervical neoplasia and cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24:230-240.
- 258)Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. J Natl Cancer Inst 2009;101:475-487.

259)Steinau M, Swan DC, Unger ER. Type-specific reproducibility of the Roche linear array HPV genotyping test. J Clin Virol 2008;42:412-414.

260)Dunn ST, Allen RA, Wang S, Walker J, Schiffman M. DNA extraction: an understudied and important aspect of HPV genotyping using PCR-based methods. J Virol Methods 2007;143:45-54.

261)Jeronimo J, Wentzensen N, Long R, Schiffman M, Dunn ST, Allen RA, et al. Evaluation of linear array human papillomavirus genotyping using automatic optical imaging software. J Clin Microbiol 2008;46:2759-2765.

262)Dobec M, Bannwart F, Kaeppeli F, Cassinotti P. Automation of the linear array HPV genotyping test and its application for routine typing of human papillomaviruses in cervical specimens of women without cytological abnormalities in Switzerland. J Clin Virol 2009;45:23-27.

263)Stevens MP, Garland SM, Tabrizi SN. Validation of an automated detection platform for use with the roche linear array human papillomavirus genotyping test. J Clin Microbiol 2008;46:3813-3816.

264(Castle PE, Porras C, Quint WG, Rodriguez AC, Schiffman M, Gravitt PE, et al. Comparison of two PCR-based human papillomavirus genotyping methods. J Clin Microbiol 2008;46:3437-3445.

265)van Hamont D, van Ham MA, Bakkers JM, Massuger LF, Melchers WJ. Evaluation of the SPF10-INNO LiPA human papillomavirus (HPV) genotyping test and the roche linear array HPV genotyping test. J Clin Microbiol 2006;44:3122-3129.

VIII. ANEXO

VIII. ANEXO



CONSENTIMIENTO INFORMADO



Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil
PARA LA UTILIZACIÓN DEL MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE
DEL PROCESO ASISTENCIAL Y LOS DATOS CLÍNICOS
ASOCIADOS, PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU
CONSERVACIÓN EN EL BIOBANCO

Revisión 0 02/10/2013

Complejo Hospitalario Universitario Insular – Materno Infantii

Identificación y descripción del procedimiento

Utilización del material biológico excedente del proceso asistencial y de los datos clínicos asociados, para investigación biomédica y su conservación en el Biobanco.

Objetivo del procedimiento y características de la cesión

En el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI) además de la asistencia a los pacientes, se realiza investigación biomédica cuya finalidad es progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Esta investigación biomédica requiere recoger datos clínicos y muestras biológicas de pacientes y donantes sanos para analizarlos y obtener conclusiones con el objetivo de conocer mejor las enfermedades y avanzar su diagnóstico y/o tratamiento. Las muestras y datos clínicos obtenidos para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, y sus normas de desarrollo, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma, si está de acuerdo en participar en esta propuesta.

El Biobanco del CHUIMI es una institución pública sin ánimo de lucro que acoge colecciones de muestras biológica concebidas con fines diagnósticos y de investigación biomédica, organizado como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino propios. El Biobanco guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (muestras de sangre, líquidos biológicos y/o tejidos), sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de muestras excedentes de este proceso asistencial no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. El Biobanco cuenta en su estructura organizativa con un Comité de Ética y un Comité Científico que velará por el cumplimiento de la Ley tanto en su conservación, uso y cesión de muestras según los protocolos establecidos para ello. En el caso de que se realicen estudios genéticos que pueden interesar a su salud o a la de sus familiares se actuará velando en todo momento de esta información y se le comunicará si usted lo autoriza. La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica.

Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. La identificación de las muestras biológicas del Biobanco será sometida a un proceso de codificación. A cada muestra se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por el Biobanco podrá relacionar su identidad con los citados códigos. Sus muestras y los datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del fichero del Biobanco, inscrito en la Agencia de Protección de Datos. La persona responsable de la custodia es el Director del Biobanco. Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y objeción, así como obtener información sobre el uso de sus muestras y datos asociados, dirigiéndose a:

Director del Biobanco: Dr. Miguel Andújar Sánchez.

Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil.

Dirección Postal: Avenida Marítima del Sur s/n. Edificio del Mar, 2ª planta.

Tel.: 928 338666. E-mail: mandsan@gobiernodecanarias.org

Su participación es totalmente voluntaria. Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del Biobanco. En el caso de que usted lo solicite expresamente, el Biobanco podrá proporcionarle información acerca de cuáles son las investigaciones en que se han utilizado sus muestras y de los resultados globales de dichas investigaciones, salvo en el caso de cancelación o anonimización.

(11)

ORIGINAL



DECLARACION DE CONS	SENTIMIENTO INFORMADO			
NOMBRE Y APELLIDOS DEL DONANTE:				
DNI: Edad:				
Persona del centro que informa:	DNI:			
SI HA COMPRENDIDO LA INFORMACIÓN QUE SE LE HA PROPORCIONADO, HA RESUELTO CUALQUIER DUDA QUE PUDIESE TENER Y DECIDE COLABORAR CON EL BIOBANCO DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO-INFANTIL EN LOS TÉRMINOS ANTES EXPLICADOS, POR FAVOR, LEA Y FIRME A CONTINUACIÓN ESTA HOJA.				
El abajo firmante autoriza al Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le vayan a realizar como parte del actual proceso asistencial sea incorporado al Biobanco de este Complejo, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente y cumpla la legislación en vigor. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.				
CONFIRMO QUE:				
información clínica asociada se utilice para i Documento de Consentimiento Informado: SÍ NO	lógico utilizado para pruebas diagnósticas y la nvestigación en los términos recogidos en este			
Deseo que se me comunique la informaci sea relevante y aplicable para mi salud o la de	ión derivada de la investigación que realmente e mi familia:			
SÍ NO Teléfono o l	E-mail de contacto:			
 Autorizo a ser contactado en el caso de ne adicionales: 	ecesitar más información o muestras biológicas			
SÍ NO Teléfono o E	-mail de contacto:			
He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:				
DONANTE o TUTOR LEGAL	PERSONA QUE INFORMA			
Firma:	Firma:			
Las Palmas de Gran Canaria, a de	de 20			
REVOCACIÓN DE	CONSENTIMIENTO			
	entimiento Informado			
Firma del paciente (Familiar o representante)	Firma y Nº Colegiado del Médico			

de

.. de 20

En Las Palmas de Gran Canaria, a