



PROGRAMA DE DOCTORADO
CLÍNICA VETERINARIA E INVESTIGACIÓN TERAPÉUTICA

TÍTULO:

**RESPUESTA TUMORAL Y DEL TEJIDO SANO AL
TRATAMIENTO CON RADIOQUIMIOTERAPIA EN
CÁNCER DE CUELLO UTERINO. PAPEL DE LA
INMUNIDAD EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS.**

AUTOR:

RAFAEL ORDÓÑEZ MARMOLEJO

D. ALBERTO ARENCIBIA ESPINOSA, SECRETARIO DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,

CERTIFICA,

Que la Comisión de Asesoramiento Docente del programa de Doctorado en Clínica Veterinaria e Investigación Terapéutica de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria en su sesión de fecha 6 de junio de 2017, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Respuesta tumoral y del tejido sano al tratamiento con radioquimioterapia en cáncer de cuello uterino. Papel de la inmunidad en los resultados clínicos" presentada por el doctorando D. Rafael Ordóñez Marmolejo y dirigida por los Doctores D. Pedro Carlos Lara Jiménez, D^a. Marta Lloret Sáez-Bravo y D. Luis Alberto Henríquez Hernández.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 6 del Reglamento para la elaboración, defensa, tribunal y evaluación de tesis doctorales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firma la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 6 de junio de dos mil diecisiete.



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE VETERINARIA

PROGRAMA DE DOCTORADO
CLÍNICA VETERINARIA E INVESTIGACIÓN TERAPÉUTICA

TESIS DOCTORAL

RESPUESTA TUMORAL Y DEL TEJIDO SANO AL
TRATAMIENTO CON RADIOQUIMIOTERAPIA EN
CÁNCER DE CUELLO UTERINO. PAPEL DE LA
INMUNIDAD EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS.

Autor

Rafael Ordóñez Marmolejo

Director

Dr. Pedro Carlos Lara Jiménez

Catedrático de Cancerología

General de la ULPGC

Codirectores

Dra. Marta Lloret Sáez-Bravo

Profesora Asociada de
Cancerología General de la
ULPGC

Dr. Luis Alberto Henríquez Hernández

Profesor Ayudante Doctor de
Toxicología de la ULPGC

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA – JUNIO 2017

Dedico esta tesis a mis padres Rafael y Paqui, mi pareja Victoria,
mis hermanas Victoria y Elena, mis sobrinos Tomás y María,
mi tía Dori y mis primos, mi amigo José Andrés,
y todos aquellos que me han acompañado durante esta etapa.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Dr. Pedro Carlos Lara Jiménez, director principal de esta Tesis Doctoral. Admiro su entrega a la especialidad de Oncología Radioterápica y agradezco la oportunidad que me ofreció para unirme a su proyecto, así como sus consejos y supervisión que han llevado a la realización de esta Tesis.

A los codirectores de esta Tesis Doctoral, Dr. Luís Alberto Henríquez Hernández y Dra. Marta Lloret Saéz-Bravo por su apoyo y orientación para la elaboración de este trabajo. Luis, esos ratos esperando la *buena serie* me acompañarán siempre.

A Vanessa Pascual Alfaro por su valiosa ayuda para recoger los datos, compartir despacho con ella me ha hecho conocer a una gran persona a la que ahora considero mi amiga.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Doctor Negrín que conforman un equipo humano y profesional excepcional. Es un privilegio para vuestros pacientes contar con personas como vosotros a su lado en ese proceso tan duro que es el cáncer.

A José Antonio Medina Carmona, que me permitió incorporarme en un momento crucial en mi vida al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, donde disfruto trabajando junto a unos compañeros que son una referencia profesional y de vida para mí.

A Ramón Hidalgo, de la Unidad de Investigación de la Universidad de Málaga, por su inestimable ayuda en la obtención de parte de los resultados estadísticos que incorpora este trabajo.

A mi padre, fallecido hace ya tres años, por haberme hecho conocer y valorar el Amor, el Honor, la Alegría y el Cariño. Has estado presente cada minuto que le he dedicado a esta Tesis. A mi madre y hermanas por el cariño y la ayuda sin condiciones que me ofrecéis cada vez que lo necesito. Y en especial para mi pareja Victoria por hacer posible esta tesis.

A los profesores y compañeros que guiaron mi aprendizaje durante mi formación, os agradezco que me inculcaseis el amor por esta profesión.

A todos aquellos que me acompañasteis y ayudasteis durante la realización de este trabajo, en especial a José Andrés, Carlos. Mercedes y Vanesa. Gracias.

ÍNDICE

CAPÍTULO I.- GENERALIDADES	2
1. INTRODUCCIÓN	2
2. GENERALIDADES.....	3
2.1. Epidemiología.....	3
2.2. Etiopatogenia.	6
2.2.1. Virus del papiloma humano.	6
2.2.2. Infección genital por HPV y respuesta inmune.	8
3. CÁNCER DE CÉRVIX. MANEJO.....	10
3.1 Tratamiento en estadios localizados.....	11
3.2 Tratamiento en estadios localmente avanzados.	14
4. CÁNCER DE CÉRVIX. TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	17
4.1 Escalas de toxicidad.....	20
5. CÁNCER DE CÉRVIX. CALIDAD DE VIDA	23
5.1. Definición de Calidad de Vida. Cuestionarios de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (HR-QoL) y Cuestionarios de Resultados Percibidos por el Paciente (PRO).	23
5.2. Cuestionarios más utilizados. Cuestionarios generales, específicos de cáncer de cérvix y dimensión específicos.	25
5.3. Resultados de cuestionarios. Relación de la calidad de vida con toxicidad y supervivencia.	30
5.4. Conclusiones y utilidad de los cuestionarios de calidad de vida.....	33
6. RADIOTERAPIA Y MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN EL CÁNCER DE CÉRVIX	34
6.1. Apoptosis radioinducida en linfocitos (RIA).	36
CAPÍTULO II.- HIPÓTESIS	39
CAPÍTULO III.- OBJETIVOS	41
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS CLÍNICOS EN SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO RADICAL EN EL CÁNCER DE CÉRVIX	43
RESUMEN	43
1. INTRODUCCIÓN	46
2. MATERIAL Y MÉTODOS	47
3. RESULTADOS	50
4. DISCUSIÓN.....	58

CAPÍTULO V.- CALIDAD DE VIDA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX Y SU RELACIÓN CON FACTORES CLÍNICOS Y DE TOXICIDAD.	66
RESUMEN	66
1. INTRODUCCIÓN	68
2. MATERIAL Y MÉTODOS	69
3. RESULTADOS	73
4. DISCUSIÓN.....	89
CAPÍTULO VI.- RELACIÓN ENTRE LA APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS CD8 Y LOS RESULTADOS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX.	95
RESUMEN	95
1. INTRODUCCIÓN	97
2. MATERIAL Y MÉTODOS	99
3. RESULTADOS	103
4. DISCUSIÓN.....	106
CAPÍTULO VII. RELACIÓN DE LA APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS NK Y LINFOCITOS B CON LOS RESULTADOS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX.	111
RESUMEN	111
1. INTRODUCCIÓN	113
2. MATERIAL Y MÉTODOS	115
3. RESULTADOS	118
4. DISCUSIÓN.....	122
CAPÍTULO VIII.- CONCLUSIONES	127
CAPÍTULO IX.- BIBLIOGRAFÍA	129

CAPÍTULO I.-

CAPÍTULO I.- GENERALIDADES

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix (CC) es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial, con una incidencia en aumento por el acceso cada vez más temprano a las relaciones sexuales y la exposición a enfermedades de transmisión sexual.

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) tiene un papel decisivo en la transformación y malignización del epitelio cervical hacia cáncer de cérvix, aunque solo una pequeña proporción de pacientes infectados desarrollará la neoplasia. Es conocido que la inmunidad celular protege al organismo ante las infecciones virales y fallos de la misma dan lugar al desarrollo de tumores. Cabe pensar por tanto que esta inmunidad interviene en la etiopatogenia del cáncer de cérvix.

La extensión tumoral en el momento del diagnóstico es el principal factor que condiciona la supervivencia de los pacientes con cáncer de cérvix. Los tratamientos varían en función del estadio, aunque en la mayoría de los casos son multimodales, combinando cirugía, quimioterapia y radioterapia. La toxicidad del propio cáncer y de los tratamientos supone un deterioro en la calidad de vida de las pacientes, pero existe una gran variabilidad entre pacientes en la respuesta al tratamiento, así como a la toxicidad de los mismos. El conocimiento de los mecanismos que intervienen en el desarrollo del cáncer y de las toxicidades puede ayudarnos a individualizar la estrategia terapéutica para obtener el objetivo final de la curación, minimizando efectos indeseables y preservando el estado de salud de los pacientes.

2. GENERALIDADES

2.1. Epidemiología.

El cáncer es un problema sanitario de especial relevancia en España donde, según datos del Instituto Nacional de Estadística, supone la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares. A nivel mundial el cáncer de cuello uterino representa la cuarta causa de cáncer en la mujer y ocasiona el 7.5% de las muertes por esta causa. En 2012 sufrieron esta enfermedad 528.000 mujeres y fallecieron 266.000 (1).

Globalmente en Europa se producen anualmente 6 muertes por cada 100.000 habitantes, pero mientras que Europa occidental se considera un área de bajo riesgo, la incidencia de CC en los antiguos países comunistas de Europa central, Alemania del Este y Países Bálticos es mucho mayor (2).

Tanto la incidencia como la morbimortalidad son muy diferentes según el nivel socioeconómico de los países. El 85% de los nuevos casos se diagnostica en países en vías de desarrollo y la supervivencia a 5 años abarca un amplio rango que va desde un 40 a un 70% entre países según el análisis de 267 registros de cáncer de 67 países llevado a cabo en el estudio CONCORD2 (2)(**Figura 1**). El motivo de estas diferencias en morbimortalidad entre países la encontramos en los programas de prevención de enfermedades sexuales y detección precoz de CC que permiten el tratamiento de la enfermedad en estadios iniciales.

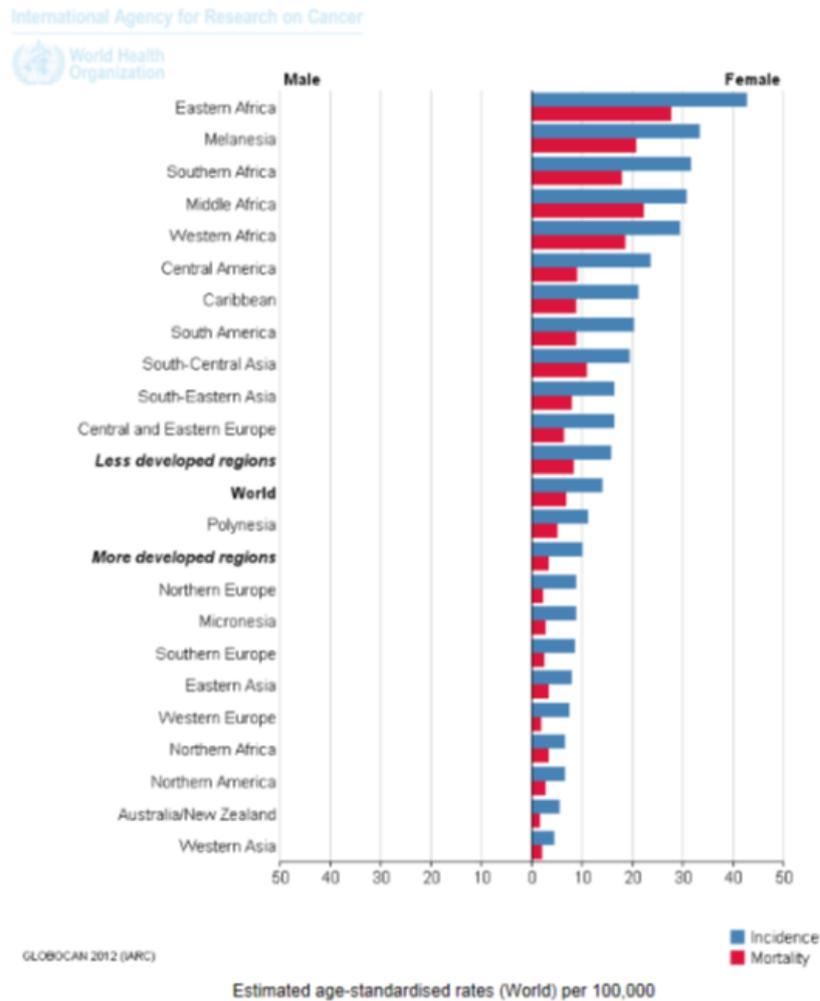


Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad anuales por países (x100.000habitantes).

La implantación en los años 60-70 de los programas de cribado y tratamiento precoz han hecho que la mortalidad del CC en España en los últimos 15 años presente una tendencia descendente (**Figura 2**), ya que, como veremos, deben pasar años desde que se contrae la infección del HPV, principal factor etiopatogénico y el desarrollo del cáncer.

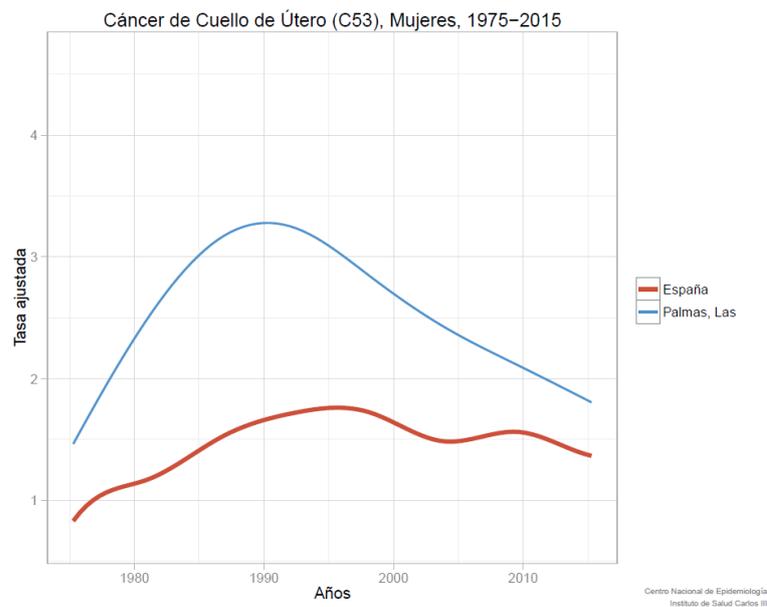
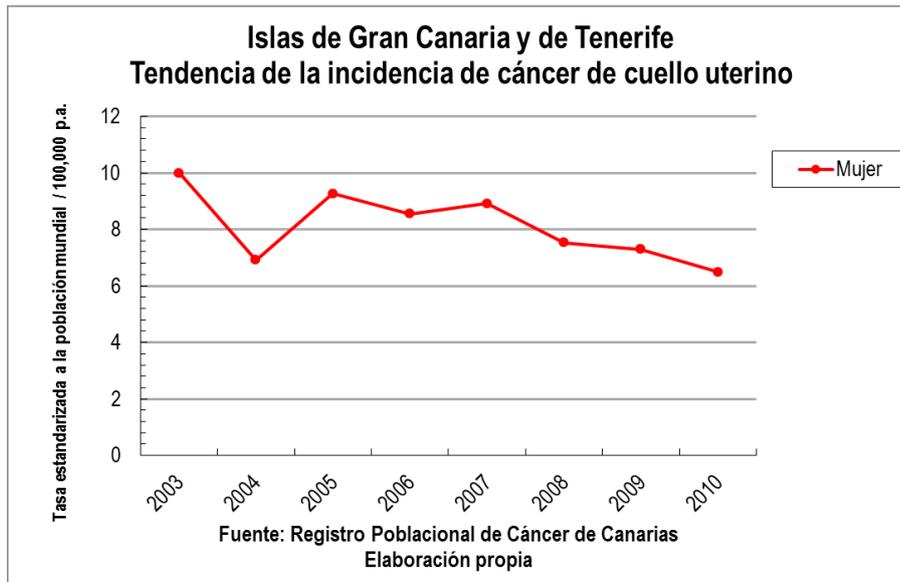


Figura 2. Evolución de la tasa de mortalidad de CC en España y Las Palmas (x100.000habitantes).

La tasa de incidencia en España también se ha ido reduciendo, situándose en la actualidad por debajo de la europea (7,7 vs 11,3 por 100.000) (3). En la isla de *Gran Canaria* la tasa de incidencia en el año 2010 fue del 6,77 pacientes/100.000 habitantes según datos del *Registro Poblacional de Cáncer de Canarias*. Sin embargo, los grandes cambios sociales y religiosos en la sociedad española actual respecto a los hábitos sexuales, con un acceso cada vez más precoz a las relaciones sexuales y un aumento del número de parejas sexuales, así como movimientos migratorios de mujeres de países con distinta prevalencia de VPH, parecen estar cambiando esa tendencia (**Figuras 3 y 4**). Habrá que esperar para ver qué impacto tendrá la prevención primaria mediante la vacuna del HPV en la morbimortalidad por cáncer de cérvix.



INCIDENCIA DE CÁNCER INFILTRANTE DE CUELLO DE UTERO (C53). ISLA DE GRAN CANARIA. MUJERES

TASAS DE INCIDENCIA POR 100.000

ANOS	Nº casos	Tasa bruta	Edad media	Fre c. relativa (%)	Tasa Ajustada Pob. Europea	Tasa Ajustada Pob. Mundial	Riesgo 74 años
2008-2010	122	9,79	52,8	2,91	8,72	6,77	0,67
AÑO 2011	43	10,14					
AÑO 2012	52	12,17					

Fuente y Elaboración: Registro Poblacional de Cáncer de Canarias

Figuras 3 y 4. Tasa de incidencia anual de cáncer de cérvix en islas de Gran Canaria y Tenerife (x100.000habitantes).

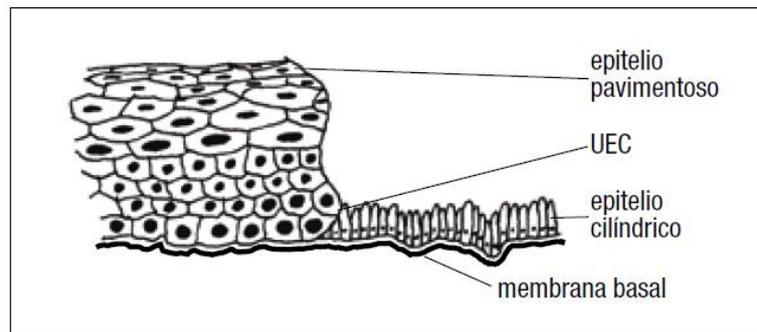
2.2. Etiopatogenia.

2.2.1. Virus del papiloma humano.

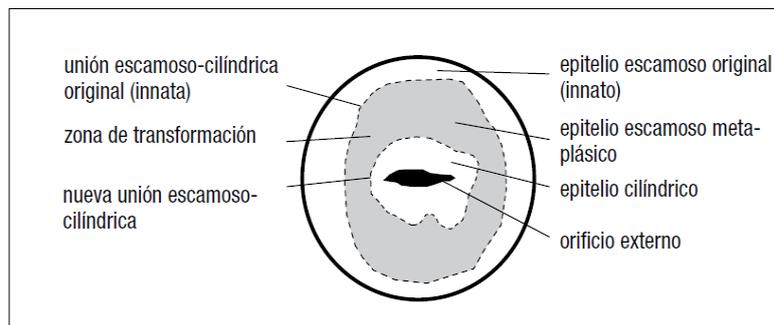
La relación causal entre el cáncer de cérvix y el virus del papiloma humano está bien establecida, considerándose la infección por el virus una “condición necesaria” para su desarrollo (4). Los factores que clásicamente se asocian con un aumento en el riesgo de sufrir cáncer de cuello uterino son: el tabaquismo, la edad temprana para el inicio de relaciones sexuales, antecedentes de múltiples parejas sexuales, historial de enfermedades venéreas, un primer embarazo a edad temprana, multiparidad, toma de anticonceptivos orales y estados de inmunodeficiencia (5). En su mayoría por el incremento en las posibilidades de sufrir una infección por el virus del papiloma humano o la dificultad para combatir dicha infección.

Los virus del papiloma humano son una familia de virus pequeños, sin envoltura y con una doble cadena de ADN en base a la cual se describen al menos 180 genotipos (6). Se encuentran en la superficie de mucosas y epitelios, constituyendo la infección viral del tracto reproductor más frecuente, aunque la mayoría de las veces son asintomáticas. Se distinguen 2 grupos en función de su potencial oncogénico, *HPV de bajo y de alto riesgo* (7)(8): los *HPV de bajo riesgo* más comunes son el HPV6 y 11, que ocasionan la mayoría de verrugas genitales benignas, neoplasias intraepiteliales de bajo grado cervicales (CIN1), vulvares (VIN1), vaginales (VAIN1) y anales (AIN1). Los *HPV de alto riesgo* pueden dar lugar a cáncer anogenital (cáncer de cérvix y cáncer de ano principalmente), cáncer de cabeza y cuello y neoplasias intraepiteliales de alto grado CIN2-3, VIN2-3, VAIN2-3 y AIN2-3 (9)(10). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer actualmente define 12 genotipos de *HPV de alto riesgo* asociados a cáncer en humanos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y dos más, 68 y 73, para los que la evidencia de carcinogenicidad es menor (11).

La mayoría de las infecciones por HPV (70-90%), tanto de alto como de bajo riesgo, serán asintomáticas y se acaban eliminando en 1-2 años. Solo la infección persistente por virus de alto riesgo progresará a carcinoma invasivo, precisando de un periodo de más de 10 años para ello (4). El epitelio que recubre la vagina y el exocérvix es escamoso poliestratificado. En la capa basal se forman ordenadamente las células que van sustituyendo a aquellas que se descaman continuamente en las capas superiores. El conducto endocervical está revestido por un epitelio cilíndrico. En la *zona de transformación* se pasa de un epitelio cilíndrico monocapa de la región endocervical a un epitelio plano poliestratificado del exocérvix por la exposición al ambiente ácido de la vagina mediante un proceso denominado *metaplasia escamosa* (**Figuras 5 y 6**) (12). Debido a la acción de los estrógenos esta zona se hará más grande, como ocurre durante la pubertad, el embarazo o la toma de anticonceptivos orales de forma crónica, lo cual aumenta la exposición e infección por VPH. La *zona de transformación* es donde se originan la mayoría de las lesiones premalignas y posterior cáncer(12).



Adaptado de: Sellors JW, Sankaranarayanan R. *La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes*. Lyon, IARC Press, 2002.



Fuente: Sellors JW, Sankaranarayanan R. *La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes*. Lyon, IARC Press, 2002.

Figuras 5 y 6. Unión escamoso-cilíndrica y zona de transformación.

2.2.2. Infección genital por HPV y respuesta inmune.

La infección por el HPV ocurre al entrar en contacto los viriones con las capas basales del epitelio genital, principalmente por traumatismos producidos durante las relaciones sexuales (13). Tras adquirir la infección el tiempo medio para la seroconversión es aproximadamente 8-12 meses y, aunque varía en función del genotipo viral y del huésped, la respuesta inmune sistémica es escasa: un 20-30% de las personas infectadas no seroconvierten y la respuesta es lenta y con bajo título y avidez (14).

El ciclo viral es complejo y puede explicar la prolongada duración de la infección. La expresión genética se realiza en exclusiva en el queratinocito e implica una diferenciación espacial y temporal (7). El virus está compuesto por una pequeña doble cadena de ADN compuesta por (15): i) una región que contiene *genes de expresión precoz* para proteínas encargadas de la replicación y la transcripción

(E1, E2, E4, E5, E6 y E7); ii) una región con *genes tardíos* que codifican proteínas de la cápsula viral (L1, *major capsid protein*; L2, *minor capsid protein*); iii) y una *región no codificante* (URR) que contiene elementos promotores y que dan origen de replicación (Figura 7). Desde la capa basal del queratinocito, virus y célula se replican juntos en su migración hacia capas superficiales. En el compartimento de diferenciación la célula sale del ciclo celular, mientras que ocurre una sobreexpresión masiva de los genes virales, produciéndose una amplificación de miles de copias de ADN viral (7). Los oncogenes E6 y E7 de los virus de alto riesgo tienen un papel fundamental. El gen E7 se une a la forma no fosforilada de la proteína del retinoblastoma, sobrescribiendo el punto de control del ciclo celular G1/S. Por otro lado, el gen E6 se unirá a la proteína supresora de tumores p53 para su ubiquitinación (16). La alteración de p53 conduce a una desregulación del balance tisular entre proliferación y apoptosis, predominando la primera, y permitiendo la promoción y progresión tumoral.

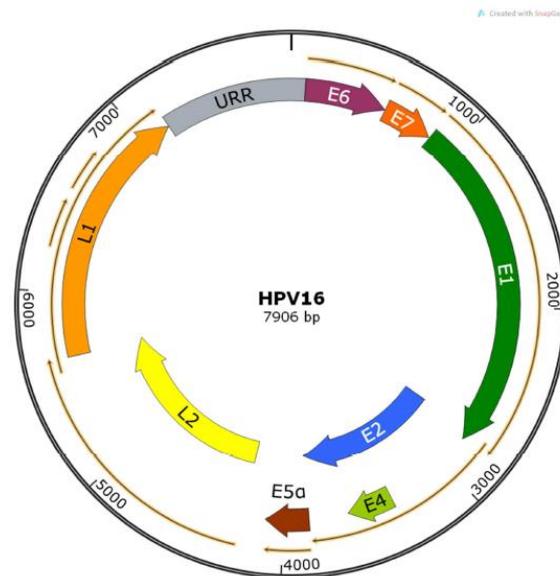


Figura 7. Genoma del HPV de alto riesgo (HPV16) (15).

Solo tras una infección viral mantenida se desarrollarán las lesiones, y si éstas se desarrollan, la mayoría regresa mediante una eficaz respuesta inmune mediada por células. Las verrugas anogenitales y lesiones premalignas pueden remitir gracias a una respuesta inmune celular directa contra proteínas virales tempranas que se acompaña por la infiltración local masiva de la lesión por células

mononucleares (linfocitos CD4 y CD8, *natural killers* y macrófagos) y la expresión de citoquinas producidas por los linfocitos T CD4 (LT *helpers*) (17).

Sin embargo, esta respuesta intensa local se acompaña de una escasa respuesta sistémica gracias a un eficaz mecanismo de *evasión inmune* (7). Por un lado, la expresión genética viral se realiza exclusivamente en el queratinocito y no será hasta la fase final de diferenciación con la célula ya madura que los genes E7 y E6 se expresen, con la consecuente desregulación del crecimiento celular, la expansión clonal y el desarrollo del cáncer. Por otra parte, la replicación viral no produce lisis celular y la ausencia de inflamación evita la liberación de citoquinas proinflamatorias necesarias para la activación local de células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y células de Langerhans), la maduración y expansión clonal de los linfocitos B, así como el reclutamiento de células T (CD4-LTh y CD8-LTc efectoras). Por último, tampoco existe una fase de viremia, por la que el virus apenas se expone a la inmunidad sistémica (7).

3. CÁNCER DE CÉRVIX. MANEJO

El cáncer de cérvix es una enfermedad curable cuando se diagnostica de forma precoz. La elección del tratamiento se basa en la estadificación clínica FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) (18) (**Figura 8**). En líneas generales los estadios iniciales se tratan con cirugía radical o radioterapia. En estadios localmente avanzados el tratamiento de elección será la quimiorradioterapia concomitante basada en platinos.

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded).
IA	Invasive cancer identified only microscopically. (All gross lesions even with superficial invasion are Stage IB cancers.) Invasion is limited to measured stromal invasion with a maximum depth of 5 mm ^a and no wider than 7 mm.
IA1	Measured invasion of stroma ≤ 3 mm in depth and ≤ 7 mm width.
IA2	Measured invasion of stroma > 3 mm and < 5 mm in depth and ≤ 7 mm width.
IB	Clinical lesions confined to the cervix, or preclinical lesions greater than stage IA.
IB1	Clinical lesions no greater than 4 cm in size.
IB2	Clinical lesions > 4 cm in size.
II	The carcinoma extends beyond the uterus, but has not extended onto the pelvic wall or to the lower third of vagina.
IIA	Involvement of up to the upper 2/3 of the vagina. No obvious parametrial involvement.
IIA1	Clinically visible lesion ≤ 4 cm
IIA2	Clinically visible lesion > 4 cm
IIB	Obvious parametrial involvement but not onto the pelvic sidewall.
III	The carcinoma has extended onto the pelvic sidewall. On rectal examination, there is no cancer free space between the tumor and pelvic sidewall. The tumor involves the lower third of the vagina. All cases of hydronephrosis or non-functioning kidney should be included unless they are known to be due to other causes.
IIIA	Involvement of the lower vagina but no extension onto pelvic sidewall.
IIIB	Extension onto the pelvic sidewall, or hydronephrosis/non-functioning kidney.
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has clinically involved the mucosa of the bladder and/or rectum.
IVA	Spread to adjacent pelvic organs.
IVB	Spread to distant organs.

^a The depth of invasion should not be more than 5 mm taken from the base of the epithelium, either surface of glandular, from which it originates. Vascular space invasion should not alter the staging.

Figura 8. Estadificación clínica FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) (18).

3.1 Tratamiento en estadios localizados.

Se entiende como *estadios precoces* o *localizados* aquellos tumores confinados al cérvix que miden menos de 4cm (estadios IA, IB y IIA). Cuando es aún microinvasivo (IA1) se consideran tratamientos curativos la histerectomía simple, la conización o la traquelectomía simple, estos dos últimos usados si la mujer mantiene deseos genésicos. Para el resto de estadios precoces, tanto la histerectomía radical como la radioterapia radical obtienen similares resultados. En determinadas situaciones habrá que realizar radioterapia o radioquimioterapia de forma adyuvante a la cirugía.

La diseminación del cáncer de cérvix se realiza por *extensión directa* al útero, vagina y resto de vísceras de la cavidad abdominal, por *vía linfática* a ganglios regionales obturadores, pélvicos o paraórticos; o por *vía hematogena* a órganos a distancia, frecuentemente pulmón, hígado y hueso. Se describen tres hallazgos en la pieza quirúrgica que aumentan el riesgo de diseminación: la invasión estromal profunda (> 1/3 del estroma), la invasión del espacio linfovascular y el tamaño tumoral > 4cm. Ante estos hallazgos denominados de “*riesgo intermedio*”, se ofrecerá *radioterapia adyuvante* a la cirugía.

Un ensayo clínico aleatorizado comparando cirugía radical versus radioterapia exclusiva demostró resultados similares en ambos grupos en supervivencia global (83%), supervivencia libre de enfermedad (74%) y en recurrencia local (25%) a 5 años. La toxicidad fue significativamente mayor en el grupo tratado con cirugía (28% vs 12%, $p=0.0004$), atribuible a la suma de tratamientos, ya que el 64% de las pacientes recibieron radioterapia adyuvante tras la cirugía (19).

El beneficio de añadir radioterapia se analizó en un ensayo clínico llevado a cabo por el *Gynecologic Oncology Group* (Sedlis et al. 1999, GOG protocolo 92) donde se aleatorizaron 277 pacientes con tumores en estadio IB con ganglios negativos en la pieza de histerectomía radical y que cumplían al menos 2 de las citadas características a recibir radioterapia adyuvante versus no tratamiento adyuvante. El riesgo de recurrencia se vio reducido en un 46% para el brazo de la radioterapia, aunque el beneficio en supervivencia global no alcanzó la significación estadística (20). Además se objetivó un aumento de efectos secundarios con la radioterapia adyuvante (linfedema en miembros inferiores, toxicidades urinarias, digestivas y sexuales), siendo las toxicidades severas del 6,6% comparado con el 2,1% en el grupo sin radioterapia.

Ambas circunstancias en cuanto a toxicidad y supervivencia dieron lugar a un debate respecto al papel de la radioterapia adyuvante, siendo de nuevo reevaluado en una revisión sistemática que incluyó 397 pacientes con cáncer de cérvix estadio IB y los mencionados factores de riesgo. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global a 5 años (riesgo relativo (RR) = 0.8; 95% Intervalo de confianza [IC] 0.3 a 2.4), se objetivó un riesgo de progresión significativamente menor a 5 años al añadir radioterapia (RR 0.6; 95% CI 0.4 to 0.9). En cuanto a la toxicidad, el riesgo de toxicidad grado 3-4 estaba consistentemente aumentado aunque sin alcanzar significación estadística, probablemente debido a que el número de eventos adversos fue bajo (21).

Se ha demostrado el uso combinado de *radioterapia más quimioterapia* en adyuvancia ante la presencia de “*factores de alto riesgo*” en la pieza quirúrgica: afectación parametrial, márgenes afectos y/o ganglios positivos. Esta indicación se basa en el estudio llevado a cabo por *Peters et al.2000* (GOG protocolo 109), en el que 243 pacientes con cáncer de cérvix estadio IA2, IB y IIA tratados con histerectomía radical con factores de alto riesgo fueron aleatorizado a recibir RT adyuvante versus quimiorradioterapia con cisplatino y 5 fluoruracilo (22). Tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global a 4 años aumentaron de forma significativa (SLP 63% vs 80%; SG 71% vs 81%). Utilizando una cohorte retrospectiva del National Cancer Database con 3053 pacientes que reunían los mismos criterios de inclusión que el estudio de Peters, se ha vuelto a confirmar una mejora en supervivencia global a 5 años al añadir quimioterapia (73,3% vs 67,6%, $p=0.044$. HR 0.76, CI 0.601-0.962; $P=0.022$). Este beneficio resultó especialmente significativo con ganglios afectos (23).

Otros esquemas de quimioterapia y secuencias de tratamiento diferentes al platino se han probado con resultados dispares. La adición de topotecán al platino aumenta la toxicidad severa (24)(25). Actualmente el ensayo clínico GOG 0724 intenta esclarecer el papel de la quimioterapia de consolidación con carboplatino y paclitaxel tras la quimiorradioterapia en pacientes con factores de *alto riesgo* en la pieza quirúrgica de histerectomía (26). Además, se está desarrollando otro ensayo clínico prospectivo (GOG 263) en pacientes con factores de *riesgo intermedio* para evaluar qué papel juega la quimioterapia combinada con la radioterapia en estos pacientes (27).

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) permite una mejor conformación de dosis respecto a la radioterapia convencional y, con ello, disminuir las dosis en los órganos de riesgo pélvicos (recto, vejiga e intestino delgado), lo cual es especialmente importante tras una cirugía abdominal para evitar sumación de toxicidades. Sin embargo, existen dudas respecto a si esa mayor conformación de dosis puede afectar a los resultados clínicos, ya que el llenado del recto y la vejiga influyen de manera importante en la movilidad de las estructuras pélvicas

(28), por lo que habrá que esperar a los resultados definitivos de estudios aleatorizados como el RTOG 0418 (29).

3.2 Tratamiento en estadios localmente avanzados.

Se consideran *estadios localmente avanzados* aquellos tumores no confinados a cérvix con o sin afectación de estructuras vecinas o ganglios regionales (estadios II – IVA). En estos estadios el tratamiento con quimiorradioterapia ha demostrado aumentar la supervivencia global, supervivencia causa específica, el control local y la supervivencia libre de metástasis.

En 1999 fueron publicados 5 ensayos clínicos aleatorizados que llevaron a la NCI (National Cancer Institute) a lanzar una alerta indicando que la quimiorradioterapia basada en platinos debería ser considerada el tratamiento de primera línea en el paciente con cáncer de cérvix localmente avanzado (22)(30)(31)(32)(33). Posteriormente, *Green et al. 2005*, publican una revisión sistemática que incluía 19 ensayos clínicos comparando quimiorradioterapia versus radioterapia exclusiva en el brazo experimental. La combinación de radioterapia con quimioterapia mostró un aumento absoluto de un 10% en supervivencia global (de un 60 a un 70%. HR=0.69, $p<0.00001$) y de un 13% en supervivencia libre de progresión (de un 50 a un 63%. HR=0.66, $p<0.00001$), y disminuía la recurrencia local (OR=0.59, $P<0.00001$) y a distancia (OR=0.81, $P<0.06$)(34). Paralelamente se objetivó un aumento significativo de las toxicidades severas agudas hematológicas (OR=8,97, $P<0,00001$) y gastrointestinales (OR=2,77, $p<0,00001$).

La interpretación del beneficio se hacía difícil en el estudio de Green, ya que en su diseño recogía ensayos muy heterogéneos, con tratamientos diferentes en el brazo control y divergencias en las definiciones de resultados. Además, cuatro de los cinco estudios que dieron lugar a la alerta contaban con un limitado seguimiento, publicando sus datos en tres de ellos antes de los 2 años del fin de reclutamiento. Este hecho dejaba dudas sobre cuál sería el impacto de las recaídas tardías en la supervivencia.

Posteriormente dos de estos estudios actualizarán sus resultados con un seguimiento a 5 años, confirmando el impacto en supervivencia a largo plazo (35)(36). Además se llevará a cabo un nuevo metanálisis (CCCMAC), esta vez metodológicamente más sólido (37). La quimioterapia solo se permitía en el brazo experimental y se excluyeron aquellos ensayos que utilizaban hidroxiurea como único agente quimioterápico. Además, utilizaron datos individuales de pacientes, lo que les permitió analizar resultados clínicos a largo plazo. El 85% de las mujeres fueron tratadas con regímenes basados en platinos y el 66% fueron tratadas con fluoruracilo y/o mitomicina en los no basados en platino. Se volvió a confirmar el beneficio absoluto en supervivencia a 5 años con la quimiorradioterapia (6%, de 60 a 66%) y en supervivencia libre de enfermedad (8%, de 50 a 58%) independientemente del tipo de quimioterapia, sugiriendo que el beneficio partía del uso de quimioterapia y no tanto del tipo de ésta, a diferencia de lo publicado sobre la superioridad del platino. Como en el metanálisis de Green, las toxicidades agudas severas GI y hematológicas fueron significativamente más altas en aquellos ensayos que utilizaron quimioterapias basados en platinos ($p=0,000002$), aunque ese incremento no se vio en el grupo que utilizaba quimioterapias no basadas en platinos, siendo relativamente bajo el número de eventos (alrededor del 2% en ambos grupos). En la actualidad se prefiere el cisplatino semana al esquema de cisplatino/5FU mensual, ya que no precisa ingreso hospitalario y ha demostrado un menor perfil de toxicidad aguda con similares resultados clínicos (35)(38).

Otro citotóxico que ha sido utilizado en cáncer de cérvix localmente avanzado es la gemcitabina. En un estudio fase 3 comparando la quimiorradioterapia concurrente con cisplatino versus quimiorradioterapia con cisplatino/gemcitabina seguido de gencitabina/cisplatino adyuvantes se objetivó un aumento de supervivencia a 3 años, pero a expensas de elevar las toxicidades agudas severas por encima del 85% (39). Otro estudio aleatorizado que utilizó quimiorradioterapia con cisplatino/gemcitabina versus radioterapia más cisplatino fue cerrado antes de completar el reclutamiento por elevada toxicidad sin

demostrar impacto en supervivencia (40). Otras nuevas estrategias de tratamiento como la quimioterapia adyuvante con carboplatino/paclitaxel, antiangiogénicos como el bevacizumab, inhibidores de la ribonucleótido reductasa y de la enzima poliadenosin difosforibosa polimerasa (PARP) o agentes inmunoterápicos anti PD-1, anti-PDL1 y anti-CTLA4 están siendo exploradas dentro de ensayos clínicos de los que se esperan resultados (41).

Tradicionalmente la dosis de radiación a la pelvis se ha situado en torno a 45-50Gy por la limitación de dosis de tolerancia del intestino delgado. Existe un interés creciente por la radioterapia guiada por imagen (IMRT) en el cáncer de cérvix localmente avanzado. Gracias a la alta conformación de dosis que consigue la IMRT se hace posible tratar aquella *enfermedad* local o *regional* que no es abarcable con braquiterapia, como el caso de afectación parametrial distal o ganglionar retroperitoneal. También permitirá *escalar dosis* en el tumor sin aumentar las toxicidades pélvicas cuando se combina con la braquiterapia guiada por imagen, pero aunque técnicamente posible (42)(43), no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados hasta la fecha que lo comparen con el tratamiento convencional (44), y surgen dudas sobre cómo puede afectar la conformación de dosis en un tumor tan variable en tamaño (por respuesta durante el tratamiento) y en posición por los cambios de volúmenes de los órganos en vecindad (28).

La *braquiterapia* es un componente fundamental en el tratamiento del cáncer de cérvix localmente avanzado (45). Administrada normalmente al final de la radioterapia externa, consiste en la introducción de un tándem con un aplicador intrauterino y dos colpostatos para tratar la cúpula vaginal, aunque también se puede utilizar un cilindro intravaginal cuando la enfermedad afecta a la vagina y aplicadores intersticiales en caso de afectación parametrial y paracervical. A través del aplicador se desplaza la fuente radiactiva que administrará una dosis muy elevada de radiación a nivel del tumor, con una caída rápida de la misma (inversamente proporcional al cuadrado de la distancia) en los órganos en vecindad.

Tradicionalmente la prescripción de dosis se realizaba a una distancia de referencia denominada *Punto A* (46). Hoy día la prescripción de dosis se realiza al volumen tumoral, definido por técnicas de imagen como el TAC o la RMN, técnica que se conoce como *braquiterapia guiada por imágenes* (IGBT) (47). Gracias al contorno del tumor y de los órganos de riesgo se podrá adaptar la distribución de dosis, escalando dosis en el tumor mientras que se minimiza la dosis en órganos de riesgo.

Numerosas series, tanto prospectivas como retrospectivas utilizando IGBT, han mostrado un significativo aumento del control local respecto a la braquiterapia convencional, lo que se traduce en una mayor supervivencia (48)(49). Recientemente se han publicado los resultados de un estudio observacional multicéntrico que incluía 731 pacientes con tumores localmente avanzados tratadas con IGBT (50). Con un seguimiento medio de 43 meses, publican un impresionante control local global del 91%. También buenos son los resultados a 3 y 5 años de supervivencia global (74% y 65%) y supervivencia causa específica (79% y 73%), con una morbilidad severa a 5 años muy escasa (5%, 7% y 5% para toxicidad vesical, gastrointestinal y vaginal respectivamente). Aún no se han publicado los resultados del estudio prospectivo del mismo grupo iniciado en 2008 denominado EMBRACE (IntErnational MRI-guided BRACHytherapy in CERvical cáncer) que hace intuir un prometedor futuro en la escalada de dosis con braquiterapia guiada por imágenes de RMN.

4. CÁNCER DE CÉRVIX. TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

La estrategia terapéutica en el cáncer de cérvix habitualmente combina cirugía, radioterapia y quimioterapia, todos tratamientos agresivos. Varios son los factores que condicionan la toxicidad a un tratamiento oncológico: el propio tratamiento (tipo de fármaco o radiación, cirugía, dosis, fraccionamiento, secuenciación del tratamiento,...), factores ambientales (como el consumo de tabaco o alcohol, el

estado funcional del paciente y enfermedades concomitantes como diabetes, hipertensión, enfermedades del colágeno,...) y factores genéticos intrínsecos de cada paciente. Estos últimos podrían explicar la enorme variabilidad en la respuesta a la radiación observada entre pacientes sometidos a los mismos tratamientos sin otros factores de riesgo.

La *toxicidad aguda* es la que se produce durante el tratamiento o las semanas posteriores, hasta 3 meses del fin de éste. La irradiación pélvica produce cansancio y síntomas locales, los más frecuentes son en rectosigma (60%): proctitis, tenesmo, diarrea, fístula, estenosis y ulceración. Un tercio de los pacientes presentan toxicidad vesical como cistitis, ulceración, fístula y contracción vesical. La toxicidad dérmica local (edema, eritema, pigmentación, fibrosis y ulceración) se presenta en un 20% de casos y la toxicidad ginecológica en un 10% (vaginitis, sequedad, estenosis, acortamiento, dispareunia, necrosis y ulceración del cérvix, ulceración uterina, piometra, hematómetra, perforación y necrosis uterina). La adición de quimioterapia ha demostrado aumentar significativamente las toxicidades agudas hematológicas y gastrointestinales (51).

Se consideran *toxicidades tardías* aquellas que aparecen o persisten pasados de tres a seis meses del fin del tratamiento. Toda toxicidad derivada del tratamiento será percibida por el paciente como una agresión, pero aquellas que perduran en el tiempo -aun no siendo severas- tendrán un impacto más importante en la calidad de vida de los pacientes, haciendo muy difícil su día a día (50).

La irradiación tras una cirugía radical aumenta la toxicidad pélvica (22). Son especialmente sensibles la vejiga y los uréteres dado el compromiso circulatorio tras la disección quirúrgica de vasos, así como el intestino, donde la motilidad puede verse reducida por afectación de plexos simpáticos y la aparición de adherencias. La fibrosis o necrosis de las vísceras pélvicas pueden ocurrir meses o incluso años después de la irradiación.

Es responsabilidad del clínico sopesar bien el riesgo-beneficio de los tratamientos adyuvantes para minimizar el sobre coste añadido en toxicidad. En el estudio de *Rotman M. et al. 2006* (52), se objetivó un aumento de efectos secundarios al añadir radioterapia a la histerectomía radical, describiéndose un 6,6% de toxicidades grado 3 y 4 (4 eventos genitourinarios, 3 hematológicos, 3 gastrointestinales y 1 neuropatía) comparado con el 2,1% del grupo sin adyuvancia (2 GU, 1 hematológica). Solo ocurrió una muerte por complicaciones secundarias a una fístula entérica. En cualquier caso, el número de eventos adversos graves descritos no fue elevado. La quimiorradioterapia adyuvante a cirugía eleva considerablemente las toxicidades hematológicas. *Peters et al. 2000*, describieron 27 episodios de toxicidad grado 4 (17%) en el brazo combinado, mientras que solo se describieron en el 4% de las pacientes tratados con radioterapia adyuvante. Solo una muerte se atribuyó a toxicidad tardía secundaria al tratamiento por fibrosis bilateral de ambos uréteres y fallo renal (22).

También *el tratamiento radical con quimiorradioterapia* conlleva toxicidad pélvica y sistémica. *Kirwan et al. 2003*, analizan la toxicidad en 1766 pacientes incluidos en 19 ensayos clínicos (53). No encontraron aumento significativo en toxicidad grado 1-2 genitourinaria, gastrointestinal o dermatológica en los tratados con quimiorradioterapia respecto a aquellos tratados con radioterapia sola. Por el contrario, sí estaban consistentemente aumentadas las toxicidades hematológicas tanto leves como severas, con un aumento del doble de toxicidad para la serie blanca y de tres veces para las plaquetas. Las toxicidades severas grado 3-4 gastrointestinales se presentaban con doble de frecuencia con los tratamientos combinados (8% vs 4,2%), no así las genitourinarias, similares en ambos grupos (1,5%). Se observaron 12 muertes tóxicas, 10 de ellas en el grupo de quimiorradioterapia, de las cuales 8 fueron agudas y 3 tardías consistentes en obstrucción intestinal, fibrosis ureteral y embolia pulmonar. Respecto a las toxicidades tardías, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, oscilando las toxicidades grado 3-4 entre 6-23% en los diferentes estudios.

4.1 Escalas de toxicidad.

Las escalas de toxicidad surgen de la necesidad de un sistema internacionalmente aceptado para medir las toxicidades derivadas de los tratamientos oncológicos. Al recoger de forma estandarizada las toxicidades y transformarlas a grados de severidad permiten la comparación de resultados entre diferentes tratamientos dentro o no de ensayos clínicos.

Con el interés creciente en este campo, será en los años 80 cuando los principales grupos investigadores desarrollan sus propias escalas de toxicidad de tratamientos oncológicos. Inicialmente se popularizan dos de estas escalas: en 1985 el NCI organiza una conferencia de consenso de toxicidad en oncología. Fruto del trabajo de grupos cooperativos surge el documento llamado *Common Toxicity Criteria* (CTC) (54), una escala desarrollada originalmente para registrar la toxicidad aguda de la quimioterapia. Paralelamente el Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) elabora la escala de toxicidad aguda de la radioterapia RTOG/ARMS (Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria) en 1981 (55). También entonces se publica el Glosario Franco-Italiano, que será la única que se desarrolle específicamente para medir complicaciones derivadas del tratamiento de cáncer ginecológico (56).

En un esfuerzo común, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la americana RTOG constituyen grupos de trabajo conjuntos a fin de sustituir las escalas de toxicidad previamente desarrolladas y publican en 1995 el sistema de gradación de *toxicidad tardía* de tejidos sanos LENT-SOMA (*Late Effects of Normal Tissues (LENT)-Subjective, Objective, Management, and Analytic (SOMA)*) (**Tabla 1**) (57).

Toxicidad – Conceptos Generales				
Grados de severidad				
Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Síntomas menores.	Síntomas moderados.	Síntomas severos.	Daño funcional irreversible.	Muerte.
Requiere medicación ocasional	Precisan tratamiento conservador o medicación habitual o narcóticos puntualmente.	Precisa tratamientos más agresivos (trasfusión, dilataciones, narcóticos habitualmente ...)	Precisa tratamiento mayor (cirugía, embolización,...)	Pérdida del órgano por toxicidad.
Efecto Adverso				
SUBJETIVO: Síntomas OBJETIVO: Signos				
MANEJO: Tratamiento ANALITICA: Procedimientos cuantificables				

Tabla 1. Grados de toxicidad crónica según la escala LENT-SOMA

Recoge las toxicidades tardías que resultan del tratamiento multidisciplinar del cáncer, es decir, aquella producida por la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Consta de 4 apartados: Subjetivo (síntomas), Objetivo (signos obtenidos por el clínico en la entrevista clínica), Manejo (intervenciones médicas para control del síntoma) y Analítico (pruebas objetivas realizadas para detectar la toxicidad). Establece 4 grados de severidad del daño para cada una de las categorías: grado 1 representan síntomas menores que no requieren tratamiento, grado 2 representan síntomas moderados que requieren tratamientos conservadores, grado 3 representan síntomas severos con impacto negativo significativo en las actividades diarias y requieren tratamiento más agresivo y grado 4 corresponden a daños funcionales irreversibles que precisan intervenciones terapéuticas mayores. La nueva escala LENT/SOMA es mucho más detallada y compleja que las originales y guardará muy buena correlación con el anterior RTOG/EORTC, aunque conllevará un mayor tiempo para ser recogido, en el limitado tiempo disponible en la práctica diaria (58).

Por otro lado, en 1997, el NCI amplía el CTC con la intención de integrar agentes sistémicos, radiación y criterios quirúrgicos dentro de este sistema. Representantes de RTOG participaron en este proceso en un esfuerzo de mejorar los criterios relacionados con la toxicidad aguda y conseguir una mejor claridad y

consistencia entre las modalidades. La segunda versión del CTC incluirá más de 260 efectos adversos individuales, siendo más de 100 de ellos aplicables a efectos agudos de la radiación. Actualmente ya va por su cuarta versión (59). Análogamente al LENT-SOMA, clasifica los efectos adversos en 5 grados: grado 1 efecto adverso leve, grado 2 efecto adverso moderado, grado 3 efecto adverso severo, grado 4 efecto adverso que compromete la vida y grado 5 muerte relacionada con el efecto adverso (*Tabla 2*).

Toxicidad – Conceptos Generales				
Grados de severidad				
Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Leve. Asintomático o síntomas leves. Solo observaciones clínicas o diagnósticas. Intervención no indicada.	Moderado. Intervención mínima, local o no invasiva indicada. Limitación para las AVD instrumentales apropiadas para la edad.	Grave o de importancia médica, pero no potencialmente mortal. Hospitalización o prolongación de la misma indicada. Nutrición parenteral. Limitación para las AVD del autocuidado.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte en relación con el efecto adverso.

Tabla 2 Grados de toxicidad aguda/crónica según la escala RTOG/CTCAE v4.03.

Tanto las escalas CTCAE como LENT-SOMA han sido las que más se han popularizado y utilizado. Aunque a diferencia del Glosario Franco Italiano no se desarrollan específicamente para el cáncer de cérvix, han sido validadas y utilizadas en numerosos estudios aleatorizados en cáncer de cérvix, muchos de ellos de gran impacto, y dado que utilizan una gradación similar se han utilizado indistintamente (53)(60)(35)(36). Ambos han sido comparados con el Glosario Franco Italiano y se ha encontrado una buena correlación entre ellos, siendo todos estos sistemas capaces de detectar diferencias significativas en toxicidad entre los diferentes tipos de tratamientos (61).

Hoy día ha surgido una nueva área de interés en la descripción de las toxicidades de los tratamientos oncológicos y es la incorporación de la evaluación por el

paciente de las mismas a través de los cuestionarios PRO (Patient Reported Outcomes), que complementa la información recogida por el clínico y que serán desarrollados en el siguiente apartado.

5. CÁNCER DE CÉRVIX. CALIDAD DE VIDA

5.1. Definición de Calidad de Vida. Cuestionarios de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (HR-QoL) y Cuestionarios de Resultados Percibidos por el Paciente (PRO).

Los importantes esfuerzos en el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix unido a tratamientos más eficaces nos sitúan ante un escenario de pacientes con largas supervivencias. Pero los tratamientos en la mayoría de casos combinan varias modalidades de tratamiento. Tanto la cirugía radical, la linfadenectomía y la braquiterapia en estadios precoces como la quimiorradioterapia en estadios localmente avanzados han demostrado aumentar el control local y la supervivencia del cáncer de cérvix, aunque también aumentan la toxicidad aguda y tardía (51)(52)(53).

El diagnóstico de cáncer de cérvix, sus signos y síntomas, los tratamientos y las toxicidades de éstos suponen un gran impacto en las pacientes. Éstas, muchas de ellas jóvenes, en edad de trabajar y con vida sexual activa, deberán adaptarse a una nueva realidad que puede incluir limitaciones físicas para llevar a cabo actividades habituales de ocio, laborales, vida de pareja, limitaciones económicas por el coste de medicación, baja laboral... Además, al afectar al área ginecológica, verán alterados aspectos de su imagen corporal, feminidad, sexualidad y nivel reproductor con el consecuente impacto psicológico y deterioro de la calidad de vida.

La OMS (62) define genéricamente calidad de vida como «*la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del*

sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto que está influido por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con su entorno». Es un término amplio y multidimensional con un importante componente subjetivo influenciado por las creencias personales de la paciente, su espiritualidad y contexto cultural.

Tradicionalmente se ha medido el impacto de los tratamientos oncológicos en términos de supervivencia y toxicidades recogidas por el clínico (61). Sin embargo, desde el punto de vista del paciente, puede que ese impacto objetivo se diluya o magnifique cuando tenemos en cuenta la opinión subjetiva de la paciente. Por ejemplo, un acortamiento y estrechez vaginal severa en una paciente anciana será recogido como toxicidad genital tardía severa por el clínico, mientras que es poco probable que sea percibido siquiera como toxicidad para la paciente. Por el contrario, será devastador en una paciente con vida sexual activa y no es infrecuente en nuestras consultas afirmaciones del tipo «así no merece la pena vivir».

Surge, por tanto, el término *Calidad de Vida Relacionada con la Salud* (en inglés *Health Related Quality of Life, HR-QOL*) que se define como el impacto que tiene la enfermedad o el tratamiento en la calidad de vida del paciente. Como instrumentos de medida de la HR-QOL se han desarrollado los *cuestionarios de resultados de calidad de vida percibidos por los pacientes (Patient Reported Outcomes, PRO)*, que son cuestionarios que miden aspectos de la salud del paciente. Entre sus características destacan (63): i) Se han *desarrollado para ser rellenados por el paciente* o por un profesional de la salud específicamente entrenado en el contexto de una entrevista clínica. La calidad de vida es algo *subjetivo*, por lo que deberá ser el propio paciente y no el médico el que complete el cuestionario. ii) Deben ser *comprensibles* por el paciente, con un lenguaje claro y sencillo. Si no son originales del país, deberán someterse a una *traducción y adaptación transcultural* para evitar malas interpretaciones por el idioma. iii) El

tiempo para completarlo debe ser *limitado* (no más de 10-15 minutos en completarlo), adaptado al escaso tiempo de la consulta clínica. iv) El resultado de las respuestas varía con el tiempo (*temporalidad*). Los estudios longitudinales evalúan la calidad de vida basal (síntomas de cáncer) y los cambios tras el tratamiento mediante cuestionarios tomados a lo largo del seguimiento. Por el contrario, los estudios transversales serán aquellos que estudian una cohorte de pacientes en un punto concreto de su seguimiento. v) Suelen constar de un *apartado de calidad de vida general* y otro *específico de la patología*.

Habitualmente se desarrollan en 4 fases (64): una primera identificación de cuestiones relevantes para los pacientes y sanitarios, elaboración del cuestionario, traducción y testado en distintos medios y países (para añadir o quitar preguntas) y, por último, validación en la población diana.

Mediante la validación en ensayos clínicos se trata de objetivar que sus resultados son reproducibles y que son capaces de discriminar entre la población general y aquella afecta de cáncer, así como entre aquellas pacientes con mala calidad de vida de aquellas no afectadas.

5.2. Cuestionarios más utilizados. Cuestionarios generales, específicos de cáncer de cérvix y dimensión específicos.

Debido al interés creciente por la calidad de vida, numerosos grupos han desarrollado cuestionarios PRO para el área ginecológica. En general, los cuestionarios pueden ser divididos en tres categorías: los *cuestionarios generales* recogen cuestiones generales sobre calidad de vida y bienestar general, los *cuestionarios específicos* para cáncer de cérvix, que se centran en cómo afectan a la calidad de vida los signos y síntomas pélvicos; y los *cuestionarios dimensión específica*, que se centran en un apartado concreto de la calidad de vida como el bienestar psicosocial, depresión, ansiedad, función vaginal, función sexual...

Vistad et al. 2006, realizarán la primera revisión sistemática centrada en CC (65). Elaboran un sistema propio para evaluar la robustez metodológica de los estudios. Les asigna una puntuación en función de: *homogeneidad en estadios FIGO, comparación con grupo control, tamaño muestral, uso de cuestionarios validados en CC, tiempo de seguimiento, diseño retrospectivo, longitudinal o transversal y tratamiento único o comparando varios*. Solo 8 de los 23 estudios incluidos presentaban una *buena metodología* (puntuación mayor a 10).

Otra revisión más actual publicada en 2014 utilizando los criterios de Vistad ha encontrado más artículos correctos metodológicamente (15 de 31 incluidos), pero destacan que solo 4 de los cuestionarios PRO utilizados habían sido validados en pacientes con cáncer de cérvix (**Figura 9**)(66): un único cuestionario *específico de cáncer de cérvix*, el EORTC QLQ-Cx24, y tres centrados en la *dimensión específica «función sexual»*: el FSFI (*Female Sexual Function Index*), el Leiden Questionnaire y el SVQ (*Sexual Function-Vaginal Changes Questionnaire*).

Measurements	Coverage	No. Items			
Generic questionnaires			Dimension-specific questionnaires		
A-DAS	Social	7	BDI	Psychosocial	21
QL-1	Social	5	BSI-18	Psychosocial	18
SF-36	Physical, psychosocial	36	CES-D	Psychosocial	20
Disease-specific questionnaires			COPE	Psychosocial	24
CARES-SF	Physical, psychosocial, sexual	38-59	FACT-Sp	Psychosocial	12
EORTC QLQ-C30	Physical, psychosocial	30	FSFI	Sexual	19
EORTC QLQ-CX24	Physical, psychosocial, sexual	24	HADS	Psychosocial	14
FACT-Cx	Physical, sexual	15	IES	Psychosocial	15
LENT-SOMA	Physical	37	ISEL	Psychosocial	40
MEN-QOL	Physical, psychosocial, sexual	30	LQ*	Sexual	11
RSCL	Physical, psychosocial	34	MFI	Physical, psychosocial	20
			RSE	Psychosocial	10
			SAQ	Sexual	21
			STAI	Psychosocial	40
			SVQ	Sexual	20

*LQ is a 14-item questionnaire involving physical (3 items) and sexual (11 items) symptoms. Only the sexual part is validated.

A-DAS, Abbreviated Dyadic Adjustment Scale; BDI, Beck Depression Inventory; BSI-18, Brief Symptom Index-18; CARES-SF, Cancer Rehabilitation Evaluation System Shorter Format; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; COPE, Coping Orientations to Problems Experienced; FACT-Cx, Functional Assessment for Cancer Therapy-Cervix; FACT-Sp, Functional Assessment for Cancer Therapy-Spiritual; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IES, Impact of Event Scale; ISEL, Interpersonal Support Evaluation; LENT-SOMA :late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory; MEN-QOL, MENopause-specific Quality Of Life questionnaire; QL-1, Spitzer Quality of Life Index; RSE, Rosenberg Self-Esteem Scale; STAI, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory.

Figura 9. Cuestionarios utilizados en los estudios revisados por Ye et al. 2014 (66)

En la más reciente revisión sistemática de la literatura sobre este tema publicada este año, al citado cuestionario EORTC QLQ-Cx24 (utilizado en 35 estudios, 5.556 pacientes) añaden el FACT-Cx (22 estudios, 4.224 pacientes) como cuestionario específico para cáncer de cérvix. Analizan las propiedades psicométricas de los estudios siguiendo la guía COSMIN (*COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments, Terwee et al. 2007*) (67). Concluyen que de ellos el más apropiado y robusto metodológicamente es

el EORTC QLQ-Cx24, aunque aconsejan siempre acompañarlos de una escala de calidad de vida global validada, como el QLQ-C30.

La cuestión específica respecto a qué cuestionario general es más apropiado para recoger la calidad vida de los pacientes con cáncer ha sido revisada y las propiedades psicométricas y facilidad de interpretación de resultados han sido comparadas para ambos instrumentos, concluyéndose que la elección debe guiarse por la disponibilidad, el contenido, la estructura de la escala y las propiedades psicométricas que más se adecúen a los intereses de los investigadores, sin que se haya demostrado la superioridad de uno sobre otro (68).

Los cuestionarios de calidad de vida de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) son los más utilizados. Están validados en ensayos clínicos, existiendo varias actualizaciones y versiones desde que vieran la luz en 1987. Fueron diseñados para ser *cáncer específicos*, multidimensionales, breves y fáciles de completar por el paciente, aplicables en un amplio rango cultural y utilizables en estudios nacionales e internacionales (69).

EORTC QLQ-C30 es el *módulo general* y puede ser usado en cualquier tipo de cáncer. Consta de 30 preguntas que evalúan 15 escalas: 5 escalas funcionales (función física, emocional, social, de rol y función cognitiva), 1 escala de estado general de salud/QoL, 3 escalas de síntomas (fatigabilidad, dolor y náuseas y vómitos), así como varios aspectos y síntomas frecuentes en los pacientes con cáncer (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades económicas). Cada pregunta se responde con una puntuación del 1 al 4, excepto para la subescala estado general de salud que puntúa del 1 al 7. Para su interpretación se transforman los resultados a una puntuación del 0 al 100. Para las cinco escalas funcionales y la escala de calidad de vida general una puntuación alta significa buen nivel de funcionalidad. Para las escalas de síntomas, a mayor puntuación, mayor severidad de síntomas (63).

El EORTC QLQ-CX24 es el *módulo específico para cáncer de cérvix*. Lo componen 24 preguntas puntuadas del 1 al 4 que evalúan: síntomas experimentados del área pélvica (gastrointestinales, genitourinarios, vaginales y dolor lumbar), otros síntomas frecuentes (linfedema, neuropatía periférica y síntomas de menopausia), cuestiones relativas a imagen corporal y cuestiones de sexualidad/relaciones sexuales (64).

Para la interpretación de ambos cuestionarios se realiza una transformación lineal de los resultados a una puntuación del 0 al 100. Para las cinco escalas funcionales y la escala de calidad de vida general del módulo general (QLQ-C30), así como para los apartados de actividad sexual y disfrute sexual del cuestionario específico (QLQ-Cx24), una puntuación alta significa buen nivel de funcionalidad. Para las escalas de síntomas de ambos cuestionarios y las escalas de función sexual e imagen corporal del cuestionario específico, a mayor puntuación, mayor severidad de síntomas y peor nivel funcional (69).

Los cuestionarios FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) fueron desarrollados para recoger la calidad de vida de los pacientes con cáncer sometidos a tratamientos dentro de ensayos clínicos. Desde su publicación en 1993, son los más utilizados junto a los de la EORTC (70) y han sido traducidos a más de 60 idiomas.

El FACT-G es el *módulo general*. Está compuesto por cuatro subescalas: estado físico general, ambiente social/familiar, estado emocional y capacidad de funcionamiento. Las 27 preguntas que lo componen puntúan del 0 al 5. La puntuación para cada apartado es transformada en una puntuación final. A mayor puntuación, mejor calidad de vida (71). El FACT-Cx es el *módulo específico para cáncer de cérvix* e incluye el módulo general más una subescala específica para cáncer de cérvix (72). Un cambio clínicamente significativo para comparar grupos se establece en 4-5 puntos (73).

Como ya hemos reflejado anteriormente, los tratamientos contra el cáncer del área ginecológica pueden dar lugar a alteraciones de los órganos sexuales y cambios hormonales que, en algunos casos, producen estenosis y acortamiento vaginal, disminución de la lubricación y elasticidad vaginal y alteraciones menstruales que ocasionan un importante distress emocional y en las relaciones de pareja. Existen diversos trastornos que pueden alterar *la función sexual*: trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno del dolor sexual y trastorno orgásmico. Cada uno de éstos se corresponde con diferentes fases o dominios de la función sexual (74).

En el año 2000, *Rosen et al.* desarrollan y validan un cuestionario PRO para mujeres con trastorno de la excitación sexual femenina que, posteriormente, será también validado para mujeres con trastorno orgásmico y trastorno del deseo sexual hipoactivo (74)(75). El FSFI (*Female Sexual Function Index*) es un breve cuestionario específico de 19 ítems desarrollado para medir la *función sexual*. La paciente responderá a las cuestiones con un valor entre 0 y 5, donde 0 supone no haber tenido actividad sexual en el último mes y 5 implica que la actividad planteada se alcanza sin dificultad o con un nivel máximo de satisfacción. Con este cuestionario se analizan los dominios: deseo, lubricación, satisfacción, excitación, orgasmo y dolor en las relaciones sexuales. Cada dominio se medirá con una subescala que se puntúa del 0 al 6, siendo la puntuación global máxima de 36. El diagnóstico de disfunción sexual se ha establecido en una puntuación global menor o igual a 26 (76).

Aunque su uso se extendió y se convirtió en la herramienta más utilizada para medir la disfunción sexual en pacientes con cáncer, no será hasta 2012 cuando sea validado en esta población. El estudio de *Baser et al. 2012*, analiza 4 cohortes de pacientes con cáncer, tres de ellos del área ginecológica, y relaciona los resultados del FSFI con otras escalas de síntomas y calidad de vida. Encuentra una buena correlación negativa de las puntuaciones del FSFI con aquellas escalas de depresión, síntomas de menopausia, preocupación por la reproducción y calidad de vida. Además, el FSFI obtiene puntuaciones más bajas

en aquellas pacientes tratadas con quimio/radioterapia, especialmente en las áreas de lubricación y dolor en las relaciones sexuales (77).

5.3. Resultados de cuestionarios. Relación de la calidad de vida con toxicidad y supervivencia.

Numerosos factores influirán en la percepción de la calidad de vida referida por las pacientes con cáncer de cérvix, entre los que destacan: el estado basal de las pacientes y sus comorbilidades, el estadio tumoral, los tratamientos recibidos y el momento en el que son recogidos los cuestionarios.

Tanto en la revisión de *Vistad et al. 2006* como en la de *Ye et al. 2014*, se analizan los resultados en calidad de vida de los distintos estudios incluidos y ambas llegan a conclusiones similares (65)(66). Respecto al *estado de salud general*, las pacientes presentan una peor calidad de vida inicial que la población general debido a los síntomas de la enfermedad y al impacto de los tratamientos agresivos, aunque ese impacto es bajo en tumores en estadios iniciales tratadas con cirugía sola. También señalan una mejoría progresiva para la mayoría de dominios a lo largo del tiempo. Además, mientras que en los *dominios físicos y psicosociales* existe gran variabilidad, los resultados se muestran consistentemente afectados en cuanto a *sexualidad*, relacionados con la falta de lubricación, descenso de interés por el sexo y en la frecuencia sexual, acortamiento vaginal y dispareunia, especialmente en aquellas pacientes tratadas con radioterapia. Pero los mismos autores admiten la limitación para establecer conclusiones referentes a resultados en calidad de vida mediante este tipo de revisiones sistemáticas por la heterogeneidad de los estudios incluidos, donde se mezclan diferentes diseños, estadios tumorales, tratamientos, etc., así como de la multitud de cuestionarios diferentes utilizados.

El tipo de tratamiento administrado es un elemento fundamental a considerar cuando se valora la calidad de vida. Los tratamientos en cáncer de cérvix han evolucionado significativamente. A día de hoy la cirugía radical se reserva a los

estadios iniciales y se añadirá radioterapia con o sin quimioterapia en función de determinados factores de riesgo en la pieza quirúrgica, lo cual conlleva un aumento de las toxicidades por la suma de tratamientos (52)(22). Son interesantes las conclusiones de un reciente estudio multicéntrico transversal de calidad de vida y toxicidad a largo plazo en pacientes en estadios localizados tratados con el estándar actual de tratamiento de histerectomía tipo *Wertheim-Meigs* o *Wertheim Okabayashi* con linfadenectomía pélvica, con o sin (quimio)radioterapia adyuvantes versus tratamiento primario con quimiorradioterapia (78). La quimioterapia administrada consistió en cisplatino semanal y la radioterapia externa con fotones se siguió de braquiterapia administrada con un dispositivo intracavitario tipo Fletcher. Incluyen 323 pacientes con una mediana de seguimiento de 6 años. Contrariamente a lo publicado en estudios más antiguos, la calidad de vida general no difiere si se trata con radioterapia primaria o con cirugía radical. Además, llama la atención, la combinación de cirugía más radioterapia no resulta en un empeoramiento de la calidad de vida global percibida por la paciente. Respecto a las escalas de síntomas generales, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, la radioterapia primaria obtiene peores puntuaciones en las escalas de síntomas específicos, función vaginal/sexual y preocupación por las relaciones sexuales, y con la cirugía experimentan más linfedema. Como limitaciones de este estudio se debe señalar que es un estudio transversal (y, por tanto, no tiene en cuenta el estado basal de las pacientes) y el sesgo de selección que implica que la participación al estudio se realizó mediante cuestionarios enviados por correo.

El mayor estudio multicéntrico internacional sobre el uso de braquiterapia guiada por imagen (IGABT) que se está llevando a cabo en la actualidad en CC localmente avanzado tratado con radioquimioterapia radical, denominado EMBRACE, ha analizado de forma longitudinal la calidad de vida los resultados de 744 pacientes con una mediana de seguimiento de 21 meses y los compara con la de una población de referencia (50). Las escalas de *calidad de vida general, emocional y función social* basales se encuentran disminuidas, mejorando

significativamente a los 6 meses del fin del tratamiento hasta alcanzar niveles similares a los de la población de referencia, mientras que la función cognitiva permanece disminuida. Las escalas de *síntomas experimentados* y *síntomas relacionados con el tumor* (pérdida de apetito, estreñimiento, dolor,...) estaban aumentadas antes del tratamiento, mejorando substancialmente tras el tratamiento. Muchos de los *síntomas relacionados con el tratamiento*, originados inmediatamente tras éste, persisten en el tiempo (diarrea, síntomas de menopausia, neuropatía periférica, problemas de función sexual) y otros aparecerán gradualmente tras el tratamiento (disnea y linfedema).

Solo un estudio aleatorizado fase III ha explorado cómo impacta la técnica de IMRT respecto a la radioterapia externa convencional en la calidad de vida, cuyos resultados fueron presentados como una comunicación oral en el congreso ASCO 2016 (79). La calidad de vida se ha recogido mediante los cuestionarios EPIC, FACT-Cx y el PRO-CTCAE. Como se esperaba de la disminución de dosis en estructuras pélvicas con la IMRT, las pacientes declaran mejores puntuaciones en los cuestionarios PRO respecto a la RT convencional en las escalas de síntomas digestivos, urinarios y de estado global de salud.

Es bien conocida e integrada en la práctica clínica la relación con supervivencia de variables clínicas como el ECOG o la presencia de metástasis a distancia y de variables sociodemográficas como la edad, el sexo o hábitos tóxicos. La incorporación reciente de la calidad de vida a la práctica clínica en oncología aporta información relevante respecto al estado funcional de los pacientes y se ha postulado que pueda considerarse un factor pronóstico de supervivencia (80).

Un metanálisis que incorporaba 30 ensayos clínicos aleatorizados de la EORTC en 11 tipos de cáncer exploró la relación entre supervivencia y los resultados del cuestionario QLQ-30 basal. Encontró que las escalas función física, dolor y pérdida de apetito previo al tratamiento añadía información pronóstica a los parámetros sociodemográficos y clínicos de edad, sexo y metástasis a distancia (81), pero perdía la significación estadística al incorporar el estado funcional

WHO, que podía explicarse por la alta correlación observada entre el estado funcional y la escala de función física, interfiriendo en la interpretación de los resultados.

Existen dos estudios transversales recientes centrados en calidad de vida que han señalado una relación estadísticamente significativa entre supervivencia y calidad de vida en pacientes supervivientes de cáncer de cérvix. Ambos incluyen pacientes en diferentes estadios de enfermedad (localizada y localmente avanzada) y, por tanto, sometidos a diferentes tratamientos. En el estudio de *Ashing-Giwa et al. 2010* (82), se recoge la calidad de vida mediante los cuestionarios FACT-Cx y SF-12 y encuentra una relación entre las dimensiones física, funcional y salud mental con supervivencia global. En el de *Kim et al. 2016* (83), los cuestionarios utilizados fueron el QLQ-C30 y QLQ-Cx24. En este caso los dominios que se asocian con supervivencia causa específica fueron: el estado de salud general, las escalas de síntomas dolor y pérdida de apetito, y los dominios cáncer específicos de imagen corporal, preocupación por el sexo y actividad sexual. La limitación fundamental de ambos es que son transversales, es decir, tomados en un punto concreto del seguimiento, mientras que la calidad de vida cambia a lo largo del curso de la enfermedad, por lo que las puntuaciones variarán dependiendo del momento en que sean recogidas. Aunque estos datos señalen una posible relación entre toxicidad y supervivencia, la literatura aún es escasa y los estudios publicados plantean dudas metodológicas. Habrá que esperar a estudios aleatorizados bien diseñados para extraer conclusiones en este sentido.

5.4. Conclusiones y utilidad de los cuestionarios de calidad de vida.

Los estudios ponen de manifiesto la divergencia que existe en ocasiones entre la toxicidad objetivada por el clínico y la percibida por el paciente. Esta percepción está influenciada por el entorno social y cultural de las pacientes, que cambia significativamente entre países.

Los cuestionarios PRO son una herramienta útil para conocer y registrar la calidad de vida al incorporar la perspectiva subjetiva de los pacientes con cáncer. Facilitan la transmisión de la información entre el paciente y el clínico y permiten identificar problemas con impacto en la calidad de vida. Además, parece que al evaluar la situación basal del paciente (síntomas por cáncer) pudieran tener un valor pronóstico junto al resto de variables clínicas y sociodemográficas.

Su uso puede ayudar, por tanto, a modelar una estrategia terapéutica consensuada con el paciente, siendo más o menos agresivos en función de la tolerancia del paciente a la toxicidad y no por el grado objetivo de ésta.

Se hace necesario incorporar escalas de calidad de vida validadas y adaptadas, comprensibles y de fácil uso para el paciente en la práctica clínica diaria y dentro de ensayos clínicos.

6. RADIOTERAPIA Y MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN EL CÁNCER DE CÉRVIX

La radioterapia modifica el microambiente tumoral y la respuesta inmune antitumoral (84). Varios son los mecanismos por los que la radiación ionizante puede hacer al tumor visible al sistema inmune. El daño directo sobre el DNA nuclear y otras estructuras intranucleares así como los radicales libres derivados de la hidrólisis del agua inician una serie de vías de señalización que llevan a la reparación del daño o a la muerte celular. Esta última se produce por varios mecanismos: apoptosis, necrosis, catástrofe mitótica, autofagia, senescencia y muerte celular inmunogénica (85). Como consecuencia se liberan antígenos tumorales que activarán a la célula dendrítica (DC) para la presentación de éstos a los CD4-LTh vía complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II) y vía *cross priming* a los CD8-LTc mediante el MHC-I. Los CD4 contribuyen a la muerte de la célula tumoral por varios mecanismos: segregan interferón- γ (IFN- γ) que induce

la expresión del MHC1 tumoral e inhibe la angiogénesis, además, liberan citoquinas que llevan a la expansión del CD8-LTc. La irradiación también aumenta la producción de IFN- γ tumoral, aumenta su inmunogenicidad e induce la liberación de citoquinas tanto por las propias células tumorales y del estroma tumoral como por las células no irradiadas que están en vecindad y a distancia responsables del efecto *bystander* y *abscopal* respectivamente (86).

Tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa específica cumplen un rol en el cáncer de cérvix. La función de los CD8-LTc y de los NK como células efectoras para la eliminación de células infectadas por virus y de células tumorales es bien conocida (87)(88). Las células NK intervienen en la inmunidad innata como primera línea de defensa inespecífica, aunque actualmente están ganando interés como diana de terapias inmunes (89)(90). Son potentes células citotóxicas e inducen la activación de los CD8 a través de la activación de la DC. También expresan CD16, un receptor de superficie específico para la inmunoglobulina G (IgG1) que, ante antígenos específicos expresados por la célula infectada o células transformadas, da lugar a una potente respuesta denominada citotoxicidad mediada por células anticuerpo-dependiente (ADCC) (91). Sirve, por tanto, de puente de unión entre la respuesta inmunitaria innata y la inmunidad adaptativa.

La producción de citoquinas y quemoquinas por las células inmunes contribuye a crear y mantener el contexto inmune, modulando la expresión de proteínas tumorales (92)(93). La infección por HPV podría intervenir en la radiosensibilidad del tumor a través de la modulación de marcadores moleculares (94). La determinación de estas moléculas puede servir como marcadores biológicos predictores de respuesta al tratamiento radioterápico o pronósticos de supervivencia en cáncer de cérvix (95).

6.1. Apoptosis radioinducida en linfocitos (RIA).

La sensibilidad intrínseca del tejido normal a la radiación es considerada el factor más limitante para el tratamiento con RT, influenciando tanto al éxito del tratamiento radiante como al desarrollo de la toxicidad inducida por éste (96). La RT ha sido tradicionalmente considerada inmunosupresora (97), sin embargo algunos estudios publicados sugieren que los efectos de RT en el sistema inmune son más complejos (98). La alteración de la inmunidad celular constituye un evento intrínseco que acompaña al proceso desde la aparición del cáncer hasta la enfermedad terminal (99)(100). Por consiguiente, la pérdida de inmunidad celular y los desequilibrios en la inmunidad innata desencadenan la progresión del cáncer, además de contribuir a la progresión de la enfermedad y al fracaso terapéutico (101).

La respuesta inmune está fuertemente regulada a través de complejas interacciones entre células y mediadores. La radioterapia puede influir y modificar dichas interacciones. Algunos de esos factores moleculares han sido relacionados con la predicción de resultados clínicos del tratamiento con radioterapia o con la predisposición a sufrir toxicidades (102), pudiendo adaptar la mejor estrategia terapéutica para cada paciente en función de su radiosensibilidad. La RIA es un método desarrollado por Ozsahin y colaboradores para detectar la sensibilidad intrínseca a la irradiación basada en la determinación mediante citometría de flujo de apoptosis en linfocitos (103).

Numerosos estudios se han valido del mismo para la predicción de toxicidad tardía en diversos tipos de cáncer. *Azria et al. 2015*, han publicado un ensayo clínico prospectivo en cáncer de mama incluyendo más de 500 pacientes, en el que se establece una relación inversa entre la RIA y la fibrosis (104). En otro ensayo clínico prospectivo en cáncer de próstata, la RIA de linfocitos T CD4 demostró ser un factor predictivo de toxicidad tardía genitourinaria, mientras que en linfocitos CD8 fue asociado con supervivencia global (105). Nuestro grupo ha llevado a cabo varios estudios utilizando la RIA de linfocitos en sangre periférica en cáncer

de cérvix (106)(107). La RIA se define como el porcentaje de muertes en PBL inducida a una determinada dosis de radiación, menos la muerte celular espontánea. De este modo se genera un valor de radiosensibilidad intrínseco e individual para cada paciente. Los datos se ajustaban a la siguiente ecuación semilogarítmica: $RIA = \beta \ln(Gy) + \alpha$; donde α determina el porcentaje de muerte celular con radiación cero y β es la pendiente de la curva definiendo el porcentaje de muerte celular inducida a una dosis de radiación determinada. Valores altos de β se relacionaron con baja toxicidad sexual, rectal y urinaria (106). Por subpoblaciones linfocitarias, los valores altos de β en CD8 y LB se relacionaron con baja toxicidad sexual rectal, intestinal, urinaria (92). La correlación de RIA con supervivencia en cáncer de cérvix ha sido objeto de esta tesis y será desarrollada en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO II.-

CAPÍTULO II.- HIPÓTESIS

Hipótesis 1: El tratamiento radical en el cáncer de cuello uterino es curativo y conlleva toxicidades que suponen un deterioro en la calidad de vida de las pacientes.

Hipótesis 2: La evaluación de la calidad de vida, medida mediante cuestionarios de resultados percibidos por los pacientes, mantiene una buena correlación con las escalas de toxicidad objetivas recogidas por el clínico, por lo que su uso es opcional en la práctica clínica.

Hipótesis 3: La apoptosis inducida por radiación en linfocitos en sangre periférica predice los resultados clínicos en el tratamiento del cáncer de cérvix estadio localizado.

Hipótesis 4: La apoptosis inducida por radiación en linfocitos en sangre periférica predice los resultados clínicos en el tratamiento del cáncer de cérvix localizado y localmente avanzado para todas las subpoblaciones linfocitarias

CAPÍTULO III.-

CAPÍTULO III.- OBJETIVOS

Objetivo 1: Describir los resultados clínicos y de toxicidad del tratamiento radical en el cáncer de cérvix en nuestro servicio.

Objetivo 2: Analizar la calidad de vida de las pacientes con cáncer de cérvix y su relación con factores clínicos y de toxicidad.

Objetivo 3: Investigar la relación entre la apoptosis radioinducida en linfocitos T CD8 y los resultados clínicos en el tratamiento del cáncer de cérvix.

Objetivo 4: Investigar la relación de la apoptosis radioinducida en linfocitos NK y linfocitos B con los resultados clínicos en el tratamiento del cáncer de cérvix.

CAPÍTULO IV.-

CAPÍTULO IV.- RESULTADOS CLÍNICOS EN SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO RADICAL EN EL CÁNCER DE CÉRVIX.

RESUMEN

Objetivo:

El tratamiento de elección del cáncer de cérvix (CC) en estadios localmente avanzados es la radioquimioterapia concomitante basada en platinos. En el presente capítulo analizamos nuestros resultados clínicos en supervivencia y toxicidad de las pacientes tratadas en el Servicio del Hospital Doctor Negrín.

Material y métodos:

Un total de 346 pacientes con cáncer de cérvix estadios IB a IIIB fueron tratadas con intención radical desde noviembre del 2000 hasta enero de 2013 mediante radioquimioterapia primaria más braquiterapia. En casos seleccionados en estadios localizados la radioterapia se administró de forma adyuvante a la histerectomía radical más linfadenectomía con quimioterapia en función de factores de riesgo en la pieza quirúrgica. De forma retrospectiva hemos analizado los resultados de control local, metástasis a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, así como las toxicidades agudas y crónicas.

Resultados:

Con una mediana de seguimiento 76 meses (1,80-191,4), 309 pacientes fueron tratadas con radioterapia radical, mientras que en 28 casos la cirugía fue el tratamiento primario, recibiendo la radioterapia de forma adyuvante. Todas las pacientes reciben BT adyuvante en excepto en 6 casos.

Se objetivó respuesta clínica completa en el 85% de los casos tras el fin de la radioquimioterapia. Con un *control locorregional* del 79% para el total de la población, 45 pacientes (13,4%) progresarán localmente, mientras que 44

(13,1%) lo harán en ganglios regionales, describiéndose una *supervivencia libre de progresión locorregional* a 3, 5 y 10 años de 81,4%, 79,3% y 77,7% respectivamente. En 62 pacientes (18,4%) se describieron metástasis a distancia, principalmente pulmonares, óseas y hepáticas. La *supervivencia libre de progresión a distancia* fue del 85,2%, 81,6% y 79,3%, a 3, 5 y 10 años respectivamente. La *supervivencia causa específica* fue de 79,4% a 3 años, 75,4% a 5 años y 71,4% a 10 años, mientras que para *supervivencia global* descrita a 3, 5 y 10 años fue de 79,4%, 70,5% y 59,1% respectivamente. Se realizó un análisis de supervivencia estratificado por estadio y todas las supervivencias resultaron ser significativamente mayores en estadios localizados respecto a los avanzados.

Los factores clínicos: FIGO ($p < 0,0001$), estadio ganglionar ($p < 0,0001$), metástasis en ganglios paraórticos ($p < 0,0001$), tamaño tumoral ($p < 0,0001$), tipo histológico ($p < 0,0001$), tratamiento con cirugía ($p = 0,048$) y respuesta clínica al tratamiento ($p < 0,0001$) mostraron una significación pronósticos de *supervivencia libre de progresión*. Para *supervivencia global*, a los citados factores se sumaron la edad ($p = 0,037$) y el grado histológico ($p = 0,027$). En el análisis multivariante solo el estadio FIGO ($p = 0,002$), estadio ganglionar ($p = 0,002$) y el obtener respuesta completa ($p = 0,005$) se mantuvieron como factores pronósticos independientes de *supervivencia libre de progresión*, mientras que para *supervivencia global* resultaron estadísticamente significativos la edad ($p < 0,001$), el estadio ganglionar ($p = 0,013$), la presencia de adenopatías paraórticas (0,003) y el obtener respuesta completa ($p = 0,021$).

La mayoría de las pacientes presentaron toxicidad leve. Las toxicidades agudas severas (grado III-IV) por orden de frecuencia fueron: sexual (26 pacientes, 16%), digestiva (14 pacientes, 8,5%) y urinaria (5 pacientes, 3,1%). Se han recogido 33 toxicidades tardías severas urinarias (15,6%), 25 toxicidades sexuales (11,4%), 29 rectales (13,2%) y 16 intestinales (7,3%). La mediana de tiempo hasta la aparición de toxicidad fue de 16, 33 y 35 meses para las toxicidades digestivas, urinarias y sexuales.

Conclusiones:

Nuestros resultados son comparables a lo publicado en la literatura en términos de supervivencia y toxicidad. Se hace necesaria la introducción en nuestra práctica clínica de nuevas técnicas de irradiación externa y braquiterapia más conformadas que permitan la escalada de dosis en el tumor sin aumentar la toxicidad de los tratamientos.

CAPÍTULO IV.- RESULTADOS CLÍNICOS EN SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO RADICAL EN EL CÁNCER DE CÉRVIX.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la cuarta causa de cáncer en mujeres en el mundo, aunque su incidencia es muy diferente entre países, siendo diagnosticados el 85% de los nuevos casos en países en vías de desarrollo (1).

La extensión tumoral en el momento del diagnóstico es el principal factor que condiciona la supervivencia de los pacientes con cáncer de cérvix. Los tratamientos varían en función del estadio y suelen ser multimodales, combinando cirugía, quimioterapia y radioterapia (2)(3). La diseminación del cáncer de cérvix se realiza por *extensión directa* al útero, vagina y resto de vísceras de la cavidad abdominal, por *vía linfática* a ganglios regionales obturadores, pélvicos o paraórticos, o por *vía hematológica* a órganos a distancia, frecuentemente pulmón, hígado y hueso. En *estadios precoces*, tanto la cirugía como la radioterapia radical se consideran tratamientos curativos (4). Cuando se opta por la cirugía como tratamiento primario se han descrito factores de riesgo de progresión en la pieza quirúrgica que hacen necesario el tratamiento complementario con radioterapia o radioquimioterapia adyuvantes (5). En estadios *localmente avanzados* (que en adelante denominaremos *avanzados*) el tratamiento radical será la quimiorradioterapia concomitante basada en platinos desde que el NCI se hiciera eco de los resultados publicados en cinco ensayos clínicos aleatorizados (2)(6)(7)(8)(9).

La planificación sobre imágenes de tomografía axial computerizada (TAC) es el estándar actual de tratamiento con radioterapia externa tridimensional, y también lo es para la planificación de braquiterapia guiada por imagen, según las recomendaciones del *Grupo Europeo de Curietherapie* y la *European Society for*

Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) (10). En el presente capítulo analizaremos de forma retrospectiva nuestros resultados clínicos en supervivencia y toxicidad de aquellas pacientes con cáncer de cérvix tratadas desde el año 2000 en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Doctor Negrín, año en que se introdujo la planificación del tratamiento radioterápico sobre imágenes de TAC.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Desde noviembre del 2000 hasta enero de 2013, 346 pacientes con cáncer de cérvix estadios IB a IIIB confirmados histológicamente fueron tratadas con intención radical en nuestro centro. De éstas, 9 pacientes se perdieron en el seguimiento nada más terminar el tratamiento y, por tanto, excluidas, restando un total de 337 pacientes que han sido objeto del presente análisis.

La información del tratamiento y del seguimiento se ha extraído de las historias clínicas. Las pacientes han sido revisadas de forma conjunta en el servicio de Ginecología y de Oncología Radioterápica y procedían de cuatro centros sanitarios: Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Complejo Hospitalario Insular-Materno Infantil (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital Doctor José Molina Orosa (Lanzarote) y Hospital General de Fuerteventura. La estadificación clínica se realizó mediante exploración física siguiendo las guías FIGO. Para la estadificación nodal y a distancia se usó Tomografía Axial Computerizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y/o Tomografía por emisión de positrones (PET) a criterio del Comité de Tumores. A partir de marzo de 2009 se añadió linfadenectomía paraórtica en caso de sospecha radiológica de afectación ganglionar paraórtica. El estudio diagnóstico se completaba con cistoscopia o rectoscopia ante la sospecha clínica de afectación vesical o rectal.

Tratamientos.

El tratamiento consistió fundamentalmente en quimiorradioterapia primaria más braquiterapia. En estadios localizados se realizó, en casos seleccionados, histerectomía radical más linfadenectomía asociada a radioterapia más braquiterapia adyuvantes (con o sin quimioterapia) si bordes afectos, afectación parametrial o ganglionar en la pieza quirúrgica.

Se prescribieron 5-6 ciclos de platino semanal (cisplatino semanal a dosis de 40mg/m² i.v.) que se administraban de forma concomitante con la RT externa. Todas las pacientes fueron tratadas con radioterapia externa tridimensional, recibiendo una dosis total de 50-50,4Gy con fraccionamiento 1.8-2Gy/día, con un *boost* de 10-16Gy si afectación parametrial mayor del 1/3 proximal, secuencial o durante las aplicaciones de braquiterapia. El CTV (Clinical Target Volume) incluyó el cérvix, útero, parametrios, tercio proximal de vagina (toda la vagina si afectación vaginal por el tumor) y los ganglios iliacos comunes, iliacos internos y externos, presacros y obturadores. Se extendió el campo hasta la región paraórtica en caso de linfadenectomía positiva o sospecha radiológica. Para el PTV (Planning Target Volume) se realizó una expansión automática del CTV de 1cm en todos los ejes, y de 1,5cm antero-posterior. Todos los tratamientos fueron planificados con técnica 3D basados en imágenes de TAC con técnica en caja (dos campos opuestos anteroposterior y posteroanterior y dos opuestos laterolaterales). La distribución de dosis fue calculada de acuerdo con las recomendaciones del *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU-50)*. La braquiterapia se administró mediante un equipo de alta tasa (HDR) tras el fin de la radioterapia externa. Se usaron aplicadores intracavitarios tipo tándem: ovoides con aplicador intrauterino en caso de tratamiento postquirúrgico con cilindro endovaginal. La prescripción se realizó al *punto A* guiada por imágenes ortogonales y a partir del año 2009 basado en imágenes de TAC. Se usaron 5 fracciones de 5-5,5Gy si el tratamiento primario fue la radioquimioterapia o 3 fracciones de 5-5,5Gy como adyuvancia tras la cirugía.

La respuesta completa al tratamiento se consideró como la ausencia de tumor visible en exploración clínica o en imágenes de TAC o RMN a los 3 meses del fin de la radioterapia. La supervivencia libre de recurrencia local, supervivencia libre de recurrencia regional y supervivencia libre de metástasis fueron definidas como la ausencia de progresión local, progresión a ganglios pélvicos o a distancia respectivamente, desde la fecha de inicio del tratamiento con radioterapia externa. Definimos supervivencia global y supervivencia causa específica como el periodo comprendido entre el inicio de la radioterapia hasta la fecha de la muerte o la fecha de muerte por cáncer respectivamente.

La toxicidad aguda se evaluó mediante la escala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) durante el tratamiento y a los tres meses del finalizar. Se consideró toxicidad crónica aquella ocurrida seis meses tras fin de radioterapia. La toxicidad crónica se midió mediante la escala CTCAE y LENTSOMA durante todo el seguimiento, llevándose a cabo cada 4 meses los dos primeros años y cada 6 meses en los tres años siguientes, pasando a controles anuales con posterioridad. Los eventos adversos fueron definidos para recto, intestino delgado, vejiga y vagina y reflejan el máximo grado observado durante todo el seguimiento en cualquiera de las escalas usadas. Para calcular el tiempo medio hasta la aparición de un evento severo (toxicidad G3 o mayor) se ha considerado el tiempo desde el fin del tratamiento hasta la aparición de la toxicidad.

Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó usando el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versión 15.0 para Windows [IBM, Chicago, IL, USA]). Los factores clínicos considerados fueron edad, estadio FIGO, tamaño tumoral, estadio ganglionar pélvico y paraórtico, tipo histológico, grado histológico, linfadenectomía paraórtica, tratamiento administrado y respuesta clínica al tratamiento. Para el estudio de supervivencia se utilizó el método estadístico de *Kaplan-Meier*. Las variables continuas fueron recodificadas en variables discretas utilizando la mediana. El análisis univariante se realizó mediante el *log-rank test*

y se optó por el *método de Cox* para el análisis multivariante. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

3. RESULTADOS

Pacientes.

La población final analizada la constituyen 337 pacientes con cáncer de cérvix estadio IB-IIIB. Las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 3**.

	N	%
Edad (mediana,rango)	53 (28-92)	--
Estadio clínico:	Localizado: 166	49,3
	Loc-avanzado: 171	50,7
- Estadio FIGO	IB: 138	IB: 40,9
	IIA: 64	IIA: 19,0
	IIB: 106	IIB: 31,5
	IIIA: 11	IIIA: 3,3
	IIIB: 18	IIIB: 5,3
- Estadio N	N0: 252	N0: 74,8
	N1: 85	N1: 25,2
- N paraórticos	M0p: 316	M0p: 93,8
	M1p: 21	M1p: 6,2
Tamaño tumoral	<4cm: 120	<4cm: 35,6
	≥4cm: 212	≥4cm: 62,9
	Perdidos: 5	Perdidos: 1,5
Histología	Epidermoide: 261	Epid: 77,4
	Adenocarc: 50	Adeno: 14,8
	Otra: 24	Otra: 7,1
	Perdidos: 2	Perdidos: 0,6
Grado	GI: 48	GI: 14,2
	GII: 144	GII: 42,7
	GIII: 110	GIII: 32,6
	Perdidos: 35	Perdidos: 10,4%
Linfadenectomía paraórtica	No: 263	No: 78,0
	Si: 74	Si: 22,0
Tratamiento radical	RT: 309	RT: 91,7
	Cirugía: 28	Cia: 8,3

Tabla 3. Características de los pacientes.

Aproximadamente la mitad de la población (166 pacientes) presentaban un tumor en *estadio localizado* (IB-IIA), siendo el 62,9% de los tumores de tamaño mayor de 4cms. De las 171 pacientes con *estadios avanzados* (IIB-III, N0-1), el 25% tendrá adenopatías pélvicas positivas y el 21% paraórticas. El estadio FIGO mayoritario fue el IB, seguido del IIB y solo en el 9% de la población tratada el tumor se extendía hasta la pared pélvica, tercio inferior de la vagina o producía hidronefrosis (estadio III). La histología predominante (77,4%) fue carcinoma epidermoide y el grado histológico III se objetivó en el 32,6% de los casos.

Tratamiento y cumplimiento del protocolo.

Todas las pacientes con tumores en *estadio localizado* fueron tratadas de acuerdo con el protocolo excepto 2 pacientes (1,6%) en las que no se ofreció la BT adyuvante. Una de ellas presentaba una edad avanzada más comorbilidad, desestimándose la quimioterapia y la braquiterapia; la otra paciente fue intervenida de entrada, reestadificándose por los hallazgos en la pieza quirúrgica a un adenocarcinoma avanzado con progresión a las pocas semanas del inicio de la quimioterapia, no pudiendo completar el plan de tratamiento previsto. Del total de 166 pacientes con tumor localizado solo en 26 casos (16%) la cirugía fue el tratamiento primario, recibiendo la radioterapia de forma adyuvante (combinada con quimioterapia concomitante en 15 de ellas).

El cumplimiento del protocolo en *estadios localmente avanzados* fue del 88%. Todas las pacientes recibieron radioquimioterapia radical excepto dos pacientes que fueron intervenidas de entrada. En una paciente un absceso parauterino requirió drenaje quirúrgico, optándose por una histerectomía radical. En otro caso se ofreció cirugía de entrada por una lesión premaligna cervical CIN 3 asociada a una miomatosis uterina sangrante y adenopatías pélvicas que posteriormente se confirmaron como patológicas en la pieza quirúrgica. No se realizó BT en 4 pacientes por los motivos: esquizofrenia más déficit mental en una paciente, otra paciente de edad avanzada con retraso en la cicatrización tras una conización, en una paciente se objetivó una fístula rectovaginal y en otro caso se obvió la BT por

un ingreso prolongado por complicación por la quimioterapia (obstrucción urinaria más pancitopenia sostenida). En 15 pacientes se desestimó la quimioterapia por esquizofrenia de base en 3 pacientes y el resto de pacientes por edad avanzada o comorbilidad.

Supervivencias.

La mediana de seguimiento fue de 76 meses (1,80-191,4). Se objetivó respuesta clínica completa en el 85% de los casos tras el fin de la radioquimioterapia. Con un control locorregional del 79% para el total de la población, 45 pacientes (13,4%) progresarán localmente mientras que 44 (13,1%) lo harán en ganglios regionales. El control local a 3, 5 y 10 años fue del 87,7%, 86,6% y 85,2% respectivamente (**Tabla 4**); el control locorregional a 3, 5 y 10 años fue de 81,4%, 79,3% y 77,7% respectivamente (**Tabla 5**).

Estadio	36 meses	60 meses	120 meses
IB	93,8	93,8	92,3
IIA	92,0	90,2	87,2
IIB	83,7	82,4	82,4
III	61,5	55,9	55,9
Total	87,7	86,6	85,2

Tabla 4. Supervivencia libre de recaída local a 3, 5 y 10 años por estadios FIGO.

Estadio	36 meses	60 meses	120 meses
IB	90,1	87,6	86,3
IIA	87,2	85,5	77,3
IIB	75,6	72,2	70,1
III	53,7	48,4	40,3
Total	81,4	79,3	77,7

Tabla 5. Supervivencia libre de recaída locorregional a 3, 5 y 10 años por estadios FIGO.

En 62 pacientes (18,4%) se describieron metástasis a distancia, describiéndose una supervivencia libre de progresión a distancia del 85,2%, 81,6% y 79,3%, a 3,

5 y 10 años respectivamente (**Tabla 6**). Las localizaciones metastásicas más frecuentes fueron pulmón, óseas, hepáticas y retroperitoneales (**Tabla 7**).

Estadio	36 meses	60 meses	120 meses
IB	92,4	91,5	90,5
IIA	86,9	85,0	76,6
IIB	78,7	71,7	71,7
III	70,6	58,2	49,9
Total	85,2	81,6	79,3

Tabla 6. Supervivencia libre de recaída a distancia a 3, 5 y 10 años por estadios FIGO.

	Pacientes
Pulmonares	22 (6,5%)
Óseas	13 (3,8%)
Hepáticas	13 (3,8%)
Adenopatías paraórticas	12 (3,5%)
Cerebrales	8 (2,4%)
Carcinomatosis peritoneal	7 (2,1%)
Otros (supraclavic 3, bazo 3, derrame pl 2, submandib 1, vulva 1, diafragma 1, cutánea 1).	11 (3,2%)

Tabla 7. Localización de las metástasis.

La supervivencia libre de enfermedad fue de 74,5%, 70,6% y 68,4% a 3, 5 y 10 años respectivamente (**Tabla 8**). El 27% de las pacientes (89 casos) fallecerán de cáncer de cérvix, describiéndose una supervivencia causa específica del 79,4% a los 3 años, 75,4% a los 5 años y 71,4% a los 10 años (**Tabla 9**).

Estadio	36 meses	60 meses	120 meses
IB	85,9	83,5	82,3
IIA	77,6	75,8	70,4
IIB	66,0	60,7	60,7
III	36,4	27,0	27,0
Total	74,5	70,6	68,4

Tabla 8. Supervivencia libre de enfermedad a 3, 5 y 10 años por estadios FIGO

Estadio	36 meses	60 meses	120 meses
IB	89,6	86,5	82,8
IIA	85,6	82,3	75,0
IIB	77,5	63,9	62,4
III	59,3	46,2	41,1
Total	79,4	75,4	71,4

Tabla 9. Supervivencia *causa específica* a 3, 5 y 10 años por estadios FIGO.

La *supervivencia global* descrita a 3, 5 y 10 años fue de 79,4%, 70,5% y 59,1% respectivamente (**Tabla 10**).

Estadio	36 meses	60 meses	120 meses
IB	84,0	81,7	69,0
IIA	79,7	76,3	62,0
IIB	66,6	58,6	51,1
III	54,8	42,7	37,9
Total	79,4	70,5	59,1

Tabla 10. Supervivencia global a 3, 5 y 10 años por estadios FIGO.

Se realizó un análisis de supervivencia estratificado por estadio y todas las supervivencias resultaron ser significativamente mayores en estadios localizados respecto a los avanzados (**Figura 10**): *supervivencia libre de progresión locorregional* (172,3 vs 123,9 meses, $p < 0,0001$); *supervivencia libre de progresión a distancia* (180,8 vs 122,3 meses, $p < 0,001$); *supervivencia libre de enfermedad* (167,3 vs 99,9 meses, $p < 0,001$); *supervivencia causa específica* (170,2 vs 112,2 meses, $p < 0,001$); *supervivencia global* (148,2 vs 100,5 meses, $p < 0,0001$).

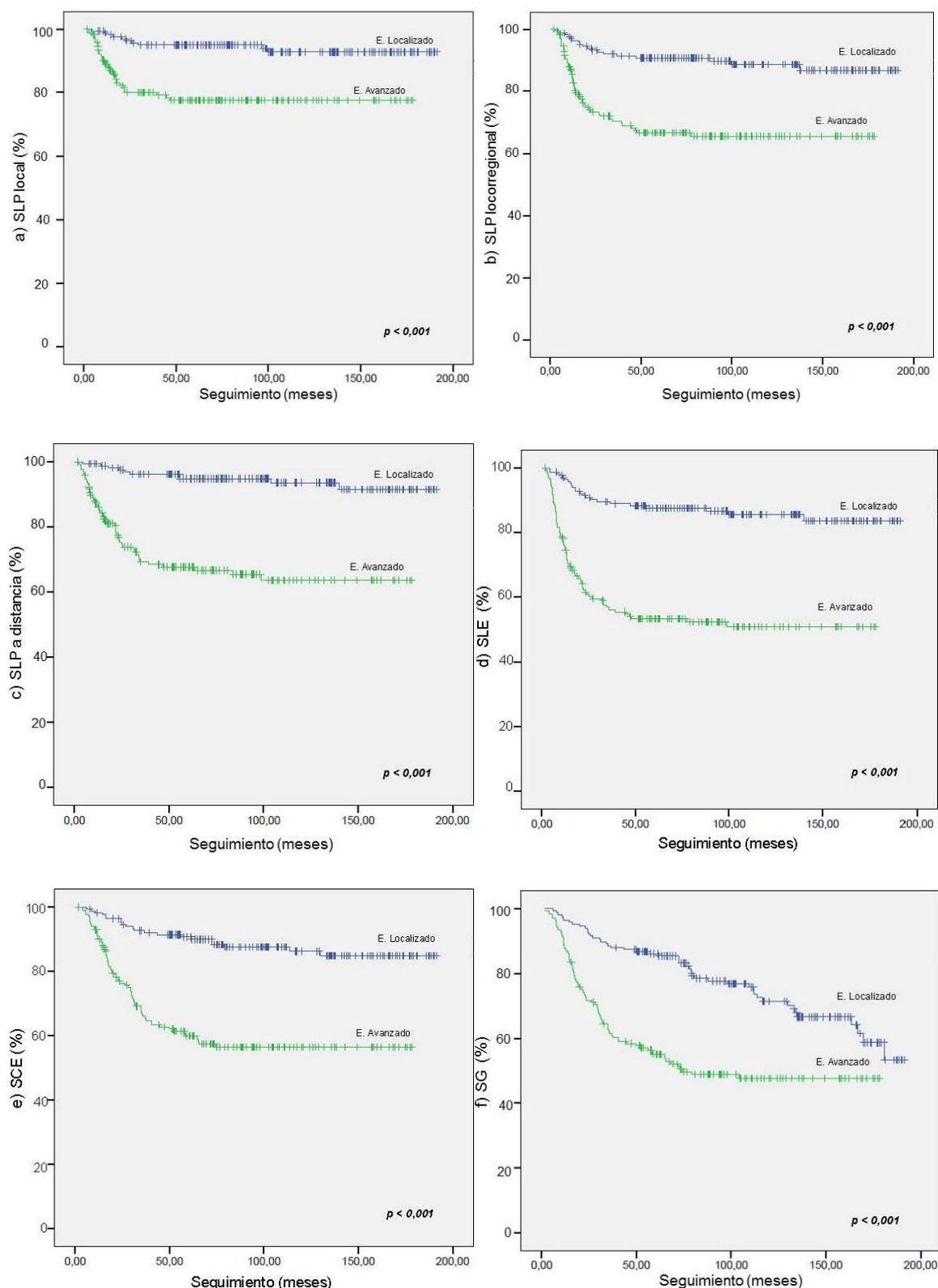


Figura 10. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier (estadios localizados vs avanzados). a) Supervivencia libre de progresión (SLP) local; b) SLP locorregional; c) SLP a distancia; d) Supervivencia libre de enfermedad (SLE); e) Supervivencia causa específica (SCE); f) Supervivencia global (SG).

Factores pronósticos.

En el análisis univariante, el estadio FIGO ($p < 0,0001$), estadio ganglionar ($p < 0,0001$), metástasis en ganglios paraórticos ($p < 0,0001$), tamaño tumoral ($p < 0,0001$), tipo histológico ($p < 0,0001$), tratamiento con cirugía ($p = 0,048$) y respuesta clínica al tratamiento ($p < 0,0001$) fueron pronósticos de *supervivencia libre de progresión*. Para *supervivencia global*, a los citados factores se sumaron la edad ($p = 0,037$) y el grado histológico ($p = 0,027$) (**Tabla 11**). En el análisis multivariante solo el estadio FIGO ($p = 0,002$), estadio ganglionar ($p = 0,002$), y el obtener respuesta completa ($p = 0,005$) se mantuvieron como factores pronósticos independientes de *supervivencia libre de progresión*, mientras que para *supervivencia global* resultaron estadísticamente significativos la edad ($p < 0,001$), el estadio ganglionar ($p = 0,013$), la presencia de adenopatías paraórticas ($0,003$) y el obtener respuesta completa ($p = 0,021$) (**Tabla 11**). En *estadios localizados* no existen diferencias significativas en supervivencia global o libre de progresión entre aquellas pacientes tratadas con cirugía versus radioquimioterapia primaria.

	Supervivencia Libre Progresión				Supervivencia Global			
	Univariante		Multivariante		Univariante		Multivariante	
	Sig.	p	Sig.	P	Sig.	p	Sig.	p
Edad					ss	0,037	ss	0,000
Estadio FIGO	ss	0,000	ss	0,002	ss	0,000	ns	
Tamaño tum.	ss	0,000	ns		ss	0,000	Próx. ss	0,054
Est. Ganglionar	ss	0,000	ss	0,002	ss	0,000	ss	0,013
Gg. Paraórticos	ss	0,000	ns		ss	0,000	ss	0,003
Tipo histol.	ss	0,000	ns		ss	0,000	ns	
Grado histol.	ns				ss	0,027	ns	
Linfad. Paraórtica	ns				ns			
Cirugía	ss	0,048	ns		ss	0,006	ns	
Quimioterapia	ns				ns			
Respuesta compl.	ss	0,000	ss	0,005	ss	0,000	ss	0,021

Tabla 11. Análisis uni/multivariante para supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Toxicidades.

La toxicidad aguda se recogió de forma adecuada en 163 pacientes (*Tabla 12*). Se registraron muy pocas toxicidades severas (grado 3-4) durante el tratamiento (46 eventos grado 3 y ninguna toxicidad grado 4). La más frecuente fue la sexual, presente en 26 pacientes (16%). En 11 pacientes (6,8%) se observó toxicidad intestinal aguda severa, principalmente vómitos y diarrea aguda que conllevaron el ingreso para tratamiento hospitalario. 3 pacientes (1,8%) presentaron toxicidad rectal, principalmente rectorragia. Solo en 5 pacientes (3,1%) los síntomas urinarios agudos fueron severos. No se han descrito muertes tóxicas atribuidas al tratamiento.

	Cutánea	Rectal	Intestinal	Urinaria	Sexual/genital
No toxicidad	95 (58,3%)	68 (41,7%)	43 (26,4%)	70 (42,9%)	68 (41,7%)
Grado 1	43 (26,4%)	52 (31,9%)	47 (28,8%)	52 (31,9%)	34 (20,9%)
Grado 2	6 (3,7%)	38 (23,3%)	62 (38,0%)	34 (20,9%)	33 (20,3%)
Grado 3	1 (0,6%)	3 (1,8%)	11 (6,8%)	5 (3,1%)	26 (16,0%)
Grado 4	0	0	0	0	0

Tabla 12. Toxicidades agudas recogidas mediante CTCAE (n=163 pacientes).

Se analizó la toxicidad tardía en 217 pacientes para los eventos adversos toxicidad rectal, intestinal, urinaria y sexual (*Tabla 13*). A lo largo del seguimiento se han observado 30 toxicidades severas urinarias (13,8%), por orden de frecuencia, cistitis hemorrágica, incontinencia con necesidad de usar pañales, obstrucción de vía urinaria con deterioro de función renal y fístulas rectovesicales y vesicovaginales. El tiempo medio hasta encontrar una toxicidad severa urinaria fue de 33 meses (5-96meses). De las 24 pacientes (11,0%) con toxicidad severa sexual, la mayoría presentó estenosis vaginal que le impedía mantener relaciones sexuales o la exploración ginecológica, siendo el tiempo medio de 35,6m (4,2-96meses). Se han observado 27 toxicidades severas rectales (12,4%) y 11 intestinales (5,1%). De las 7 toxicidades grado 4, 5 de ellas consistieron en obstrucción intestinal que requirió intervención quirúrgica urgente y en otros dos casos consistió en rectorragia que precisó intervención quirúrgica urgente. También la toxicidad intestinal grado 3 más frecuente fue la obstrucción o

estenosis. La toxicidad rectal más frecuente fue la proctitis actínica con rectorragia anemizante. El tiempo medio hasta toxicidad digestiva severa fue de 16 meses (3-61 meses).

	Cutánea	Rectal	Intestinal	Urinaria	Sexual/genital
No toxicidad	124 (57,1%)	99 (45,6%)	77 (35,5%)	101 (46,5%)	51 (23,6%)
Grado 1	12 (5,5%)	54 (24,9%)	63 (29,0%)	47 (21,7%)	63 (29,0%)
Grado 2	1 (0,5%)	35 (16,1%)	61 (28,1%)	37 (17,1%)	78 (35,9%)
Grado 3	0	27 (12,4%)	11 (5,1%)	30 (13,8%)	24 (11,0%)
Grado 4	0	2 (0,9%)	5 (2,3%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)

Tabla 13. Toxicidades crónicas recogidas mediante CTCAE (n=217 pacientes).

4. DISCUSIÓN

La publicación en 1999 de cinco ensayos clínicos aleatorizados conllevó el cambio en el manejo del cáncer de cérvix, estandarizando la quimiorradioterapia como tratamiento de elección (2)(6)(7)(8)(9). Aunque en todos ellos la quimioterapia estaba basada en esquemas con platino, usaban distintas dosis y esquemas de tratamiento. Además, cuatro de los cinco estudios contaban con un limitado seguimiento, publicando sus datos en tres de ellos antes de los 2 años del fin de reclutamiento. Este hecho dejaba dudas sobre cuál sería el impacto de las recaídas tardías en la supervivencia. Posteriormente, 2 de estos estudios publicarán una actualización de resultados con un seguimiento mayor a 5 años, confirmando el impacto en supervivencia a largo plazo (11)(12).

Nuestra serie consiste en un grupo de pacientes tratadas de forma homogénea y con más de 10 años de seguimiento, lo cual permite analizar y comparar con la literatura los datos a largo plazo, tanto de supervivencia como de toxicidades tardías.

Respecto a las características de nuestras pacientes, mientras el porcentaje de histología epidermoide (80%) y de adenopatías pélvicas positivas (25%) son

similares a las pacientes incluidas en los citados estudios, la proporción de pacientes en estadio III es baja (8,6%). La causa del bajo número de pacientes tratadas en este estadio es debido probablemente a que durante años, antes que los comités de tumores ginecológicos estuviesen bien establecidos, las pacientes no eran remitidas desde los servicios donde se llevaba a cabo el diagnóstico.

En un análisis por subgrupos, *Eifel et al. 2004*, demuestran que la quimiorradioterapia mejora la supervivencia de forma estadísticamente significativa en estadios precoces, así como una tendencia, aunque no significativa, en estadios avanzados (12). En su estudio, para el brazo experimental, la supervivencia libre de progresión a 5 años es igual a nuestra serie (74%), aunque la supervivencia global publicada es ligeramente superior (79% vs 73%). En la **Tabla 14** se pueden comparar nuestros resultados en supervivencias con los de otras series (tres estudios prospectivos y uno retrospectivo), todos con seguimientos a más de ocho años utilizando radioquimioterapia con platino en el brazo experimental. Los porcentajes de supervivencia, considerando todos los estadios, son similares o incluso inferiores a los nuestros, pero hay que recordar que el número de pacientes en estadio III que hemos incluido es bajo, y que no hemos incorporado en el presente análisis a aquellas pacientes en estadio IV.

Estudio Autor, año Seguimiento	Características de pacientes	Grupos de tratamiento	RT	Supervivencia libre de progresión (36m/60m/120m)	Supervivencia global (36m/60m/120m)
GOG120 Rose et al., 2007 Fu: 106 meses	575pz Est. IIB-IVA N+: 0%	Control: RT+HU Brazo1: CDDPs+RTp Brazo2: RTp+CDDPt/5FU/HU	LDR Punto A: 80-81Gy	Todos: 63%/58%/46%	Todos: (70%/60%/53%) Est IIB: (76%/65%/58%)
RTOG 9001 Morris, Eifel et al., 2004. Fu: 79 meses	403pz Est. IB-IVA N+: 25%	Control: RT ext. paraAo. Experim: RTp+CDDPt/5FU	LDR Punto A: 85Gy	Todos: 73%/68%/61%(96m) Est IB-II: n.r./74%/n.r.	Todos: 80%/73%/67%(96m) Est IB-II: n.r./79%/n.r.
GOG 0085 Whitney et al., 1999 Fu: 104meses	368pz IIB-IVA N+: 15%	Control: RTp+HU Experim: RTp+CDDPt/5FU	LDR Punto A: 80-81Gy	Todos: 61%/57%/n.r.	Todos: 70%/65%/n.r.
Retroembrace Sturza, Potter et al., 2016 Fu: 43meses	731pz Est. IB-IVA N+: 40%	Retrospectivo. RTp + CDDPs	IGBT HDR D90 HRCTV 87+/-15Gy	n.r.	Todos: 74%/65%/n.r.
H. Dr Negrín Fu 61meses	337pz Est. IB-III N+: 25%	Retrospectivo RTp+CDDPs	HDR Punto A: 80-85Gy	Todos: 74%/70%/68% Est. IB-II: 78%/74%/70%	Todos: 79%/70%/59% Est. IB-II: 81%/73%/60%

* Abreviaturas: CDDPs cisplatino semanal, CDDPt cisplatino trisemanal, 5FU fluoruracilo, HU hidroxiurea, Est. Estadio, n.r. no reportado.

Tabla 14. Estudios en cáncer de cérvix. Características de los pacientes, del tratamiento y supervivencias.

Es destacable que la supervivencia de nuestras pacientes baja significativamente en los estadios avanzados (estadio IIB-III y adenopatías patológicas) respecto a los estadios localizados, y estas diferencias se mantienen para todos los factores clínicos pronósticos clásicos (FIGO, tamaño tumoral, respuesta clínica al tratamiento,...). Respecto al tratamiento administrado, la cirugía como tratamiento primario (reciben la radioterapia de forma adyuvante) tiene un impacto significativo en todas las variables de supervivencia, pero cabe recordar que este tratamiento se ofrece solo en estadios localizados, además, cuando se analizan por separado estas pacientes, no existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de tratamiento primario administrado. El uso de linfadenectomía paraórtica diagnóstica tiene impacto en supervivencia. Tampoco

hemos encontrado relación en el uso de quimioterapia a pesar de que es un factor bien establecido, pero en nuestra serie solo 47 pacientes (14%) no la recibieron.

El más reciente metanálisis sobre el tratamiento radical del cáncer de cérvix se ha publicado en 2010 en base al análisis de datos individuales de pacientes incluidas en 13 ensayos clínicos. El beneficio de la quimiorradioterapia se estimó en un 6% en supervivencia global a 5 años (del 60 al 66%, HR 0.81 $P < 0.001$) comparada con la misma radioterapia sola. El 85% de las mujeres incluidas en el análisis fueron tratadas con quimioterapia basadas en platinos, aunque no encontraron diferencias estadísticamente significativas con aquellas tratadas con esquemas que no usaban platino. La quimioterapia utilizada en nuestro centro ha sido el cisplatino semanal. El cisplatino en monoterapia o combinado con el 5FU es el tratamiento de elección en el tratamiento del cáncer de cérvix (13).

Generalmente se prefiere en monoterapia en base estudios como el ensayo clínico GOG 120, que comparaba la radioterapia pélvica más hidroxiurea como grupo control con dos brazos experimentales, uno que usaba cisplatino semanal y otro con cisplatino más 5Fluoruracilo. Aunque el beneficio en supervivencia fue similar para ambos brazos de quimioterapia, el número de eventos adversos agudos severos fue muy superior en el esquema combinado, especialmente las toxicidades hematológicas. En un estudio de *Kim et al. 2008* (14), en 158 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado comparando ambos esquemas, se objetivó que el cumplimiento del tratamiento planificado era significativamente mejor con el cisplatino semanal (71 vs 60%), con menos toxicidad hematológica (26 vs 43%), sin afectar a los resultados clínicos y con la ventaja de no precisar hospitalización para su administración.

Otro de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer de cérvix es la braquiterapia. El 98% de nuestras pacientes recibieron braquiterapia. La BT guiada por imágenes de TAC (IGBT) consigue mejorar el control local de la enfermedad mediante la administración de altas dosis en el tumor con mínima irradiación de los tejidos sanos en vecindad, lo que finalmente se traduce en mejor

supervivencia (15)(16). Recientemente se han publicado los resultados de un estudio observacional multicéntrico incluyendo 731 pacientes con tumores localmente avanzados tratadas con IGBT (17). Con un seguimiento medio de 43 meses, publican un excelente control local global del 91%. En la **Tabla 15** se muestran sus resultados a 3 y 5 años comparados con nuestra serie y podemos observar que son mejores para todos los estadios, siendo especialmente llamativo en los estadios III, donde se mantienen por encima del 70% a 5 años. También buenos son los resultados a 3 y 5 años de supervivencia global (74% y 65%) y supervivencia causa específica (79% y 73%), con una morbilidad severa a 5 años muy escasa (5%, 7% y 5% para toxicidad vesical, gastrointestinal y vaginal respectivamente). El motivo de tan buenos resultados en control local y toxicidad probablemente sea el uso de la RMN en la planificación de la IGBT en el 81% de la población. Aún no se han publicado los resultados del estudio prospectivo del mismo grupo iniciado en 2008 denominado EMBRACE (*International MRI-guided BRachytherapy in CErvical cancer*) que hace intuir un prometedor futuro en la escalada de dosis con braquiterapia guiada por imágenes de RMN.

Estadio	Negrín/Sturdza	Negrín/Sturdza
	36 meses (%)	60 meses (%)
IB	94/98	94/98
IIA	92/97	90/94
IIB	84/93	82/91
IIIA	64/71	53/71
IIIB	60/79	60/75

Tabla 15. Comparativa de la supervivencia libre de progresión local por estadios a 36 meses y 60 meses entre las series de Sturdza y el H. Dr. Negrín.

La tolerancia al tratamiento en nuestra serie en general es buena. Durante el tratamiento, el 30-40% de las pacientes no presentaron ninguna toxicidad, y en ningún caso se registraron toxicidades severas grado 4 ó 5, que supusieran un riesgo para la vida. Si bien la mayoría de pacientes experimentaron algún tipo de toxicidad digestiva, tan solo en el 6,8% fue severa. La mitad de las pacientes tuvieron alguna toxicidad aguda urinaria, pero grado 3 solo en el 3,4%. La toxicidad severa recogida en mayor porcentaje (16%) correspondió a la

sexual/genital. Estos datos son comparables a lo publicado en otras series. En la revisión sistemática de *Kirwan et al. 2003* (18), que analiza los datos de toxicidad de 1776 pacientes, los datos publicados para toxicidades severas gastrointestinales y genitourinarias fueron 8% y 1,5% respectivamente.

Considerando las toxicidades tardías, es llamativo la ausencia de datos a largo plazo en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados, lo cual infraestima la presencia de toxicidad reportada, como así se señala en los metanálisis de *Green et al. 2005* (3), *Vale et al. 2008* (13), y el más reciente de *Petrelli et al. 2014* (19). En nuestra serie, en torno a la mitad de la población experimenta algún tipo de toxicidad tardía leve. La toxicidad severa más prevalente fue la digestiva a expensas de la rectal, principalmente, aunque también la urinaria y sexual están presente en más del 10%, lo que resulta algo elevada si lo comparamos con series de pacientes actuales que utilizan RMN para la planificación de braquiterapia, como la citada de Sturdza.

Respecto al tiempo hasta la aparición de toxicidad tardía severa existe un amplio rango temporal, describiéndose toxicidades hasta diez años después de finalizado el tratamiento. La toxicidad digestiva severa suele aparecer antes, en torno al año, mientras que la sexual y urinaria lo hacen de media a los 3 años de finalizar el tratamiento. Estos tiempos se asemejan a lo publicado en la actualización a largo plazo del estudio GOG 120, donde la mediana de tiempo para complicaciones tardías gastrointestinales y urológicas fue de 1,7 años (0,2-7,9 años). Con un seguimiento tan largo hay que considerar factores inherentes al envejecimiento como la alteración del suelo pélvico, deterioro de función renal, cese de relaciones sexuales... que se sumarán a los efectos propios del tratamiento. Se hace necesario por tanto un seguimiento de las pacientes a largo plazo para poder detectar y actuar ante la presencia de eventos adversos que puedan afectar negativamente en la calidad de vida de las pacientes y, en algunos casos, suponer un riesgo para su vida.

En conclusión, nuestros resultados son comparables a lo publicado en la literatura en términos de supervivencia y toxicidad. Se hace necesaria la introducción en nuestra práctica clínica de nuevas técnicas de irradiación externa y braquiterapia más conformadas que permitan la escalada de dosis en el tumor sin aumentar la toxicidad de los tratamientos.

CAPÍTULO V.-

CAPÍTULO V.- CALIDAD DE VIDA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX Y SU RELACIÓN CON FACTORES CLÍNICOS Y DE TOXICIDAD.

RESUMEN

Objetivo

Los importantes esfuerzos en el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix unidos a tratamientos más eficaces nos sitúan ante un escenario de pacientes con largas supervivencias. El tratamiento radical frecuentemente combina varias modalidades de tratamiento y puede producir toxicidades que suponen un impacto en la calidad de vida. En el presente capítulo recogemos y analizamos mediante *cuestionarios de Resultados Percibidos por los Pacientes* (PRO) la calidad de vida medida en un momento concreto durante el seguimiento de las pacientes con cáncer de cérvix tratadas con intención curativa en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Doctor Negrín.

Material y métodos:

Un total de 346 pacientes con cáncer de cérvix estadios IB a IIIB confirmados histológicamente fueron tratadas con intención radical en nuestro centro desde noviembre del 2000 hasta enero de 2013. En 166 casos se registró la calidad de vida mediante el módulo general y el específico del área ginecológica del cuestionario de calidad de vida de la EORTC (QLQ-30 y QLQ-Cx24) y el cuestionario dimensión específico de función sexual (FSFI). Se ha llevado a cabo un análisis multivariante para tratar de determinar los factores pronósticos de calidad de vida.

Resultados:

Los cuestionarios fueron recogidos a una mediana de seguimiento de 43 meses. Las pacientes manifestaron una calidad de vida global buena o muy buena (72,2±25,8 puntos). La función emocional fue la escala funcional más perjudicada (68,2±29,4). En general refirieron pocos síntomas genéricos y específicos de

cáncer de cérvix. La población en conjunto es sexualmente poco activa (38% mantiene relaciones sexuales) y señala poca preocupación por el sexo, con una puntuación compatible con disfunción sexual en la escala FSFI ($12,5 \pm 9,9$). Aquellas pacientes que mantenían relaciones sexuales presentaron mejor *calidad de vida global* ($B 12,7$), *función física* ($B 11,1$) y *desempeño de tareas* ($B 14,5$), referían menos *síntomas genéricos* ($B -11,1$) y, como era de esperar, tuvo un impacto positivo en todas las subescalas *de función sexual del IFSF* (*deseo*: $B 0,9$; *excitación*: $B 3,8$; *lubricación*: $B 3,6$; *orgasmo*: $B 4,2$; *satisfacción*: $B 1,2$; *dolor con relaciones sexuales*: $B 3,9$).

En cuanto a la correlación entre la *máxima toxicidad tardía* (cutánea, rectal, intestinal, urinaria y sexual) medida de forma objetiva por el clínico (PhRO) y los valores de los cuestionarios PRO, solo encontramos una correlación estadísticamente significativa con calidad de vida global ($p=0,006$) y los síntomas experimentados del cuestionario específico de cérvix (QLQ-Cx24) ($p=0,005$). No se encontró asociación entre la máxima toxicidad tardía sexual y las escalas de función sexual (IFSF), función vaginal, preocupación por el sexo, actividad sexual y disfrute con las relaciones (QLQ-Cx24).

Conclusiones:

Aunque globalmente las pacientes refieren una buena calidad de vida tras el tratamiento radical, los síntomas ginecológicos deterioran la función sexual de nuestras pacientes. Esta toxicidad ginecológica supone el mayor impacto sobre la calidad de vida de las pacientes, especialmente en la esfera emocional y en la función sexual. Hemos observado que no existe una buena correlación entre la mayoría de escalas de calidad de vida y la toxicidad tardía severa medida por el clínico. El conocimiento de esta realidad nos plantea la necesidad de incorporar cuestionarios de calidad de vida a la práctica diaria y puede ayudarnos a la hora de establecer objetivos y adaptar la estrategia terapéutica con nuestras pacientes, atendiendo específicamente y de forma precoz los síntomas ginecológicos, especialmente en aquellas pacientes con una vida sexual activa.

CAPÍTULO V.- CALIDAD DE VIDA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX Y SU RELACIÓN CON FACTORES CLÍNICOS Y DE TOXICIDAD.

1. INTRODUCCIÓN

Los importantes esfuerzos en el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix unidos a tratamientos más eficaces nos sitúan ante un escenario de pacientes con largas supervivencias. El tratamiento radical frecuentemente combina varias modalidades de tratamiento. La quimiorradioterapia, la histerectomía radical más linfadenectomía, y los tratamientos adyuvantes como la braquiterapia han demostrado aumentar el control local y la supervivencia, aunque a expensas de aumentar la toxicidad aguda y tardía (1)(2)(3).

Los signos y síntomas de la propia enfermedad, los tratamientos y las toxicidades de éstos suponen un gran impacto en las pacientes, muchas de ellas jóvenes, en edad de trabajar y con vida sexual activa. Tradicionalmente se ha medido el efecto de los tratamientos oncológicos en términos de supervivencia y toxicidades recogidas por el clínico (4). Sin embargo, desde el punto de vista de la paciente, puede que ese impacto objetivo se diluya o magnifique cuando tenemos en cuenta su opinión subjetiva.

Surge, por tanto, el término *Calidad de Vida Relacionada con la Salud* (en inglés *Health Related Quality of Life, HR-QOL*), que describe el estado de salud percibido por el paciente, con una perspectiva multimodal que atiende a las dimensiones básicas: síntomas físicos, emocional y cognitivo, social y de desempeño de tareas. Como instrumentos de medida de la HR-QOL se han desarrollado los *Cuestionarios de Resultados* de calidad de vida *Percibidos por los Pacientes* (*Patient Reported Outcomes, PRO*), que son cuestionarios que

miden aspectos de la salud específicamente desarrollados para ser contestados por el paciente en el contexto de una entrevista clínica (5).

El objetivo de este capítulo es analizar la calidad de vida medida en un momento concreto durante el seguimiento de las pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Doctor Negrín.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Características de las pacientes.

Del total de 346 pacientes con cáncer de cérvix estadios IB a IIIB confirmados histológicamente tratadas con intención radical en nuestro centro desde noviembre del 2000 hasta enero de 2013, 101 pacientes habían fallecido antes de junio de 2012, momento en el que se realizan las entrevistas. Se perdieron 9 pacientes en el seguimiento. Del total de 236 pacientes evaluables, 8 pacientes fueron excluidas por deterioro neurológico (6 pacientes de edad avanzada con demencia senil o Alzheimer, 1 esquizofrenia avanzada y 1 enferma de cáncer de pulmón con metástasis cerebrales), 1 paciente presentaba retraso mental y otra se excluyó por alcoholismo severo. 27 pacientes residían fuera de la isla de Las Palmas de Gran Canaria y 33 pacientes rechazaron participar, restando por tanto 166 pacientes que han sido objeto del presente análisis (**Figura 11**).

La información del tratamiento y del seguimiento se ha extraído de las historias clínicas. Las pacientes han realizado seguimiento conjunto por los servicios de Ginecología y de Oncología Radioterápica y procedían de cuatro centros sanitarios: Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Complejo Hospitalario Insular-Materno Infantil (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital Doctor José Molina Orosa (Lanzarote) y Hospital General de Fuerteventura. La estadificación clínica se realizó mediante exploración física siguiendo las guías FIGO. Para la estadificación nodal y a distancia se usó Tomografía Axial Computarizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y/o Tomografía por emisión de positrones (PET) a criterio del Comité de Tumores. A partir de marzo

de 2009 se añadió linfadenectomía paraórtica en caso de sospecha de afectación ganglionar y paraórtica. El estudio diagnóstico se completaba con cistoscopia o rectoscopia ante la sospecha clínica de afectación vesical o rectal.

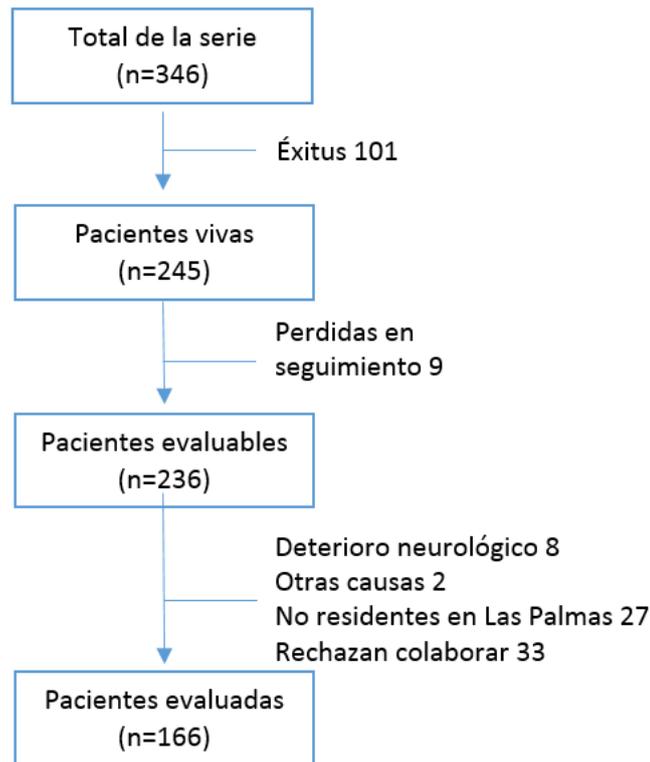


Figura 11. Flujo de pacientes encuestadas.

Tratamientos y definiciones.

El tratamiento consistió en quimiorradioterapia primaria con braquiterapia. En estadios localizados (IB-IIA) se realizó en casos seleccionados histerectomía radical más linfadenectomía asociada a radioterapia más braquiterapia adyuvantes (con o sin quimioterapia) si bordes afectos, afectación parametrial o ganglionar. La descripción de los tratamientos, volúmenes y técnica de radioterapia y quimioterapia, así como la definición de resultados clínicos, están

descritos en el anterior capítulo (*capítulo IV, Resultados de supervivencia y toxicidad*).

La toxicidad aguda durante el tratamiento y en la primera revisión a los tres meses del fin del mismo se evaluó mediante la escala CTCAE. Se consideró toxicidad crónica aquella ocurrida más de seis meses tras fin de radioterapia. Para su medida se utilizaron las escalas CTCAE y LENTSOMA que se recogieron a lo largo del seguimiento, cada cuatro meses los dos primeros años, cada seis meses los tres siguientes y posteriormente en cada visita anual. Los eventos adversos fueron definidos para recto, intestino delgado, vejiga, vagina y reflejan el máximo grado observado durante todo el seguimiento en cualquiera de las escalas usadas. Para calcular el tiempo medio hasta la aparición de un evento severo (toxicidad G3 o mayor) se ha considerado el tiempo desde el fin la radioterapia hasta la aparición de la toxicidad.

Instrumentos de medida de HR-QoL.

Para registrar la calidad de vida se utilizó la versión española del cuestionario *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Consta de un módulo general y otro específico del área ginecológica. El módulo general (QLQ-C30) se compone de 30 preguntas divididas en 15 apartados: 5 escalas funcionales (función física, emocional, social, de rol y función cognitiva), 1 escala de estado general de salud/QoL, 3 escalas de síntomas (fatigabilidad, dolor y náuseas y vómitos), así como varios aspectos y síntomas frecuentes en los pacientes con cáncer (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades económicas)(5). El módulo específico (QLQ-CX24) consta de 24 preguntas que evalúan: síntomas experimentados del área pélvica (gastrointestinales, genitourinarios, vaginales y dolor lumbar), otros síntomas frecuentes (linfedema, neuropatía periférica y síntomas de menopausia), cuestiones relativas a imagen corporal y de sexualidad/relaciones sexuales (6).

Para su interpretación se realiza una transformación lineal de los resultados a una puntuación del 0 al 100. Para las cinco escalas funcionales y la escala de calidad

de vida general del módulo general (QLQ-C30), así como para los apartados de actividad sexual y disfrute sexual del cuestionario específico (QLQ-Cx24), una puntuación alta significa buen nivel de funcionalidad. Para las escalas de síntomas de ambos cuestionarios y las escalas de función sexual/vaginal e imagen corporal del cuestionario específico, a mayor puntuación, mayor severidad de síntomas y peor nivel funcional (7).

Para complementar la información referente a la función sexual y ayudarnos a interpretar los resultados se ha utilizado un cuestionario específico denominado *Female Sexual Function Index* (FSFI) desarrollado por *Rosen et al 2000* (8). Consta de 19 preguntas que explora 6 dominios: deseo, lubricación, satisfacción, excitación, orgasmo y dolor en las relaciones sexuales. Cada dominio se medirá con una subescala que se puntúa del 0 al 6, siendo la puntuación global máxima de 36. El diagnóstico de disfunción sexual se ha establecido en una puntuación menor o igual a 26 (9).

Las entrevistas se llevaron a cabo durante las revisiones programadas. Los cuestionarios fueron respondidos por el propio paciente en presencia del médico para aclarar dudas que pudiesen surgir.

Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó usando el programa IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences versión 24.0 para Windows [IBM, Chicago, IL, USA]). Se compararon mediante el estadístico *d de Cohen* las puntuaciones medias de las escalas de calidad de vida de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-Cx24 de nuestra serie con las obtenidas a los 48 meses en el estudio EMBRACE (9). Se considera una diferencia grande si los valores absolutos son $\geq 0,8$; moderada si se encuentran entre 0,5-0,8; pequeñas, entre 0,2-0,5; y muy pequeñas si son menores de 0,2.

Los factores clínicos considerados fueron: edad, estadio FIGO, tamaño tumoral, estadio ganglionar pélvico y paraórtico, tipo histológico, grado histológico,

linfadenectomía paraórtica, tratamiento administrado, respuesta clínica al tratamiento y vida sexual activa. La relación entre los factores clínicos y máxima toxicidad tardía (variables independientes) y las puntuaciones de las escalas HR-QoL (variables dependientes) se estudió usando un *análisis de la varianza* (ANOVA - Analysis of variance) para aquellas variables con más de 2 categorías y la prueba *T-Student* con solo dos categorías. En aquellos casos en los que no se daban las condiciones paramétricas para aplicar los anteriores contrastes, se usaron los test no paramétricos de *Kruskal Wallis* y *Mann-Withney*, respectivamente. Si el ANOVA resultó significativo, se realizó un *test de diferencias menos significativas (DSM)* para determinar los grupos diferentes.

Para el análisis multivariante se utilizó una *regresión lineal múltiple* entre los factores independientes y cada una de las variables dependientes. Con las pruebas citadas determinamos los factores relacionados de forma significativa con cada escala HR-QoL que, además de aquellas clínicamente importantes, son las que fueron incluidas en este análisis. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

Pacientes y cumplimiento del protocolo.

Las características de las 166 pacientes y del tratamiento administrado están recogidas en la **Tabla 16**. Con una edad media de 53 años (28-88a), la mayoría de los casos se presentaron en un estadio IB (45%) y solo el 6% de los casos con estadio III. El 13,8% tenía adenopatías al diagnóstico y 6 casos (3,6%) adenopatías paraórticas. La histología predominante fue carcinoma epidermoide (74%). La mediana de seguimiento fue de 93 meses (7,6-177,4m).

	N	%
Edad (media, rango)	53 años (28-88)	--
* Sexualmente activas	44 años (28-62)	--
Estadio clínico:	- Localizado: 99	59,6
	- Loc-avanzado: 67	40,4
- Estadio FIGO	IB: 75	IB: 45,2
	IIA: 35	IIA: 21,1
	IIB: 46	IIB: 27,7
	IIIA: 4	IIIA: 2,4
	IIIB: 6	IIIB: 3,6
- Estadio N	N0: 139	N0: 83,7
	N1: 23	N1: 13,8
- Afectación paraórtica	M0p: 160	M0p: 96,4
	M1p: 6	M1p: 3,6
Tamaño tumoral	<4cm: 67	<4cm: 40,4
	>4cm: 97	>4cm: 58,4
	Perdidos: 2	Perdidos: 1,2
Histología	Epidermoide: 124	Epid: 74,4
	Adenocarc: 29	Adeno: 17,6
	Otra: 12	Otra: 7,2
	Perdidos: 1	Perdidos: 0,6
Grado	GI: 29	GI: 17,5
	GII: 80	GII: 48,2
	GIII: 40	GIII: 24,1
	Perdidos: 17	Perdidos: 10,2
Linfadenectomía paraórtica	No: 116	No: 69,9
	Si: 50	Si: 30,1
Tratamiento radical	RT: 150	RT: 89,8
	Cirugía: 17	Cia: 10,2

Tabla 16. Características de las pacientes.

Todas las pacientes en estadio localizado recibieron el tratamiento de acuerdo con el protocolo, de las cuales en 15 casos (15%) se optó por cirugía como tratamiento primario, recibiendo la radioterapia de forma adyuvante, con quimioterapia concomitante en 7 de ellos. De aquellos tratados con radioterapia radical, en 7 pacientes se desestimó la quimioterapia concomitante por edad o comorbilidad. Todas recibieron tratamiento complementario con braquiterapia. En estadios localmente avanzados (en adelante nos referiremos a ellos como estadios avanzados) el tratamiento primario fue la radioterapia radical, excepto en dos pacientes intervenidas de entrada: un absceso parauterino requirió drenaje quirúrgico en una paciente, optándose por una histerectomía radical, mientras que en otro caso se ofreció cirugía por una lesión premaligna cervical CIN3 asociada a una miomatosis uterina sangrante y adenopatías pélvicas que, posteriormente, se confirmaron como patológicas en la pieza quirúrgica. En un caso se obvió la BT complementaria por complicación postconización, optándose por una sobreimpresión tumoral con radioterapia externa. La quimioterapia se obvió en 2 pacientes, por edad avanzada en una y por esquizofrenia paranoide en otra.

Resultados de calidad de vida.

La mediana de tiempo desde el fin de la radioterapia y el momento en que fue recogido el cuestionario HR-QoL fue de 43 meses (1-148). En la **Tabla 17** se resumen las puntuaciones obtenidas en cada escala para cada uno de los tres cuestionarios QLQ-C30, QLQ-Cx24 e IFSF.

<i>Escala</i>	<i>Media ± SD</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rango</i>	<i>EMBRACE (Media ± SD)</i>	<i>Cohen´s d</i>
QLQ-C30 (general)					
<i>Calidad de vida Global</i>	72,2 ± 25,8	75,0	(0,0-100)	70,91 ± 21,6	0,043025823
Escalas funcionales					
<i>Función física</i>	85,4 ± 19,9	93,3	(6,7-100)	82,91 ± 20,25	0,101565733
<i>Desempeño de tareas (rol)</i>	81,8 ± 30,5	100,0	(0,0-100)	77,56 ± 30,61	0,113369955
<i>Función emocional</i>	68,2 ± 29,4	75,0	(0,0-100)	80,45 ± 21,37	-0,370583369
<i>Función cognitiva</i>	81,9 ± 23,6	83,3	(0,0-100)	83,33 ± 26,12	-0,047717401
<i>Función social</i>	87,3 ± 26,0	100,0	(0,0-100)	82,20 ± 26,84	0,158434549
Síntomas					
<i>Fatiga</i>	22,8 ± 26,5	11,1	(0,0-100)	30,94 ± 28,43	-0,244721297
<i>Náusea/vómito</i>	4,7 ± 15,3	0,0	(0,0-100)	5,93 ± 13,72	-0,067893741
<i>Dolor</i>	23,1 ± 30,6	0,0	(0,0-100)	22,01 ± 29,72	0,029363108
<i>Disnea</i>	16,8 ± 24,5	0,0	(0,0-100)	17,95 ± 27,05	-0,036998705
<i>Insomnio</i>	35,7 ± 37,5	33,3	(0,0-100)	27,24 ± 29,66	0,19689824
<i>Pérdida de apetito</i>	13,7 ± 26,7	0,0	(0,0-100)	8,01 ± 18,86	0,190650012
<i>Estreñimiento</i>	12,4 ± 22,7	0,0	(0,0-100)	6,41 ± 19,75	0,224749854
<i>Diarrea</i>	18,2 ± 27,5	0,0	(0,0-100)	17,95 ± 25,83	0,007572822
<i>Problemas económicos</i>	17,4 ± 32,9	0,0	(0,0-100)	15,71 ± 28,24	0,04391227
QLQ-Cx24 (específico)					
<i>Síntomas experimentados</i>	12,1 ± 12,1	9,1	(0,0-60,6)	12,18 ± 11,11	-0,005545322
<i>S. gastrointestinales</i>	16,4 ± 20,2	11,1	(0,0-77,8)		
<i>S. urinarios</i>	12,6 ± 17,3	8,3	(0,0-83,3)		
<i>S. genitales</i>	3,8 ± 8,8	0,0	(0,0-55,6)		
<i>Dolor de espalda</i>	22,1 ± 31,5	0,0	(0,0-100)		
Otros síntomas					
<i>Linfedema</i>	14,5 ± 25,0	0,0	(0,0-100)	19,55 ± 31,37	-0,151097513
<i>Neuropatía periférica</i>	20,3 ± 26,4	0,0	(0,0-100)	20,83 ± 29,45	-0,015762287
<i>S. de menopausia</i>	20,1 ± 28,4	0,0	(0,0-100)	28,53 ± 32,32	-0,231254077
<i>Imagen corporal</i>	13,4 ± 24,6	0,0	(0,0-100)	18,30 ± 24,85	-0,162084577
Sexual					
<i>Preocupación por r/s</i>	21,6 ± 35,0	33,3	(0,0-100)	19,50 ± 31,07	0,050817934

<i>*sexualmente activas</i>	34,9 ± 39,0	33,3	(0,0-100)		
<i>Actividad sexual</i>	18,4 ± 26,3	33,3	(0,0-100)	19,28 ± 28,70	-0,026490467
<i>+Disfrute sexual</i>	49,7 ± 39,2	66,6	(0,0-100)	60,00 ± 31,10	-0,229158096
<i>+Función vaginal/sexual</i>	39,6 ± 30,9	33,3	(0,0-100)	29,05 ± 24,62	0,297462671

+ Solo en sexualmente activas

Tabla 17. Puntuaciones obtenidas para cada escala evaluada. *D de Cohen* para el tamaño del efecto.

Cuestionario general (QLQ-C30)

La mediana obtenida para la escala *calidad de vida global* fue de 75. La **Figura 12** refleja la distribución de frecuencias para dicha escala, donde solo 19 pacientes (11%) puntuó menos de 50, mientras que el 60% (92 pacientes) consideraba su estado de salud global como muy bueno o excelente (75-100).

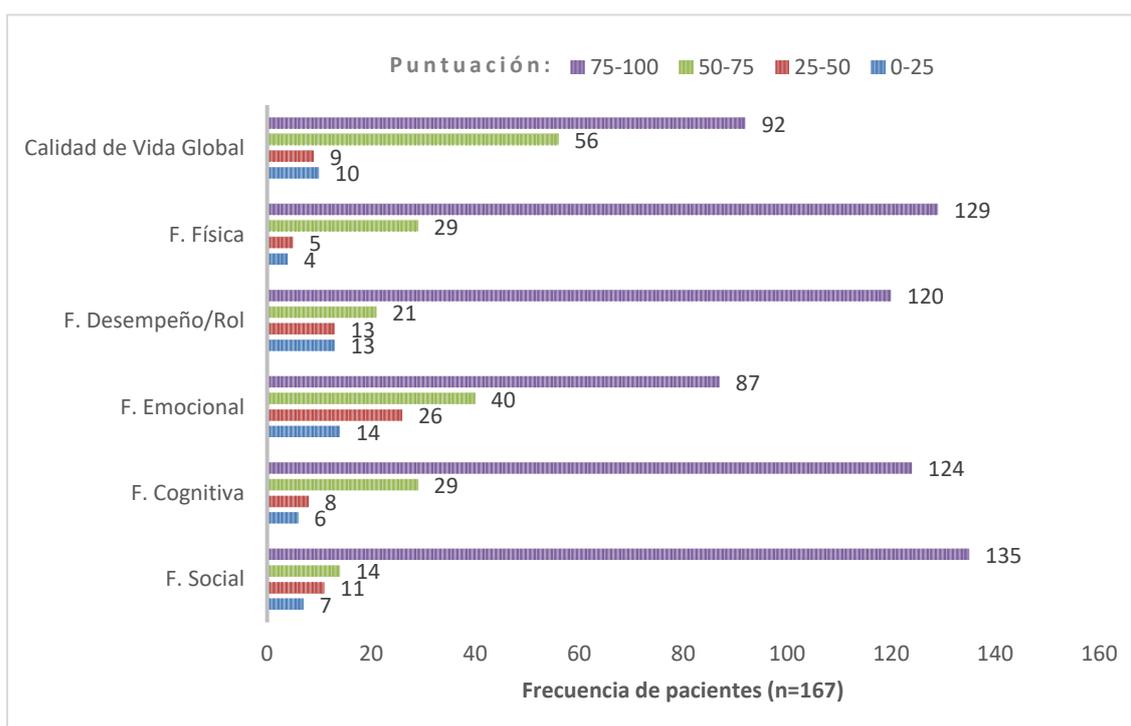


Figura 12. Distribución de frecuencias de pacientes para *calidad de vida global* y *escalas funcionales*. Se muestran las puntuaciones obtenidas agrupadas en 4 intervalos. A mayor puntuación, mejor calidad de vida o nivel funcional.

La capacidad para realizar las actividades de la vida diaria está representada mediante las *escalas funcionales*. Se compone de 5 subescalas: la escala de

función física recoge la capacidad para realizar las funciones básicas de la vida diaria como pasear, hacer la compra o actividades de autocuidado; la *escala de desempeño de tareas o rol* refleja las limitaciones para trabajar o actividades de ocio; la *escala de función emocional* recoge sentimientos subjetivos de tensión, preocupación, irritabilidad o depresión; la *función cognitiva* representa la dificultad para concentrarse o para recordar cosas; por último, la *escala de función social* registra la interferencia del estado físico en la vida familiar o las relaciones sociales. La mediana para cada una de las 5 subescalas se situó por encima de 75 (**Tabla 17**). El porcentaje de pacientes que considera su estado funcional como excelente (100 puntos) varía entre escalas, por orden de frecuencia: *función social* 75,4%, *desempeño de tareas* 66,5%, *función cognitiva* 46,1%, *función física* 42,5% y *función emocional* 24,0%.

Los *síntomas* evaluados por el cuestionario QLQ-C30 serán aquellos asociados a la enfermedad y los tratamientos de manera genérica. La mitad de la población obtuvo una puntuación inferior a 14,8 (**Tabla 17**). Caber recordar que a menor puntuación en estas escalas, menor severidad de síntomas. En las **Figura 13** y **Figura 14** queda recogida la distribución de frecuencias para cada *síntoma general*. El orden de frecuencia para una puntuación 0 (ausencia de sintomatología) fue: náuseas y vómitos (ausente en el 87,4%), problemas económicos (en el 75,4%), pérdida de apetito (74,9%), estreñimiento (73,2%), diarrea (63,5%), disnea (62,9%), dolor (52,7%), insomnio (44,3%) y fatiga (42,5%). Podemos concluir, por tanto, que las pacientes presentan poca sintomatología general.

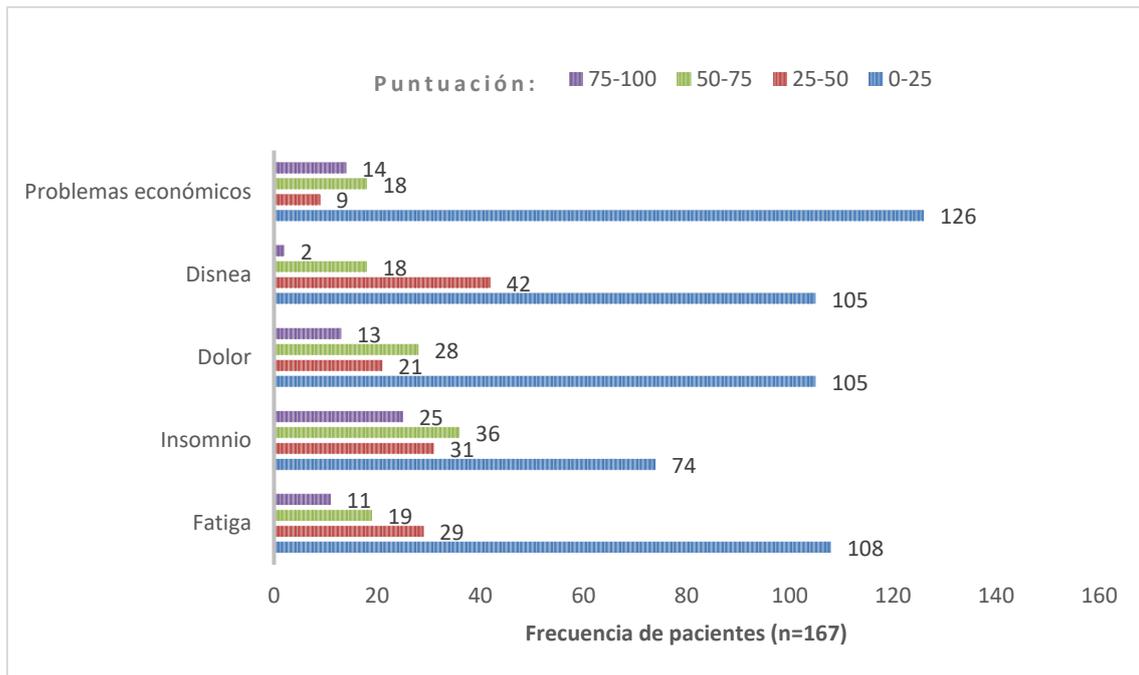


Figura 13. Distribución de frecuencias de pacientes para *síntomas* del cuestionario general QLQ-C30. Se muestran las puntuaciones obtenidas agrupadas en 4 intervalos. A menor puntuación, menor severidad de síntomas.

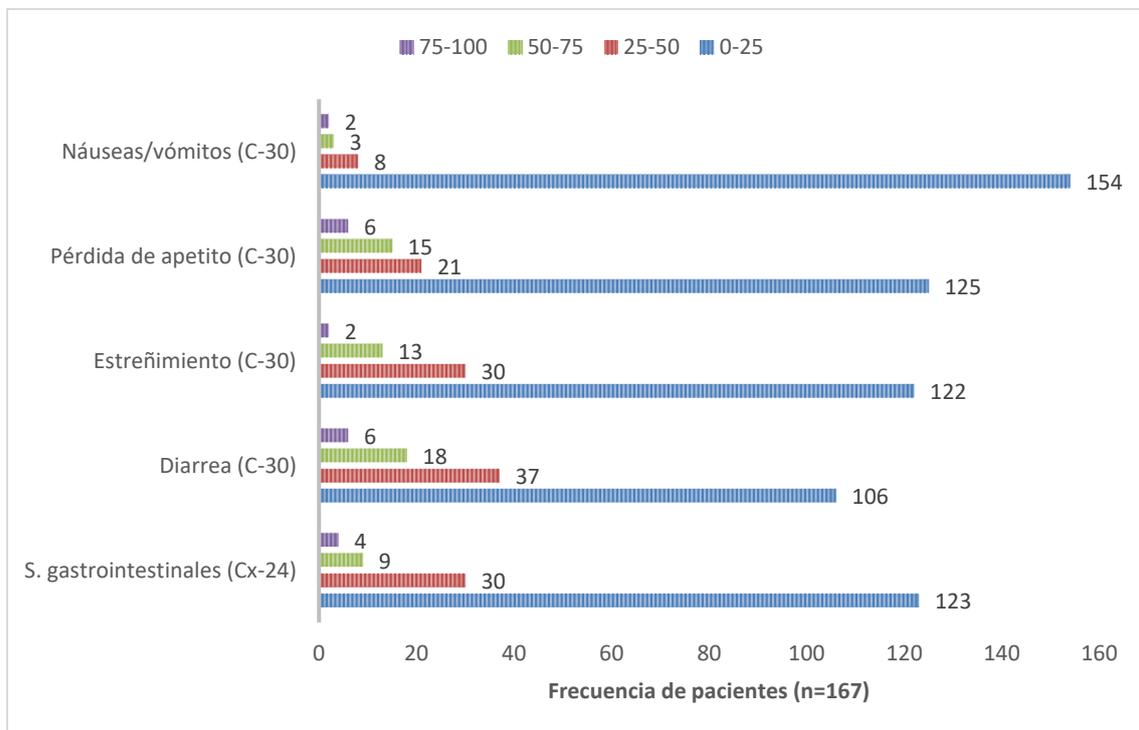


Figura 14. Distribución de frecuencias de pacientes para *síntomas digestivos*. Extraídos de ambos cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-Cx-24. Se muestran las puntuaciones obtenidas agrupadas en 4 intervalos. A menor puntuación, menor severidad de síntomas.

Cuestionario específico para cáncer de cérvix (QLQ-Cx24)

Los *síntomas específicos* para cáncer de cérvix están evaluados mediante el cuestionario QLQ-Cx24. Los resultados se muestran en la **Tabla 17**. Aquellos ítems con una puntuación más elevada serán, por orden de frecuencia: *disfrute sexual(#)*, *función vaginal/sexual(#)* y *dolor de espalda*. Por el contrario, los que menos puntúan serán *los síntomas experimentados (GI, GU y genitales)* **Figura 15**, Los *síntomas genitales*, *preocupación por el sexo*, *actividad sexual*, *función vaginal/sexual* y *disfrute sexual* están reflejados separadamente en la **Figura 16**. La cuestión *disfrute sexual* y *función vaginal/sexual* solo serán contestadas si la paciente se mantiene sexualmente activa, mientras que los *síntomas genitales* y las cuestiones relativas a *preocupación por el sexo* y *actividad sexual* se recogen para toda la población.

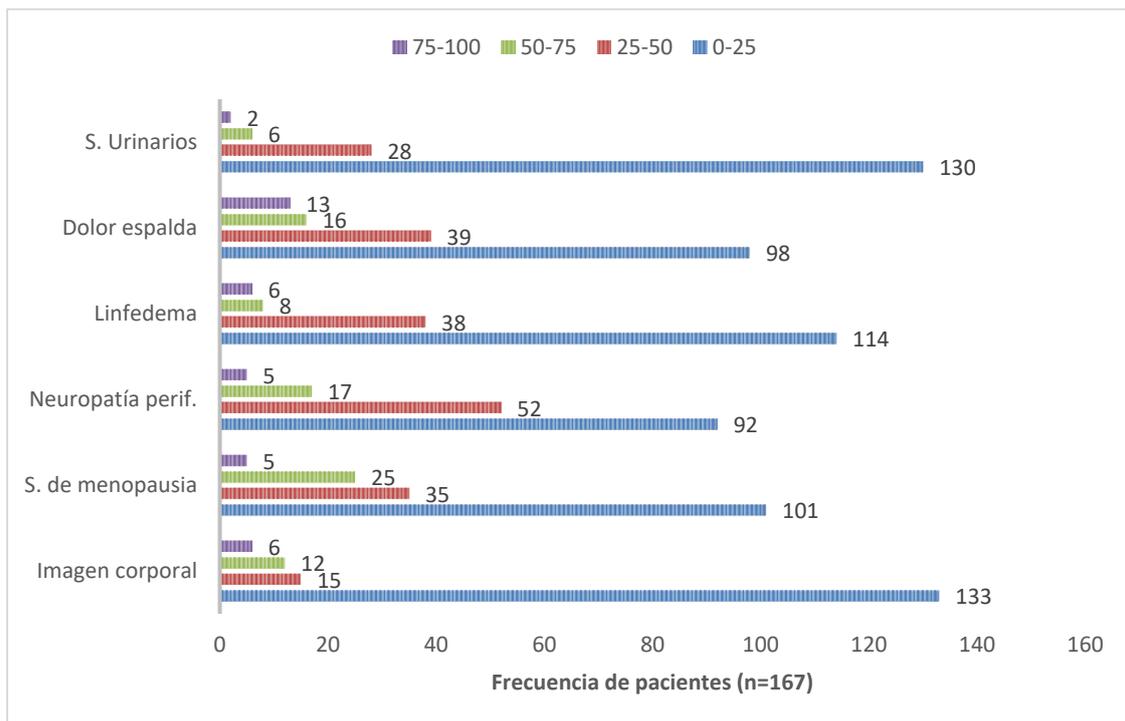


Figura 15. Distribución de frecuencias de pacientes para el resto de síntomas extraídos del cuestionario QLQ-Cx-24. Se muestran las puntuaciones obtenidas agrupadas en 4 intervalos. A menor puntuación, menor severidad de síntomas.

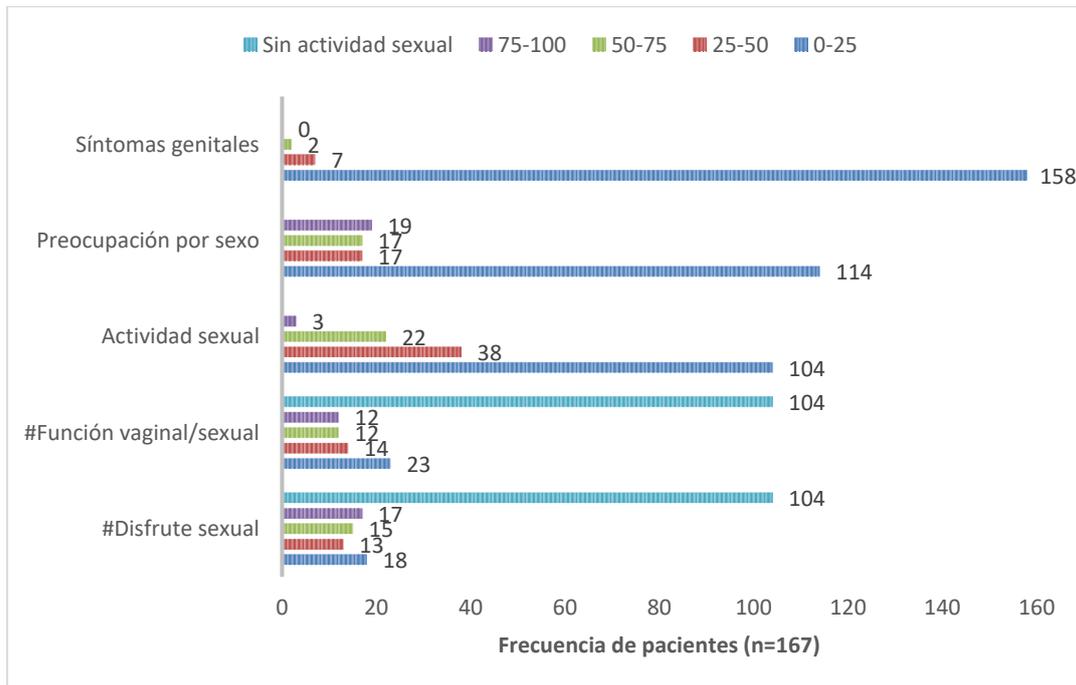


Figura 16. Distribución de frecuencias de pacientes para *síntomas genitales/sexuales* del cuestionario específico QLQ-Cx24. Se muestran las puntuaciones obtenidas agrupadas en 4 intervalos. A menor puntuación, menor severidad de síntomas. Para las escalas de *actividad sexual* y de *disfrute sexual*, a mayor puntuación, mejor nivel funcional.

Cabe destacar que solo 63 pacientes (38% del total) mantienen relaciones sexuales. El 94% de los casos (158 pacientes) manifestaron ausencia o mínimos *síntomas genitales* (molestias/irritación vulvar, secreción o sangrado vaginal). Respecto a la *actividad sexual*, podríamos decir que la población es sexualmente poco activa (puntuaciones 0-50 en 142 pacientes). El 68% de las mujeres (114 pacientes) reconoce que el *sexo no les preocupa*. Por el contrario, para las 63 pacientes sexualmente activas, más de la mitad (32 pacientes) manifiesta preocupación en mayor o menor grado. Además, las puntuaciones elevadas recogidas para *función vaginal/sexual* (**Tabla 17**) reflejan un impacto negativo debido a falta de lubricación, acortamiento y estrechamiento vaginal y a dolor durante las relaciones sexuales. A pesar de ello, presentan puntuaciones elevadas en *disfrute sexual*.

Cuestionario de dimensión sexual (IFSF)

Para evaluar la dimensión *función sexual* de forma específica hemos utilizado el IFSF. En la

Tabla 18 podemos observar la puntuación total y la puntuación para cada uno de los 6 dominios de los que se compone (*deseo, lubricación, satisfacción, excitación, orgasmo y dolor durante las relaciones sexuales*). Dichas puntuaciones se recogen para el total de la población, así como desglosado según las pacientes mantengan relaciones sexuales o no. Considerando el conjunto de la población se obtiene un total de $12,5 \pm 9,9$, por debajo de 26, que es el punto de corte que establece el *diagnóstico de disfunción sexual*. Cuando analizamos por separado aquellas pacientes que son sexualmente activas la total mejora considerablemente ($23,3 \pm 7,4$). Por el contrario, en aquellas pacientes que no mantienen una vida sexual activa el total baja hasta $5,8 \pm 2,9$.

FSFI	Total (n=167)	Con r/s (n=64)	Sin r/s (n=103)
Total	$12,5 \pm 9,9$	$23,3 \pm 7,4$	$5,8 \pm 2,9$
Deseo	$2,4 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,4$	$1,9 \pm 1,2$
Excitación	$1,6 \pm 2,2$	$4,0 \pm 1,4$	$0,1 \pm 0,9$
Lubricación	$1,5 \pm 2,1$	$3,7 \pm 1,6$	$0,1 \pm 0,6$
Orgasmo	$1,7 \pm 2,4$	$4,3 \pm 1,8$	$0,2 \pm 0,9$
Satisfacción	$3,7 \pm 1,3$	$4,1 \pm 1,6$	$3,5 \pm 0,9$
Dolor en las r/s	$1,6 \pm 2,3$	$4,1 \pm 2,1$	$0,1 \pm 0,7$

* r/s: relaciones sexuales

Tabla 18. Puntuaciones obtenidas para la escala FSFI (media \pm SD).

En el análisis multivariante (*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*) aquellas pacientes sexualmente activas presentaron mejor *calidad de vida global* (B 12,7), *función física* (B 11,1) y *desempeño de tareas* (B 14,5), referían menos *síntomas genéricos* (B -11,1) y, como era de esperar, tuvo un impacto positivo en todas las subescalas de *función sexual del IFSF* (*deseo*: B 0,9; *excitación*: B 3,8; *lubricación*: B 3,6; *orgasmo*: B 4,2; *satisfacción*: B 1,2; *dolor con relaciones sexuales*: B 3,9). Las pacientes más jóvenes presentaron un mayor impacto en la *función cognitiva* (B 10,3), por *síntomas de menopausia* (B -18,9) y *preocupación porque las relaciones sexuales pudieran ser dolorosas* (B -20,2), mientras que las

pacientes más mayores referían peores puntuaciones en *síntomas genéricos* ($B -7,0$) y *deseo sexual* ($B -0,5$), aunque se mostraban más *satisfechas* con su vida sexual ($B 0,8$). Aquellas pacientes con tumores avanzados al diagnóstico presentaron peor *función vaginal* ($B 21,6$), aunque paradójicamente referían mejor *imagen corporal* ($B -16,4$). La presencia de adenopatías retroperitoneales al diagnóstico mostró un impacto negativo en el *desempeño de tareas* ($B -30,4$) y *función física* ($B -18,4$), y aquellas pacientes en las que el tumor era de mayor tamaño al diagnóstico refirieron peor *imagen corporal* ($B 10,4$), *deseo* ($B -0,4$), *orgasmo* ($B -0,4$) y *dolor en las relaciones* ($B -0,6$). En cuanto al tratamiento administrado, las pacientes que se someten a cirugía como tratamiento primario refieren más *dolor* ($B 19,7$) y *preocupación por el sexo* ($B 22,7$), suponiendo un impacto negativo en la *satisfacción con las relaciones* ($B -0,5$). Aquellas pacientes a las que no se administra quimioterapia presentarán una peor *función física* ($B 13,7$) y *síntomas de linfedema* ($B -20,1$).

VARIABLES DEPENDIENTES:		Edad					Relaciones sexuales				Estadio			Tamaño tumoral				Afección de ganglios clínico (cN)					
	R	B	IC	SIG		B	IC	SIG		B	IC	SIG	B	IC	SIG	B	IC	SIG					
QLQ-C30	Calidad de vida Global	0.351	10.118	0.126	20.109	0.470	12.724	2.638	22.810	0.014	9.493	-1.069	20.054	0.078	2.995	-6.274	12.264	0.524	0.564	-13.902	15.030	0.939	
	Función física	0.477	-1.457	-8.558	5.643	0.685	11.048	3.881	18.216	0.003	7.432	-0.073	14.938	0.052	-5.518	-12.105	1.069	0.100	-2.234	-12.513	8.046	0.668	
	Desempeño de tareas(rol)	0.391	5.924	-5.835	17.684	0.321	14.546	2.675	26.417	0.017	9.039	-3.392	21.469	0.153	-8.877	-19.787	2.032	0.110	3.348	-13.677	20.374	0.698	
	Función emocional	0.275	3.222	-8.322	14.766	0.582	6.375	-5.278	18.029	0.281	10.082	-2.121	22.284	0.105	-1.478	-12.187	9.231	0.785	-2.278	-18.992	14.435	0.788	
	Función cognitiva	0.328	10.386	1.111	19.660	0.028	7.659	-1.704	17.021	0.108	4.729	-5.075	14.533	0.342	-2.300	-10.903	6.304	0.598	-9.110	-22.538	4.318	0.182	
	Síntomas (genéricos)	0.368	-7.030	-12.999	-1.060	0.021	-11.077	-17.102	-5.051	0,000	-3.852	-10.161	2.458	0.229	2.280	-3.257	7.818	0.417	3.482	-5.160	12.124	0.427	
QLQ-C24	Imagen corporal	0.417	-9.030	-18.200	0.139	0.054	-6.141	-15.368	3.087	0.190	-16.412	-26.039	-6.784	0.001	10.424	1.953	18.896	0.016	3.462	-9.709	16.633	0.604	
	Linfedema	0.354	1.882	-7.530	11.294	0.693	-8.350	-17.821	1.122	0.084	-2.279	-12.161	7.603	0.649	6.060	-2.634	14.755	0.170	-2.402	-15.921	11.117	0.726	
	S. de menopausia	0.374	-18.912	-29.655	-8.170	0.001	1.499	-9.312	12.310	0.784	-0.415	-11.694	10.864	0.942	-1.141	-11.065	8.784	0.820	1.829	-13.602	17.260	0.815	
	Preocupación por rel.sex.	0.468	-20.220	-32.559	-7.880	0.002	8.867	-3.589	21.323	0.161	12.000	-1.043	25.044	0.071	1.906	-9.540	13.353	0.742	-5.069	-22.933	12.796	0.576	
	Actividad sexual	0.893	1.662	-3.271	6.594	0.506	49.661	44.682	54.640	0,000	1.341	-3.872	6.555	0.612	-0.463	-5.039	4.113	0.842	-1.694	-8.835	5.447	0.640	
Función vaginal	0.446	-8.429	-33.756	16.899	0.506	-	-	-	-	21.663	0.173	43.154	0.048	7.099	13.970	28.167	0.500	-9.158	-38.212	19.897	0.528		
IFSF	Deseo	0.532	-0.504	-1.007	-0.002	0.049	0.937	0.429	1.445	0,000	0.335	-0.197	0.866	0.215	-0.483	-0.950	-	0.017	0.042	-0.528	-1.256	0.200	0.154
	Excitación	0.888	-0.250	-0.662	0.162	0.232	3.874	3.458	4.289	0,000	-0.006	-0.441	0.430	0.980	-0.081	-0.463	0.301	0.674	-0.107	-0.704	0.489	0.722	
	Lubricación	0.851	-0.140	-0.602	0.321	0.548	3.690	3.224	4.156	0,000	-0.411	-0.898	0.077	0.098	-0.353	-0.781	0.075	0.106	-0.065	-0.733	0.603	0.848	
	Orgasmo	0.879	-0.127	-0.588	0.333	0.585	4.252	3.787	4.717	0,000	-0.041	-0.528	0.445	0.867	-0.435	-0.862	-	0.046	-0.239	-0.906	0.427	0.479	
	Satisfacción	0.482	0.842	0.385	1.299	0,000	1.220	0.759	1.682	0,000	0.139	-0.344	0.622	0.571	-0.259	-0.683	0.165	0.229	-0.265	-0.926	0.397	0.430	
	Dolor en las rel. Sex.	0.837	-0.113	-0.641	0.415	0.673	3.964	3.431	4.497	0,000	-0.075	-0.633	0.483	0.791	-0.682	-1.172	-	0.007	0.116	-0.649	0.880	0.765	
	TotalIFSF	0.875	-0.293	-2.291	1.706	0.773	17.937	15.919	19.955	0,000	-0.059	-2.172	2.054	0.956	-2.293	-4.147	0.439	0.016	-1.089	-3.983	1.805	0.458	

(continúa)

VARIABLES DEPENDIENTES:		Adenopatías paraórticas (cMparaao)					Cirugía				Linfadenectomía paraórticas				Quimioterapia			
		R	B	IC	SIG	B	IC	SIG	B	IC	SIG	B	IC	SIG				
QLQ-C30	Calidad de vida Global	0.351	-13.981	-37.341	9.380	0.239	11.240	-4.285	26.765	0.154	8.376	-1.282	18.034	0.089	-0.566	-17.250	16.118	0.947
	Función física	0.477	-18.433	-35.034	-1.833	0.030	2.752	-8.281	13.785	0.623	6.055	-0.809	12.918	0.083	13.790	1.933	25.646	0.023
	Desempeño de tareas (rol)	0.391	-30.490	-57.984	-2.996	0.030	-2.271	-20.543	16.002	0.806	8.050	-3.317	19.417	0.164	17.013	-2.624	36.649	0.089
	Función emocional	0.275	-22.553	-49.543	4.437	0.101	-7.673	-25.611	10.264	0.399	7.950	-3.208	19.109	0.161	-0.587	-19.863	18.689	0.952
	Función cognitiva	0.328	3.057	-18.627	24.741	0.781	2.921	11.490	17.333	0.689	6.118	-2.847	15.083	0.179	2.467	-13.020	17.954	0.753
	Síntomas (genéricos)	0.368	8.373	-5.583	22.329	0.237	3.709	-5.566	12.985	0.430	-3.099	-8.869	2.671	0.290	0.021	-9.947	9.988	0.997
QLQ-C24	Imagen corporal	0.417	-3.243	-24.515	18.029	0.763	-7.876	-22.024	6.272	0.273	-8.700	-17.505	0.105	0.053	-2.009	-17.208	13.190	0.794
	Linfedema	0.354	6.815	-15.019	28.649	0.538	-3.435	-17.957	11.087	0.641	-5.678	-14.715	3.359	0.216	-20.180	-35.782	-4.579	0.012
	S. de menopausia	0.374	-10.989	-35.910	13.933	0.385	7.978	-8.597	24.554	0.343	-1.739	-12.054	8.577	0.739	1.038	-16.770	18.845	0.908
	Preocupación por rel.sex.	0.468	-0.934	-29.783	27.915	0.949	22.725	3.552	41.898	0.021	3.564	-8.363	15.491	0.555	3.332	-17.272	23.936	0.750
	Actividad sexual	0.893	-3.879	-15.411	7.653	0.507	2.727	-4.937	10.391	0.483	1.666	-3.102	6.434	0.491	3.375	-4.862	11.611	0.419
	Función vaginal	0.446	-43.337	-111.387	24.713	0.206	22.220	-17.293	61.733	0.263	9.560	-9.571	28.692	0.319	28.271	-46.788	103.331	0.451
IFSF	Deseo	0.532	0.066	-1.109	1.242	0.911	-0.298	-1.079	0.484	0.453	0.506	0.020	0.992	0.041	0.330	-0.510	1.170	0.438
	Excitación	0.888	0.303	-0.660	1.266	0.535	-0.416	-1.056	0.224	0.200	-0.175	-0.573	0.223	0.385	0.166	-0.521	0.854	0.633
	Lubricación	0.851	0.435	-0.644	1.513	0.427	0.067	-0.650	0.784	0.854	-0.051	-0.497	0.394	0.820	0.180	-0.591	0.950	0.645
	Orgasmo	0.879	0.389	-0.687	1.466	0.476	-0.326	-1.042	0.389	0.369	-0.121	-0.567	0.324	0.590	0.285	-0.484	1.054	0.465
	Satisfacción	0.482	-0.371	-1.440	0.697	0.493	-0.851	-1.561	-0.141	0.019	0.215	-0.226	0.657	0.337	0.143	-0.620	0.906	0.712
	Dolor en las rel. Sex.	0.837	-0.067	-1.302	1.168	0.915	0.132	-0.689	0.953	0.751	0.213	-0.298	0.724	0.411	0.476	-0.406	1.358	0.288
	Total IFSF	0.875	0.755	-3.918	5.428	0.750	-1.692	-4.798	1.414	0.283	0.586	-1.346	2.518	0.550	1.580	-1.757	4.918	0.351

Tabla 19. Resultados del análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple. Los factores clínicos considerados fueron edad, estadio FIGO, tamaño tumoral, estadio ganglionar pélvico y paraórtico, tipo histológico, grado histológico, linfadenectomía paraórtica, tratamiento administrado, respuesta clínica al tratamiento y vida sexual activa. Solo se muestran aquellas variables (dependientes e independientes) que alcanzan significación estadística (p<0,05).

Toxicidades.

La toxicidad aguda se refleja en la **Tabla 20**. Las toxicidades severas fueron escasas durante el tratamiento. La más frecuente fue la sexual, presente en 29 pacientes (17,4%), seguida de la intestinal (5,4%), la urinaria (2,4%) y la rectal (1,8%). No se registraron eventos graves cutáneos ni muertes tóxicas atribuidas al tratamiento.

	Cutánea	Rectal	Intestinal	Urinaria	Sexual/genital
No toxicidad	75 (45,2%)	46 (27,7%)	19 (11,4%)	47 (28,3%)	40 (24,1%)
Grado 1	41 (24,7%)	48 (28,9%)	47 (28,3%)	48 (28,9%)	30 (18,1%)
Grado 2	4 (2,4%)	33 (19,9%)	56 (33,7%)	30 (18,1%)	30 (18,1%)
Grado 3	0	3 (1,8%)	9 (5,4%)	4 (2,4%)	29 (17,4%)
Grado 4	0	0	0	0	0
No recogida	46 (27,7%)	36 (21,7%)	35 (21,1%)	37 (22,3%)	37(22,3%)

Tabla 20. Toxicidades agudas recogidas mediante CTCAE (n=166).

Las toxicidades tardías severas en nuestra serie aparecen a una mediana de seguimiento de 23 meses (6-61m) para la toxicidad digestiva, a los 36 meses (8-85m) para la genitourinaria y a los 34 meses (4-91m) para la sexual. Las toxicidades severas más prevalentes fueron la urinaria (18,1%) y la sexual/genital (16,9%) seguidas de la rectal (14,5%) y la intestinal (9%)(**Tabla 21**).

	Cutánea	Rectal	Intestinal	Urinaria	Sexual/genital
No toxicidad	111 (66,9%)	69 (41,6%)	50 (30,1%)	64 (38,6%)	31 (18,7%)
Grado 1	12 (7,2%)	46 (27,7%)	54 (32,5%)	42 (25,3%)	49 (29,5%)
Grado 2	1 (0,6%)	26 (15,7%)	46 (27,7%)	29 (17,5%)	56 (33,7%)
Grado 3	0	22 (13,3%)	10 (6,0%)	28 (16,9%)	27 (16,3%)
Grado 4	0	2 (1,2%)	5 (3,0%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
No recogida	42 (25,3%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)

Tabla 21. Toxicidades crónicas recogidas mediante CTCAE o LENT-SOMA (n=166).

Por último, se evaluó la correlación que existe entre la valoración de la toxicidad recogida por el clínico mediante escalas de toxicidad objetivas (Ph-RO) y los resultados subjetivos de calidad de vida referidos por las pacientes (PRO). Se analizó el grado de asociación entre la máxima puntuación en *toxicidad tardía (cutánea, rectal, intestinal, urinaria y sexual)* registrada a lo largo del seguimiento, y las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios HR-QoL (**Tabla 22**). Solo la *calidad de vida global* ($p=0,006$) y los *síntomas experimentados del cuestionario QLQ-Cx24 específico de cérvix* ($p=0,005$) presentaban asociación estadísticamente significativa con la máxima toxicidad severa tardía objetiva. Se realizó un análisis similar para la *máxima toxicidad sexual crónica objetiva* comparada con las variables de *función vaginal, preocupación por el sexo, actividad sexual y disfrute con las relaciones* (QLQ-Cx24) (**Tabla 23**), así como las 5 subescalas *dimensión específicas de sexualidad (IFSF)*, y no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables de calidad de vida incluidas.

Variables dependientes:	Máx. toxicidad tardía		
	Test de Levene	ANOVA	Kruska-Wallis
Calidad de vida Global	0,056	0,006	--
Función física	0,024	--	0,124
Desempeño de tareas (rol)	0,014	--	0,328
Función emocional	0,034	--	0,153
Función cognitiva	0,001	--	0,096
Función social	0,003	--	0,098
Síntomas experimentados	0,056	0,005	--
Función vaginal/sexual	0,194	0,142	--
Preocupación por r/s	0,116	0,421	--
Actividad sexual	0,056	0,147	--
Disfrute sexual	0,018	--	0,066
Deseo	0,154	0,447	--
Excitación	0,047	--	0,128
Lubricación	0,000	--	0,110
Orgasmo	0,001	--	0,119
Satisfacción	0,573	0,252	--
Dolor	0,036	--	0,107
IFSF_Total	0,005	--	0,075

Tabla 22. Relación entre la máxima puntuación en toxicidad tardía (cutánea, rectal, intestinal, urinaria y sexual) y las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios HR-QoL.

Variables dependientes:	Máx. toxicidad tardía sexual		
	Test de Levene	ANOVA	Kruskal-Wallis
Función vaginal/sexual	0,193	0,282	--
Preocupación por r/s	0,179	0,682	--
Actividad sexual	0,754	0,970	--
Disfrute sexual	0,132	0,625	--
Deseo	0,329	0,959	--
Excitación	0,230	0,899	--
Lubricación	0,152	0,881	--
Orgasmo	0,031	--	0,865
Satisfacción	0,430	0,323	--
Dolor	0,957	0,993	--
IFSF_Total	0,301	0,911	--

Tabla 23. Relación entre la *máxima puntuación en toxicidad tardía sexual* y las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios HR-QoL (dominios sexuales).

4. DISCUSIÓN

En la actualidad existe un interés creciente por la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes tratados de cáncer debido de la mejora de los resultados clínicos en supervivencia (10)(11). La propia enfermedad y los tratamientos administrados conllevan un impacto físico, emocional y social desde el momento del diagnóstico que les acompañará a lo largo de sus vidas. A fin de integrar la valoración de estos aspectos surgen los cuestionarios PRO, diseñados para ser contestados por los pacientes (5). El importante componente subjetivo en la calidad de vida viene determinado por las creencias personales y espirituales individuales, así como por el contexto cultural del paciente. En un escenario ideal, los resultados de los cuestionarios PRO (subjetivos) y las escalas de toxicidad

(signos de enfermedad) que recoge el clínico de forma objetiva tendrían una buena correlación.

Hemos llevado a cabo este estudio con objeto de mejorar el conocimiento sobre la percepción de la toxicidad tardía de nuestras pacientes con un seguimiento de más de diez años. El 60% los casos incluidos se presentaron en estadio localizado y en su mayoría (90%) el tratamiento primario fue la radioterapia. Las puntuaciones obtenidas en las distintas escalas son similares a las obtenidas en otras series de pacientes. Comparadas con el más reciente estudio longitudinal de calidad de vida en pacientes con cáncer de cérvix, tratadas con el estándar actual de radioquimioterapia basado en platinos más braquiterapia, publicado por *Kichheiner et al.* (12), las diferencias entre las puntuaciones de nuestra población y las obtenidas por ellos a los 48 meses de seguimiento fueron pequeñas o muy pequeñas (**Tabla 17, d de Cohen**). Los únicos resultados que cambian más de 10 puntos son: función emocional, función vaginal/sexual y disfrute con relaciones sexuales, reflejando en todos ellos un impacto negativo en esas áreas en nuestras pacientes respecto a la otra serie, que puede traducir diferencias culturales respecto a la percepción de las relaciones sexuales.

Una de las características de la calidad de vida percibida por los pacientes es la *temporalidad*, que consiste en que el resultado de las respuestas variará con el tiempo. Los cuestionarios han sido recogidos a los 43 meses de mediana de seguimiento, posterior al tiempo medio de aparición de la toxicidad severa (2 a 3 años). A pesar de ello, más de la mitad (92 pacientes) percibe su estado general de salud, medido por la *escala de calidad de vida global* como buena, siendo considerada excelente (100 puntos) en más del 20% de nuestra serie.

Las *escalas funcionales* reflejan la capacidad de las pacientes de realizar diferentes actividades de la vida diaria y en sus relaciones sociales. Cuanta mayor puntuación, mejor capacidad funcional. De las 5 escalas solo la *función emocional* obtiene una puntuación inferior a 80 ($68,2 \pm 29,4$). Por tanto, en general las pacientes presentan un buen nivel funcional, si bien el mayor impacto en las actividades de la vida diaria es emocional (preocupación, irritabilidad, tensión y depresión). *Las escalas de síntomas* relacionados con la enfermedad o el

tratamiento *en general* obtienen una puntuación baja, con un gran número de pacientes que manifiesta ausencia de síntomas. Las peores puntuaciones serán para los síntomas de *fatiga, insomnio y dolor*.

Para los *síntomas específicos* del área ginecológica medidos por el cuestionario QLQ-Cx24 no existe un punto de corte que establezca el diagnóstico de disfunción, y cada serie publica resultados diferentes. Los síntomas relacionados con la sexualidad son los que peor puntúan en nuestra serie (20 o más). Si nos fijamos en las escalas objetivas de síntomas (**Tabla 20 y Tabla 21**), entre el 30 y el 45% de las pacientes presentará una toxicidad grado 2 o mayor, siendo los eventos adversos tardíos más frecuentes urinarios y sexuales. Sin embargo, lo que peor llevan nuestras pacientes desde el punto de vista subjetivo de la calidad de vida es la alteración de la sexualidad y la capacidad de mantener relaciones sexuales satisfactorias. En general se muestran sexualmente poco activas y manifiestan poco interés por el sexo. Por el contrario cuando se analizan por separado las pacientes que mantienen relaciones sexuales, la preocupación por el sexo aumenta, así como los síntomas subjetivos de función vaginal (acortamiento, estrechez vaginal, dolor con las relaciones,...). A pesar de ello obtienen un mejor disfrute sexual respecto al global.

Estos resultados son concordantes con los obtenidos en el cuestionario dimensión específico para *función sexual* IFSF, en el que para el global de la población se establece el diagnóstico de *disfunción sexual*, y está en línea con lo publicado en la literatura, donde el dominio más alterado es el de la sexualidad (11). Si analizamos por separado a la *población sexualmente activa*, aunque la puntuación también es compatible con disfunción, ésta mejora considerablemente. Este hecho pudiera explicarse porque la gravedad de los problemas de sexualidad y en las relaciones sexuales lleva a una mayoría de pacientes a evitar las relaciones, perdiendo en último término el interés por éstas. En cualquier caso, como refleja en su discusión *Baser et al. 2012* (13), la escala de IFSF no permite discriminar a estas pacientes de aquellas que no mantienen relaciones sexuales porque no tienen pareja sexual, pudiendo sobrestimar el diagnóstico de disfunción sexual en la población no activa sexualmente.

En el análisis multivariante se mantiene la significación estadística en cuanto a que aquellas pacientes que mantienen relaciones sexuales presentan mejores puntuaciones en calidad de vida global y en todas las subescalas del IFSF. Las pacientes más jóvenes presentan un impacto negativo en la preocupación por el sexo, deseo sexual, satisfacción con las relaciones y síntomas de menopausia. También refieren un deterioro de la función cognitiva, como en el estudio de *Kirchheiner et al. 2016* (12), donde es el dominio del cuestionario QLQ-C30 que se mantiene a lo largo del tiempo. El tamaño tumoral, estadio FIGO y la presencia de adenopatías retroperitoneales presentan un impacto negativo en algunos dominios de la calidad de vida, lo que podría estar en relación con el uso de tamaño de campo o dosis mayores, pero no hemos analizado esta relación. Cuando el tratamiento primario es la cirugía, las mujeres presentan un deterioro por dolor y mayor preocupación porque las relaciones sexuales puedan resultar dolorosas y menos satisfactorias. Este resultado es contrario a lo publicado por *Derks et al. 2017* (14) donde se comparan las puntuaciones de calidad de vida de pacientes con tumores en estadios localizados tratadas con cirugía radical (más radioquimioterapia adyuvantes) con pacientes tratadas con radioquimioterapia primaria (RQT). Encontró que no había diferencias en calidad de vida global en función del tipo de tratamiento, al igual que nosotros. Sin embargo, aquellas pacientes tratadas con RQT experimentaron peor función social, peor disfrute sexual y más síntomas experimentados.

Finalmente cabe destacar que cuando se analiza la correlación entre las puntuaciones obtenidas en las escalas de toxicidad recogidas por el médico (Ph-RO) y las de la calidad de vida de las pacientes (PRO), solo calidad de vida global y síntomas experimentados se correlacionaron de forma significativa. Dicha divergencia entre lo que registra el clínico y lo que percibe el médico nos lleva a considerar la necesidad de incorporar los cuestionarios de calidad de vida para valoración de las toxicidades tardías en nuestra práctica clínica.

Podemos concluir por tanto que, aunque globalmente las pacientes con cáncer de cérvix refieren una buena calidad de vida tras el tratamiento radical, los síntomas ginecológicos deterioran la función sexual de nuestras pacientes y tienen un impacto en la esfera emocional y, probablemente, en sus relaciones de

pareja. Aunque existen pocas diferencias en las puntuaciones de calidad de vida de nuestra serie respecto a otros estudios, sí se observan diferencias en algunas áreas concretas, probablemente atribuibles a diferencias culturales y sociales entre las distintas poblaciones. El conocimiento de esta realidad mediante cuestionarios de calidad de vida puede ayudarnos a establecer objetivos y adaptar la estrategia terapéutica con nuestras pacientes, atendiendo específicamente y de forma precoz los síntomas ginecológicos, especialmente en aquellas pacientes con una vida sexual activa.

CAPÍTULO VI.-

CAPÍTULO VI.- RELACIÓN ENTRE LA APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS CD8 Y LOS RESULTADOS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX.

RESUMEN

Objetivo:

Existe una relación estrecha entre la respuesta inmune y el comportamiento tumoral. Este estudio tiene por objetivo investigar las asociaciones entre apoptosis inducida por radiación (RIA) en linfocitos en sangre periférica (PBL) y variables clínicas patológicas. Además, se analiza el papel de RIA como factor de predictor de supervivencia en pacientes con carcinoma cervical.

Material y métodos:

Entre febrero de 1998 y octubre de 2003, se incluyeron en el estudio 58 pacientes consecutivas con carcinoma localizado de cérvix estadio I-II tratadas con radioterapia (RT) ± quimioterapia en nuestro servicio. El seguimiento terminó en enero de 2013. Las subpoblaciones PBL fueron aisladas e irradiadas con 0, 1, 2 y 8 Gy y posteriormente incubadas durante 24, 48 y 72 h. Se midió la apoptosis mediante citometría del flujo y se calculó el *valor de β* , un parámetro que define la RIA en linfocitos.

Resultados:

La mediana de seguimiento fue de 111,92±40,31 meses. Las pacientes con inferiores valores β linfocitos T CD8 presentaban un mayor riesgo de recaída local: Exp (B) =5.137, intervalo de confianza (IC) 95%=1.044-25.268, p=0.044. Se observaron resultados similares para recaída regional: Exp(B) =8.008, IC 95%=1.702-37.679, p=0.008 y recaída de la enfermedad Exp(B)= 6.766, IC 95%=1.889-24.238, p=0.003. En el análisis multivariante solamente los valores β de linfocito T CD8 resultaron tener significación pronóstica de supervivencia libre

de progresión (SLP) local ($p=0.049$), SLP regional ($p=0,002$), SLP a distancia ($p=0,042$), supervivencia libre de enfermedad ($p=0,001$) y supervivencia causa específica ($p=0,0028$).

Conclusiones:

Por primera vez, se ha demostrado la RIA en linfocitos T CD8 como un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix.

CAPÍTULO VI.- RELACIÓN ENTRE LA APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS CD8 Y LOS RESULTADOS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial aunque su incidencia y tasa de mortalidad varían significativamente entre los países desarrollados y subdesarrollados (1). La resección quirúrgica y la radioterapia (RT) son considerados procedimientos estándar en el tratamiento de estadios tempranos. Sin embargo, existen aspectos sobre los que se necesita una mejor comprensión en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer cervical (2).

Dado que los pacientes con desórdenes genéticos como la ataxia telangiectasia presentan mayor radiosensibilidad (3)(4), podría existir un componente genético a la respuesta de tejidos normales a la irradiación en términos de radiotoxicidad.

La sensibilidad intrínseca del tejido normal a la radiación es considerada el factor más limitante para el tratamiento con RT, influenciando tanto al éxito del tratamiento radiante como al desarrollo de la toxicidad inducida por éste (5). El análisis por citometría de flujo de la apoptosis inducida por radiación (RIA) de linfocitos en sangre periférica (PBL) se plantea como un enfoque válido para determinar la variabilidad de la respuesta individual a una única dosis de RT (4), así como para un análisis integral de la dosis de radiación (6), especialmente cuando otras estrategias están siendo cuestionadas (7)(8). Se define RIA como el porcentaje de muertes en PBL inducida a una determinada dosis de radiación, menos la muerte celular espontánea. De este modo se genera un valor de radiosensibilidad intrínseco e individual para cada paciente. Los datos se ajustan a la siguiente ecuación semilogarítmica: $RIA = \beta \ln(Gy) + \alpha$ (6)(9), donde α

determina el porcentaje de muerte celular con radiación cero y β es la pendiente de la curva, definiendo el porcentaje de muerte celular inducida a una dosis de radiación determinada. Los pacientes con mayores valores β mostraron menor toxicidad por radiación inducida, tanto en carcinoma cervical (6) como en otros tipos de cáncer (10). Los linfocitos T CD8 representan el subtipo celular con el mejor potencial de uso para pronóstico (4)(9).

La RT ha sido tradicionalmente considerada inmunosupresora (11), sin embargo algunos estudios publicados sugieren que los efectos de RT en el sistema inmune son más complejos (12). La alteración de la inmunidad celular es considerada como un evento intrínseco que acompaña al proceso desde la aparición del cáncer hasta la enfermedad terminal (13)(14). Por consiguiente, la pérdida de inmunidad celular y los desequilibrios en la inmunidad innata desencadenan la progresión del cáncer, además de contribuir a la progresión de la enfermedad y al fracaso terapéutico (15). La respuesta inmune está fuertemente regulada a través de complejas interacciones entre células y mediadores. Las citoquinas, como la interleucina (IL)-2 ó el interferón (IFN), desempeñan un rol importante en la creación de respuesta inmune, mientras que otros, IL-6, IL-10 o el factor del crecimiento transformante (TGF)- β , están implicados en la supresión inmune. El rol del TGF- β en tumores es complejo, teniendo efectos tanto positivos como negativos. Actúa de forma temprana en la carcinogénesis como un supresor tumoral, pero posteriormente actúa como estimulador de la invasión tumoral al promover la producción de matriz extracelular y la angiogénesis, estimulando la proliferación tumoral e inhibiendo la respuesta inmune del huésped (16)(17). Por otra parte, se ha señalado que en el carcinoma de cérvix, los niveles pretratamiento de TGF- β 1 reflejan la carga tumoral y suponen un indicador significativo de supervivencia (18). Por consiguiente, el presente estudio pretende determinar si algún subgrupo de linfocitos podría ser indicador de supervivencia en pacientes con carcinoma cervical tratados con quimioterapia.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes.

Un total de 94 pacientes con carcinoma localizado de cuello uterino confirmado histológicamente, diagnosticados en nuestro servicio entre febrero de 1998 y octubre de 2003, fueron incluidos en el estudio de forma prospectiva. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Del total de las pacientes, 62 fueron tratadas con RT± quimioterapia y 4 fueron excluidas debido a tumores localmente avanzados, por lo que el número final de pacientes analizadas fue de 58 (*Figura 17*).

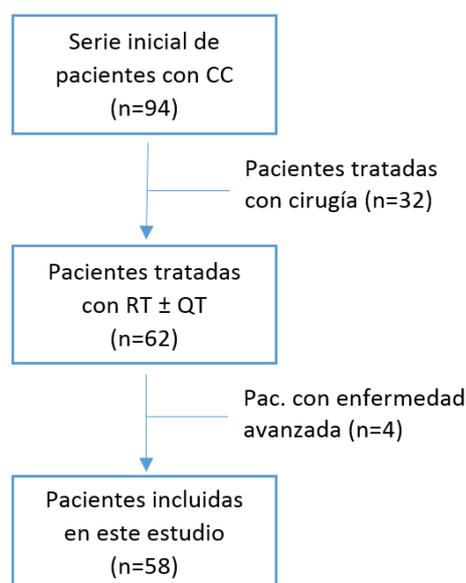


Figura 17. Flujo de pacientes de la población a estudio.

La edad media de los participantes fue de 52.96 ± 12.31 (rango entre 29-82). El seguimiento concluyó en enero de 2013. La mediana de seguimiento del total de la serie fue de 111.92 ± 40.31 meses (media 122, rango 11-178 meses). Todos los casos estaban en un estadio clínico inicial (estadios I-II) y la mayoría presentaba histología escamosa (46 casos, 79.3%). Las características de las pacientes se detallan en la *Tabla 24*. Se prescribió una dosis total de 45-50 Gy con un fraccionamiento de 1.8-2 Gy/día, seguida de braquiterapia a una dosis de 20 Gy hasta alcanzar una dosis total media de $74,6 \pm 6,88$ Gy. Un subgrupo de 46

pacientes fue tratado de forma concomitante con cisplatino a dosis estándar. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de nuestro centro.

	N	%
Edad (mediana,rango)	52 (29-82)	--
FIGO	I: 28	I: 48,3
	II: 30	II: 51,7
Histología	Epidermoide: 46	Epid: 79,3
	Adenocarc: 12	Adeno: 20,7
Grado	GI: 8	GI: 13,8
	GII: 27	GII: 46,6
	GIII: 21	GIII: 36,2
	Pedidos: 2	Perdidos: 3,4
Tratamiento radical	RTQT: 46	79,3
	RT sola: 12	20,7

Tabla 24. Características de las pacientes (n=58).

Toma de muestras e irradiación celular.

Para la obtención de los linfocitos se tomaron 10 ml de sangre venosa en un tubo de recogida con heparina-litio (Vacutainer, Becton, Dickinson, San José, CA, EEUU). Los linfocitos fueron separados mediante centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque (Lymphoprep, Gybco, Life Technologies, Grand Island, NY, EEUU). Las células fueron suspendidas en RPMI 1640 (Gibco). La concentración final de células se ajustó a 2×10^5 células/ml en cuatro frascos de cultivo celular de 25cm².

Las células fueron irradiadas a temperatura ambiente con 1, 2 y 8 Gy usando una fuente de rayos X 6-mV (Mevatron, Siemens, Múnich, Alemania) a una tasa de dosis de 50 cGy/min. Tras la irradiación, las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5% durante 24, 48 y 72 h. Tras la incubación, las células se introdujeron en un tubo de centrifugado y fueron lavadas una vez con 3 ml de PBS. Los tubos fueron centrifugados a 500 g durante 10 minutos y el sobrenadante fue eliminado. Las células fueron incubadas con 5 µl de anticuerpo monoclonal CD45 APC-conjugado (clon HI30; Becton Dickinson-Pharmingen,

Franklin Lakes, NJ, EEUU) para excluir los eritrocitos, residuos y leucocitos. Para detectar las diferentes subpoblaciones de linfocitos se emplearon los siguientes anticuerpos monoclonales de ratón (Becton Dickinson-Pharmingen): IgG1-PE/IgG1-PerCP (control negativo), CD3-PE/CD4-PerCP (CD4), CD3-PerCP/CD8-PE (CD8), CD3-PerCP/CD16-PE/CD56-PE (NK), CD20-PerCP (LB). Los clones fueron: anticuerpos SK7, SK3, HI-T8a, 3G8, MY38 y L27 para CD3, CD4, CD8, CD16, CD56 y CD20, respectivamente. El isotipo de todos los anticuerpos fue IgG1/ κ .

Determinación de la apoptosis radioinducida y citometría de flujo.

El análisis de la apoptosis se llevó a cabo empleando el kit de anexina V (Becton Dickinson-Pharmingen). El sobrenadante se decantó y los gránulos fueron resuspendidos en 100 μ l de solución reguladora 1X anexina V. Posteriormente se añadieron 4 μ l de anexina V-FITC y 10 μ l de PI (propidium iodide) durante 15 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. Finalmente se añadieron 400 μ l de solución V anexina IX.

Los análisis de la citometría se realizaron en un citómetro de flujo FACScalibur equipado con un láser de argón iónico (Becton Dickinson). Los controles negativos se adquirieron en modo 5000 eventos/muestra en un Macintosh Quadra 650 (Apple Inc., Cupertino, CA, EEUU). Los linfocitos CD4, CD8 y las células NK fueron analizados utilizando 3000 casos/control. El análisis de datos se realizó utilizando el software Cellquest Pro (Becton Dickinson). Los niveles de apoptosis fueron medidos en cuatro dosis de radiación (0, 1, 2 y 8 Gy) por triplicado. La exposición de fosfatidilserina en la capa externa de la membrana del plasma se determinó mediante anexina V (**Figura 18**).

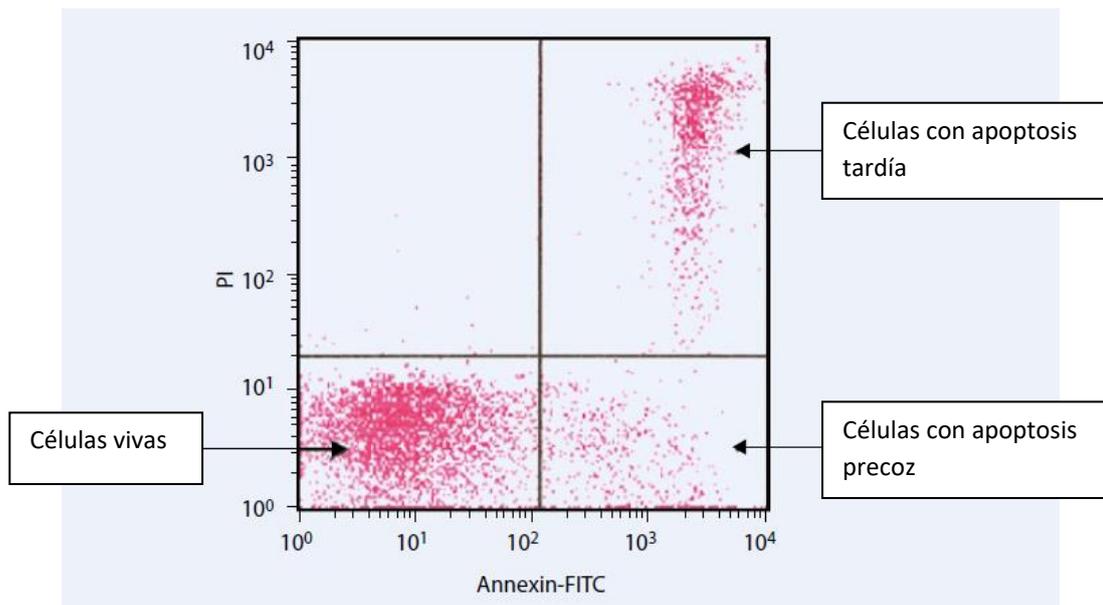


Figura 18. Se encontraron tres poblaciones celulares después de la tinción de linfocitos con anexina V-FITC/PI. Las células vivas se agrupan en el panel inferior izquierdo, las células con apoptosis precoz se agrupan en el panel inferior derecho y las células con apoptosis tardía se agrupan en el panel superior derecho

La RIA fue determinada como se ha descrito previamente por nuestro grupo (9)(10): $RIA = \beta \ln(Gy) + \alpha$, donde α determina el porcentaje de células muertas a una dosis cero de radiación y β es la pendiente de la curva que define el porcentaje de muerte celular a una determinada dosis de radiación.

Análisis estadístico.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo empleando el *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 15.0 para Windows (IBM, Chicago, IL, EEUU). En función de la naturaleza de las variables, fueron comparadas utilizando χ^2 , *análisis de varianza (ANOVA)* o *test de Kruskal-Wallis*. Los resultados fueron analizados en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) local, SLP regional, SLP a distancia, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia causa específica (SCE). Las correlaciones entre las variables previamente descritas y los resultados fueron analizados usando los modelos de *regresión simple de COX* y visualizados con el test de supervivencia *Kaplan-Meier*. Todos los análisis fueron bilaterales y considerados estadísticamente significativos con valor $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

Tras un seguimiento medio de 111,92 meses, observamos una SLE de 75,0% a los 10 años tras el diagnóstico. De forma similar, la SLP regional fue de 81,5% y la SCE fue de 83,7% para el mismo tiempo de seguimiento.

Los valores de RIA se ajustaron a una ecuación semilogarítmica y los *valores de β* estaban disponibles para las subpoblaciones de linfocitos en todas las pacientes de nuestra serie. Como se muestra en la **Tabla 25**, los *valores de β* presentaban una amplia dispersión para cada tipo de célula y no seguían una distribución normal. Observamos que los *valores de β* en linfocitos T CD4 eran más bajos en los tumores con grado histológico II y III en comparación con aquellos de grado I ($p=0.004$, $p=0.024$ y $p=0.011$ para 24, 48 y 72 h, respectivamente). No observamos asociaciones entre los *valores de β* y las variables clínicas en ninguna subpoblación de linfocitos.

Subpoblaciones	Valores β		
	24h	48h	72h
Linfocitos T CD4	6.26 (3.9-9.4)	10.40 (6.1-14.3)	13.16 (6.8-17.4)
Linfocitos T CD8	10.44 (7.2-12.5)	10.07 (6.0-14.6)	8.93 (5.1-14.1)
Linfocitos B	8.49 (4.8-11.9)	3.77 (1.9-8.9)	2.86 (0.8-6.0)
Células natural killer	13.29 (9.7-19.5)	20.13 (13.0-25.7)	5.82 (1.0-13.4)

Tabla 25. Distribución de los valores de β en las diferentes subpoblaciones linfocitarias a 24, 48 y 72 horas. Se muestra la mediana, 25^o y 75^o percentil de las distribuciones

Se analizó la asociación estadística de los *valores de β* en las diferentes subpoblaciones de linfocitos con resultados del tratamiento (**Tabla 26**). Como se indica, solamente los *valores de β* en linfocitos T CD8 tras 48 h de la irradiación fue un factor pronóstico significativo para SLP local, SLP regional y SLE (test de *regresión simple de Cox*). Consecuentemente, los pacientes con *valores de β* bajos presentaban un mayor riesgo de recaída local: Exp (B) =5.137, intervalo de confianza (IC) 95%=1.044-25.268, $p=0.044$. Se observaron resultados similares

para recaída regional: $\text{Exp}(B) = 8.008$, IC 95%=1.702-37.679, $p=0.008$ y recaída de la enfermedad $\text{Exp}(B) = 6.766$, IC 95%=1.889-24.238, $p=0.003$.

	SLP local	SLP regional	SLP a distancia	SLE	SCE
Linfocitos T CD4					
24 h	$p=0.237$	$p=0.588$	$p=0.854$	$p=0.818$	$p=0.192$
48 h	$p=0.421$	$p=0.704$	$p=0.509$	$p=0.800$	$p=0.291$
72 h	$p=0.937$	$p=0.450$	$p=0.633$	$p=0.645$	$p=0.591$
Linfocitos T CD8					
24 h	$p=0.790$	$p=0.506$	$p=0.915$	$p=0.912$	$p=0.522$
48 h	$p=0.044^*$	$p=0.008^*$	$p=0.085$	$p=0.003^*$	$p=0.076$
72 h	$p=0.795$	$p=0.726$	$p=0.277$	$p=0.710$	$p=0.699$
Linfocitos B					
24 h	$p=0.149$	$p=0.313$	$p=0.648$	$p=0.277$	$p=0.500$
48 h	$p=0.281$	$p=0.101$	$p=0.384$	$p=0.052$	$p=0.349$
72 h	$p=0.129$	$p=0.913$	$p=0.228$	$p=0.192$	$p=0.505$
Células natural killer					
24 h	$p=0.465$	$p=0.343$	$p=0.435$	$p=0.470$	$p=0.453$
48 h	$p=0.799$	$p=0.343$	$p=0.704$	$p=0.612$	$p=0.771$
72 h	$p=0.343$	$p=0.548$	$p=0.923$	$p=0.731$	$p=0.704$

*Valor de p estadísticamente significativo; SLP, supervivencia libre de progresión; SLE, supervivencia libre de enfermedad; SCE, supervivencia causa específica.

Tabla 26. Relación entre los valores de β en diferentes subpoblaciones linfocitarias y la supervivencia. Los valores de p han sido obtenidos mediante regresión simple de Cox.

Para visualizar estas observaciones y establecer un punto de corte clínicamente relevante, los valores de β fueron segmentados según la mediana y se realizó el análisis *Kaplan-Meier*. mientras que la SLP local de los pacientes con valores de β inferiores a la mediana fue de 73.4% tras 120 meses de seguimiento, este mismo valor fue del 92.6% entre pacientes con valores β por encima de la media ($p=0,026$, **Figura 19**). De forma análoga, estas diferencias en función de la mediana también se objetivaron para SLP regional ($p=0.002$), SLP a distancia ($p=0.045$) y SLE ($p=0.001$). No se observó ninguna otra variable en otras subpoblaciones de linfocitos que puedan predecir supervivencia en pacientes con carcinoma cervical en estadio localizado.

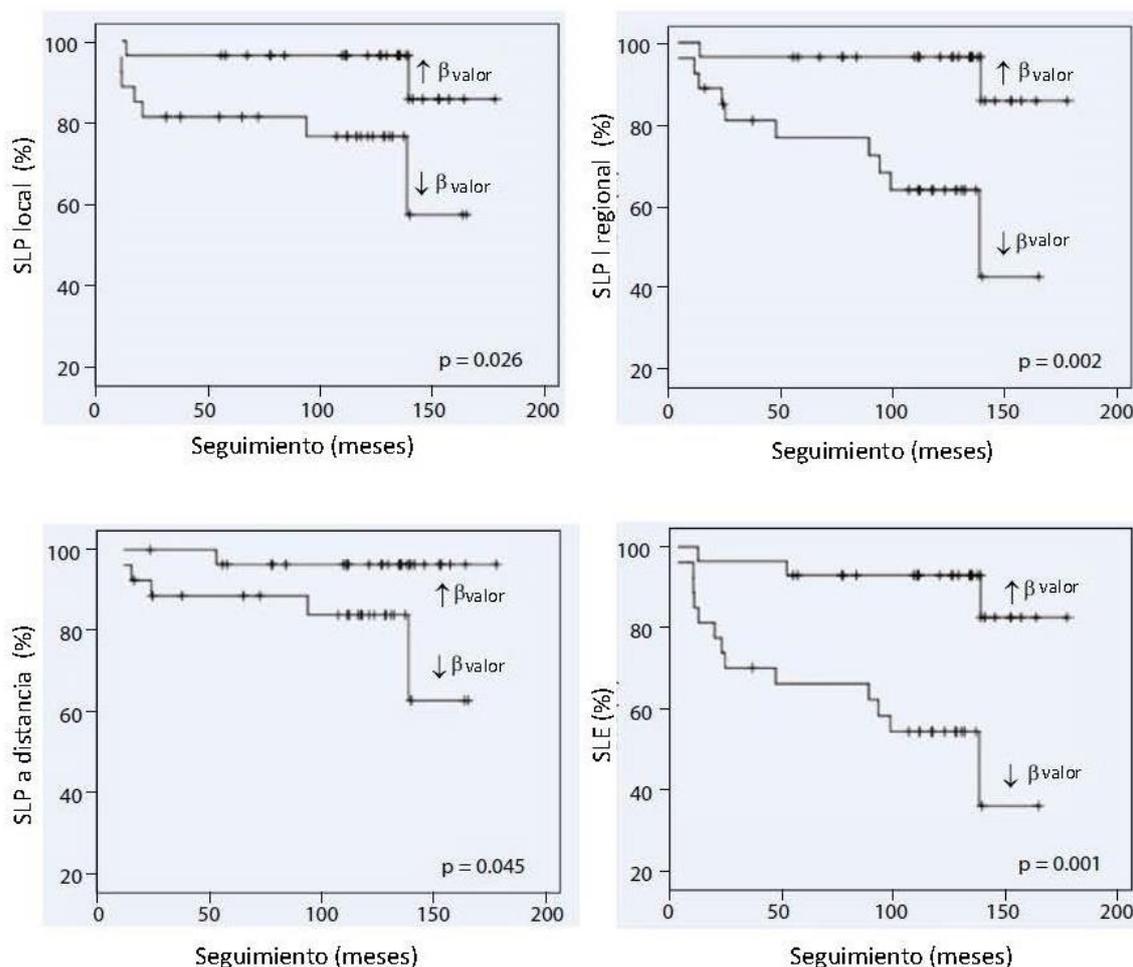


Figura 19. Gráficos de Kaplan-Meier de la relación entre la apoptosis radioinducida (RIA) en LT-CD8 y los resultados clínicos en pacientes con cáncer de cérvix: **a.** Supervivencia libre de progresión (SLP) local, **b.** SLP regional, **c.** Supervivencia libre de enfermedad (SLE) **d.** Supervivencia causa específica (SCE).

En el análisis multivariante se utilizaron la edad, el estado tumoral, el grado tumoral, la histología, la dosis total RT y el tratamiento con quimioterapia como covariables. Solo el *valor de β* en linfocitos T CD8 tras 48 h de la irradiación mantuvo la significación pronóstica para la SLP local, SLP regional, SLP a distancia, SLE y SCE (**Tabla 27**). Ello sugiere que la RIA en linfocitos T CD8 tiene un papel como indicador de supervivencia en pacientes con carcinoma cervical.

	Exp (B)	Intervalo de confianza (95%)	Valor P
SLP local	7.785	1.003-60.438	0.049
SLP regional	27.607	3.457-220.478	0.002
SLP a distancia	26.729	1.128-633.246	0.042
SLE	12.915	2.837-58.794	0.001
SCE	7.805	1.243-48.991	0.028

* Valor de P obtenidos por regresión múltiple de Cox. SLP local: Supervivencia libre de progresión local; SLP regional: Supervivencia libre de progresión regional; SLP a distancia: Supervivencia libre progresión a distancia; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SCE: Supervivencia causa específica.

Tabla 27. Relación entre los valores de β a las 48 horas en LT-CD8 y los resultados clínicos en el análisis multivariante. Las covariables fueron edad, estadio tumoral, grado histológico, histología, dosis total de radioterapia y tratamiento con quimioterapia.

4. DISCUSIÓN

En el presente estudio, hemos mostrado por primera vez la importancia de la RIA en términos de valores de β en linfocitos T CD8 como predictor de resultados clínicos en pacientes con carcinoma de cérvix. Tradicionalmente, la RT ha sido considerada inmunosupresora, pero aún queda por aclarar si diversas dosis o tipos de fraccionamientos de radioterapia pueden dirigir de forma diferente las poblaciones linfocitarias (naïve, efectora o regulador) y/o las moléculas reguladoras (12)(19)(20). Hemos observado que los pacientes con los valores de β en linfocitos T CD8 más altos tuvieron mejores índices de supervivencia. Varios estudios han investigado los efectos inmunomoduladores de la RT local en tumores. Sin embargo, existen datos contradictorios acerca de si esas respuestas favorecen o interfieren en la reducción tumoral (19)(21)(22). Algunos linfocitos T CD8 expresan diferentes moléculas de superficie y son denominados células reguladoras CD8⁺CD25⁺ o CD8⁺CD28⁻, las cuales eliminan la proliferación y función de los linfocitos T naïve y efectoras (23). Además, los linfocitos T CD8⁺Foxp3⁺, considerados células reguladoras de linfocitos T CD8⁺, se acumulan en ciertos tipos de tumores y tienen un rol en la progresión tumoral (24)(25). De esta forma, un nivel alto de linfocitos T CD8⁺CD28⁻ es un factor predictor independiente para SLP en pacientes con cáncer de mama metastásico (26) y el

aumento de linfocitos T CD8⁺Foxp3⁺ está asociado con progresión tumoral en cáncer gástrico (27). Nuestros resultados están en línea con los descritos por otros autores, en cuanto a que los *valores de* β más bajos, y por tanto los linfocitos más resistentes a la apoptosis y probablemente más numerosos fueron asociados con supervivencias inferiores. Sin embargo, no hemos cuantificado el número de linfocitos ni determinado el subtipo de linfocito T.

La RIA en linfocitos en sangre periférica parece ser un sistema efectivo para predecir la toxicidad en tejido sano (4)(28). Si la sensibilidad intrínseca de esas células a la RT condiciona la respuesta de tejidos sanos a la radiación, es posible que este hecho condicione la respuesta tumoral al tratamiento en términos de resultados clínicos. Sin embargo, ningún estudio ha examinado esta asociación hipotética entre radiosensibilidad del tejido normal y los resultados clínicos. Entre las diferentes subpoblaciones de linfocitos, los linfocitos T CD8 parecen ser los más útiles (9), no solo en términos de predicción de toxicidad por radiación, sino también ante los resultados obtenidos en el presente estudio, en términos de predicción de supervivencia.

TGF- β 1 es una citoquina multifuncional asociada a la toxicidad inducida por radiación (29) que ha sido también propuesta como un factor pronóstico para la supervivencia en carcinoma de cérvix (18). Altos niveles de TGF- β 1 han sido asociados a un elevado riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación y bajas supervivencias (30)(31)(32). TGF- β 1 actúa en carcinogénesis temprana como supresor tumoral, aunque posteriormente se comporta como estimulador de invasión tumoral (16)(17). Se ha visto que los niveles de TGF- β 1 están positivamente correlacionados con la frecuencia de linfocitos T CD8⁺Foxp3⁺ en cáncer gástrico e in vitro, TGF- β 1 induce a la generación de linfocitos T CD8⁺Foxp3⁺ de forma dosis-dependiente (27). Además, se ha descrito una asociación entre TGF- β 1 y fosfoinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/Akt). PI3K/Akt regula la proliferación celular y la apoptosis (33), tal activación de Akt inhibe la apoptosis. De la misma manera, TGF- β 1 interactúa con la vía SMAD, que bajo condiciones fisiológicas media la inhibición de BCL-2 y la inducción de

BAX (34). Su conexión con PI3K/Akt y SMAD (que a su vez modula BCL-2 y BAX) otorga a TGF- β 1 un rol importante en la regulación de la apoptosis, en particular debido a que la sobreexpresión BCL-2 está relacionada con peores resultados clínicos en pacientes con CC (35). Una relación inversa podría existir entre TGF- β 1 y apoptosis: altos niveles de TGF- β 1 podrían dar lugar a bajos niveles de RIA y consecuentemente aumentaría el número de linfocitos tales como linfocitos T CD8⁺Foxp3⁺ (27), aumentaría el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación (18) y disminuiría los índices de supervivencia en pacientes con CC, posiblemente a través de la modulación de las citoquinas asociadas con la progresión de cáncer y con la diseminación metastásica (36). Consideradas en conjunto, estas observaciones apoyan la hipótesis de una relación inversa entre RIA y TGF- β 1, lo que debería analizarse en estudios futuros.

Por otro lado, la exposición celular a condiciones adversas como la hipoxia puede dar lugar a alteraciones del genoma, aumentando la progresión potencial de células tumorales y su resistencia a tratamientos oncológicos (37). En pacientes con CC, la hipoxia es comúnmente asociada a una menor respuesta al tratamiento e índices de supervivencia más bajos (38)(39). Además, los tumores hipóxicos son significativamente más propensos a la recaída, llevando a la muerte por cáncer (40). Por otra parte, la hipoxia severa induce quimiorresistencia a través de la sobreexpresión de MVP (*major vault protein*) (41) y a la inhibición del sistema de reparación de DNA NHEJ (*non-homologous end joining*) mediante la derregulación de la expresión de Ku70/80 (42). Curiosamente, se ha demostrado que TGF- β 1 induce al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en células con cáncer de próstata y que el factor inducible de hipoxia (HIF)-1 α y HIF-2 α tiene funciones opuestas en la regulación por TGF- β 1 de la expresión de VEGF bajo condiciones no-hipóxicas (43). La asociación entre hipoxia y TGF- β 1 en carcinoma de cérvix aún no ha sido estudiada, pero genera una nueva hipótesis que involucra diferentes vías relacionadas con la respuesta inmune, apoptosis y supervivencia celular, lo que podría explicar el rol de TGF en la supervivencia de esos pacientes.

Conclusión.

Por primera vez, hemos demostrado que los *valores de β* en linfocitos T CD8 parecen ser predictores de resultados clínicos en pacientes con carcinoma de cérvix. La posible explicación para ello posiblemente implique al TGF- β 1 y/o factores ambientales como la hipoxia.

Queremos destacar que este capítulo corresponde a un trabajo cuyo análisis de resultados fue llevado a cabo en 2012, siendo publicado en 2013. Entonces, la relación entre inmunidad y cáncer era un tema novedoso, comenzando a publicarse las primeras revisiones y artículos de opinión al respecto (44)(45). A día de hoy es un tema de actualidad que está cobrando cada vez más relevancia por el uso de dianas moleculares y células inmunes como terapias anticáncer, como en el caso de las células NK (46), lo que nos animó a retomar este estudio con un mayor tiempo de seguimiento e incluyendo pacientes con cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados, que ha sido objeto de análisis en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO VII.-

CAPÍTULO VII. RELACIÓN DE LA APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS NK Y LINFOCITOS B CON LOS RESULTADOS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX.

RESUMEN

Objetivo:

La relación causal entre el cáncer de cérvix y el virus del papiloma humano (HPV) está bien establecida, siendo considerada una condición necesaria para su desarrollo. Solo la infección persistente por virus de alto riesgo progresará a carcinoma invasivo. La infección viral favorece la infiltración local por células inmunes, pero a nivel sistémico la respuesta es escasa debido a un eficaz mecanismo de evasión inmune. Así, la expresión genética viral se realiza exclusivamente en el queratinocito, sin fase de viremia, lisis celular, ni liberación de citoquinas proinflamatorias. La radioterapia modifica el microambiente tumoral y produce la muerte de las células cancerígenas por diversos mecanismos que aumentan su inmunogenicidad haciéndolas visibles para el sistema inmune.

Tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa específica cumplen un rol en esta enfermedad. Los linfocitos *natural killer* (NK) son células efectoras que tienen un papel esencial en la eliminación de tumores y células infectadas por virus. Además mediante el receptor de membrana CD16 llevan a cabo una respuesta mediada por anticuerpos. Constituye un puente de unión entre la respuesta innata y la adaptativa y su papel en el cáncer de cérvix podría ser muy relevante.

En una publicación previa demostramos por primera vez que la apoptosis radioinducida (RIA) en linfocitos T CD8 predice la respuesta clínica en pacientes con cáncer de cuello de útero tratadas con radioterapia ± quimioterapia. Con mayor tiempo de seguimiento, este estudio trata de explorar el papel de la RIA de células B y NK en linfocitos en sangre periférica (PBL) como factor pronóstico de

supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix localizado o localmente avanzado tratadas con radioquimioterapia y cirugía más radio(quimioterapia) adyuvantes.

Material y métodos:

Entre febrero de 1998 y octubre de 2003, 94 pacientes con cáncer de cérvix no metastásico estadio I-IV, tratadas con radioterapia (RT) ± quimioterapia ± cirugía fueron incluidas en este estudio. El seguimiento se cerró en septiembre de 2016. Medimos mediante citometría de flujo la RIA en las diferentes subpoblaciones de linfocitos irradiados a 0, 1, 2, y 8Gy. El nivel de RIA se evaluó a las 24, 48 y 72 horas. Se calculó el *valor de β* que representa el porcentaje de muerte celular inducida a una determinada dosis de radiación.

Resultados:

La mediana de seguimiento fue de 139,7±58,6 meses (10,6-224m). La supervivencia libre de progresión (SLP) locorregional, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia causa específica a 10 años fue de 79,8%, 75,8% y 81,3% respectivamente. Los *valores de β* en linfocitos B presentaron una significación pronóstica para SLP locorregional (Exp (B)=0,804; intervalo de confianza (IC) 95%=0,672-0,964; p=0,018) y SLE (Exp (B)=0,873; IC=0,770-0,990; p=0,034); y en linfocitos NK fueron pronóstico para SLE (Exp(B)=0,951; IC=0,910-0,994; p=0,026). Los *valores de β* más bajos (tertil 1) se correspondían con supervivencias más bajas, por lo que consideramos que el tertil 1 es un punto de corte de mayor relevancia clínica. Para el análisis multivariante solo el estadio clínico y el *valor de β* a las 48 horas en NK mantuvieron la significación pronóstica para supervivencia libre de enfermedad.

Conclusiones:

La RIA en linfocitos B y NK es un factor pronóstico de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cérvix tratadas con radioterapia.

CAPÍTULO VII. RELACIÓN DE LA APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS NK Y LINFOCITOS B CON LOS RESULTADOS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX.

1. INTRODUCCIÓN

La relación causal entre el cáncer de cérvix y el virus del papiloma humano (HPV) está bien establecida, considerándose la infección por el virus una “condición necesaria” para su desarrollo. No obstante, la mayoría de las infecciones son asintomáticas y se acaban eliminando en 1-2 años. Solo la infección persistente por virus de alto riesgo progresará a carcinoma invasivo, precisando de un periodo de más de 10 años hasta la presentación de la enfermedad (1). Las verrugas anogenitales y las lesiones premalignas pueden remitir debido a una respuesta inmune celular directa contra proteínas virales tempranas, y se acompaña por una infiltración local masiva por células mononucleares (linfocitos CD4 y CD8, natural killers y macrófagos) y una expresión de citoquinas producidas por los linfocitos T CD4 (LT *helpers*) (2). Sin embargo, esta respuesta intensa a nivel local se acompaña de una escasa respuesta sistémica, ya que existe un eficaz mecanismo de evasión inmune. Esto se debe, por un lado, a que la expresión genética viral se realiza exclusivamente en el queratinocito y no será hasta la fase final de diferenciación con la célula ya madura que los genes E7 y E6 se expresen, con la consecuente desregulación del crecimiento celular, la expansión clonal y el desarrollo del cáncer. Por otra parte, la replicación viral no produce lisis celular, y la ausencia de inflamación evita la liberación de citoquinas proinflamatorias necesarias para la activación local de células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y células de Langerhans), la maduración y expansión clonal de los linfocitos B, así como el reclutamiento de células T (CD4-LTh y CD8-LTc efectoras). Tampoco existe una fase de viremia en la que el virus se exponga a la inmunidad sistémica (3).

La radioterapia modifica el microambiente tumoral y la respuesta inmune antitumoral (4). Varios son los mecanismos por los que la radiación ionizante puede hacer al tumor visible al sistema inmune. El daño directo sobre el ADN nuclear y otras estructuras intranucleares, así como los radicales libres derivados de la hidrólisis del agua, inician una serie de vías de señalización que llevan a la reparación del daño o, si no, a la muerte celular. Esta última se produce por varios mecanismos: apoptosis, necrosis, catástrofe mitótica, autofagia, senescencia y muerte celular inmunogénica (5). Como consecuencia de la muerte celular se liberan antígenos tumorales que activarán a la célula dendrítica (DC) para la presentación de ésta a los CD4-LTh vía complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II) y a los CD8-LTc mediante el MHC-I vía *cross priming*. Los CD4 contribuyen a la muerte de la célula tumoral por varios mecanismos: i) segregan interferón- γ (IFN- γ) que induce la expresión del MHC1 tumoral e inhibe la angiogénesis; ii) liberan citoquinas que llevan a la expansión del CD8-LTc. La irradiación también aumenta la producción de IFN- γ tumoral, aumenta su inmunogenicidad e induce la liberación de citoquinas, tanto por las propias células tumorales y del estroma tumoral como por las células no irradiadas que están en vecindad y a distancia responsables del efecto *bystander* y *abscopal* respectivamente (6).

El papel de los CD8-LTc y de los NK como células efectoras para la eliminación de células infectadas por virus y de células tumorales es bien conocido (7)(8). Aunque su función en la inmunidad innata se conoce desde hace años, recientemente está ganando interés como diana de terapias inmunes. Las células NK son potentes células citotóxicas e inducen la activación de los CD8 a través de la activación de la DC. También expresa CD16, un receptor de superficie específico para la inmunoglobulina G (IgG1) que ante antígenos específicos expresados por la célula infectada o por células transformadas da lugar a una potente respuesta denominada citotoxicidad mediada por células anticuerpo dependiente (ADCC) (9). Sirve por tanto de puente de unión entre la respuesta inmunitaria innata y la inmunidad adaptativa.

Tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa específica cumplen un rol en esta enfermedad. En una publicación previa demostramos por primera vez que la apoptosis radioinducida (RIA) en linfocitos T CD8 predice la supervivencia en pacientes con cáncer de cuello de útero tratadas con radioterapia \pm quimioterapia (10). Con mayor tiempo de seguimiento, este estudio trata de explorar el papel de la RIA de células B y NK en linfocitos en sangre periférica (PBL) como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix localizado o localmente avanzado, tratadas con radio-quimioterapia y cirugía más radio(quimioterapia) adyuvantes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes.

Entre febrero de 1998 y octubre de 2003, 94 pacientes con cáncer de cérvix no metastásico estadio I-IV tratadas con radioterapia (RT) \pm quimioterapia \pm cirugía fueron incluidas en este estudio. El seguimiento se cerró en septiembre de 2016. Las características de las pacientes están descritas en la **Tabla 28**. La edad media fue de 48 años (26-89). La mayoría de los casos (93,6%) se presentó en estadio localizado (FIGO I-II) y con histología epidermoide (75,5%). Todas las pacientes fueron tratadas con radioterapia externa a una dosis total de 45-50Gy con fraccionamiento diario de 1,8-2Gy/fracción. Se administró braquiterapia adyuvante a una dosis de 20Gy en 4 fracciones hasta alcanzar una dosis total de 69,39 \pm 15,28Gy. La quimioterapia consistió en cisplatino semanal a la dosis estándar. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de nuestro hospital.

	N	%
Edad (mediana,rango)	48 (26-89)	--
Estadio	Localizado: 65	69,1
	Loc-avanzado: 29	30,9
- FIGO	I: 50	I: 53,2
	II: 38	II: 40,4
	III: 5	III: 5,3
	IV: 1	IV: 1,1
Histología	Epidermoide: 71	Epid: 75,5
	Adenocarc: 23	Adeno: 24,5
Grado	GI: 12	GI: 13,1
	GII: 40	GII: 48,8
	GIII: 33	GIII: 38,1
	Perdidos: 9	Perdidos: 9,6%
Tratamiento radical	Cirugía+RT ady: 18	19,1
	Cirugía+RTQT: 7	7,4
	RT radical sola: 18	19,1
	RTQT radical: 51	54,4

Tabla 28. Características de los pacientes.

Toma de muestras e irradiación celular.

Para la obtención de los linfocitos se tomaron 10 ml de sangre venosa en un tubo de recogida con heparina-litio (Vacutainer, Becton, Dickinson, San José, CA, EEUU). Los linfocitos fueron separados mediante centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque (Lymphoprep, Gybco, Life Technologies, Grand Island, NY, EEUU). Las células fueron suspendidas en RPMI 1640 (Gibco). La concentración final de células se ajustó a 2×10^5 células/ml en cuatro frascos de cultivo celular de 25cm².

Las células fueron irradiadas a temperatura ambiente con 1, 2 y 8 Gy usando una fuente de rayos X 6-mV (Mevatron, Siemens, Múnich, Alemania) a una tasa de dosis de 50 cGy/min. Tras la irradiación, las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5% durante 24, 48 y 72 h. Tras la incubación, las células se introdujeron en un tubo de centrifugado y fueron lavadas una vez con

3 ml de PBS. Los tubos fueron centrifugados a 500 g durante 10 minutos y el sobrenadante fue eliminado. Las células fueron incubadas con 5 µl de anticuerpo monoclonal CD45 APC-conjugado (clon HI30; Becton Dickinson-Pharmingen, Franklin Lakes, NJ, EEUU) para excluir los eritrocitos, residuos y leucocitos. Para detectar las diferentes subpoblaciones de linfocitos se emplearon los siguientes anticuerpos monoclonales de ratón (Becton Dickinson-Pharmingen): IgG1-PE/IgG1-PerCP (control negativo), CD3-PE/CD4-PerCP (CD4), CD3-PerCP/CD8-PE (CD8), CD3-PerCP/CD16-PE/CD56-PE (NK), CD20-PerCP (LB). Los clones fueron: anticuerpos SK7, SK3, HI-T8a, 3G8, MY38 y L27 para CD3, CD4, CD8, CD16, CD56 y CD20, respectivamente. El isotipo de todos los anticuerpos fue IgG1/k.

Determinación de la apoptosis radioinducida y citometría de flujo.

El análisis de la apoptosis se llevó a cabo empleando el kit de anexina V (Becton Dickinson-Pharmingen). El sobrenadante se decantó y los gránulos fueron resuspendidos en 100 µl de solución reguladora 1X anexina V. Posteriormente se añadieron 4 µl de anexina V-FITC y 10 µl de PI (propidium iodide) durante 15 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. Finalmente se añadieron 400 µl de solución V anexina IX.

Los análisis de la citometría se realizaron en un citómetro de flujo FACScalibur equipado con un láser de argón iónico (Becton Dickinson). Los controles negativos se adquirieron en modo 5000 eventos/muestra en un Macintosh Quadra 650 (Apple Inc., Cupertino, CA, EEUU). Los linfocitos CD4, CD8 y las células NK fueron analizados utilizando 3000 casos/control. El análisis de datos se realizó utilizando el software Cellquest Pro (Becton Dickinson). Los niveles de apoptosis fueron medidos en cuatro dosis de radiación (0, 1, 2 y 8 Gy) por triplicado.

La RIA fue determinada como se ha descrito previamente por nuestro grupo (11)(12): $RIA = \beta \ln(Gy) + \alpha$, donde α determina el porcentaje de células muertas a una dosis cero de radiación y β es la pendiente de la curva que define el porcentaje de muerte celular a una determinada dosis de radiación.

Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* v.15.0 para Windows; IBM, Chicago, IL, EEUU). Se analizaron las diferentes supervivencias de las pacientes: supervivencia libre de progresión (SLP) local, regional (a adenopatías pélvicas), locorregional (suma de local más regional) y a distancia (metástasis); supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia causa específica (SCE) y supervivencia global (SG). Las variables clínicas analizadas fueron edad, estadio clínico, histología, grado histológico, tipo de tratamiento administrado. Mediante un análisis de *regresión de Cox simple* analizamos la relación entre la supervivencia y los valores de β a las 48 horas después de la irradiación, basándonos en los datos reportados en una publicación previa donde solo el valor de β mostró un valor pronóstico para la supervivencia (10). Para encontrar un punto de corte con relevancia clínica, los valores de β se dividieron en tertiles, y se realizó un análisis de supervivencia *Kaplan-Meier* comparando las diferencias mediante el *test log-rank*. Para investigar potenciales factores pronósticos de supervivencia se utilizó el modelo de *regresión múltiple de Cox*. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

La mediana de seguimiento fue de $139,7 \pm 58,6$ meses (10,6-224m). La supervivencia libre de progresión locorregional, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia causa específica a 10 años fue de 79,8%, 75,8% y 81,3% respectivamente.

Analizamos la asociación estadística entre los valores de β las 48 horas en las distintas subpoblaciones linfocitarias (**Tabla 29**) con los resultados en supervivencia. Como era de esperar, los valores de β en linfocitos T CD8 presentaron una significación pronóstica para SLP locorregional, SLP a distancia, SLE, SCE y SG (**Tabla 30**). Además, encontramos correlación pronóstica en linfocitos B para SLP

locorregional (Exp (B)=0,804; intervalo de confianza (IC) 95%=0,672-0,964; p=0,018) y SLE (Exp (B)=0,873; IC=0,770-0,990; p=0,034); y en linfocitos NK fueron pronóstico para SLE (Exp(B)=0,951; IC=0,910-0,994; p=0,026). Estos datos aportan evidencia del papel de la apoptosis radioinducida en linfocitos como factor predictor de supervivencia en cáncer de cérvix.

Subpoblación:	media ± sd	mediana (rango)
CD4	10,81 ± 4,82	10,48 (-8,59-21,58)
CD8	10,52 ± 6,38	10,02 (-2,14-31,45)
Linfocitos B	5,11 ± 3,44	4,46 (-0,30-22,81)
NK	19,77 ± 9,25	20,68 (1,17-38,57)

Tabla 29. Valores de β a las 48 horas para todas las subpoblaciones linfocitarias. Se muestra media \pm desviación estándar (sd), mediana y rango.

	SLP locorregional	SLP a distancia	SLE	SCE	SG
	Exp (B); IC(rango); p	Exp (B); IC(rango); p	Exp (B); IC(rango); p	Exp (B); IC(rango); p	Exp (B); IC(rango); p
CD4	0,925; (0,843-1,016); 0,102	0,949; (0,855-1,052); 0,319	0,939; (0,868-1,015); 0,111	0,923; (0,846-1,008); 0,073	0,953; (0,895-1,015); 0,133
CD8	0,877; (0,801-0,960) 0,004	0,877; (0,792-0,971); 0,012	0,886; (0,822-0,955); 0,002	0,877; (0,805-0,955); 0,003	0,914; (0,863-0,969); 0,002
LB	0,804; (0,672-0,964) 0,018	0,882; (0,747-1,041); 0,137	0,873; (0,770-0,990); 0,034	0,895; (0,797-1,018); 0,090	0,954; (0,885-1,029); 0,223
NK	0,963; (0,914-1,016) 0,172	0,951; (0,897-1,009); 0,096	0,951; (0,910-0,994); 0,026	0,961; (0,914-1,010); 0,117	0,978; (0,943-1,014); 0,225

*SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SCE: supervivencia causa específica; SG: supervivencia global.

Tabla 30. Relación entre los valores de β y la supervivencia para las distintas subpoblaciones linfocitarias a las 48 horas. Los valores de P han sido obtenidos mediante regresión simple de COX.

Los valores de RIA fueron divididos en tertiles y se analizaron las curvas de supervivencia para las subpoblaciones de linfocito NK y LB (**Figura 20 y Figura 21**). Observamos que mientras que las curvas de supervivencia para los valores más altos (tertil 2 y 3) eran parecidas, los valores de β más bajos (tertil 1) se correspondían con supervivencias más bajas, por lo que consideramos que el tertil 1 es un punto de corte de mayor relevancia clínica.

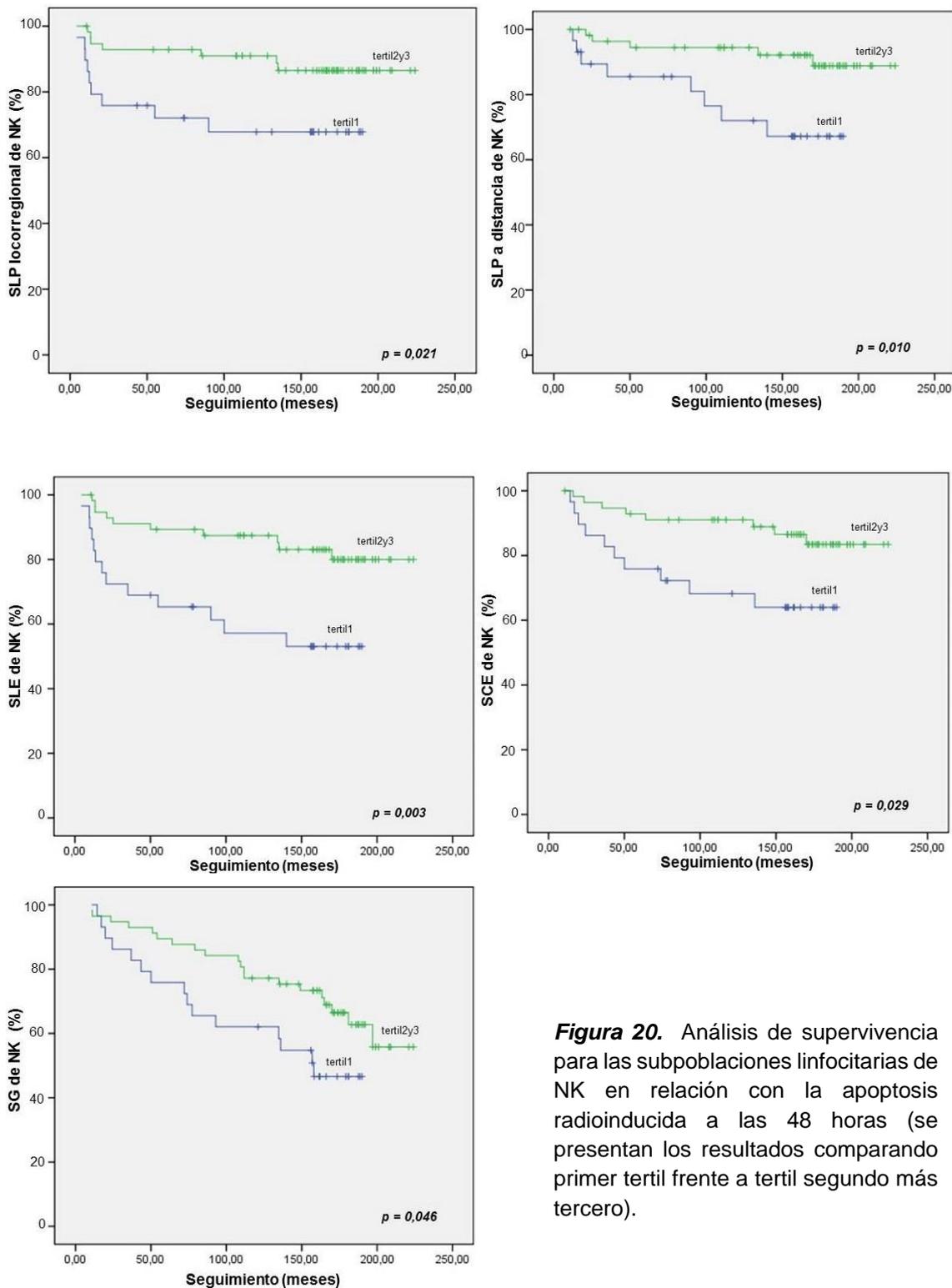


Figura 20. Análisis de supervivencia para las subpoblaciones linfocitarias de NK en relación con la apoptosis radioinducida a las 48 horas (se presentan los resultados comparando primer tertil frente a tertil segundo más tercero).

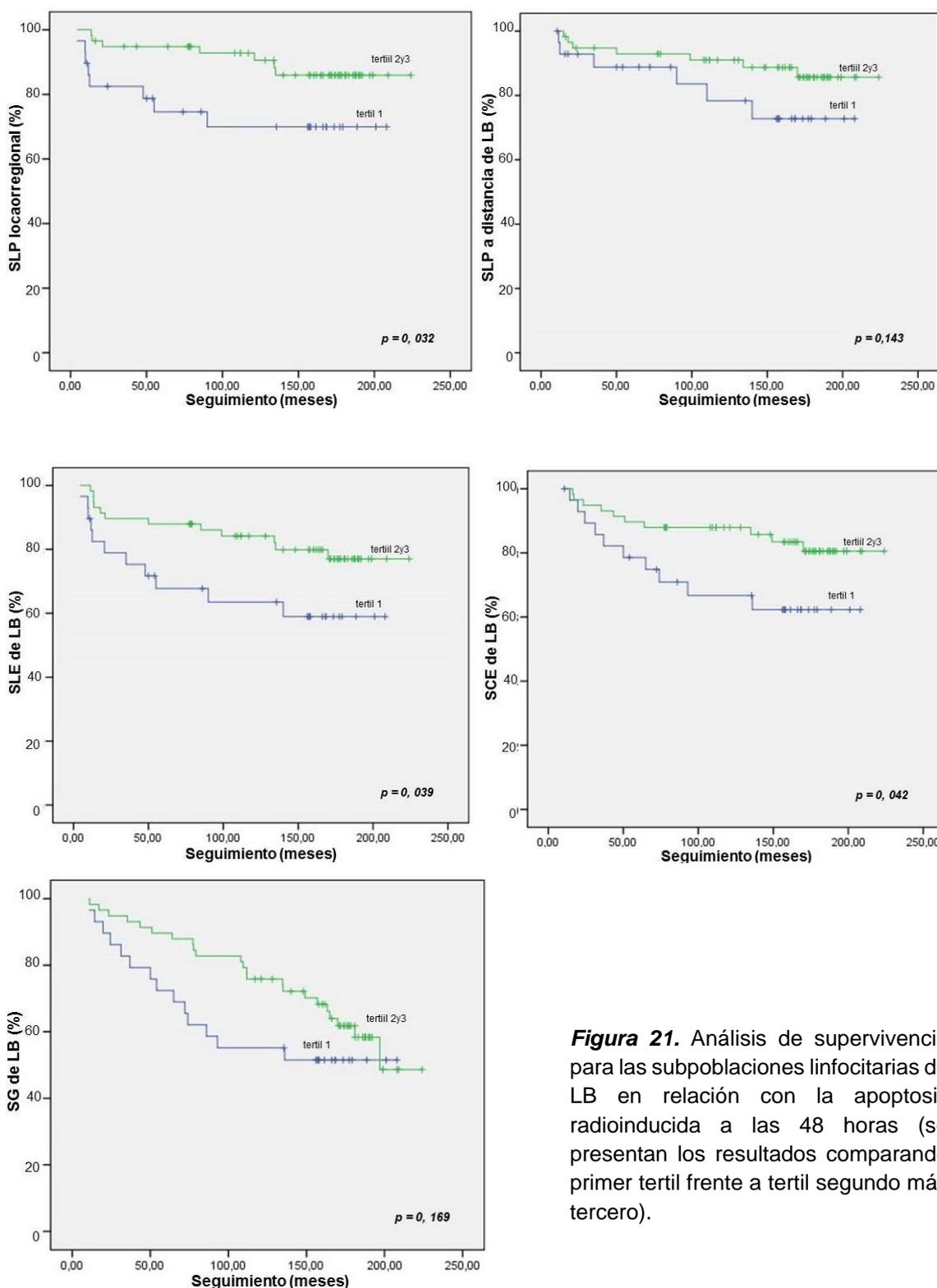


Figura 21. Análisis de supervivencia para las subpoblaciones linfocitarias de LB en relación con la apoptosis radioinducida a las 48 horas (se presentan los resultados comparando primer tertil frente a tertil segundo más tercero).

Para el análisis multivariante se incluyeron las variables clínicas: estadio, edad, tipo histológico, grado histológico, tratamiento administrado, así como los valores de β a las 48 horas que en linfocitos B y NK. Solo el estadio clínico y el valor de β

a las 48 horas en NK mantuvieron la significación pronóstica para supervivencia libre de enfermedad (**Tabla 31**).

	Exp(B)	95% IC	Sig.
Edad	1,027	0,987 - 1,070	0,191
Estadio	0,160	0,056 - 0,453	0,001
Histología	1,184	0,354 - 3,960	0,783
Grado histológico	0,534	0,206 - 1,386	0,197
Tratamiento primario	6,814	0,829 - 56,010	0,074
Quimioterapia	0,955	0,285 - 3,199	0,941
β48 LB	1,120	0,363 - 3,452	0,844
β48 NK	3,072	0,998 - 9,460	0,050

Tabla 31. Regresión múltiple de Cox para SLE. Variables clínicas: estadio, edad, tipo histológico, grado histológico, tratamiento administrado; así como los valores de β a las 48 horas de LB y NK

4. DISCUSIÓN

La RIA fue descrita por *Ozsahin et al. 1997*, como un método sencillo y rápido para evaluar la sensibilidad intrínseca a la radiación (13) y es un factor predictivo de toxicidad tardía en el tejido sano en el cáncer de cérvix (11)(12). Nosotros demostramos por primera vez que valores bajos de β en linfocitos CD8 y, por tanto, linfocitos más resistentes a la apoptosis, son un factor de mal pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix (10). Aunque no existían estudios previos que relacionasen la radiosensibilidad y la supervivencia, propusimos la hipótesis de que podría deberse a una relación inversa entre la apoptosis y la expresión del factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1), una citoquina con un papel bien establecido en la fibrosis radioinducida (14)(15) que, además, ejerce un papel complejo en la progresión del cáncer: interviene sobre el propio tumor, donde puede tener un efecto tanto supresor como promotor del crecimiento tumoral (16)(17), aunque también interviene sobre el microambiente tumoral, alterando el contexto inmune y, por tanto, en la inmunidad del huésped (18)(19).

La infección por el HPV en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCC) confiere una mejor respuesta al tratamiento con radioterapia, traduciéndose en un impacto positivo en supervivencia, y también ha sido propuesto como predictor de respuesta en cáncer de cérvix (20)(21). La secuencia de eventos que darán lugar al cáncer es un proceso multietapa en el que la evasión del sistema inmune es crucial (22). Las células responsables de la inmunidad del huésped se organizan dentro del propio tumor y sus alrededores dando lugar a un “contexto inmune”. La producción de citoquinas y quemoquinas por las células inmunes contribuye a crear y mantener dicho contexto inmune, modulando la expresión de proteínas tumorales (23)(24).

La distribución y la cantidad de células variarán entre los diferentes tipos de cáncer, sugiriendo que las diferentes poblaciones inmunes tendrán diferentes roles en el control tumoral. De hecho, la correlación entre los niveles de infiltración de células inmunes y los resultados en supervivencia se ha investigado en numerosas neoplasias (25)(26)(27). *Mandal et al. 2016*, analizaron el perfil de expresión génica de 280 tumores escamosos de cabeza y cuello observando que aquellos con HPV positivo eran los que presentaban mayor infiltración por células inmunes de los 10 tumores más infiltrados (entre los que se encuentra el cáncer de cérvix) y significativamente mayor respecto a aquellos CCC con estado HPV negativo. Los CCC HPV positivos mostraban la mayor proporción de células CD8+/Treg, así como de células NK CD56dim. Además encontraron que estos tumores presentaban una mejor supervivencia global, estableciendo una correlación pronóstica entre el nivel de infiltración por células inmunes y el estado de infección por HPV (28).

Por ello llevamos a cabo este estudio, tratando de explorar el papel de la RIA de células B y NK en linfocitos en sangre periférica como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix. Hemos observado que aquellos pacientes con los valores más bajos de β presentan una supervivencia libre de enfermedad significativamente peor que aquellos con valores de β más altos, lo cual podría corresponderse a pacientes con una inmunidad celular alterada.

Los linfocitos NK intervienen en el control tumoral mediante la exocitosis de gránulos citoplasmáticos que contienen perforinas (proteínas que rompen la membrana celular) y granzimas (enzimas proteolíticas). Además son activados por ligandos expresados en la célula tumoral o por anticuerpos a través del receptor CD16, produciendo numerosas citoquinas como el IFN γ (potente efector inmune), TNF (apoptosis), interleuquinas como la IL-10 y factores de crecimiento, así como quemoquinas (CCL3, CCL4 y CCL5) que reclutan y activan otras células inmunes (9). Otro componente fundamental en la función efectora citotóxica de la célula NK lo conforman sus receptores de membrana. Los receptores inhibidores reconocen al MHC-I, evitando la citólisis de células del propio huésped (29). Por el contrario, receptores activadores iniciarán la respuesta inmune contra la célula tumoral ante determinadas señales. Uno de estos receptores activadores es el receptor NKG2D (30). Se encuentra presente en la membrana de superficie de casi todas las células NK y algunas células T como los CD8 $\alpha\beta$, y puede reconocer ligandos que se sobreexpresan en determinados tumores (31).

En el cáncer de cérvix, la sobreexpresión de los ligandos del receptor de membrana NKG2D, MIC (MHC class I chain-related molecules) A y MICB ha demostrado ser un factor de buen pronóstico, aunque el mecanismo fisiopatológico aún no ha sido establecido (32). La radioterapia modifica el microambiente tumoral y altera la expresión de moléculas por el tumor (4). La sobreexpresión de TGF- β 1 por las células tumorales se ha demostrado que altera la expresión de receptores de NK (33). *Lee et al. 2004*, pusieron de manifiesto que el aumento de TGF- β 1 disminuía la función citotóxica de las células NK en pacientes con cáncer de pulmón y colorrectal mediante la desregulación del receptor NKG2D (34). Dicha modulación por el TGF- β 1 era específica, no alterándose otros receptores de membrana del linfocito NK. La sobreexpresión TGF- β 1 en cáncer de cérvix podría determinar peor supervivencia por este mecanismo, es decir, mediante la alteración de la función de las células NK mediado por la desregulación del citado receptor. Teniendo en cuenta la posible relación inversa entre la apoptosis y la expresión de TGF- β 1, la RIA en las subpoblaciones linfocitarias LT-CD8, LB y NK se postula, por tanto, como un marcador pronóstico de supervivencia en cáncer de cérvix, de bajo coste

y fácil manejo, que integra el estado funcional de la inmunidad celular y la expresión de proteínas tumorales.

CAPÍTULO VIII.-

CAPÍTULO VIII.- CONCLUSIONES

- El tratamiento radical en el cáncer de cuello de útero localizado y localmente avanzado es curativo, con unos resultados clínicos en nuestro servicio, en términos de toxicidad y supervivencia, similares a los estudios aleatorizados publicados.
- Las toxicidades tardías en el tratamiento radical del cáncer de cuello de útero suponen un impacto en la calidad de vida de las pacientes. Aunque globalmente describen su calidad de vida como buena, los síntomas ginecológicos suponen un impacto en la función sexual y en la esfera emocional.
- No existe una buena correlación entre las toxicidades tardías objetivas registradas por el clínico y las diferentes escalas de calidad de vida, por lo que se hace necesario incorporar los cuestionarios de resultados percibidos por los pacientes en nuestra práctica clínica habitual.
- La apoptosis radioinducida en linfocitos T CD8, linfocitos B y linfocitos NK, determinada en sangre periférica, es un método sencillo para evaluar la sensibilidad intrínseca de los pacientes a la radiación. Hemos demostrado que predice los resultados clínicos en el tratamiento del cáncer de cérvix y podría ser de utilidad en la práctica clínica para adaptar la estrategia terapéutica en aquellos pacientes menos sensibles a la radiación.

CAPÍTULO IX.-

CAPÍTULO IX.- BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO I.-

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014.
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. Allemani et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2015;385(9972):977–1010.
3. Jaume Galceran A, Galcerán J, Ameijide A, Carulla M, Bonet RP. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Redecan. 2014;
4. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244–65.
5. Berrington De González A, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885–91.
6. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70–9.
7. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):215–22.
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V, et al. Epidemiologic Classification of human Papillomavirus Types

- Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518–27.
9. Sturegård E, Johansson H, Ekström J, Hansson B-G, Johnsson A, Gustafsson E, et al. Human Papillomavirus Typing in Reporting of Condyloma. *Sex Transm Dis*. 2012;1.
 10. Ang, Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Eng J Med*. 2010;363(1):24–35.
 11. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 100B. IARC, 2012.
 12. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Introducción a la anatomía del cuello uterino. La Colposcopia y el Tratamiento la neoplasia intraepitelial cervical Manual para principiantes. 2003;1–12.
 13. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012.
 14. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *World Heal Organ Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(43):465–92.
 15. Christensen ND. HPV disease transmission protection and control. *Microb Cell*. 2016;3(9):475–89.
 16. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(8):550–60.
 17. Jain S, Moore RA, Anderson DM, Gough GW, Stanley MA. Cell-mediated immune responses to COPV early proteins. *Virology*. 2006;356(1–2):23–34.
 18. Committee F. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. Elsevier B.V.; 2014;125(2):97–8.
 19. Landoni F, Maneo a, Colombo a, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535–40.
 20. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group

- Study. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):177–83.
21. Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;5(2):CD007583.
 22. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606–13.
 23. Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TN, Hegarty SE, Grover S. Postoperative chemoradiation therapy in high-risk cervical cancer: Re-evaluating the findings of gynecologic oncology group study 109 in a large, population-based cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Elsevier Inc.; 2015;93(5):1032–44.
 24. Jhingran A. RTOG 0724 (GOG 0724): Phase III randomized study of concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy in high-risk patients with early-stage cervical carcinoma following radical hysterectomy.
 25. Ryu SY. Radiation therapy with or without chemotherapy in patients with stage I or stage II cervical cancer who previously underwent surgery (NCT01101451).
 26. Sun W, Wang T, Shi F, Wang J, Wang J, Hui B, et al. Randomized phase III trial of radiotherapy or chemoradiotherapy with topotecan and cisplatin in intermediate-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC Cancer*; 2015;15(1):1–7.
 27. Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, et al. A randomized phase iii adjuvant study in high-risk cervical cancer: Simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): A noggo-ago intergroup study. *Ann Oncol.* 2012;23(9):2259–64.
 28. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, et al. A Systematic Review of Organ Motion and Image-guided Strategies in External Beam Radiotherapy for Cervical Cancer. *Clin Oncol.* Elsevier Ltd;

- 2014;26(4):185–96.
29. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, Miller BE, Salehpour MR, Hildebrandt E, et al. Hematologic Toxicity in RTOG 0418: A Phase 2 Study of Postoperative IMRT for Gynecologic Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2013;86(1):83–90.
 30. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1137–43.
 31. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1154–61.
 32. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1144–53.
 33. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan E V, Fowler WC, et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1339–48.
 34. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4).
 35. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2804–10.
 36. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-

- aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):872–80.
37. Vale C. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5802–12.
 38. Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):195–200.
 39. Dueñas-González A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1678–85.
 40. Wang C, Chou H, Yang L, Lin H, Liou W, Tseng C, et al. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* Elsevier Inc.; 2015;137(3):462–7.
 41. Verma J, Monk BJ, Wolfson AH. New Strategies for Multimodality Therapy in Treating Locally Advanced Cervix Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2016;26(4):344–8.
 42. Guerrero M, Li XA, Ma L, Linder J, Deyoung C, Erickson B. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Elsevier; 2005 Jul 1;62(3):933–9.
 43. Marnitz S, Lukarski D, Köhler C, Wlodarczyk W, Ebert A, Budach V, et al. Helical Tomotherapy Versus Conventional Intensity-Modulated Radiation Therapy for Primary Chemoradiation in Cervical Cancer Patients: An

- Intraindividual Comparison. *Int J Radiat Oncol*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, DC; 2011 Oct;81(2):424–30.
44. Cihoric N, Tsikkinis A, Tapia C, Aebbersold DM, Zlobec I, Lössl K. Dose escalated intensity modulated radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Radiat Oncol. Radiation Oncology*; 2015;10(1):240.
 45. Hoskin, P., & Coyle, C. (2011). *Radiotherapy in practice-brachytherapy*. Oxford University Press.
 46. ICRU Report 38 (1985). Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. International Commission of Radiation Units and Measurements, Bethesda Maryland, USA.
 47. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005;74(3):235–45.
 48. Potter R, Georg P, Dimopoulos JCA, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):116–23.
 49. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IHM, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol*. Elsevier Inc.; 2014;135(2):231–8.
 50. Kirchheiner K, Potter R, Tanderup K, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Petric P, et al. Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients after Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis from the EMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(5):1088–98.
 51. Rosa DD, Medeiros LRF, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Airton T. Europe PMC Funders Group Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage

- cervical cancer. 2014;
52. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):169–76.
 53. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2003. p. 217–26.
 54. Trotti, A. (2002, January). The evolution and application of toxicity criteria. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 12, No. 1, pp. 1-3). WB Saunders.
 55. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatments. *Cancer* 1981;47:207–14.
 56. Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC, Sinistrero G, Bey P, Zola P, et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol.* 1993 Mar;26(3):195–202.
 57. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, et al. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol.* 1995;35(1):11–5.
 58. Anacak Y, Yalman D, Özşaran Z, Haydarolu A. Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: The comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late-effects scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1107–12.
 59. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 and v.4.0 (CTCAE). Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
 60. Routledge JA, Burns MP, Swindell R, Khoo VS, West CML, Davidson SE. Evaluation of the LENT-SOMA scales for the prospective assessment of treatment morbidity in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(2):502–10.
 61. Yildirim G. Evaluation of acute and late radiation morbidity in patients with gynaecologic malignancy using the RTOG criteria and Franco-Italian glossary. *European journal of gynaecological oncology.* 2008. 29 (2) p 154-7. ISSN/ISBN: 0392-2936

62. Group, T. W. (1998). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social science & medicine*, 46(12), 1569-1585.
63. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull a, Duez NJ, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365–76.
64. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom A-C, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer.* 2006;107(8):1812–22.
65. Vistad I, Foss SD, Dahl AA. A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):563–72.
66. Ye S, Yang J, Cao D, Lang J, Shen K. A systematic review of quality of life and sexual function of patients with cervical cancer after treatment. *Int J Gynecol cancer.* 2014;24(7):1146–57.
67. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(1):34–42.
68. Lockett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2179–90.
69. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K. EORTC QLQ-C30 scoring manual. EORTC . 2001;30:1–77.
70. Cella D, Tulsky D, Gray G. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11:570–9.
71. Cella D, editor. *Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System, Version 4.1.* Center on Outcomes, Research & Education (CORE); Evanston, IL: 2004.

72. McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH, Cella D, Scambia G. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. Guilford Press; 2006 May ;101(2):296–304.
73. Yost KJ, Eton DT. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally-important differences: the FACIT Experience. *Eval Health Prof* 2005;28(2):172–91.
74. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191–208.
75. Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther*. 2003;29(1):39–46.
76. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores. *J Sex Marital Ther*. 2005;31:1–20.
77. Baser RE, Li Y, Carter J. Psychometric validation of the female sexual function index (FSFI) in cancer survivors. *Cancer*. 2012;118(18):4606–18.
78. Derks M, van Lonkhuijzen LRCW, Bakker RM, Stiggelbout AM, de Kroon CD, Westerveld H, et al. Long-Term Morbidity and Quality of Life in Cervical Cancer Survivors: A Multicenter Comparison Between Surgery and Radiotherapy as Primary Treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Feb;27(2):350–6.
79. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. A Phase III Randomized Trial Comparing Patient-Reported Toxicity and Quality of Life (QOL) During Pelvic Intensity Modulated Radiation Therapy as Compared to Conventional Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2016 Oct;96(2S):S3.
80. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355–63.

81. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2009;10(9):865–71.
82. Ashing-Giwa KT, Lim J, Tang J. Surviving cervical cancer: Does health-related quality of life influence survival. *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):35–42.
83. Kim M-K, Sim JA, Yun YH, Bae D-S, Nam JH, Park CT, et al. Health-Related Quality of Life and Sociodemographic Characteristics as Prognostic Indicators of Long-term Survival in Disease-Free Cervical Cancer Survivors. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(4):743–9.
84. Frey B, Rubner Y, Kulzer L, Werthmüller N, Weiss E-M, Fietkau R, et al. Antitumor immune responses induced by ionizing irradiation and further immune stimulation. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(1):29–36.
85. Golden EB, Pellicciotta I, Demaria S, Barcellos-Hoff MH, Formenti SC. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways. *Front Oncol*. 2012;2.
86. Sologuren I, Rodríguez-Gallego C, Lara PC. Immune effects of high dose radiation treatment: implications of ionizing radiation on the development of bystander and abscopal effects. *Transl Cancer Res*. 2014;3(1):18–31.
87. Kalinski P, Nakamura Y, Watchmaker P, Giermasz A, Muthuswamy R, Mailliard RB. Helper roles of NK and CD8+ T cells in the induction of tumor immunity. Polarized dendritic cells as cancer vaccines. *Immunol Res*. 2006;36(1–3):137–46.
88. Caserta S, Borger JG, Zamoyska R. Central and Effector Memory CD4 and CD8 T-Cell Responses to Tumor-Associated Antigens. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(2):97–126.
89. Reusch U, Burkhardt C, Fucek I, Le Gall F, Le Gall M, Hoffmann K, et al. A novel tetravalent bispecific TandAb (CD30/CD16A) efficiently recruits NK cells for the lysis of CD30+ tumor cells. *MAbs*. 2014;6(3):728–39.
90. Glienke W, Esser R, Priesner C, Suerth JD, Schambach A, Wels WS, et al. Advantages and applications of CAR-expressing natural killer cells. *Front Pharmacol*. 2015;6(FEB).

91. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. Nature Publishing Group; 2015;16(1):7–19.
92. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):298–306.
93. Altenburg a, Baldus SE, Smola H, Pfister H, Hess S. CD40 ligand-CD40 interaction induces chemokines in cervical carcinoma cells in synergism with IFN-gamma. *J Immunol*. 1999;162(7):4140–7.
94. Kilic S, Cracchiolo B, Gabel M, Haffty B, Mahmoud O. The relevance of molecular biomarkers in cervical cancer patients treated with radiotherapy. *Ann Transl Med*. 2015;3(18):261.
95. Valenciano A, Henriquez-Hernandez LA, Lloret M, Pinar B, Lara PC. Molecular biomarkers in the decision of treatment of cervical carcinoma patients. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(8):587–92.
96. Buchholz TA (1999) Finding our sensitive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:547–548.
97. Wasserman J, Blomgren H, Rotstein S et al (1989) Immunosuppression in irradiated breast cancer patients: in vitro effect of cyclooxygenase inhibitors. *Bull N Y Acad Med* 65:36–44
98. North RJ (1986) Radiation-induced, immunologically mediated regression of an established tumor as an example of successful therapeutic immunomanipulation. Preferential elimination of suppressor T cells allows sustained production of effector T cells. *J Exp Med* 164:1652–1666
99. Marr LA, Gilham DE, Campbell JD, Fraser AR (2012) Immunology in the clinic review series; focus on cancer: double trouble for tumours: bi-functional and redirected T cells as effective cancer immunotherapies. *Clin Exp Immunol* 167:216–225
100. Shiao SL, Ganesan AP, Rugo HS, Coussens LM (2011) Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy. *Genes Dev* 25:2559–2572
101. Zou W (2006) Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 6:295–307

102. Noordhuis MG, Eijssink JJH, Roossink F, De Graeff P, Pras E, Schuurin E, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (Chemo)radiation: A systematic review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011. p. 325–34.
103. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, Larsson B, Würzler FE, Crompton NEA. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(2):429–40.
104. Azria D, Riou O, Castan F, Nguyen TD, Peignaux K, Lemanski C, et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte Apoptosis as a Predictor of Breast Fibrosis After Radiotherapy: Results of the Prospective Multicenter French Trial. *EBioMedicine*. 2015;2(12):1965–73.
105. Foro P, Algara M, Lozano J, Rodríguez N, Sanz X, Torres E, et al. Relationship between radiation-induced apoptosis of T lymphocytes and chronic toxicity in patients with prostate cancer treated by radiation therapy: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(5):1057–63.
106. Bordón E, Henríquez Hernández LA, Lara PC, Pinar B, Fontes F, Rodríguez Gallego C, et al. Prediction of clinical toxicity in localized cervical carcinoma by radio-induced apoptosis study in peripheral blood lymphocytes (PBLs). *Radiat Oncol*. 2009;4(1):58.
107. Bordón E, Henríquez-Hernández LA, Lara PC, Pinar B, Rodríguez-Gallego C, Lloret M. Role of CD4 and CD8 T-lymphocytes, B-lymphocytes and Natural Killer cells in the prediction of radiation-induced late toxicity in cervical cancer patients. *Int J Radiat Biol*. 2011;87(4):424–31.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO IV.-

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014.
2. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with

- pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606–13.
3. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4).
 4. Landoni F, Manega, Colombo, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535–40.
 5. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):169–76.
 6. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1154–61.
 7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144–53.
 8. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1137–43.
 9. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan E V, Fowler WC, et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1339–48.

10. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74(3):235–45.
11. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2804–10.
12. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):872–80.
13. Vale C. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5802–12.
14. Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):195–200.
15. Potter R, Georg P, Dimopoulos JCA, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):116–23.
16. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IHM, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-

- guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol.* Elsevier Inc.; 2014;135(2):231–8.
17. Sturdza A, Potter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016;120(3):428–33.
 18. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2003. p. 217–26.
 19. Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, Lorusso D, Barni S. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology.* 2014. p. 166–71.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO V.-

1. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2003. p. 217–26.
2. Rosa DD, Medeiros LRF, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Airton T. Europe PMC Funders Group Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. 2014;
3. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):177–83.
4. Routledge JA, Burns MP, Swindell R, Khoo VS, West CML, Davidson SE. Evaluation of the LENT-SOMA scales for the prospective assessment of

- treatment morbidity in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(2):502–10.
5. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cella D, Duez NJ, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365–76.
 6. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom A-C, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer.* 2006;107(8):1812–22.
 7. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K. EORTC QLQ-C30 scoring manual. *Eortc.* 2001;30:1–77.
 8. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(2):191–208.
 9. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores. *J Sex Marital Ther.* 2005;31:1–20.
 10. Vistad I, Fosse SD, Dahl AA. A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):563–72.
 11. Ye S, Yang J, Cao D, Lang J, Shen K. A systematic review of quality of life and sexual function of patients with cervical cancer after treatment. *Int J Gynecol cancer.* 2014;24(7):1146–57.
 12. Kirchheiner K, Petter R, Tanderup K, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Petri P, et al. Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients after Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis from the EMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(5):1088–98.
 13. Baser RE, Li Y, Carter J. Psychometric validation of the female sexual function index (FSFI) in cancer survivors. *Cancer.* 2012;118(18):4606–18.

14. Derks M, van Lonkhuijzen LRCW, Bakker RM, Stiggelbout AM, de Kroon CD, Westerveld H, et al. Long-Term Morbidity and Quality of Life in Cervical Cancer Survivors: A Multicenter Comparison Between Surgery and Radiotherapy as Primary Treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Feb;27(2):350–6.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO VI.-

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69–90
2. Marnitz S, Kohler C, Rauer A et al (2013) Patterns of care in patients with cervical cancer 2012: results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care centers. *Strahlenther Onkol*
3. Meyn MS (1995) Ataxia-telangiectasia and cellular responses to DNA damage. *Cancer Res* 55:5991–6001
4. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y et al (1997) Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:429–440
5. Buchholz TA (1999) Finding our sensitive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:547–548
6. Bordon E, Henriquez Hernandez LA, Lara PC et al (2009) Prediction of clinical toxicity in localized cervical carcinoma by radio-induced apoptosis study in peripheral blood lymphocytes (PBLs). *Radiat Oncol* 4:58
7. Multhoff G, Trott KR (2013) Screening of gene polymorphisms does not improve predictability of radiation toxicity. *Strahlenther Onkol* 189:91–92
8. Greve B, Bolling T, Amler S et al (2012) Evaluation of different biomarkers to predict individual radiosensitivity in an inter-laboratory comparison—lessons for future studies. *PLoS One* 7:e47185
9. Bordon E, Henriquez-Hernandez LA, Lara PC et al (2011) Role of CD4 and CD8 T-lymphocytes, B-lymphocytes and Natural Killer cells in the prediction of radiation-induced late toxicity in cervical cancer patients. *Int J Radiat Biol* 87:424–431

10. Bordon E, Henriquez-Hernandez LA, Lara PC et al (2010) Prediction of clinical toxicity in locally advanced head and neck cancer patients by radio-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes (PBLs). *Radiat Oncol* 5:4
11. Wasserman J, Blomgren H, Rotstein S et al (1989) Immunosuppression in irradiated breast cancer patients: in vitro effect of cyclooxygenase inhibitors. *Bull N Y Acad Med* 65:36–44
12. North RJ (1986) Radiation-induced, immunologically mediated regression of an established tumor as an example of successful therapeutic immunomanipulation. Preferential elimination of suppressor T cells allows sustained production of effector T cells. *J Exp Med* 164:1652–1666
13. Marr LA, Gilham DE, Campbell JD, Fraser AR (2012) Immunology in the clinic review series; focus on cancer: double trouble for tumours: bi-functional and redirected T cells as effective cancer immunotherapies. *Clin Exp Immunol* 167:216–225
14. Shiao SL, Ganesan AP, Rugo HS, Coussens LM (2011) Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy. *Genes Dev* 25:2559–2572
15. Zou W (2006) Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 6:295–307
16. Reiss M (1997) Transforming growth factor-beta and cancer: a love-hate relationships *Oncol Res* 9:447–457
17. Roberts AB, Thompson NL, Heine U et al (1988) Transforming growth factor-beta: possible roles in carcinogenesis. *Br J Cancer* 57:594–600
18. Dickson J, Davidson SE, Hunter RD, West CM (2000) Pretreatment plasma TGF beta 1 levels are prognostic for survival but not morbidity following radiation therapy of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:991–995
19. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA et al (2006) Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 203:1259–1271

20. Lowenthal JW, Harris AW (1985) Activation of mouse lymphocytes inhibits induction of rapid cell death by x-irradiation. *J Immunol* 135:1119–1125
21. Ohuchida K, Mizumoto K, Murakami M et al (2004) Radiation to stromal fibroblasts increases invasiveness of pancreatic cancer cells through tumor-stromal interactions. *Cancer Res* 64:3215–3222
22. Merrick A, Errington F, Milward K et al (2005) Immunosuppressive effects of radiation on human dendritic cells: reduced IL-12 production on activation and impairment of naive T-cell priming. *Br J Cancer* 92:1450–1458
23. Wang RF (2008) CD8+ regulatory T cells, their suppressive mechanisms, and regulation in cancer. *Hum Immunol* 69:811–814
24. Chaput N, Louafi S, Bardier A et al (2009) Identification of CD8+CD25+Foxp3+suppressive T cells in colorectal cancer tissue. *Gut* 58:520–529
25. Kuniwa Y, Miyahara Y, Wang HY et al (2007) CD8+ Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:6947–6958
26. Song G, Wang X, Jia J et al (2013) Elevated level of peripheral CD8CD28 T lymphocytes are an independent predictor of progression-free survival in patients with metastatic breast cancer during the course of chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*
27. Peng LS, Zhuang Y, Shi Y et al (2012) Increased tumor-infiltrating CD8(+)Foxp3(+) T lymphocytes are associated with tumor progression in human gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother* 61:2183–2192
28. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S et al (2005) CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 11:7426–7433
29. Burger A, Loffler H, Bamberg M, Rodemann HP (1998) Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int J Radiat Biol* 73:401–408
30. Anscher MS, Kong FM, Andrews K et al (1998) Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:1029–1035

31. Anscher MS, Kong FM, Marks LB et al (1997) Changes in plasma transforming growth factor beta during radiotherapy and the risk of symptomatic radiation-induced pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:253–258
32. Anscher MS, Murase T, Prescott DM et al (1994) Changes in plasma TGF beta levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:671–676
33. Assinder SJ, Dong Q, Kovacevic Z, Richardson DR (2009) The TGF-beta, PI3K/Akt and PTEN pathways: established and proposed biochemical integration in prostate cancer. *Biochem J* 417:411–421
34. Sasaki A, Masuda Y, Ohta Y et al (2001) Filamin associates with Smads and regulates transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 276:17871–17877
35. Henriquez-Hernandez LA, Lloret M, Pinar B et al (2011) BCL-2, in combination with MVP and IGF-1R expression, improves prediction of clinical outcome in complete response cervical carcinoma patients treated by radiochemotherapy. *Gynecol Oncol* 122:585–589
36. Gomes LR, Terra LF, Wailemann RA et al (2012) TGF-beta1 modulates the homeostasis between MMPs and MMP inhibitors through p38 MAPK and ERK1/2 in highly invasive breast cancer cells. *BMC Cancer* 12:26
37. Huang LE, Bindra RS, Glazer PM, Harris AL (2007) Hypoxia-induced genetic instability—a calculated mechanism underlying tumor progression. *J Mol Med (Berl)* 85:139–148
38. Hockel M, Schlenger K, Aral B et al (1996) Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res* 56:4509–4515
39. Lara PC, Lloret M, Valenciano A et al (2012) Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in relation to hypoxia and oncoproteins in clinical cervical tumors. *Strahlenther Onkol* 188:1139–1145
40. Fyles AW, Milosevic M, Wong R et al (1998) Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol* 48:149–156

41. Lara PC, Lloret M, Clavo B et al (2009) Severe hypoxia induces chemoresistance in clinical cervical tumors through MVP over-expression. *Radiat Oncol* 4:29
42. Lara PC, Lloret M, Clavo B et al (2008) Hypoxia downregulates Ku70/80 expression in cervical carcinoma tumors. *Radiother Oncol* 89:222–226
43. Chae KS, Kang MJ, Lee JH et al (2011) Opposite functions of HIF-alpha isoforms in VEGF induction by TGF-beta1 under non-hypoxic conditions. *Oncogene* 30:1213–1228
44. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):298–306.
45. Schae D, McBride WH. T lymphocytes and normal tissue responses to radiation. *Front Oncol [Internet]*. 2012;2(September):1–8.
46. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. Nature Publishing Group; 2015;16(1):7–19.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO VII.-

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244–65.
2. Jain S, Moore RA, Anderson DM, Gough GW, Stanley MA. Cell-mediated immune responses to COPV early proteins. *Virology.* 2006;356(1–2):23–34.
3. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):215–22.
4. Frey B, Rubner Y, Kulzer L, Werthmüller N, Weiss E-M, Fietkau R, et al. Antitumor immune responses induced by ionizing irradiation and further immune stimulation. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63(1):29–36.
5. Golden EB, Pellicciotta I, Demaria S, Barcellos-Hoff MH, Formenti SC. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways. *Front Oncol.* 2012;2(August):1–13.
6. Sologuren I, Rodríguez-Gallego C, Lara PC. Immune effects of high dose radiation treatment: implications of ionizing radiation on the development of bystander and abscopal effects. *Transl Cancer Res.* 2014;3(1):18–31.
7. Kalinski P, Nakamura Y, Watchmaker P, Giermasz A, Muthuswamy R, Mailliard RB. Helper roles of NK and CD8+ T cells in the induction of tumor immunity. Polarized dendritic cells as cancer vaccines. *Immunol Res.* 2006;36(1–3):137–46.
8. Caserta S, Borger JG, Zamoyska R. Central and Effector Memory CD4 and CD8 T-Cell Responses to Tumor-Associated Antigens. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(2):97–126.
9. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer.* Nature Publishing Group; 2015;16(1):7–19.
10. Ordoñez R, Henríquez-Hernández LA, Federico M, Valenciano A, Pinar B, Lloret M, et al. Radio-induced apoptosis of peripheral blood CD8 T lymphocytes is a novel prognostic factor for survival in cervical carcinoma patients. *Strahlentherapie und Onkol.* 2014;190(2):210–6.

11. Bordón E, Henríquez Hernández LA, Lara PC, Pinar B, Fontes F, Rodríguez Gallego C, et al. Prediction of clinical toxicity in localized cervical carcinoma by radio-induced apoptosis study in peripheral blood lymphocytes (PBLs). *Radiat Oncol.* 2009;4(1):58.
12. Bordón E, Henríquez-Hernández LA, Lara PC, Pinar B, Rodríguez-Gallego C, Lloret M. Role of CD4 and CD8 T-lymphocytes, B-lymphocytes and Natural Killer cells in the prediction of radiation-induced late toxicity in cervical cancer patients. *Int J Radiat Biol.* 2011;87(4):424–31.
13. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, Larsson B, Würzler FE, Crompton NEA. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(2):429–40.
14. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2004. p. 816–27.
15. Martin M, Lefaix JL, Delanian S. TGF- β 1 and radiation fibrosis: A master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):277–90.
16. Heldin C-H, Landström M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(2):166–76.
17. Ikushima H, Miyazono K. TGF β signalling: a complex web in cancer progression. *Nat Rev Cancer.* Nature Publishing Group; 2010;10(6):415–24.
18. Wrzesinski SH, Wan YY, Flavell RA. Transforming growth factor- β and the immune response: Implications for anticancer therapy. *Clinical Cancer Research.* 2007. p. 5262–70.
19. Yang L, Pang Y, Moses HL. TGF- β and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends in Immunology.* 2010. p. 220–7.
20. Ang, Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Eng J Med.* 2010;363(1):24–35.

21. Noordhuis MG, Eijssink JJH, Roossink F, De Graeff P, Pras E, Schuurin E, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (Chemo)radiation: A systematic review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011. p. 325–34.
22. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011. p. 646–74.
23. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* . 2012;12(4):298–306.
24. Altenburg a, Baldus SE, Smola H, Pfister H, Hess S. CD40 ligand-CD40 interaction induces chemokines in cervical carcinoma cells in synergism with IFN-gamma. *J Immunol*. 1999;162(7):4140–7.
25. Salama P, Phillips M, Grieco F, Morris M, Zeps N, Joseph D, et al. Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):186–92.
26. Pagès F, Galon J, Dieu-Nosjean M-C, Tartour E, Sautès-Fridman C, Fridman W-H. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*. 2010;29(8):1093–102.
27. Seresini S, Orioni M, Lillo F, Caputo L, Paganoni AM, Vantini S, et al. IFN-gamma produced by human papilloma virus-18 E6-specific CD4+ T cells predicts the clinical outcome after surgery in patients with high-grade cervical lesions. *J Immunol*. 2007;179(10):7176–83.
28. Mandal R, Şenbabaoğlu Y, Desrichard A, Havel JJ, Dalin MG, Riaz N, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* . 2016;1(17).
29. Ljunggren HG KK. In search of the “missing self”: MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today*. 1990;11(7):237–44.
30. Hayakawa Y, Smyth MJ. NKG2D and cytotoxic effector function in tumor immune surveillance. *Semin Immunol*. 2006;18(3):176–85.
31. Raulet DH. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands. *Nat Rev Immunol* . 2003;3(10):781–90.

32. Cho H, Chung J-Y, Kim S, Braunschweig T, Kang TH, Kim J, et al. MICA/B and ULBP1 NKG2D ligands are independent predictors of good prognosis in cervical cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:957.
33. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson A-KL, Flavell R a. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99–146.
34. Lee JC, Lee KM, Kim DW, Heo DS. Elevated TGF-beta 1 secretion and down-modulation of NKG2D underlies impaired NK cytotoxicity in cancer patients. *J Immunol*. 2004;172(12):7335–40.

