
Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

**FALLO OVÁRICO INDUCIDO POR EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN
MUJERES PREMENOPÁUSICAS**

Egilea /Autor:

SANDRA NOVOA JÁUREGUI

Zuzendaria / Director/a:

BORJA OTERO GARCÍA-RAMOS

© 2018, Sandra Novoa Jáuregui

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1.EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CÉRVIX	1
1.2.ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE CÉRVIX	2
1.3.TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX	4
1.4.SECUELAS DEL TRATAMIENTO: FALLO OVÁRICO	5
1.5.PREVENCIÓN DEL FALLO OVÁRICO	7
2. JUSTIFICACIÓN	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
3.1.SUJETOS DEL ESTUDIO	8
3.1.1.Criterios de inclusión:	8
3.2.VARIABLES DEL ESTUDIO	8
3.2.1.Datos clínicos	8
3.2.2.Datos oncológicos	9
3.3.RECOGIDA DE LOS DATOS	9
3.4.ANÁLISIS DE LOS DATOS	9
3.5.LIMITACIONES DEL ESTUDIO	10
3.6.CONSIDERACIONES ÉTICAS	10
4. RESULTADOS	10
4.1.EDAD	11
4.1.1.Edad media de diagnóstico:	11
4.1.2.Estado menopáusico al diagnóstico:	11
4.1.3.Edad media en pacientes premenopáusicas:	11
4.2.ESTIRPE TUMORAL:	11
4.3.ESTADIOS	11
4.3.1.Estadio clínico:	11
4.3.2.Estadio radiológico	12
4.3.3.Estadio anatomopatológico	13
4.4.CONCORDANCIA DE ESTADIOS	13
4.4.1.Concordancia entre estadio clínico y radiológico:	13
4.4.2.Concordancia entre estadio clínico y anatomopatológico:	14
4.5.SINTOMATOLOGÍA VASOMOTORA	15

4.5.1.Pacientes que recibieron tratamiento	15
4.5.2.Sintomatología postratamiento por estadio inicial	15
4.5.3.Sintomatología postratamiento por estirpe celular	16
4.5.3.Sintomatología postratamiento por tratamiento inicial	16
4.5.4.Sintomatología postratamiento por tratamiento adyuvante	17
4.5.ANÁLISIS DE REGRESIÓN	17
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIÓN	22
7. BIBLIOGRAFÍA	22

1. INTRODUCCIÓN

1.1.EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix es, de manera global, el cuarto tumor maligno mas frecuente en las mujeres, con una incidencia anual aproximada de más de 520.000 nuevos casos.

(1) La mayor incidencia se registra en América Central y Sudamérica, el Caribe, África subsahariana y Asia meridional. (2) Siendo así, es la causa directa de aproximadamente 250.000 muertes al año en todo el mundo con grandes diferencias geográficas, siendo la tasa de mortalidad 18 veces mayor en países en vías de desarrollo. La mortalidad en los países desarrollados ha ido disminuyendo como resultado de la implantación del cribado mediante la toma de citología por vía vaginal, que permite identificar lesiones premalignas. (1)

En nuestro medio, ocupa el tercer lugar entre los tumores ginecológicos por detrás del adenocarcinoma de endometrio y los tumores ováricos con 2000 nuevos casos al año. En España, las Comunidades Autónomas cuentan con un programa de cribado de tipo oportunista recomendado. Recientemente, en el caso concreto del País Vasco se ha puesto un nuevo programa de Detección Precoz basado en la combinación de citologías y test de detección de VPH con un modelo, actualmente oportunista y con expectativas de su conversión a poblacional a medio plazo. En él, las mujeres entre 25 y 34 años son sometidas a citologías cada 3 años y un test de VPH entre 35 y 65 años, edad a la que finaliza siempre que se cumpla un cribado previo adecuado y negativo y no haya antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial. Con este modelo combinado, se persigue aumentar la eficiencia del programa de cara a la detección de lesiones precancerosas (CIN por su acrónimo en inglés). En caso de un resultado anormal de la citología (SIL/CIN) o una prueba VPH positiva (2 veces consecutivas con una separación de un año entre ellas), será necesaria la realización de una colposcopia y eventual biopsia dirigida. (3)

Este modelo de cribado se basa en el hecho de que la aparición de las lesiones precancerosas y un cáncer de cérvix están relacionadas con la infección persistente del virus del papiloma humano (VPH). Siendo esta una causa necesaria, otros cofactores como el tabaquismo, la promiscuidad sexual, la edad precoz de inicio de relaciones sexuales así como la presencia de otras ETS aumentan el riesgo de aparición de carcinoma de cérvix. (4) Otros factores de riesgo registrados son, edad

temprana del primer embarazo (menores de 20 años) y paridad alta (más de 3 partos). (5)

La incidencia de Carcinoma “in situ” (no sobrepasa la membrana basal) es de 10/100.000 mujeres, mientras que los tumores infiltrantes tienen una frecuencia variable, que difiere mucho dependiendo de la localización geográfica. (1) El objetivo del cribado es detectar estas lesiones CIN cuyo manejo temprano arroja un pronóstico de curación excelente.

En el caso de lesiones invasoras, el subtipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso, con un 69% del total de casos, seguido por el adenocarcinoma, suponiendo éste el 25%. (5)

La incidencia muestra una tendencia al aumento en los últimos años entre mujeres menores de 50 años en EEUU y Europa, que podría ser un reflejo del aumento de detección por las nuevas técnicas diagnósticas y el cribado oportunista. Otro factor que explicaría este aumento es el aumento en la frecuencia de adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos, vistos sobre todo en mujeres jóvenes. (6)

Su edad media de aparición es de 48 años, siendo solo el 5,7% de las pacientes diagnosticadas por encima de los 85 años. El riesgo de desarrollo de cáncer de cérvix basado en datos recogidos desde el año 2000 hasta el año 2004 es de 0,76% anual. (5)

1.2. ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Cuando no se sigue este programa de cribado o cuando, a pesar de hacerlo se llega a un diagnóstico de carcinoma invasivo, la supervivencia varía mucho según el estadio al diagnóstico.

Según las estadísticas publicadas en la séptima edición del manual de estadificación de la AJCC en 2010, la tasa de supervivencia a 5 años para mujeres con cáncer tanto en estadio 0 como en estadio IA es aproximadamente de 93%, para cáncer en estadio IB, es alrededor de 80%, 63% en estadio IIA y 58% en estadio IIB. En estadio III la supervivencia disminuye a alrededor de 30% (35% en IIIA y 32% en IIIB). Por último, en estadio IV la supervivencia es aproximadamente de 15% a 5 años con una media de supervivencia de 7 meses. (American Cancer Society)

El gran problema de la estadificación disponible hasta el año 2018 era que sólo tenía en cuenta factores clínicos, sin incluir, entre otros, el estado de afectación ganglionar, factor pronóstico más importante de cara a la supervivencia.

Con respecto a la clasificación anterior, ésta no contemplaba el estadio III C ni el IB3. Previamente, los tumores microscópicos cervicales se distinguían en estadios IB1 (< 4cm) y IB2 (> 4 cm). Éste último grupo de pacientes, pese a tener enfermedad limitada al cérvix son candidatas a tratamiento con radio-quimioterápico radical por la mayor morbilidad asociada a la cirugía.

En este sentido, la reciente estadificación propuesta por la FIGO en octubre de 2018 ha permitido incluir este factor pronóstico, lo cual permitirá discriminar de forma más precisa las diferencias de supervivencia entre estadios.

Tabla 1. Estadios del cáncer de cérvix. FIGO 2018 (13)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	El carcinoma está estrictamente confinado al cervix (debe descartarse la extensión al cuerpo uterino).
IA	Carcinoma invasivo que solo puede diagnosticarse mediante microscopía, con invasión en profundidad de <5mm.
IA1	Invasión estromal en profundidad de <3mm.
IA2	Invasión estromal en profundidad ≥ 3 mm y <5mm.
IB	Carcinoma invasivo con invasión estromal en profundidad ≥ 5 mm, lesión limitada al cérvix.
IB1	Carcinoma invasivo con invasión estromal ≥ 5 mm y <2cm en su mayor dimensión.
IB2	Carcinoma invasivo con invasión estromal ≥ 2 cm y <4cm en su mayor dimensión
IB3	Carcinoma invasivo con invasión estromal ≥ 4 cm.
II	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se extiende al tercio inferior de la vagina o a la pared pélvica.
IIA	Invasión limitada a dos tercios superiores de la vagina sin implicación de parametrios.
IIA1	Carcinoma invasivo <4cm en su mayor dimensión

IIA2	Carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su mayor dimensión
IIB	Con implicación de parametrios pero no sobrepasa la pared pélvica
III	El carcinoma invade el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o provoca hidronefrosis o disfunción renal y/o invade ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.
IIIA	El carcinoma invade el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o disfunción renal (a no ser que se atribuya a otra causa).
IIIC	Invasión de ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor.
IIIC1	Únicamente metastasis linfática de ganglios pélvicos
IIIC2	Metástasis linfática de ganglios paraaórticos.
IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa vesical o rectal (probado histológicamente). (Un edema buloso, por ejemplo, no permite clasificar un caso como Estadio IV)
IVA	Extensión a órganos pélvicos adyacentes.
IVB	Extensión a órganos a distancia.

1.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX

La radicalidad del tratamiento viene obviamente condicionado por el pronóstico de los diferentes estadios. Así, y en líneas generales, los tumores en estadios iniciales, hasta estadio IIA pueden ser subsidiarios de tratamiento tanto quirúrgico como radioterápico siendo el quirúrgico el de elección en la mayoría de los casos.

El tratamiento quirúrgico consistirá en la extirpación del cuerpo y cérvix uterino, el extremo superior de la vagina y los ligamentos cardinales y uterosacros en mayor o menor medida. (7) En el caso de los ovarios su manejo es divergente según los subtipos histológicos de tumor. Así, mientras se acepta la preservación de los ovarios en carcinomas de tipo escamoso, su manejo en el caso de adenocarcinomas es más controvertido. Esta diferencia en el manejo de los ovarios viene dada por las mayor

probabilidad de encontrar metástasis ováricas al diagnóstico en estadios precoces en adenocarcinomas frente a carcinomas escamosos. (8)

El abordaje quirúrgico inicial de este grupo de pacientes no excluye la posibilidad de que, a la vista de los resultados histológicos obtenidos en las piezas quirúrgicas, puedan precisar el uso de tratamientos adyuvantes con radio y/o quimioterapia.

A partir del estadio IIB (invasión de parametrios), la cirugía no suele contemplarse como tratamiento curativo de primera línea, y éste debe basarse en la combinación de radioterapia y quimioterapia ya que a igualdad de supervivencia garantiza una mejor calidad de vida en las supervivientes. El tratamiento con radioterapia, suele consistir en la combinación de radioterapia externa pélvica o de campos extendidos hasta irradiar tejidos para-aórticos seguida de braquiterapia.

Además, cuando hay metástasis al diagnóstico o se trata de un tumor recurrente, la radioterapia se usa como tratamiento paliativo para el alivio sintomático.

1.4.SECUELAS DEL TRATAMIENTO: FALLO OVÁRICO

Al igual que en todos los tumores, una vez que se planifica el tratamiento con la curación como primer objetivo, deben contemplarse efectos colaterales de los mismos que condicionan la calidad de vida futura de las supervivientes.

En el caso de la cirugía, las secuelas bien por vía abierta o bien por vía mínimamente invasiva se centran en el daño de estructuras vecinas a las que deben ser resecadas. Así, pueden aparecer lesiones intestinales, genitourinarias, vasculares, fístulas y episodios tromboembólicos entre otros. Por otro lado, evidentemente cuando se resecan los ovarios aparecerán consecuencias ligadas al cese estrogénico.

Siendo evidentes su utilidad y beneficios, la radioterapia conlleva una importante morbilidad asociada debida a la irradiación de órganos críticos próximos, produciendo efectos secundarios tanto agudos, que incluyen efectos gastrointestinales, genitourinarios, dermatológicos y vaginales, como crónicos, que suelen ser mucho más problemáticos y difíciles de tratar. (9) Entre ellos, destaca la toxicidad ovárica, ya que se produce una destrucción de células de la granulosa y atrofia folicular, con el consecuente fallo ovárico prematuro y esterilidad. El tratamiento combinado con quimioterapia sistémica potencia esta toxicidad. (10) Se ha calculado que la dosis a la cual se pierden la mitad de los folículos humanos es de

4Gy. Para una determinada dosis de radioterapia, se puede estimar la fracción de folículos supervivientes y predecir la edad de la menopausia aplicando un modelo matemático estimativo (Wallace et al) que concluye que las mujeres menores de 40 años son menos sensibles a lesiones ováricas inducidas por radiación, requiriendo una dosis estimada de 20 Gy para producir fallo ovárico permanente, comparado con los 6Gy necesarios en mujeres mayores. (Modelo Faddy Godsen)

En el caso concreto del tratamiento radioterápico del cáncer de cérvix, la dosis pélvica acumulada pretende alcanzar los 45 Gy con lo que el límite de tolerancia del tejido ovárico queda ampliamente superado.

Cuando se produce la supresión de la actividad ovárica, bien de manera natural o de forma yatrogénica, el cese de la secreción hormonal ovárica da lugar a cambios que afectan al aparato urogenital, sistema cardiovascular y óseo entre otros. La mayoría de los estudios afirman que los síntomas vasomotores son los más frecuentes (bochornos o sofocos), síntomas que tienden a disminuir tras la menopausia a pesar de persistir el hipoestrogenismo. Los cambios genitourinarios, sobre todo la sequedad vaginal, la caída del vello axilar y púbico y la incontinencia urinaria tienden a aumentar con el tiempo, contribuyendo a incrementar las disfunciones sexuales. Las manifestaciones psicológicas también están presentes; especialmente la ansiedad, la depresión y las alteraciones del sueño. (11) Además, estos síntomas suelen ser más bruscos e intensos en pacientes con fallo ovárico yatrogénico, ya sea mediado por fármacos, cirugía, radioterapia o quimioterapia.

Los efectos del fallo ovárico son diferentes para cada mujer, así como lo son las necesidades terapéuticas y preventivas según el tiempo transcurrido, las sensaciones de bienestar o malestar y el medio ambiente.

Hay dos enfermedades que se relacionan estrechamente con los cambios fisiológicos del fallo ovárico: la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular, que constituyen las principales causas de morbimortalidad en las mujeres con fallo ovárico y la principal causa de mortalidad en mujeres posmenopáusicas. Varios estudios han demostrado alteraciones en el metabolismo de lípidos, principalmente disminución de los niveles plasmáticos de HDL-c y aumento de LDL-c, que contribuyen a un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular. Después del riesgo cardiovascular, la osteoporosis es el problema más significativo relacionado con la deficiencia de estrógenos; que

provoca un aumento de riesgo de fracturas, más frecuentemente en extremo proximal del fémur y vértebras. (13)

El diagnóstico bioquímico del fallo ovárico se efectúa a partir de dos determinaciones consecutivas de FSH con valores superiores a 40UI/l y una concentración de estradiol menor a 50 pg/ml; todo ello independientemente de la presencia o no de sangrado menstrual, y solo en pacientes que previamente tenían actividad ovárica. (12) No obstante, en pacientes histerectomizadas y que por tanto no presentan reglas regulares la aparición de sintomatología asociada a este fallo prematuro como es la sintomatología vasomotora puede ser suficiente para asumir este fallo ovárico.

Una vez producido el fallo ovárico, la principal alternativa terapéutica es la terapia hormonal a base de estrógenos. Los síntomas como la osteoporosis, la atrofia urogenital y los trastornos vasomotores son susceptibles de mejorar con la THS. No obstante, en los últimos años ha habido una gran controversia acerca de si esta disminuye el riesgo cardiovascular presente tras la menopausia, pareciendo más evidente esta reducción del riesgo cardiovascular en mujeres menores de 60 años o en los primeros 10 años tras la menopausia. Lo que sí es evidente es que el tratamiento con cualquier tipo de estrógenos produce un incremento de la enfermedad tromboembólica. Además, se ha visto que aumenta la incidencia de algunos cánceres dependientes de estrógenos como son el cáncer de endometrio en mujeres no histerectomizadas (disminuyéndose el riesgo al asociarse un gestágeno), así como el cáncer de mama en ciertas pautas combinadas con un gestágeno. (14) (15)

1.5.PREVENCIÓN DEL FALLO OVÁRICO

Para la conservación de la función ovárica existen diferentes estrategias como son, limitar la radiación en la zona ovárica o transponer los ovarios fuera del campo de radiación. Dado que la limitación de la radiación pélvica comprometería el éxito del tratamiento, esta opción no debería de ser contemplada.

La transposición ovárica con el fin de evitar su exposición directa a la radiación incluye dos opciones: La ooforopexia, que consiste en reposicionar los ovarios fuera del campo de radiación antes de proporcionar el tratamiento radioterápico y el

autotrasplante. La ooforopexia ha demostrado resultados variables, dependiendo de la extensión, la dosis y la posible afectación vascular. Esta técnica, supone ciertos riesgos quirúrgicos como el infarto de la trompa de Falopio, la formación de quistes ováricos, lesiones isquémicas ováricas y vasculares. (16)(12) Por otro lado, el autotrasplante en fresco consiste en la extirpación de un ovario con su pedículo vascular y anastomosarlo en otro lugar del organismo fuera del campo de radiación. (12)

2. JUSTIFICACIÓN

El objetivo de este estudio es analizar el porcentaje de mujeres premenopáusicas sometidas a tratamiento por un cáncer de cérvix, que sufren un fallo ovárico prematuro asociado al mismo con los múltiples efectos indeseados que ello conlleva. Dado que como se ha expuesto previamente, existen métodos para intentar conservar la función ovárica que podrían evitar este efecto adverso en un número considerable de ocasiones, este análisis podría suponer un punto de reflexión sobre la práctica clínica habitual de manera que se contemplen estos métodos de manera rutinaria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para conseguir este objetivo, se plantea un estudio observacional de tipo transversal y con carácter retrospectivo.

3.1.SUJETOS DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo analizando las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas y/o tratadas por cáncer de cérvix entre los años 2008 y 2016 (n=160) por el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Cruces.

3.1.1.Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatómo-patológico de cáncer de cérvix.
- Estatus premenopáusico al diagnóstico definido como la presencia de sangrados menstruales en los últimos doce meses.

3.2.VARIABLES DEL ESTUDIO

3.2.1.Datos clínicos

- Edad.
- Estatus menopáusico al diagnóstico.
- Presencia de sintomatología vasomotora preterapéutica.
- Aparición de sintomatología vasomotora tras el tratamiento.
- Analíticas hormonales, en los casos en los que se dispone de las mismas.
- Necesidad de tratamiento para la sintomatología vasomotora.
- Presencia de otros síntomas asociados a la menopausia.

3.2.2.Datos oncológicos

- Estadio clínico, radiológico y anatomopatológico postoperatorio y presencia de metástasis en adenopatías pélvicas o paraaórticas.
- Pauta terapéutica: quirúrgica, radioterápica y/o quimioterapia.
- Estirpe celular; carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, otros tumores.

3.3.RECOGIDA DE LOS DATOS

La información se obtendrá de la base de datos facilitada por el servicio de Documentación Médica de la OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces (OBI, OSABIDE, etc.) y, para ello, se creó una segunda base de datos anonimizada y específica para el estudio seleccionando las variables de interés. Únicamente el Dr. Otero como responsable clínico del servicio de Obstetricia y Ginecología y tutor del Trabajo de Fin de Grado podrá correlacionar la información clínica de las pacientes con sus datos de identificación siendo, además, el responsable de la supervisión de todas las etapas del estudio. En ningún caso la alumna ha tenido acceso a dicha información.

3.4.ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico SPSS versión 24 para MAC. Con él se analizaron la existencia o no de correlación entre :

- Estirpe tumoral y fallo ovárico.
- Estadio inicial y fallo ovárico.
- Tratamiento inicial y fallo ovárico.
- Tratamiento adyuvante tras cirugía y fallo ovárico.

Para todas estas variables se buscó la presencia de diferencias estadísticamente significativas con el test χ^2 .

Todas aquellas que supusiesen un efecto estadísticamente significativo fueron estudiadas mediante un análisis de regresión logística habida cuenta de que podía existir interferencias entre ellas.

3.5.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas cabe la posibilidad de que las pacientes no fuesen adecuadamente interrogadas de cara a valorar la presencia del fallo ovárico y su sintomatología.

Por otro lado, se presentarán los resultados en base a la clasificación por estadios de cáncer de cérvix vigente en la etapa de estudio y mencionada en la introducción.

3.6.CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento se garantizó el cumplimiento de la Instrucción 1/2017 de la Directora General de Osakidetza sobre el Régimen de protección de datos personales de pacientes para estudiantes de ciencias de la salud que realicen prácticas formativas pregraduadas, residentes de ciencias de la salud e investigadores, de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento General de Protección de Datos), máxime en lo que concierne al envío y manejo de datos a terceros, por lo que no se utilizará ni hará público ningún dato que pueda identificar a las pacientes.

El protocolo de estudio fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la OSI Ezkerraldea-Enkarterri Cruces.

4. RESULTADOS

Un total de 160 pacientes fueron diagnosticadas y/o tratadas de un cáncer de cérvix en el Hospital de Cruces en el periodo de estudio (1/Ene/2008 a 31/Dic/2016)

De entre todas ellas, se recogieron datos correspondientes a 158 pacientes por no poder obtener información de 2 de ellas por problemas en la codificación informática de sus datos identificativos.

4.1.EDAD

4.1.1. Edad media de diagnóstico:

La edad media al diagnóstico fue de 55,38 años con un rango entre 18 y 95 años.

4.1.2. Estado menopáusico al diagnóstico:

Del total de pacientes, 65 (41,1%) eran premenopáusicas al diagnóstico, mientras que 90 eran postmenopáusicas. El estatus menopáusico no pudo concretarse en 3 pacientes adicionales por ausencia de datos registrados en las historias clínicas.

Siendo las pacientes premenopáusicas, las pacientes objeto de estudio, los datos descritos en adelante, hacen referencia únicamente a ellas.

4.1.3.Edad media en pacientes premenopáusicas:

De las 65 pacientes premenopáusicas estudiadas, la edad media al diagnóstico fue de 40,78 años con edades entre 18 y 52 años.

4.2.ESTIRPE TUMORAL:

De las 65 pacientes incluidas, en una no se definió la estirpe tumoral. Entre las restantes, 50 (78%) fueron diagnosticadas de carcinoma escamoso, mientras que en 14 (22%), se trató de adenocarcinoma.

4.3.ESTADIOS

4.3.1.Estadio clínico:

La tabla 2 recoge los datos relativos a los estadios clínicos al diagnóstico.

Tabla 2. Número y porcentaje de pacientes por cada estadio clínico.

Estadio clínico	Pacientes	Porcentaje
IA1	12	18,5%
IA2	1	1,5%

IB1	24	36,9%
IB2	5	7,7%
IIA1	2	3,1%
IIA2	1	1,5%
IIB	9	13,8%
IIIA	2	3,1%
IIIB	1	1,5%
IVA	0	0%
IVB	1	1,5%
Desconocido	7	10,8 %

4.3.2. Estadio radiológico

41 de las 65 pacientes premenopáusicas fueron sometidas a alguna prueba de imagen con los hallazgos descritos en la tabla 3.

Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes por cada estadio radiológico.

Estadio radiológico	Pacientes	Porcentaje
IA1	0	0%
IA2	2	3,1%
IB1	14	21,5%
IB2	4	6,2%
IIA1	1	1,5%
IIA2	1	1,5%
IIB	9	13,8%
IIIA	1	1,5%
IIIB	3	4,6%
IVA	0	0%
IVB	6	9,2%

4.3.3. Estadio anatomopatológico

La tabla 4 recoge los estadios anatomopatológicos descritos en aquellas pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico.

Tabla 4. Número y porcentaje de pacientes por cada estadio anatomopatológico.

Estadio anatomopatológico	Pacientes	Porcentaje
IA1	13	20%
IA2	2	3,1%
IB1	17	26,2%
IB2	2	3,1%
IIA1	0	0%
IIA2	0	0%
IIB	2	3,1%
IIIA	0	0%
IIIB	3	4,6%
IVA	0	0%
IVB	1	1,5%

4.4. CONCORDANCIA DE ESTADIOS

4.4.1. Concordancia entre estadio clínico y radiológico:

- Pacientes con estadio clínico IA1 (n=12): El 83,3% de las mismas (n=10) no fueron sometidas a una estadificación radiológica. Del 16,7% restante, 8,3% fue diagnosticada radiológicamente como un estadio IB1 (n=1) y 8,3% como un estadio IIA2 (n=1).
- Pacientes con estadio clínico IA2 (n=1): El 100% de las pacientes (n=1) se diagnosticó radiológicamente como estadio IA2.
- Pacientes con estadio clínico IB1 (n=24): El 79,2% de ellas (n=19) obtuvo una estadificación radiológica. El 54,2% (n=13) se diagnosticó como estadio

- radiológico IB1, el 4,2% (n=1) como estadio IA2, el 4,2% (n=1) como estadio IB2, el 4,2% (n=1) como estadio IIA1, el 8,3% (n=2) como estadio IIB, y el 4,2% (n=1) como IIIB.
- Pacientes con estadio clínico IB2 (n=5): El 60% (n=3) fue sometida a estadificación radiológica, el 100% como estadio IB2.
 - Pacientes con estadio clínico IIA1 (n=2): el 50% (n=1) se clasificó radiológicamente como estadio IIB y el 50% (n=1) como estadio IVB.
 - Pacientes con estadio clínico IIA2 (n=1): No se sometió a estadificación radiológica.
 - Pacientes con estadio clínico IIB (n=9): En 11,1% (n=1) de ellas no se realizó estadificación radiológica. De las 88,9% restantes (n=8), el 55,6% (n=5) se clasificó radiológicamente como estadio IIB, 11,1% (n=1) como estadio IIIB y 22,2% (n=2) como estadio IVB.
 - Pacientes con estadio clínico IIIA (n=2) El 50% de ellas (n=1) fue diagnosticada radiológicamente como estadio IIIA y el otro 50% (n=1) como estadio IIIB.
 - Pacientes con estadio clínico IIIB (n=1): El 100% se clasificó radiológicamente como estadio IVB.
 - Pacientes con estadio clínico IVA: No hay pacientes con este estadio clínico.
 - Pacientes con estadio clínico IVB (n=1): El 100% se diagnosticó radiológicamente como IVB.

4.4.2. Concordancia estadio clínico-anatomopatológico:

- Pacientes con estadio clínico IA1 (n=12): El 8,3% (n=1) no se sometió a diagnóstico anatomopatológico. Del 91,7% restante, 75% (n=9) se diagnosticó histológicamente como IA1, y 16,7% (n=2) como estadio IB1.
- Pacientes en estadio clínico IA2 (n=1): En el 100% el estadio anatomopatológico fue IA2.
- Pacientes en estadio clínico IB1 (n=24): El 29,2% (n=7) no obtuvo diagnóstico anatomopatológico. Del 70,8% que sí lo tuvieron, 58,3% (n=14), se trató de estadio

- anatomopatológico IB1, mientras que el 4,2% (n=1) se diagnosticó como IA2, el 4,2% (n=1) como IIIB y el 4,2% (n=1) como IVB.
- Pacientes en estadio clínico IB2 (n=5): El 40% no obtuvo diagnóstico anatomopatológico. De las restantes, el 40% (n=2) se diagnosticó como estadio IB2 y el 20% (n=1) como estadio IB1.
 - Pacientes en estadios clínicos IIA1 (n=2) y IIA2 (n=1): Estas pacientes no obtuvieron diagnóstico anatomopatológico.
 - Pacientes en estadio clínico IIB (n=9): El 66,7% (n=6) no se sometió a diagnóstico anatomopatológico. De las restantes, el 11,1% (n=1) se diagnosticó como estadio IIB y el 22,2% (n=2) como estadio IIIB.
 - Pacientes en estadio IIIA (n=2) , IVA (n=1) y IVB (n=1): Estas pacientes no obtuvieron diagnóstico anatomopatológico.

4.5. SINTOMATOLOGÍA VASOMOTORA

3 de las pacientes presentaban sintomatología vasomotora previa a recibir el tratamiento. Tras el mismo, un total de 36 pacientes (55,4%) presentaron síntomas vasomotores refirieron la presencia de estos síntomas de manera global.

En un caso, se realizó analítica de hormonas sexuales posterior al tratamiento para la confirmación del fallo ovárico con valores de LH, FSH compatibles con el mismo.

4.5.1. Pacientes que recibieron tratamiento

De las 36 pacientes en las que se registró clínica vasomotora, 21 recibieron tratamiento para el mismo.

4.5.2. Sintomatología postratamiento por estadio inicial

La tabla 5 recoge la información disponible sobre la presencia de síntomas vasomotores en función del estadio clínico de las pacientes al diagnóstico.

Tabla 5. Número de pacientes y porcentaje de estas sobre el total de cada estadio clínico que presentaron sintomatología vasomotora tras el tratamiento.

Estadio clínico	Pacientes con sintomatología tras tratamiento	Porcentaje (sobre el total de ese estadio)
IA1	3	25%
IA2	1	100%
IB1	16	66,7%
IB2	4	80%
IIA1	0	0%
IIA2	1	100%
IIB	5	55,6%
IIIA	2	100%
IIIB	0	0%
IVA	0	0%
IVB	0	0%

4.5.3. Sintomatología postratamiento por estirpe celular

De las 50 pacientes con Carcinoma escamoso, 24 (48%) presentaron clínica vasomotora postratamiento.

De las 14 pacientes con adenocarcinoma, 11 (78,6%) presentaron clínica vasomotora postratamiento.

Se realizó la prueba de chi cuadrado para comparar la diferente frecuencia de aparición de síntomas tras el tratamiento siendo ésta estadísticamente significativa ($p < 0,01$)

4.5.3. Sintomatología postratamiento por tratamiento inicial

41 pacientes recibieron cirugía como primer tratamiento, de las cuales 22 (53,7%) presentaron sintomatología vasomotora tras el tratamiento. Por contra, 22 pacientes fueron tratadas con radioterapia y quimioterapia de entrada, de las cuales 13 (59,1%) presentaron clínica postratamiento. Por último, sólo una paciente fue tratada con

radioterapia exclusiva como tratamiento inicial presentando además síntomas (100%).

Se realizó la prueba de chi cuadrado para comparar la diferente frecuencia de aparición de síntomas tras el tratamiento inicial entre pacientes sometidas a cirugía y a radio-quimioterapia radical siendo ésta estadísticamente significativa ($p < 0,01$)

4.5.4. Sintomatología postratamiento por tratamiento adyuvante

De las 41 pacientes tratadas con cirugía como tratamiento inicial, 11 recibieron tratamiento adyuvante, con radioterapia o radioterapia y quimioterapia concomitantes.

De las 30 que no recibieron tratamiento adyuvante, apareció sintomatología vasomotora en 14 casos (46,7%).

6 de las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía, fueron tratadas con radioterapia, de las cuales, 5 presentaron clínica vasomotora tras el tratamiento (83,3%).

Las 5 pacientes restantes, recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante. De estas, 3 presentaron síntomas tras el tratamiento (60%).

Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas tras la realización del test de ANOVA.

En este caso la variable tratamiento adyuvante fue recodificada en tratamiento adyuvante sí/no para realizar el test χ^2 siendo estas diferencias estadísticamente significativas. ($p < 0,01$)

4.5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN

Todos aquellos factores asociados a diferencias significativas en la aparición de síntomas tras el tratamiento fueron analizados en un modelo de regresión logística siendo únicamente el estadio inicial un factor determinante de la aparición de síntomas.

5. DISCUSIÓN

El 55,4% de las pacientes premenopáusicas diagnosticadas de un cáncer de cérvix en el Hospital de Cruces sufrieron un fallo ovárico como consecuencia de los tratamientos recibidos.

Pese a tratarse de un estudio retrospectivo, con las limitaciones que este diseño implica, la magnitud de este resultado no deja lugar a dudas de que es un problema al que prestar especial atención.

Siendo un tumor con mayoría de pacientes con una menopausia establecida, el porcentaje de pacientes afectas de este tipo de tumores aún premenopáusicas (41,1%) constituye un grupo de riesgo a tener en cuenta de cara a las toxicidades asociadas a los tratamientos para este tumor.

Llama la atención en los resultados, que casi en el 40% de las pacientes no tenemos datos acerca de la estadificación anatomopatológica. Las pacientes diagnosticadas en estadios avanzados de enfermedad, son tratadas inicialmente con radioterapia o radioquimioterapia radical, por lo que al no haber pieza quirúrgica, no existe estudio histológico. Lo contrario ocurre con aquellas diagnosticadas en estadios iniciales, en las que generalmente no es necesaria la realización de pruebas de imagen (RMN), por lo que en muchas de ellas no se dispone de diagnóstico radiológico.

Este problema se agrava viendo que, tal y como se refleja en la tabla 2, relativa a los estadios clínicos en los que se diagnosticaron los casos de cáncer de cérvix, en nuestro medio, la mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad. Por un lado, en estas pacientes tenemos la tranquilidad de contar con un buen pronóstico oncológico a largo plazo. No obstante, la presencia de toxicidades asociadas al tratamiento a largo plazo, podría condicionar un empeoramiento en la calidad de vida.

En este sentido la presencia de un fallo ovárico, conlleva, tal y como se ha explicado previamente una serie de problemas a corto y largo plazo que podrían condicionar incluso una mayor mortalidad cardiovascular.

En nuestro estudio, establecimos el diagnóstico de fallo ovárico en función de la aparición de síntomas asociados a la menopausia (sintomatología vasomota fundamentalmente). De acuerdo a la clasificación de las etapas del envejecimiento

reproductivo de 2012 (STRAW) la presencia de esta clínica vasomotora es suficiente para diagnosticar un fallo ovárico. La confirmación analítica de la misma no es necesaria por cuanto pueden aparecer oscilaciones en los niveles hormonales que no supongan una adecuada función ovárica. (17)

En esta línea, solo a una paciente de las 36 que presentaron síntomas tras el tratamiento se le pidió analítica hormonal para comprobar valores compatibles con menopausia.

Una vez establecido el fallo ovárico, la intensidad de los síntomas asociados y/o la edad del mismo serán factores condicionantes del uso de tratamiento hormonal para subsanarlo. En nuestro estudio de las 36 pacientes con sintomatología tras el tratamiento, 21 (58,33%) recibieron tratamiento hormonal para el alivio de los mismos. El motivo para no recibir tratamiento en las 15 pacientes restantes iba desde el rechazo de la terapia hormonal sustitutiva, hasta la existencia de estadios avanzados, en los que el mal pronóstico a corto plazo de la enfermedad y la sintomatología acompañante por la misma limitasen el beneficio de este tipo de tratamiento hormonal a corto, medio y largo plazo.

Analizados los distintos factores asociados a la posible aparición de un fallo ovárico, sólo el estadio clínico demostró ser estadísticamente significativo en el análisis de regresión logística. Este resultado tiene sentido ya que el diagnóstico en estadios más avanzados condiciona el tipo de tratamiento inicial y el adyuvante, siendo éstos dos de los factores asociados a una mayor tasa de fallo ovárico en un análisis simple.

Así, pacientes con estadios muy precoces (IA1) presentan tasas de fallo ovárico sensiblemente inferiores al resto. Esto se puede explicar por el hecho de que estas pacientes pueden ser tratadas mediante una simple conización sin necesidad de precisar adyuvancia ni incluso la realización de pruebas complementarias previas a la planificación del tratamiento. Además en este tipo de cirugías, la preservación de los ovarios está garantizada.

Un factor que puede condicionar la preservación de estos ovarios es la estirpe celular dado el mayor riesgo de metástasis ováricas de tumores de tipo adenocarcinoma frente a carcinomas escamosos. Siguiendo esta explicación, en nuestro estudio hemos encontrado tasas de fallo ovárico significativamente mayores en tumores de tipo

adenocarcinoma que en los carcinomas escamosos. Aún en este caso, la tasa de fallo ovárico no fue del 100% ya que éste no apareció en 3 de las 14 pacientes diagnosticadas con este tipo de tumores. Esto se puede explicar por el hecho de que, aún recomendándose la extirpación de ambos ovarios, su preservación también puede plantearse y ser aceptada en tumores muy precoces.

Contemplados el resto de estadios precoces, observamos que la tasa de fallo ovárico alcanzó porcentajes superiores al 50% en pacientes que teóricamente serían candidatas a mantener la función endocrina ovárica.

En cuanto al tratamiento inicial, en estudios previos, se detecta una tasa de fallo ovárico cercana al 100% en pacientes sometidas a radioterapia pélvica. (18) La tasa que hemos obtenido en nuestro estudio es más baja sin poder encontrar una explicación para este esperanzador resultado.

Por contra, las pacientes diagnosticadas en estadios tempranos de enfermedad son candidatas a cirugía como tratamiento con intención curativa y en caso de no realizárseles anexectomía, son pacientes que en principio no deberían presentar fallo ovárico. La tasa de fallo ovárico en estas pacientes, no obstante, supera la mitad. Este porcentaje se divide entre las que se trataron con anexectomía asociada a la histerectomía y las que recibieron tratamiento adyuvante posterior con radioterapia o radioquimioterapia. Este grupo de pacientes sería quien, pasando de todos modos por quirófano más podrían beneficiarse de una transposición ovárica para evitar la toxicidad gonadal asociada a la radioterapia.

Además de en este grupo de pacientes, aquellas que se tratan inicialmente con radioterapia las estrategias para tratar de reducir la tasa de fallo ovárico también tendrían mayor impacto. En las pacientes que son tratadas con quimioterapia asociada a la radioterapia, la transposición seguiría teniendo un potencial efecto beneficioso ya que el Cisplatino, base de los regímenes quimioterápicos usados en estos tumores presenta un riesgo no elevado de provocar un fallo ovárico siendo por tanto la radioterapia el principal desencadenante del mismo.

Los resultados recogidos acerca de los tratamientos de preservación ovárica son inconsistentes, variando desde un 19 a un 90% de éxito. El fracaso es debido a varios factores: la dispersión de la radiación, el compromiso vascular, la dosis de radiación,

la edad de la paciente, etc. Se han descrito diversas complicaciones asociadas al procedimiento como por ejemplo, dolor ovárico crónico, infarto de las trompas de Falopio, formación de quistes ováricos o la migración de los mismos a su posición original. (19)

En el caso de que la paciente reciba cirugía como tratamiento inicial, la trasposición ovárica realizada de manera rutinaria en aquellas en las que no se realiza anexectomía podría ser considerada. Esto no supondría someterse a una intervención quirúrgica extra, y podría evitar un fallo ovárico en el caso de necesitar tratamiento adyuvante posterior.

Más discutible sería en caso de radioterapia o radioquimioterapia como tratamiento inicial, ya que la paciente habría de someterse a cirugía previa al tratamiento, y sería necesario valorar el balance riesgo-beneficio individual de la intervención. Este grupo de pacientes, puede beneficiarse de cirugía laparoscópica para la realización de la transposición ovárica, siendo esta una cirugía menos traumática, que no requiere ingreso y que no supondría una demora en el inicio del tratamiento oncológico. De esta manera, el fallo ovárico no se sumaría a los efectos adversos que de por sí supone la radioterapia pélvica externa.

6. CONCLUSIÓN

Existe un elevado porcentaje de pacientes premenopáusicas atendidas en el Hospital Universitario de Cruces en las que el tratamiento del cáncer de cérvix acaba induciendo un fallo ovárico. Si bien, la elevada tasa de pacientes que acaba sufriendo fallo ovárico en estadios avanzados sería esperable, el porcentaje de las que no sufren en estadios tempranos sigue siendo mayor de 50% en algunos casos. Ambos grupos de pacientes constituyen un colectivo susceptible de mejorar sus cuidados planteando estrategias de preservación de la función ovárica entre las que la transposición ovárica es la más recomendada.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Soria Carreras, P. (2017). *Combinación de quimioterapia y radioterapia en el tratamiento del carcinoma de cérvix: análisis de resultados en nuestro medio y estudio de la influencia de la duración del mismo en la supervivencia*. [online] Hdl.handle.net. Available at: <http://hdl.handle.net/10366/137160>.
- (2) Talamé, M. and Pidhirnyj, N. (2017). *Cáncer de cérvix: ¿Influye el tamizaje en el estadio de la enfermedad?*. bibliotecavirtual.unl.edu.ar.
- (3) Aepcc Cribado Cancer de Cuello uterino. (2014). Available from: <https://www.scribd.com/document/352221422/Aepcc-Cribado-Cancer-de-Cuello-uterino>
- (4) Antelo, S., González Quintana, J. and Meza, F. (2016). *El VPH como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervical*. [online] Repositorio Institucional Universidad de Carabobo. Available at: <http://hdl.handle.net/123456789/5833>.
- (5) Frumovitz M. (2018) *Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis*. UpToDate.
- (6) Serman F. (2002) Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papilloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento [online] scielo.sld.cu. Available at: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000400011>
- (7) FIGO
- (8) Jiao XB, Hu J, Zhu LR. (2016) The safety of ovarian preservation in early-stage adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma of uterine cervix: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Pubmed.
- (9) Fortes de la Torre, I. (2002). *Morbilidad del tratamiento radioterápico en el carcinoma de cérvix uterino*. [online] Radiobiología. Revista electrónica. Available at: <http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>.
- (10) Samper Ots, P., Pérez-Escutia, M. and Cabezas, M. (2005). *Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración*. [online] SciELO. Available at: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000200006.
- (11) Heredia Hernández, B. and Lugones Botell, M. (2007). *Principales manifestaciones clínicas, psicológicas y de la sexualidad en un grupo de mujeres en*

el climaterio y la menopausia. [online] Scielo.sld.cu. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000300009

(12) Callejo Olmos, J. (2009). *Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica*. Barcelona: Glosa, pp.43-55.

(13) Canto de Cetina, T. and Polanco-Reyes, L. (1996). *Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico*. [online] Revbiomed.uady.mx. Available at: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb96746.pdf>

(14) Bailón, E. (2003). *¿Se debe tratar la menopausia?*. [online] Core.ac.uk. Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/82528004.pdf>

(15) Sánchez Borrego R, Llaneza Coto P, Mendoza Ladrón de Guevara N, Comino Delgado R et al. (2018) AEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy. *Revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y obstetricia*.

(16) Callejo Olmos J, Coroleu Lletget B. *Fallo ovárico prematuro*. Madrid, España: Médica Panamericana; 2008.

(17) Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. *Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, Apr;97(4):1159-68

(18) Hoekman EJ, Knoester D, Peters AAW, Jansen FW, de Kroon CD, Hilders CGJM. (2018) *Ovarian survival after pelvic radiation: transposition until the age of 35 years*. *Gynecologic endocrinology and reproductive medicine*.

(19) Sonmezer M, Oktay K. (2018) *Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic treatment or gonadal resection*. UpToDate.