



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“INCIDENCIA DE SINEQUIAS VAGINALES EN
PACIENTES CON CANCER DE CUELLO UTERINO LUEGO
DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN EL INEN
DEL 2021 AL 2023”

"INCIDENCE OF VAGINAL SYNECHIAE IN PATIENTS
WITH CERVICAL CANCER AFTER TREATMENT WITH
RADIOTHERAPY IN INEN FROM 2021 TO 2023"

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN RADIOTERAPIA

AUTOR
FELIPE CASTRO CÁNOVAS

ASESOR
DR. ALBERTO LACHOS DÁVILA

CO- ASESOR
DR. JOSÉ LUIS ROJAS VILCA

LIMA - PERÚ
2021

RESUMEN:

Objetivo: Determinar la incidencia de sinequias vaginal en pacientes que recibieron radioterapia por cáncer de cuello uterino en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas. **Diseño:** Estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo, en pacientes con cáncer de cuello uterino que recibirán radioterapia. **Población:** Pacientes adultas con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, estadio IIB en adelante (FIGO 2018), sin tratamiento quirúrgico previo, que recibirán radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas a partir de agosto 2021 a febrero 2023. **Procedimientos y técnicas:** Se reclutarán a las pacientes según los criterios de inclusión en su primera evaluación en el departamento de radioterapia y se registrarán los datos consignados en la ficha de investigación. Según los criterios de SOMA-LENT, estos datos serán registrados también en la ficha de investigación (Anexo1) en los siguientes intervalos de tiempo: 3,6, 12 y 18 meses. **Análisis de datos:** Se hará una crítica del correcto llenado y se dejarán de lado las que no nos sirven, los datos seleccionados se ingresaran en una base de datos con software especializado (Microsoft Excel v16.5). Se realizarán cuadros y tablas estadísticas utilizando la fórmula de tasa de incidencia.

Considerando la poca o nula información sobre la incidencia a nivel mundial y en el Perú de sinequias vaginales post tratamiento con radioterapia en el cáncer de cuello uterino, y como estas afectan la calidad de vida de las pacientes sexualmente activas, el presente estudio busca determinar dicha incidencia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cuello uterino, radioterapia, INEN, sinequias, toxicidad vaginal.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	5
III. Materiales y Métodos	5
IV. Referencias Bibliográficas	12
V. Presupuesto y cronograma	13
VI. Anexo	

I. INTRODUCCIÓN:

El cáncer de cuello uterino representa la cuarta neoplasia mas frecuente en mujeres en el mundo según el GLOBOCAN del 2020 se estimaron 604 000 nuevos casos a nivel mundial. De la misma manera, representa la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo con un estimado de 342 000 muertes en el 2020. (1)

Si bien su incidencia viene disminuyendo en los últimos años en países desarrollados, en parte por el incremento en la vacunación contra el virus del PVH y por el cribado precoz. Sigue siendo una de las principales causas de muerte en países en vías de desarrollo, predominantemente en países de África sub Sahariana y del sudeste de Asia. (1)

En el Perú, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana del 2010 al 2012, el cáncer de cuello uterino representa la segunda neoplasia más frecuente en mujeres con 3163 nuevos casos y una tasa de incidencia estandarizada de 21.1 casos por 100 000 mujeres, superada solo por el cáncer de mama. Además, se sitúa como la tercera causa de muerte por cáncer en las mujeres peruanas. Presenta una indecencia mayor en mujeres entre los 30 y 59 años. (2)

En la actualidad la prevención y la detección temprana son fundamentales para un tratamiento temprano y mejora de la sobrevida. Las alternativas de tratamiento para estadios tempranos, con tumores pequeños, sin compromiso de parametritos, ni de ganglios linfáticos varían desde resecciones cervicales locales hasta histerectomías radicales. Sin embargo, el manejo para estadios localmente avanzados, clasificación

de FIGO IIB en adelante, con intención curativa continúa siendo el tratamiento con radioterapia concurrente con quimioterapia para potenciar su efecto. (3)

Según un estudio publicado en el 2017 por la Dra. R. Ruiz et al. en el INEN de las pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino entre los años 2008 a 2012, 20.9% fueron en estadio I, 48.7% en estadio II, 26.2% en estadio III y 3.3% en estadio IV. Es decir, aproximadamente un 78% de las pacientes con cáncer de cuello uterino en el INEN presentan estadios avanzados, que no son candidatas a tratamiento quirúrgico primario, si no que son candidatas a tratamiento primario con Radioterapia con o sin quimioterapia. (4)

La radioterapia consiste en el tratamiento con radiaciones ionizantes de alta potencia localizadas para tratar diferentes patologías benignas y malignas, como norma general se busca la máxima dosis en la lesión, mientras se limita la dosis al mínimo en los tejidos sanos circundantes. De esta manera se busca reducir la toxicidad que el tratamiento pueda producir, estos efectos tóxicos pueden aparecer a las pocas horas de recibida la radiación como varios meses o años después. (5)

Si bien las técnicas modernas de radiación (como IMRT o VMAT) permiten esculpir la dosis de tal manera que la radiación que llega a los tejidos sanos es mínima, igual hay estructuras que por su cercanía al tumor son muy difíciles de evitar, por lo tanto, aun podemos evidenciar efectos secundarios al tratamiento. (5)

Por ejemplo, la vagina, es un órgano muy cercano al cuello del útero por lo que le llega gran cantidad de dosis de radiación durante el tratamiento, los cambios iniciales que experimenta incluyen daño celular endotelial en la lamina propia y la

adventicia con edema y necrosis del musculo liso, originando eritema, dolor y descamación. (6)

A largo plazo, el proceso de reepitelación puede durar más de 3 meses en completarse, se puede evidenciar extensa fibrosis con perdida de la musculatura lisa y perdida de la elasticidad en las zonas tratadas. Estos cambios pueden producir que la mucosa vaginal luzca pálida, con atrofia, adelgazamiento y sequedad de las paredes vaginales. (6)

Como consecuencia de estos cambios la vagina puede quedar reducida de tamaño, con estrecheces o sinequias, estas complicaciones pueden afectar seriamente la vida sexual de las pacientes y su calidad de vida, especialmente si mantenían una vida sexual activa antes del tratamiento. Por otro lado, las sinequias vaginales también pueden dificultar el examen físico y el seguimiento en estas pacientes. (6)

Los estimados de incidencia de efectos adversos vaginales en la literatura mundial varían en gran medida desde 1.5% a 88% (Abitbol y Davenport 1974; Brand et al. 2006; Denton y Maher 1999; Eifel et al. 2004; Hartman y Diddle 1972; Khor et al. 2007).

Jensen et al. en el 2003 condujo un estudio prospectivo para determinar la extensión de la disfunción sexual en pacientes tratadas con radioterapia comparadas con la población no tratada de la misma edad, y concluyo que las pacientes tratadas con radioterapia presentaron sequedad vaginal (40% vs 5%), dispareunia (17% vs 4%) y reducción de tamaño vaginal (29% vs 9%). A pesar de estos síntomas 63% de las

mujeres sexualmente activas antes del diagnóstico de cáncer lo continuaron siéndolo luego del tratamiento, pero con frecuencia disminuida. (6)

Considerando la poca o nula información sobre la incidencia a nivel mundial y en el Perú de sinequias vaginales post tratamiento con radioterapia en el cáncer de cuello uterino, y como estas pueden afectar la calidad de vida de las pacientes sexualmente activas el presente estudio busca determinar dicha incidencia de tal manera que de ser necesario nos permita diseñar intervenciones en futuros estudios para su prevención y tratamiento.

II. OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar la incidencia de sinequias vaginal en pacientes que recibieron radioterapia por cáncer de cuello uterino en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas

Objetivos específicos:

- Determinar la dosis de radiación recibida en las pacientes que participaron en el estudio.
- Determinar la técnica de irradiación utilizada en las pacientes que participaron en el estudio.
- Determinar el uso de quimioterapia concurrente en las pacientes que participaron en el estudio.
- Determinar la duración total del tratamiento con radioterapia.
- Determinar la incidencia de otras toxicidades vaginales relacionadas como: sequedad vaginal, dispareunia, sangrado y acortamiento.

III. MATERIAL Y MÉTODO:

a) Diseño del estudio:

Estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo, en pacientes con cáncer de cuello uterino que recibieron radioterapia.

b) Población:

Criterios de inclusión: Pacientes mujeres adultas (mayor o igual de 18 años) con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, estadio IIB en adelante (FIGO 2018), que recibirán radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades a partir de agosto 2021 a febrero 2023.

Criterios de exclusión: Tratamiento quirúrgico ginecológico previo.

c) Muestra:

Se aplica la formula:

Casos nuevos anuales de cáncer de cuello uterino según GLOBOCAN 2020 en el Perú: 4 270. (1)

78 % en estadios avanzados (IIB en adelante) equivale a 3330 pacientes como tamaño de población. (4)

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

N = tamaño de la población • e = margen de error (porcentaje expresado con decimales) • z = puntuación z

Nivel de confianza de 95% (valor fijo =1,96)

Margen de error de 5% (valor estándar 0,05)

N= 345 personas

d) Definición operacional de variables:

- Variables principales: Sinequias vaginal, Sequedad vaginal, dispareunia, sangrado y acortamiento vaginal.

- Variables secundarias: Dosis de radiación, técnica de radiación, duración del tratamiento, quimioterapia concurrente.
- Variables generales: Edad, actividad sexual.

Variable	Tipo	Naturaleza	Indicador	Definición operacional	Definición conceptual
Sinequias	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Evidencia de sinequias vaginales al examen a los 0, 3, 6, 12 y 18 meses	Se divide en tres grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Ausente • Parcial • Completa 	Unión anormal membranososa de la mucosa vaginal
Sequedad vaginal	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Evidencia de sequedad vaginal al examen a los 0, 3, 6, 12 y 18 meses	Se divide en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente 	Perdida de humectación habitual de la mucosa vaginal
Dispareunia	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Dolor referido durante coito vaginal	Se divide en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Presente Ausente 	Dolor al momento de realizar relaciones sexuales vaginales.
Sangrado Vaginal	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Evidencia de sangrado vaginal al examen a los 0, 3, 6, 12 y 18 meses	Se divide en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Presente Ausente 	Sangrado anormal de la mucosa vaginal
Acortamiento Vaginal	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Evidencia de acortamiento vaginal al examen a los 0, 3, 6, 12 y 18 meses	Se divide en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Presente Ausente 	Disminución de la longitud inicial de la vagina

Dosis de radiación	Razón	Cuantitativas continuas	Dosis de radiación recibida	Se divide en: <ul style="list-style-type: none"> • Convencional (1.8-2 Gy por fracción) Hipo fraccionado (>2Gy por fracción)	Dosis prescrita de radiación en unidad de Gray (Gy).
Técnica radiación	Nominal	cualitativas politómicas	Técnica de radiación externa o de contacto	Se divide en: <ul style="list-style-type: none"> • Teleterapia Braquiterapia	Forma de radiación en la cual se administra el tratamiento.
Duración del tratamiento	Razón	Cuantitativas continuas	Tiempo en días desde el inicio al fin del tratamiento	Se divide en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Menos de 52 días Mas de 52 días	Medida de tiempo en días desde el inicio hasta el término del tratamiento con radioterapia
Quimioterapia	Nominal	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Recibe No recibe	Se divide en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Con tratamiento concurrente Sin tratamiento concurrente	Quimioterapia administrada de manera concurrente al tratamiento con radioterapia
Edad	Nominal	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Joven (menor de 40 años) • Mujer joven (entre 40 	Se divide en tres grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Joven • Mujer joven • Mujer mayor 	Edad: es aquella desde que el paciente nace hasta el día en que fue

			a 60 años) • Mujer mayor (mayor de 60 años)		diagnosticado.
Actividad sexual	Nominal	Cualitativa Dicotómica	• Actividad sexual vaginal o no	Se divide en dos grupos: • Sexualmente activa • No sexualmente activa	Realiza actividades sexuales vaginales por lo menos 1 vez al mes.

e) Procedimientos y técnicas: Luego de la aprobación del proyecto por el comité de ética del INEN y la UPCH, se procederá a pedir una cita con los directores del departamento de radioterapia y de ginecología del INEN, solicitando el permiso respectivo para realizar la investigación, explicando los objetivos, la justificación y metodología del estudio. En caso de aceptar se determinará un investigador responsable de cada departamento para de esta manera iniciar con la ejecución del proyecto.

Se reclutarán a las pacientes según los criterios de inclusión en su primera evaluación en el departamento de radioterapia, en este momento se les invitara a participar en la investigación, de aceptar en ese momento se realizara la firma del consentimiento informado y se procederá al examen físico habitual y se registraran los datos consignados en la ficha de investigación (Anexo 1) las cuales se almacenarán en un archivador con llave en orden alfabético a cargo de los investigadores responsables.

Las pacientes continuaran con su tratamiento habitual programado según las guías de tratamiento del INEN. Finalizado el tratamiento con radioterapia las pacientes pasarán a controles en el departamento de ginecología donde serán evaluadas para determinar la presencia o no de sinequias vaginales según los criterios de SOMALENT (6), es decir presencia de sinequias o no, parcial o completa. Estos datos serán registrados también en la ficha de investigación (Anexo1) en los siguientes intervalos de tiempo: 3,6, 12 y 18 meses.

Cualquier otra sintomatología relevante que presenten las pacientes durante sus evaluaciones de control, también serán consignadas en la ficha de investigación (Anexo 1). Finalizado el seguimiento, se descargará la información en una hoja de calculo en el programa Microsoft Office Excel (v16.5) para su posterior análisis.

Los resultados finales darán lugar a un informe final para la Institución financiadora. Asimismo, se publicará un libro con los resultados más importantes del estudio. Finalmente, se publicará un artículo en una revista científica.

f) Aspectos éticos del estudio:

El proyecto de investigación, previo a su inicio será enviado para su aprobación a los Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, incluyendo el consentimiento informado.

Todo paciente deberá autorizar su participación mediante un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio en su primera evaluación, el cual incluye una breve explicación del procedimiento de evaluación física que se

realizará durante su visita de control y el uso de la información de sus resultados e historia clínica de manera confidencial.

La base de datos será almacenada con códigos, sin identificadores de los pacientes.

g) Plan de análisis:

Para el análisis de las fichas se hará una crítica del correcto llenado y se dejarán de lado las que no nos sirven (incompletas, no concordantes a los requisitos), los datos seleccionados se ingresarán en una base de datos con software especializado Microsoft Excel v16.5 y análisis estadístico con el software IBM® SPSS® V27.0. Se realizará una limpieza de la base de datos, se realizarán cuadros y tablas estadísticas utilizando la fórmula de tasa de incidencia, se determinará la incidencia de sinequias vaginales y otros síntomas de toxicidad vaginal asociados que podamos identificar. Para las variables cualitativas se utilizará el método de Chi - Cuadrado. Para las variables cuantitativas se realizará el análisis estadístico de datos para hallar la mediana, media y rango.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2016. 186 p. vol.5
3. Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D.N. and Sankaranarayanan, R. (2018), Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*, 143: 22-36. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>
4. Ruiz R, Serrano M, Ruiz EF, Mantilla R, Valdivieso N, Olivera M, et al. Características clínico-patológicas y sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer cervical: análisis retrospectivo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):218-27. doi: 10.17843/rpmesp.2017.342.2653
5. Tepper J. Gunderson and Tepper's Clinical Radiation Oncology. 5th ed. Elsevier; 2020.
6. Rubin, Philip & Constine, Louis & Marks, Lawrence. (2014). ALERT • Adverse Late Effects of Cancer Treatment: Volume 2: Normal Tissue Specific Sites and Systems. 10.1007/978-3-540-75863-1.

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA:

1. **PRESUPUESTO:** El proyecto será autofinanciado por los investigadores.

Personal	Meses	Tiempo	Sueldo (S/)	Total (S/)
Inv. Principal	20/20	50%	75	1500
Inv. Asociados (2)	20/20	50%	50	1000
				2500

Materiales de oficina y computo	Cantidad	Precio Unitario. (S/)	Total (S/)
Hojas bond A4 75g x 1000	2	9	18
Caja Lápices de grafito B2 x 12	5	3	15
Caja lapiceros Faber-Castell x 50	1	5	5
Tablillas para encuesta	4	1	4
Caja grapas x 5000	2	2	4
Folder manila A4 x 100	1	8	8
Tinta Epson 73	2	12	24
			78

Servicios	Total (S/)
Movilidad	320
Fotocopias	70
	390

Comunicaciones, correo y fax	Total (S/)
	300

Total (S/)	3268
-------------------	-------------

2. CRONOGRAMA:

Actividades	Meses																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Coordinación INEN	X																				
Recolección de datos	X		X			X						X						X			
Crítica ingreso y procesamiento de datos			X			X						X						X	X		
Limpieza de base de datos			X			X						X						X	X		
Análisis de información																				X	
Informe final																					X

VI. ANEXOS:

1. Ficha de recolección de datos:

Ficha de recolección de datos y seguimiento - RT INEN (Dr. F.Castro)

Nombre						
Apellidos						
Numero HC						
Fecha de Nacimiento	dd/mm/aa					
Inicio de Radioterapia	dd/mm/aa					
Teleterapia	NO	SI	Dosis		Fracciones	
BATD	NO	SI	Dosis		Fracciones	
BOOST	NO	SI	Dosis		Fracciones	
QUIMIO	NO	SI	Farmaco			
Final de Radioterapia	dd/mm/aa					
Evaluación Inicial	dd/mm/aa					
Sexualmente activa	NO	SI	Frecuencia		Sinequias	NO
Sintomas	NO	SI				SI
		Dolor				Grado
		Sangrado				(SOMA-LENT)
		Descenso				Parcial
		Acortamiento				Completa
		Otros:				
03 meses	dd/mm/aa					
Sexualmente activa	NO	SI	Frecuencia		Sinequias	NO
Sintomas	NO	SI				SI
		Dolor				Grado
		Sangrado				(SOMA-LENT)
		Descenso				Parcial
		Acortamiento				Completa
		Otros:				
06 meses	dd/mm/aa					
Sexualmente activa	NO	SI	Frecuencia		Sinequias	NO
Sintomas	NO	SI				SI
		Dolor				Grado
		Sangrado				(SOMA-LENT)
		Descenso				Parcial
		Acortamiento				Completa
		Otros:				
12 meses	dd/mm/aa					
Sexualmente activa	NO	SI	Frecuencia		Sinequias	NO
Sintomas	NO	SI				SI
		Dolor				Grado
		Sangrado				(SOMA-LENT)
		Descenso				Parcial
		Acortamiento				Completa
		Otros:				
18 meses	dd/mm/aa					
Sexualmente activa	NO	SI	Frecuencia		Sinequias	NO
Sintomas	NO	SI				SI
		Dolor				Grado
		Sangrado				(SOMA-LENT)
		Descenso				Parcial
		Acortamiento				Completa
		Otro:				

2. Consentimiento informado:



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



“AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Paciente:.....Edad:.....HC:.....DNI:.....

En mi calidad de paciente y/o representante legal del mismo, en pleno uso de mis facultades mentales y de mis derechos de salud, en cumplimiento de la ley N° 26842 Ley General de Salud, declaro haber recibido y entendido la información brindada por mis médicos tratantes sobre el trabajo de investigación "INCIDENCIA DE SINEQUIAS VAGINALES EN PACIENTES CON CANCER DE CUELLO UTERINO LUEGO DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN EL INEN DEL 2021 AL 2023"

Por ello manifiesto en forma libre y voluntaria mi consentimiento para participar en esta investigación, declaro además estar de acuerdo en que se efectuarán recolección de datos personales, los cuales serán tratados con las normas de confidencialidad correspondientes.

Firma del Paciente o representante legal

Nombre:

D.N.I

Fecha:

Huella digital

Firma del Médico

CMP :

REVOCATORIA DE CONSENTIMIENTO:

En pleno uso de mis facultades y a pesar de haber recibido información adicional a la participación de la investigación propuesto, revoco mi consentimiento.

Firma del Paciente o representante legal

Nombre y Apellidos:.....

.....

DNI:.....

Fecha: / /

Huella digital

Firma del Médico

Nombre y Apellidos:.....

.....

CMP:.....