Factores asociados a la recurrencia en pacientes con cáncer de cérvix tratadas con quimiorradioterapia concurrente en un Hospital Público: estudio observacional retrospectivo (2022-2024)

Factors associated with recurrence in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy in a public hospital: a retrospective observational study (2022–2024)

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA ONCOLÓGICA

AUTOR

DANIEL RICARDO MELGAREJO OSORIO

ASESOR

OLIVER RAZIEL RUA FERNANDEZ

LIMA – PERÚ
2026

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
	MELGAREJO OSORIO DANIEL RICARDO

Pertenecientes al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA ONCOLÓGICA,** autor del proyecto de investigación titulado: **Factores asociados a la recurrencia en pacientes con cáncer de cérvix tratadas con quimiorradioterapia concurrente en un Hospital Público: estudio observacional retrospectivo (2022-2024)**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA ONCOLÓGICA**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación.**

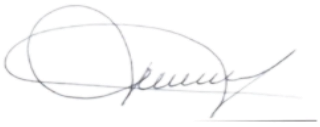
En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
	RUA FERNANDEZ OLIVER RAZIEL	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de 18**%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3657281726**; fecha de entrega: **22 sep 2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 22 de Setiembre de 2026**



Firma del asesor
N° DNI: 40895799
ORCID: 0000-0001-8788-1821

2. Resumen

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres en el Perú. La quimiorradioterapia concurrente basada en cisplatino, complementada con braquiterapia, constituye el tratamiento estándar para la enfermedad localmente avanzada; pese a ello, una proporción importante de las pacientes recae, con un pronóstico desfavorable. La información local sobre los factores que se asocian a la recurrencia en hospitales públicos de tercer nivel es escasa. El presente estudio busca identificar los factores asociados a la recurrencia en pacientes con cáncer de cérvix tratadas con quimiorradioterapia concurrente en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2022 a 2024.

Se realizará un estudio observacional, analítico, longitudinal, de cohorte retrospectiva. Se incluirá a las mujeres de 18 años o más con diagnóstico histológico de cáncer de cérvix en estadios FIGO 2018 IB3 a IVA, tratadas con intención curativa durante el periodo de estudio con un seguimiento mínimo de 24 meses.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino; quimiorradioterapia; enfermedad recurrente.

3. Introducción

El cáncer de cérvix uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres en el Perú, pese a tratarse de una neoplasia ampliamente prevenible. A nivel global se estiman cada año más de seiscientos mil casos nuevos y trescientas cincuenta mil muertes (1), y la carga regional latinoamericana, con una mortalidad estandarizada que duplica la observada en países de altos ingresos, recae particularmente sobre mujeres en edad productiva y de menores recursos (2).

El Perú presenta la sexta tasa de mortalidad por cáncer de cérvix más alta de Latinoamérica, a pesar de los esfuerzos nacionales para mejorar la cobertura de tamizaje y tratamiento. En 2022 se estimaron 4 809 casos nuevos y 2 545 muertes por cáncer de cuello uterino en el Perú, según las estimaciones de GLOBOCAN 2022 (22).

La etiología del cáncer de cérvix está causalmente ligada a la infección persistente por genotipos oncogénicos del virus del papiloma humano, particularmente los tipos 16 y 18 (3). Aunque existen herramientas eficaces de prevención primaria, mediante la vacunación, y secundaria, mediante el tamizaje, las brechas de cobertura y las inequidades en el acceso hacen que una proporción relevante de las pacientes peruanas continúe presentándose con enfermedad localmente avanzada. La estadificación FIGO 2018 incorporó la evaluación ganglionar por imagen y subdividió el estadio IB por tamaño tumoral, modificando la clasificación pronóstica y la asignación terapéutica de estas pacientes (4).

Para los estadios FIGO IB3 a IVA, el tratamiento con intención curativa se sustenta en la quimiorradioterapia concurrente con cisplatino seguida de braquiterapia ginecológica. La evidencia que consolidó este esquema proviene de múltiples ensayos clínicos aleatorizados, entre ellos GOG-85, GOG-120, GOG-123, RTOG 90-01 y SWOG 8797, posteriormente sintetizados en el metaanálisis de la Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC), el cual demostró una reducción significativa de la mortalidad y del riesgo de recurrencia con respecto a la radioterapia exclusiva.

La braquiterapia guiada por imagen, sistematizada por las recomendaciones GEC-ESTRO y demostrada en la cohorte EMBRACE-I, ha permitido alcanzar tasas de control local cercanas al noventa por ciento y supervivencia a cinco años en torno al setenta y cuatro por ciento (74%) (7).

Vale la pena notar que buena parte de esta evidencia —EMBRACE-I, los ensayos GOG, KEYNOTE-A18— proviene de cohortes de países de altos ingresos, con acceso sistemático a braquiterapia, además de ello, las poblaciones que abarcan cuentan con perfiles clínicos distintos a los que se atienden en hospitales públicos peruanos. En el HNCH, es habitual dar con el diagnóstico en estadios clínicos más avanzados, además de las comorbilidades de cada paciente, aparte de las limitaciones logísticas en la disponibilidad de recursos para un tratamiento oportuno, podrían modificar el peso relativo de cada factor pronóstico respecto a lo reportado en la literatura internacional.

Establecer que se está frente a la recurrencia de la enfermedad no es algo sencillo, previo a ello, se debe haber demostrado que hubo respuesta completa al tratamiento, y la manifestación posterior- en el sitio primario, ganglios regionales o a distancia, confirmada por imagen, por patología o ambos- son un determinante para el pronóstico de las pacientes.

Según la data entre un 25% y 40% de mujeres tratadas con quimiorradioterapia definitiva presentan recurrencia de enfermedad en los primeros 24 meses tras el tratamiento, en un porcentaje del 70 % y 80% y la supervivencia disminuye cuando el nuevo evento es a distancia, por lo que es crucial identificarlo de forma precoz (7,9).

El panorama terapéutico ha evolucionado recientemente: la inmunoterapia adyuvante (KEYNOTE-A18) y concurrente (KEYNOTE-826) ha mejorado la supervivencia en enfermedad de alto riesgo o recurrente (11,12), y la quimioterapia de inducción neoadyuvante (INTERLACE) ha mostrado beneficio en supervivencia libre de progresión (13). El ADN tumoral circulante derivado del VPH surge como herramienta prometedora para la vigilancia activa (14). Estos avances hacen necesario identificar con precisión qué pacientes se beneficiarían de intensificación terapéutica — precisamente lo que este estudio busca informar.

Por lo expuesto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son los factores asociados a la recurrencia en pacientes con cáncer de cérvix tratadas con quimiorradioterapia concurrente en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2022 a 2024? El estudio se justifica en la necesidad de generar evidencia local

sobre la tasa de recurrencia y sus posibles factores asociados en esta población, lo que permitirá sentar una base para futuras estrategias de estratificación de riesgo, optimizar las estrategias de seguimiento postratamiento y orientar la priorización de las pacientes candidatas a tratamiento adicional o a su inclusión en ensayos clínicos en curso.

4. Objetivos

Objetivo general

- Identificar los factores asociados a la recurrencia en pacientes con cáncer de cérvix uterino tratadas con quimiorradioterapia concurrente en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2022 a 2024.

Objetivos específicos

- Estimar la incidencia acumulada de recurrencia a 12 y 24 meses en la cohorte de estudio.
- Describir los patrones de recurrencia (local, regional, a distancia, mixta y persistencia).
- Determinar la asociación entre los factores clínicos basales (edad, estado funcional ECOG, índice de masa corporal, anemia pretratamiento, infección por VIH y comorbilidades) y la recurrencia.
- Determinar la asociación entre los factores tumorales (estadio FIGO 2018, tamaño tumoral, tipo histológico, hidronefrosis y compromiso ganglionar por imagen) y la recurrencia.

- Determinar la asociación entre los factores relacionados al tratamiento (modalidad y dosis de radioterapia externa, administración y dosis de braquiterapia, número de ciclos de cisplatino completados y tiempo total de tratamiento) y la recurrencia.

5. Material y métodos

a) Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, longitudinal, de cohorte retrospectiva de factores pronósticos (PROGRESS; TRIPOD), en el que la cohorte comparte una exposición común —haber recibido quimiorradioterapia concurrente con intención curativa por cáncer de cérvix en estadios FIGO 2018 IB3 a IVA— y se evalúa la asociación de múltiples covariables pronósticas basales, tumorales y de tratamiento con la recurrencia, mediante análisis multivariado de tiempo a evento, siguiendo el mismo enfoque de Petsuksiri et al. (9) y Lyu et al. (10). La fecha índice, que define el inicio del seguimiento, es la fecha de finalización del tratamiento; el seguimiento mínimo considerado será de 24 meses desde esa fecha. La información se obtendrá de fuentes secundarias: historia clínica electrónica, registros de planificación de radioterapia y dosimetría, y sistema de archivo y comunicación de imágenes.

b) Población

Mujeres con diagnóstico anatomopatológico confirmado de cáncer de cérvix uterino en estadios FIGO 2018 IB3 a IVA, atendidas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia

durante el periodo 2022 a 2024, que recibieron quimiorradioterapia concurrente con intención curativa.

b.1) Criterios de inclusión

- Mujer de 18 años o más al momento del diagnóstico.
- Diagnóstico histopatológico de carcinoma escamoso, adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso de cérvix.
- Estadio clínico FIGO 2018 IB3 a IVA.
- Tratamiento con quimiorradioterapia concurrente con intención curativa (radioterapia externa pélvica más quimioterapia concurrente basada en platino, con o sin braquiterapia).
- Historia clínica con información completa para las variables principales del estudio.
- Seguimiento clínico documentado mínimo de 24 meses, salvo recurrencia o fallecimiento previos.

b.2) Criterios de exclusión

- Histologías infrecuentes (carcinoma neuroendocrino, sarcoma, melanoma cervical u otras).
- Estadio FIGO 2018 IVB (metástasis a distancia al momento del diagnóstico).
- Antecedente de radioterapia pélvica previa y tratamiento con intención exclusivamente paliativa.

- Pérdida de seguimiento antes de los 12 meses post tratamiento, sin documentación de recurrencia ni fallecimiento.
- Coexistencia de otra neoplasia maligna activa.

c) Muestra

c.1) Selección de muestra

- Tipo de muestreo: no probabilístico de tipo censal. Se incluirán todas las pacientes que cumplan los criterios de selección. En caso de que la población elegible supere ampliamente el tamaño de muestra requerido, se aplicará un muestreo aleatorio sistemático mediante tabla de números aleatorios.
- Marco de muestreo: pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix que iniciaron quimiorradioterapia concurrente en el servicio de radioterapia / departamento de ginecología oncológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2022 a 2024.
- Unidad de información: ficha médica de cada paciente, con registro de la planificación de radioterapia, dosis en cGy e informes de imágenes adjuntados.

c.2) Tamaño de muestra

Se tomará como referencia la regla de 10 eventos para estimar la cantidad de variables independientes que se puedan incluir, sin generar overfitting.

La regla de 10 eventos por variable demanda, que para un modelo con 12 a 15 variables aptas y una incidencia esperada de recurrencia del 30% a 24 meses, entre 400 y 500

pacientes elegibles. Se tiene una población de 150 a 250 pacientes en estadio clínico IB3-IVA que han recibido el tratamiento estándar con intención curativa, se debe confirmar esta cifra en el registro del HNCH, antes de la recolección de datos. Debido a esta brecha por el tamaño muestral, la población real, y el subregistro de datos se van a emplear 7 variables: estadio FIGO 2018, compromiso ganglionar, tiempo total de tratamiento, hemoglobina pretratamiento, estado funcional ECOG, tamaño tumoral y dosis. El requerimiento de eventos según la regla de 10 por variable disminuye de 120–150 a 70, lo que reduce la población a aproximadamente 234.

El cálculo detallado se muestra en el Anexo 8.3.

d) Definición operacional de variables

El estudio tiene como variable dependiente la recurrencia de enfermedad (dicotómica) y su tiempo en meses. Las variables independientes se organizan en cuatro dominios: clínicas basales (edad, ECOG, IMC, VIH, comorbilidades, hemoglobina pretratamiento, tabaquismo), tumorales (estadio FIGO 2018, tamaño tumoral, histología, grado de diferenciación, hidronefrosis, compromiso ganglionar por imagen, SCC pretratamiento), de tratamiento (radioterapia externa, EQD2 al D90 del HR-CTV en braquiterapia, ciclos de cisplatino, tiempo total de tratamiento e interrupciones >7 días) y de seguimiento (patrón de recurrencia). El detalle operativo completo de cada variable se encuentra en el Anexo 8.1.

e) Procedimientos y técnicas

Se aplicará una ficha de recolección estructurada (Anexo 8.2), a cargo del investigador principal con supervisión del asesor, obteniendo los datos de la historia clínica, registros de quimioterapia, planificación de radioterapia/dosimetría y sistema de archivo de imágenes. Los datos se ingresarán con doble digitación en una base electrónica estructurada para minimizar errores de transcripción.

Se realizará una prueba piloto en 20 historias clínicas para evaluar la claridad de las definiciones operacionales y el tiempo de extracción, y se calculará la concordancia interobservador (índice kappa) en una submuestra del 10% para las variables que requieren juicio clínico (interpretación de hidronefrosis, clasificación del patrón de recurrencia). La base de datos será depurada antes del análisis y exportada al programa estadístico correspondiente.

f) Aspectos éticos del estudio

Este proyecto será sometido a la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del comité de ética del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

La base de datos se almacenará en un archivo cifrado y protegido con contraseña, manteniendo la información durante cinco años posteriores a la publicación, según indica la normativa peruana de protección de datos personales.

g) Plan de análisis

Los resultados se presentarán en tablas descriptivas y gráficos de Kaplan-Meier. Por consiguiente, para evitar el desequilibrio entre las variables cuantitativas, se verificará la distribución mediante la prueba Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se resumirán como frecuencias absolutas y relativas.

Para evaluar la relación entre dos variables como, pacientes con y sin recurrencia según su estadio clínico, se empleará la prueba estadística chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para las numéricas, según corresponda a su distribución. Para estimar la supervivencia libre de recurrencia (SLR) se emplearán curvas de Kaplan-Meier, comparando los grupos de estudio mediante la prueba de Log-Rank para evaluar la significancia estadística de las diferencias observadas (valor-p). Adicionalmente, se ajustarán modelos de regresión de Cox para estimar el Hazard Ratio (HR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%): un modelo univariado para obtener el HR crudo, y un modelo multivariado ajustado por edad, estadio clínico y estado funcional ECOG para obtener el HR ajustado.

Para verificar si el impacto de una variable sobre el riesgo de un evento es constante en el tiempo se empleará los residuos de Schoenfeld antes de interpretar el Hazard ratio, que se reportará con intervalo de confianza al 95%. Para el análisis de supervivencia con riesgos competitivos se empleará el modelo de Fine-Gray, considerando la muerte por otra causa (comorbilidades, infección por VIH no controlada, etc) antes de documentar la recurrencia.

El análisis final se realizará en R versión 4.x y/o STATA 17 o superior, con significancia estadística fijada en $p<0,05$ a dos colas. El reporte final se redactará según la guía STROBE para estudios observacionales, garantizando el seguimiento y consistencia de los hallazgos.

6. Referencias bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Ginebra: WHO; 2020.
3. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet. 2021;155 Suppl 1:28-44.
4. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):129-135.
5. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. 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):5802-5812.
6. 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 90-01. J Clin Oncol. 2004;22(5):872-880.
7. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol. 2021;22(4):538-547.
8. Schmid MP, Kirisits C, Nesvacil N, Dimopoulos JCA, Berger D, Pötter R. Local recurrences in cervical cancer patients in the setting of image-guided brachytherapy. Strahlenther Onkol. 2014;190(11):1043-1050.
9. Petsuksiri J, Jaishuen A, Pattaranutaporn P, Chansilpa Y. Prognostic factors of locally advanced cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(11):5781-5786.
10. Lyu Y, Cheng J, Wang J, Zhang Y, Sun X, Wang H, et al. Effect of overall treatment time on outcomes in cervical cancer treated with definitive radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022;12:846504.
11. Monk BJ, Toita T, Wu X, Vázquez Limón JC, Tarnawski R, Mandai M, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical

cancer (KEYNOTE-A18): overall survival results. N Engl J Med. 2024;390(20):1841-1853.
12. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Cáceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826). N Engl J Med. 2021;385(20):1856-1867.
13. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (INTERLACE): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10462):1525-1535.
14. Jeannot E, Latouche A, Bonneau C, Calméjane MA, Beaufort CM, Reyal F, et al. Circulating HPV DNA as a marker for early detection of relapse in patients with cervical cancer. Clin Cancer Res. 2021;27(21):5869-5877.
15. 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: concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy. Radiother Oncol. 2005;74(3):235-245.
16. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. Int J Gynecol Cancer. 2023;33(5):649-666.
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet. 2007;370(9596):1453-1457.
18. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc. 1999;94(446):496-509.
19. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: AMM; 2013.
20. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. Am J Epidemiol. 2007;165(6):710-718.
21. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. BMJ. 2020;368:m441.
22. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.

7. Presupuesto y cronograma

7.1) Presupuesto

Categoría	Descripción	Cantidad	Monto (soles)
Recursos materiales	Laptop (recurso propio)	1	0
Recursos materiales	Materiales de escritorio e impresión	—	200
Recursos humanos	Servicios de asesoría / análisis estadístico	1	500 – 800
Servicios	Servicios de internet y movilidad	—	350
Difusión	Tasa de sustentación y/o publicación	1	500 – 2000
Total (procedencia: fondos del investigador)			1550– 3550

7.2) Cronograma

Actividad	**May 26**	**Jun 26**	**Jul 26**	**Ago 26**	**Set 26**	**Oct 26**	**Nov 26**	**Dic 26**	**Ene 27**	**Feb 27**
Planteamiento y revisión bibliográfica	X									
Diseño y redacción del protocolo	X	X								
Envío y aprobación posgrado y comité ética			X	X	X					
Obtención de permisos institucionales						X				
Recolección de datos						X	X			
Ingreso de datos y control de calidad								X		
Análisis e interpretación de resultados								X	X	

Redacción del informe final X

8. Anexos

8.1) Definición operacional de variables

Nombre	Definición operativa	Valores finales	Tipo de variable	Escala	Fuente
Recurrencia	Reaparición de la enfermedad luego de respuesta completa al tratamiento, documentada por biopsia o imagen progresiva	Sí / No	Cualitativa dicotómica (Dependiente)	Nominal	Historia clínica, imagen, biopsia
Tiempo a la recurrencia	Tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la fecha de recurrencia documentada	Meses	Cuantitativa continua (Dependiente)	De razón	Historia clínica
Patrón de recurrencia	Localización de la recaída respecto al campo de tratamiento	Local / Regional / A distancia / Mixta / Persistencia	Cualitativa politómica (Dependiente)	Nominal	Historia clínica, imagen
Edad	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico	Años	Cuantitativa continua (Independiente)	De razón	Historia clínica

Estado funcional ECOG	Escala de capacidad funcional del Eastern Cooperative Oncology Group	0 / 1 / 2 / ≥3	Cualitativa ordinal (Independiente)	Ordinal	Historia clínica
Índice de masa corporal	Peso dividido entre la talla al cuadrado	kg/m^2	Cuantitativa continua (Independiente)	De razón	Historia clínica
Infección por VIH	Diagnóstico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana	Positivo / Negativo	Cualitativa dicotómica (Independiente)	Nominal	Historia clínica, laboratorio
Comorbilidades	Presencia de enfermedad crónica concurrente	Diabetes mellitus / Hipertensión arterial / Otras / Ninguna	Cualitativa politómica (Independiente)	Nominal	Historia clínica
Hemoglobina pretratamiento	Concentración de hemoglobina sérica previa al inicio del tratamiento	g/dL	Cuantitativa continua (Independiente)	De razón	Historia clínica, laboratorio
Tabaquismo	Antecedente de consumo de tabaco	Sí / No	Cualitativa dicotómica (Independiente)	Nominal	Historia clínica

Estadio FIGO 2018	Estadio clínico según la clasificación FIGO 2018	IB3 / IIA / IIB / IIIA / IIIB / IIIC1 / IIIC2 / IVA	Cualitativa ordinal (Independiente)	Ordinal	Historia clínica, imagen
Tamaño tumoral	Diámetro máximo del tumor al diagnóstico	Cm	Cuantitativa continua (Independiente)	De razón	Historia clínica, imagen
Tipo histológico	Estirpe histopatológica del tumor	Escamoso / Adenocarcinoma / Adenoescamoso	Cualitativa politómica (Independiente)	Nominal	Anatomía patológica
Grado de diferenciación	Grado histológico de diferenciación tumoral	G1 / G2 / G3	Cualitativa ordinal (Independiente)	Ordinal	Anatomía patológica
Hidronefrosis	Dilatación del sistema colector renal atribuible al tumor	Sí / No	Cualitativa dicotómica (Independiente)	Nominal	Imagen (TC / RM)
Compromiso ganglionar por imagen	Presencia de ganglios pélvicos o paraaórticos sospechosos por imagen	Sí / No	Cualitativa dicotómica (Independiente)	Nominal	Imagen (RM / TC / PET-TC)
Antígeno SCC pretratamiento	Nivel sérico del antígeno del carcinoma de células escamosas previo al tratamiento	ng/mL	Cuantitativa continua (Independiente)	De razón	Laboratorio

Modalidad de radioterapia externa	Técnica de radioterapia externa utilizada	3DCRT / IMRT / VMAT	Cualitativa politómica (Independiente)	Nominal	Registro de dosimetría
Dosis total de radioterapia externa	Dosis total administrada con radioterapia externa pélvica	Gy	Cuantitativa continua (Independiente)	De razón	Registro de dosimetría
Braquiterapia administrada	Administración de braquiterapia como parte del tratamiento	Sí / No	Cualitativa dicotómica (Independiente)	Nominal	Registro de dosimetría
Dosis EQD2 al D90 del HR-CTV	Dosis equivalente en fracciones de 2 Gy recibida por el 90% del volumen blanco de alto riesgo	Gy	Cuantitativa continua (Independiente)	De razón	Registro de dosimetría
Ciclos de cisplatino completados	Número de ciclos de cisplatino concurrente administrados	Número	Cuantitativa discreta (Independiente)	De razón	Historia clínica
Tiempo total de tratamiento	Días transcurridos desde el inicio de la radioterapia externa hasta la última fracción de braquiterapia	Días	Cuantitativa continua (Independiente)	De razón	Historia clínica, dosimetría
Interrupción del tratamiento mayor de 7 días	Suspensión del tratamiento por más de 7 días consecutivos	Sí / No	Cualitativa dicotómica (Independiente)	Nominal	Historia clínica

8.2) Ficha de recolección de datos

Cada paciente recibirá un código único (CC-001, CC-002, …). El instrumento consta de cuatro secciones.

Sección A. Identificación y seguimiento

- Código de paciente: CC-_____
- Fecha de diagnóstico anatomopatológico: ___/___/_____
- Fecha de inicio del tratamiento: ___/___/_____
- Fecha de fin del tratamiento: ___/___/_____
- Fecha del último seguimiento: ___/___/_____
- Tiempo de seguimiento (meses): _____

Sección B. Características clínicas basales

- Edad (años): _____
- Estado funcional ECOG: 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) ≥3 ( )
- Índice de masa corporal (kg/m²): _____
- Infección por VIH: Positivo ( ) Negativo ( ) Desconocido ( )
- Diabetes mellitus: Sí ( ) No ( )
- Hipertensión arterial: Sí ( ) No ( )
- Otras comorbilidades: _____
- Tabaquismo: Sí ( ) No ( )
- Hemoglobina pretratamiento (g/dL): _____
- Antígeno SCC pretratamiento (ng/mL): _____ / No disponible ( )

Sección C. Características tumorales y de tratamiento

- Estadio FIGO 2018: IB3 ( ) IIA ( ) IIB ( ) IIIA ( ) IIIB ( ) IIIC1 ( ) IIIC2 ( ) IVA ( )
- Tamaño tumoral máximo (cm): _____
- Tipo histológico: Escamoso ( ) Adenocarcinoma ( ) Adenoescamoso ( )
- Grado de diferenciación: G1 ( ) G2 ( ) G3 ( ) No consignado ( )
- Hidronefrosis: Sí ( ) No ( )
- Compromiso ganglionar por imagen: Pélvico ( ) Paraaórtico ( ) No ( )
- Modalidad de radioterapia externa: 3DCRT ( ) IMRT ( ) VMAT ( )
- Dosis total de radioterapia externa (Gy): _____
- Braquiterapia administrada: Sí ( ) No ( )
- Dosis EQD2 al D90 del HR-CTV (Gy): _____
- Quimioterapia concurrente: Cisplatino ( ) Carboplatino ( ) No concurrente ( )
- Ciclos de cisplatino completados: _____
- Interrupción del tratamiento mayor de 7 días: Sí ( ) No ( )
- Tiempo total de tratamiento (días): _____

Sección D. Desenlace

- Respuesta clínica a los 3 meses post-tratamiento: Completa ( ) Parcial ( ) Estable ( ) Progresión ( )
- Recurrencia documentada: Sí ( ) No ( )
- Fecha de recurrencia: ___/___/_____
- Patrón de recurrencia: Local ( ) Regional ( ) A distancia ( ) Mixta ( ) Persistencia ( )
- Sitio(s) específico(s) de recurrencia: _____
- Método de confirmación: Biopsia ( ) Imagen ( ) Clínico ( )

- Estado al último seguimiento: Viva sin enfermedad ( ) Viva con enfermedad ( ) Fallecida por cáncer ( ) Fallecida por otra causa ( )
- Fecha de fallecimiento: ___/___/_____

8.3) Cálculo de tamaño de muestra

Dado que el objetivo principal del estudio es identificar factores asociados a la recurrencia mediante un modelo multivariado de regresión de Cox, el tamaño de muestra se determinó a partir del número de eventos necesario y no a partir de una proporción simple.

Se aplicó la regla de al menos 10 eventos por cada variable independiente incluida en el modelo (criterio de eventos por variable). Considerando un modelo con 12 a 15 variables candidatas, se requieren entre 120 y 150 eventos (recurrencias) para obtener estimaciones estables y evitar el sobreajuste del modelo.

Asumiendo una incidencia acumulada de recurrencia del 30% a los 24 meses, estimada a partir de la literatura y de cohortes regionales, el número de pacientes necesario se obtiene dividiendo el número de eventos requerido entre la proporción esperada de eventos. Para 150 eventos y una incidencia del 30%, se requieren aproximadamente 500 pacientes; para 120 eventos, aproximadamente 400 pacientes. Por lo tanto, se considera un tamaño de muestra mínimo de 400 a 500 pacientes elegibles dentro del periodo de estudio.

De manera complementaria, se verificará la potencia estadística para la comparación de la sobrevida libre de recurrencia entre los estratos de las variables principales (por ejemplo, estadio FIGO IB3-II frente a estadio III-IVA). Asumiendo una razón de riesgo de 2,0, un error alfa de 0,05 a dos colas y una potencia del 80%, el número de eventos requerido se mantiene dentro del rango estimado, lo que confirma la suficiencia del tamaño de muestra propuesto.

Ajuste por factibilidad: considerando que el diseño censal limita el tamaño muestral a la población real atendida en el HNCH durante el periodo de estudio (estimada en 150–

250 pacientes), se recalculó el requerimiento de eventos para un modelo reducido de 7 variables candidatas priorizadas por relevancia clínica y respaldo en la literatura. Aplicando la misma regla de 10 EPV, se requieren 70 eventos; con una incidencia esperada de recurrencia del 30% a 24 meses, esto corresponde a una población mínima de 234 pacientes (70 ÷ 0,30), dentro del rango de la población accesible estimada. De confirmarse un número de eventos insuficiente incluso para este modelo reducido, se aplicará regresión de Cox penalizada (ridge o LASSO) como estrategia de análisis de sensibilidad, dado que estos métodos toleran razones eventos/variable inferiores a 10 sin comprometer la estabilidad de las estimaciones (20,21).

El cálculo definitivo se ajustará una vez conocido el tamaño real de la población elegible y la tasa de eventos observada en la prueba piloto.

Cálculo del tamaño muestral:

Escenario inicial (12-15 variables, sin restricción de recursos):

$$E_{min} = 10 \times 12 = 120 \text{ a } E_{min} = 10 \times 15 = 150$$

Emin=10×12=120aEmin=10×15=150

$N = \frac{120}{0.30} = 400$ a $N = \frac{150}{0.30} = 500$N=0.30120=400aN=0.30150=500

Con una incidencia esperada de recurrencia del 30% a 24 meses, se requerirían entre 400 y 500 pacientes elegibles — cifra que excede la población disponible en tu centro (150-250 pacientes en estadio IB3-IVA con tratamiento estándar de intención curativa).

Escenario ajustado (7 variables, por restricción poblacional y subregistro):

$$E_{min} = 10 \times 7 = 70$$

Emin=10×7=70

$N = \frac{70}{0.30} = 233.3 \approx 234$N=0.3070=233.3≈234

Con la reducción a 7 variables clínicamente priorizadas (estadio FIGO 2018, compromiso ganglionar, tiempo total de tratamiento, hemoglobina pretratamiento,

ECOG, tamaño tumoral y dosis), el requerimiento de eventos baja de 120-150 a 70, y el tamaño muestral necesario se reduce a aproximadamente 234 pacientes.