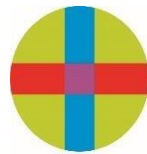


**Universidad CEU San Pablo
CEINDO- CEU Escuela Internacional de
Doctorado**

PROGRAMA en MEDICINA TRASLACIONAL



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

**Cambio de paradigma:
De la supervivencia a la
“bienvivencia” a través del diseño
de modelos predictivos de
efectos adversos del tratamiento
del cáncer de cérvix**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. Jorge Cea García

Dirigida por: Dra. D.^a M.^a del Carmen Rubio Rodríguez

Codirigida por: Dr. D. Francisco Márquez Maraver

MADRID
2022

TESIS DOCTORAL
JORGE
CEA
GARCÍA
2022

El siguiente trabajo Cambio de paradigma: De la supervivencia a la “bienvivencia” a través del diseño de modelos predictivos de efectos adversos del tratamiento del cáncer de cérvix, presentado por D. Jorge Cea García para aspirar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario HM Sanchinarro, adscrito al Departamento de Ciencias Médicas Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid y codirigido por el Dr. D. Francisco Márquez Maraver, perteneciente a la Sección de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Virgen Macarena, adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, estoy conforme con su presentación para ser evaluado.



Fdo. Dra. D.^a M.^a del Carmen Rubio Rodríguez

Directora de la tesis

Profesora Colaboradora Doctora

Departamento de Ciencias Médicas Clínicas

Facultad de Medicina

Universidad CEU San Pablo, Madrid



Fdo. Dr. D. Francisco Márquez Maraver

Sección de Ginecología Oncológica

Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y

Obstetricia Hospital Universitario Virgen Macarena

Coordinador de la Unidad de Cirugía Ginecológica Avanzada

INSEGO Hospital Vithas-Nisa Aljarafe-Sevilla

Agradecimientos

Durante el desarrollo de esta tesis doctoral he contado con el apoyo de una serie de personas a las que deseo mostrar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, a la Dra. M.^a del Carmen Rubio Rodríguez, por su labor como directora de esta tesis. Sus siempre oportunas e inteligentes observaciones han contribuido significativamente a mejorar esta tesis, demostrándome no sólo su gran conocimiento, sino también su comprensión y empatía sin las que este trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. Francisco Márquez Maraver, codirector de esta tesis, por enseñarme los valores humanos del buen ginecólogo y su generosidad al compartir su experiencia y conocimientos quirúrgicos.

A la Dra. Laura Ríos Peña, por su disponibilidad, compromiso y ayuda permanente en el análisis estadístico de los datos.

A las Dras. Inmaculada Rodríguez Jiménez y Belén García Monte, mis maestras y “ángeles de mis guardias”.

A la Dra. Magdalena Márquez García-Salazar, por su aportación a la base de datos y aclaraciones sobre el protocolo de radioterapia de nuestro centro.

A los compañeros y compañeras de la Sección de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Virgen Macarena, con especial mención a la Dra. Inmaculada Rodríguez Jiménez, que me animó a iniciar este proyecto, a Maribel Calvo Verdú y a Ana M.^a Castaño Rodríguez, por su inestimable ayuda en la entrega y recogida de cuestionarios.

A mis padres y abuelos, por inculcarme el valor de la responsabilidad y la perseverancia como mejores estrategias para alcanzar las metas propuestas.

Particularmente expreso mi más profundo agradecimiento a mi esposa Pilar, por su apoyo incondicional y paciencia, pues convivir con un doctorando no es tarea sencilla. A mi hijo José, el motor de mi vida, le

ruego que me perdone por el tiempo “robado” para que este proyecto llegue a su final.

Quisiera agradecer especialmente a las participantes del estudio, que se enfrentaron con dignidad y valentía al diagnóstico y tratamiento del cáncer de cérvix, por su generosidad, optimismo y sinceridad a la hora de colaborar en este estudio y a los profesionales sanitarios que, con un gran compromiso, colaboraron en su proceso terapéutico.

Agradezco también a la CEINDO-CEU Escuela Internacional de Doctorado y especialmente al Prof. Lavandera Díaz, como secretario académico del Programa de Doctorado Medicina Traslacional, por su dedicación continua al doctorando en aras de mejorar la calidad de las investigaciones, ofreciendo la posibilidad de materializar y dar visibilidad al trabajo de investigación.

Finalmente, a todas aquellas personas que durante todo este proceso directa o indirectamente ayudaron a que esta tesis sea hoy una realidad.



Comunica VPH. Proyecto web para la visibilización de los cánceres relacionados con el VPH
Imagen cedida por la Dra. Mercedes Herrero Conde

Post nubila, Phoebus
Después de las nubes, el Sol

Resumen

Introducción

Las supervivientes de cáncer de cérvix constituyen un grupo especialmente vulnerable al empobrecimiento de la calidad de vida a largo plazo. La evaluación de la calidad de vida mediante el empleo de resultados autoinformados puede ser útil para medir la calidad terapéutica e incluso tener un valor pronóstico. Los efectos adversos del tratamiento oncológico constituyen una importante variable explicativa de la calidad de vida, por tanto resulta prioritario predecir su riesgo de aparición.

Objetivos

El objetivo principal de esta tesis es diseñar modelos predictivos validados internamente de supervivencia, efectos adversos del tratamiento oncológico y calidad de vida de pacientes con cáncer de cérvix.

Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Determinar la prevalencia de efectos adversos del tratamiento oncológico.
- Realizar una evaluación longitudinal de la calidad de vida y función sexual de las supervivientes de cáncer de cérvix.
- Comparar la calidad de vida y función sexual de supervivientes de cáncer de cérvix por modalidades terapéuticas.
- Comparar la calidad de vida y función sexual de supervivientes de cáncer de cérvix con las de los controles.

Material y métodos

Realizamos un estudio de cohortes prospectivo en el Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla, España) entre enero de 2010 y enero de 2019 con 229 pacientes con cáncer de cérvix y un estudio de casos y controles con 185 controles (46 mujeres sanas, 26 asintomáticas con patología ginecológica benigna y 113 sintomáticas).

Para la evaluación de la calidad de vida, empleamos cuestionarios autoadministrados, tales como el WHOQOL-BREF (genérico) y el FACT-Cx v4.0 (específico de enfermedad).

A su vez, la función sexual fue evaluada mediante el cuestionario FSFI. Reclutamos 106 y 104 participantes que respondieron al menos a un cuestionario FACT-Cx v4.0 y un cuestionario FSFI, respectivamente.

Incorporamos los datos al *software* R para su análisis estadístico. Desarrollamos modelos de Cox y modelos lineales generalizados (GLM, del inglés *Generalized linear model*) para evaluar predictores.

Resultados

Diseñamos los siguientes modelos predictivos validados internamente: modelo de Cox de supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix en estadios I-IV, con LHR *test*, *test* de Wald y *score test* significativos ($p < 0.0001$), e índice C de 0.87 y cuyas variables explicativas fueron: cirugía primaria, diámetro tumoral máximo y respuesta terapéutica. Modelo de Cox de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cérvix en estadios I-IV, con LHR *test*, *test* de Wald y *score test* significativos ($p = 0.001$, $p = 0.01$ y $p = 0.004$, respectivamente), e índice C de 0.78 y cuyas variables explicativas fueron: diámetro tumoral máximo, hallazgos PET-CT y dosis semanal de cisplatino. GLM binario de complicaciones quirúrgicas, con HLGOF $p = 0.999$, VIF de 1.01 e índice C de 0.67, cuyas variables explicativas fueron: antecedente de cesárea y linfadenectomía pélvica. GLM binario de toxicidad rádica, con HLGOF $p = 0.94$, VIF de 1.01 e índice C de 0.65 y cuyas variables explicativas fueron: comorbilidades y estado físico general de salud del cuestionario FACT-Cx v4.0. GLM binario de toxicidad inducida por quimioterapia, con HLGOF $p = 1$, VIF de 1 e índice C de 0.69 y cuyas variables explicativas fueron: comorbilidades y quimioterapia paliativa. GLM con variable de respuesta continua con distribución gamma para predecir la calidad de vida a través de la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 en T1 de las supervivientes de cáncer de cérvix, con VIF de 1.1-1.28 e índice C de 0.75 y cuyos predictores fueron: dolor, apetito, sangrado vaginal o flujo vaginal maloliente y dominio relaciones sociales del cuestionario WHOQOL-BREF. Construimos 2 GLMs binarios para predecir la aparición de ansiedad/depresión en supervivientes de cáncer de cérvix; el primero, con AIC de 198.22, HLGOF $p = 0.871$, VIF de 1.06-2.68 e índice C de 0.77, se compuso de los siguientes predictores: comorbilidades, depresión previa, estadio FIGO, EBRT e incontinencia urinaria; el segundo modelo, mejor ajustado (AIC = 106.77), con HLGOF $p = 0.316$, VIF de 1.09-1.58 e índice C de 0.84, comprendió, además, los dominios capacidad de funcionamiento personal y preocupaciones adicionales del cuestionario FACT-Cx v4.0. GLM con variable de respuesta continua con distribución beta para predecir la función sexual a través de la puntuación total FSFI en T1 en supervivientes de cáncer de cérvix, con VIF de 1.05-1.26 e índice C de 0.78 y cuyas variables explicativas fueron: percepción de acortamiento

vaginal, edad, capacidad de funcionamiento personal del cuestionario FACT-Cx v4.0, duración del seguimiento y preservación ovárica.

Respecto a la prevalencia de efectos adversos del tratamiento oncológico del cáncer de cérvix, el 54 % experimentó complicaciones quirúrgicas, el 72.05 % toxicidad rádica y el 67.39 % toxicidad inducida por quimioterapia; sin embargo, respondieron haber experimentado efectos adversos inducidos por el tratamiento oncológico (FACT-Cx v4.0 GP5) el 9.38 % de las encuestadas en el grupo de cirugía primaria sola, el 17.28 % en el grupo quirúrgico, el 34 % en el grupo de radioterapia y el 26.09 % en el grupo de quimioterapia. La prevalencia de depresión, ansiedad y trastorno mixto ansioso-depresivo *de novo* fue del 12.63 %, 6.06 % y 6.57 %, respectivamente.

No detectamos cambios significativos en la calidad de vida ni en la función sexual a lo largo del seguimiento ($p > 0.05$), salvo un empeoramiento de la primera en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante ($p = 0.041$).

No detectamos diferencias significativas en la calidad de vida entre los grupos quirúrgico y no quirúrgico ($p > 0.05$). En comparación con las participantes no irradiadas, las irradiadas tuvieron un peor dominio estado físico general de salud (4 vs. 2 puntos, p T1 = 0.0004; 5 vs. 2 puntos, p T2 = 0.007) y una peor capacidad de funcionamiento personal (13 vs. 22 puntos, p T1 = 0.002) en el cuestionario FACT-Cx v4.0. Frente a las participantes no sometidas a quimioterapia, aquellas que la recibieron tuvieron un peor dominio estado físico general de salud (5 vs. 2 puntos, p T1 = 0.001; 5 vs. 2 puntos, p T2 = 0.017) y una peor capacidad de funcionamiento personal (13 vs. 21 puntos, p T1 = 0.003).

Respecto a la función sexual, el grupo quirúrgico tuvo significativamente una menor actividad sexual que el no quirúrgico (63 % vs. 100 %; $p = 0.0003$). La dispareunia fue más grave en el grupo no quirúrgico en comparación con el quirúrgico (5.2 vs. 4 puntos, p T1 = 0.026; 5.6 vs. 4 puntos, p T2 = 0.033). Las supervivientes irradiadas tuvieron un menor deseo sexual (1.2 vs. 3.6 puntos, p T1 < 0.0001; 1.5 vs. 3.6 puntos, p T2 = 0.0003), una dispareunia más grave (3.6 vs. 5.2 puntos, p T1 = 0.008; 3.6 vs. 5.2 puntos, p T2 = 0.023) y una puntuación total del cuestionario FSFI más baja que las que no recibieron radioterapia (1.2 vs. 21.4 puntos, p T1 = 0.0001; 2.1 vs. 21.75 puntos, p T2 = 0.0002). El grupo sometido a quimioterapia registró significativamente menores puntuaciones del deseo sexual (1.2 vs. 3 puntos, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 3.6 puntos, p T2 = 0.003) y del orgasmo (3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.026), una dispareunia más grave (4 vs. 5 puntos, p T1 = 0.03; 3.8 vs. 5 puntos, p T2 = 0.042; 3 vs. 4.4 puntos, p T3 = 0.001) y puntuaciones totales del cuestionario FSFI más bajas que el grupo sin quimioterapia (1.2 vs. 21.15 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 18.95 puntos, p T2 = 0.004).

La calidad de vida fue moderada-óptima en los casos de cáncer de cérvix y óptima en los controles, independientemente de la sintomatología que estos últimos experimentaran. El dominio ambiente del cuestionario WHOQOL-BREF obtuvo puntuaciones significativamente más bajas en los casos de cáncer de cérvix que en los controles (56

vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001; 50 vs. 63 puntos, p T2 < 0.0001; 50 vs. 63 puntos, p T3 < 0.0001) y, al final del seguimiento, las relaciones sociales también fueron peores en los casos de cáncer de cérvix que en los controles asintomáticos (50 vs. 75 puntos, p T3 = 0.017). No hubo diferencias en la percepción de la calidad de vida entre los casos de cáncer de cérvix y los controles (p T1 = 0.704; p T2 = 0.245; p T3 = 0.067; p T4 = 0.152; p T5 = 0.938). Constituyó una excepción el grupo de cirugía primaria sola, en el que la salud física (81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.017. 81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.003), la salud psicológica (75 vs. 69 puntos, p T1 = 0.018. 75 vs. 69 puntos, p T1 = 0.008) y la percepción de la calidad de vida (4 vs. 3 puntos, p T1 = 0.014. 4 vs. 3 puntos, p T1 = 0.008) fueron significativamente mejores que en los controles sanos y sintomáticos.

La proporción de mujeres sexualmente activas fue significativamente menor en los casos de cáncer de cérvix respecto a los controles en general (47.12 % vs. 89.19 %, p < 0.0001) y específicamente frente a los controles sanos (47.12 % vs. 84.78 %, p = 0.003) y sintomáticos (47.12 % vs. 89.38 %, p < 0.0001). El diagnóstico de disfunción sexual se realizó en el 60.58 % de los casos de cáncer de cérvix y en el 64.32 % de los controles en general y concretamente en el 63.04 % de los controles sanos, el 61.54 % de los asintomáticos y el 65.49 % de los sintomáticos. La prevalencia de disfunción sexual por grupos de modalidad terapéutica fue la siguiente: 80.65 % tras cirugía primaria sola, 100 % tras cirugía asociada con otras modalidades terapéuticas y 100 % tras radioterapia o quimioterapia. En comparación con los controles, los casos de cáncer de cérvix obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas del deseo sexual (2.1 vs. 3.6 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 3.6 puntos, p T2 < 0.0001; 2.4 vs. 3.6 puntos, p T3 < 0.0001; 2.4 vs. 3.6 puntos, p T4 = 0.038) y totales del cuestionario FSFI (11.3 vs. 20.5 puntos, p T1 < 0.0001; 11.1 vs. 20.5 puntos, p T2 < 0.0001; 17.8 vs. 20.5 puntos, p T3 < 0.0001).

Conclusiones

La supervivencia, los efectos adversos del tratamiento oncológico, la calidad de vida y la función sexual de las pacientes con cáncer de cérvix pueden explicarse mediante modelos predictivos sólidos, con un ajuste óptimo y validación interna.

El 54 % de las pacientes presentó complicaciones quirúrgicas, el 72.05 % desarrolló toxicidad rádica y el 67.39 % toxicidad inducida por quimioterapia.

La calidad de vida no experimentó cambios significativos durante el seguimiento, salvo un empeoramiento en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante. No hallamos cambios significativos en la actividad sexual ni en la función sexual.

No detectamos diferencias significativas en la CdV entre las pacientes quirúrgicas y no quirúrgicas. La salud física fue significativamente peor en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante en comparación con el de cirugía primaria sola. Por el contrario, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante obtuvo significativamente mejores valores en los dominios ambiente familiar y social, capacidad de funcionamiento personal y en la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0. El grupo quirúrgico tuvo significativamente más inactividad sexual que el grupo no quirúrgico, mientras que las pacientes irradiadas y aquellas que recibieron quimioterapia tuvieron un menor deseo sexual, una dispareunia más grave y una peor función sexual. En comparación con el grupo de cirugía primaria sola, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante tuvo un menor deseo sexual, una dispareunia más grave y puntuaciones totales del cuestionario FSFI más bajas. El grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante obtuvo valores significativamente más bajos en el deseo sexual y en la puntuación total del cuestionario FSFI.

La salud física y la percepción de la calidad de vida fueron significativamente peores en el grupo quirúrgico que en los controles; sin embargo, los dominios salud física, salud psicológica y percepción de la calidad de vida fueron significativamente mejores en el grupo de cirugía primaria sola que en los controles sanos y sintomáticos. El grupo sometido a radioterapia o quimioterapia tuvo significativamente una peor salud física y psicológica y una peor percepción de la calidad de vida en comparación con los controles. Por último, los casos de cáncer de cérvix tuvieron una menor actividad sexual, un menor deseo sexual y una peor función sexual que los controles; sin embargo, la prevalencia de disfunción sexual fue similar.

Palabras clave

Análisis de supervivencia; Calidad de vida; Cirugía; Cuestionarios; Disfunción sexual; Efectos adversos; Modelos de riesgos proporcionales; Modelos lineales; Neoplasias cervicales uterinas; Quimioterapia; Radioterapia; Síntomas autoinformados

Abstract

Introduction

Cervical cancer survivors remain a group especially vulnerable to long-term poor quality of life. Quality-of-life assessment through the use of self-reported outcomes may be applicable to measure therapeutic quality and, even, it may have prognostic value. Adverse effects of cancer treatment remain an important explanatory variable of quality of life. Thus, to predict their risk of appearance is mandatory.

Endpoints

The primary endpoint of this thesis is to design internally validated prediction models for survival, adverse effects of cancer treatment and quality of life among patients with cervical cancer.

The secondary endpoints are as follows:

- To determine the prevalence of adverse effects of the treatment of cervical cancer.
- To perform a longitudinal assessment of quality of life and sexual function among cervical cancer survivors.
- To compare quality of life and sexual function among cervical cancer survivors regarding therapeutic modalities.
- To compare quality of life and sexual function between cervical cancer survivors and controls.

Material and methods

We conducted a prospective cohort study at the Virgen Macarena University Hospital (Seville, Spain) between January 2010 and January 2019 on 229 patients with cervical cancer, and a case-control study on 185 controls (46 healthy women, 26 women with benign asymptomatic disease and 113 women with symptomatic disease).

We applied self-administered questionnaires, such as WHOQOL-BREF (generic) and FACT-Cx v4.0 (disease-specific) for quality-of-life assessment. Sexual function was simultaneously measured with the FSFI questionnaire. We enrolled 106 and 104 respondents to, at least, one FACT-Cx v4.0 questionnaire and one FSFI questionnaire,

respectively.

We imported the data into R software program for statistical analysis. We developed Cox models and generalized linear models (GLM, Generalized linear model) to assess predictors.

Results

We developed the following internally validated prediction models: Cox model for overall survival among patients with cervical cancer at stages I-IV, with significant LHR, Wald and score tests ($p < 0.0001$), and C-index of 0.87 and whose explanatory variables were: primary surgery, maximum tumor diameter and therapeutic response. Cox model for disease-free survival among patients with cervical cancer at stages I-IV, with significant LHR, Wald and score tests ($p = 0.001$, $p = 0.01$ and $p = 0.004$, respectively) and C-index of 0.78, and whose explanatory variables were: maximum tumor diameter, PET-CT findings and weekly cisplatin dose. Binary GLM for surgical complications, with HLGOF $p = 0.999$, VIF of 1.01 and C-index of 0.67 and whose explanatory variables were: history of cesarean section and pelvic lymphadenectomy. Binary GLM for radiation toxicity, with HLGOF $p = 0.94$, VIF of 1.01 and C-index of 0.65 and whose explanatory variables were: comorbidities and physical well-being domain of the FACT-Cx v4.0 questionnaire. Binary GLM for chemotherapy-induced toxicity, HLGOF $p = 1$, VIF of 1 and C-index of 0.69 and whose explanatory variables were: comorbidities and palliative chemotherapy. GLM with a continuous response variable with gamma distribution for predicting quality of life through the total score of the FACT-Cx v4.0 questionnaire at T1, with VIF of 1.1-1.28 and C-index of 0.75 and whose predictors were: pain, appetite, vaginal bleeding or foul-smelling vaginal discharge and social relationships domain of the WHOQOL-BREF questionnaire. We constructed 2 binary GLMs to predict the occurrence of anxiety/depression among cervical cancer survivors; the first one, with AIC of 198.22, HLGOF $p = 0.871$, VIF of 1.06-2.68 and C-index of 0.77, was composed of the following predictors: comorbidities, previous depression, FIGO stage, EBRT and urinary incontinence; the second model, better adjusted (AIC = 106.77), with HLGOF $p = 0.316$, VIF of 1.09-1.58 and C-index of 0.84, also included the functional well-being and the additional concerns domains of the FACT-Cx v4.0 questionnaire. GLM with a continuous response variable with beta distribution for predicting sexual function through the FSFI total score at T1, with VIF 1.05-1.26 and C-index of 0.78 and whose explanatory variables were: individual perception of vaginal shortening, age, functional well-being domain of the FACT-Cx v4.0 questionnaire, follow-up duration and ovarian preservation.

Regarding the prevalence of adverse effects of cancer treatment, some 54% experienced surgical complications, some 72.05% radiation-induced toxicity and some 67.39% chemotherapy-induced toxicity. However, some 9.38% of the respondents in the primary surgery-alone group, some 17.28% in the surgical group, some 34% in the radiotherapy group and some 26.09% in the chemotherapy group were reported. The prevalence of *de novo* depression, anxiety and mixed anxiety-depressive disorder was 12.63%, 6.06% and 6.57%, respectively.

We did not detect significant changes in quality of life or sexual function during the follow-up time ($p > 0.05$), except for a worsening of the former one for the group of primary surgery plus adjuvant radiotherapy and chemotherapy ($p = 0.041$).

We detected no significant differences in quality of life between participants who underwent or not surgery ($p > 0.05$). Compared with the non-irradiated participants, the irradiated ones had worse physical well-being (4 vs. 2 points, p T1 = 0.0004; 5 vs. 2 points, p T2 = 0.007) and functional well-being (13 vs. 22 points, p T1 = 0.002) domains of the FACT-Cx questionnaire. Compared with the non-chemotherapy group, those who did had worse physical well-being (5 vs. 2 points, p T1 = 0.001; 5 vs. 2 points, p T2 = 0.017) and functional well-being (13 vs. 21 points, p T1 = 0.003) domains.

Regarding sexual function, the surgical group had significantly lower sexual activity than the non-surgical group (63% vs. 100%; $p = 0.0003$). Dyspareunia was more severe for the non-surgical group compared with the surgical group (5.2 vs. 4 points, p T1 = 0.026; 5.6 vs. 4 points, p T2 = 0.033). Irradiated survivors had less sexual desire (1.2 vs. 3.6 points, p T1 < 0.0001; 1.5 vs. 3.6 points, p T2 = 0.0003), more severe dyspareunia (3.6 vs. 5.2 points, p T1 = 0.008; 3.6 vs. 5.2 points, p T2 = 0.023) and lower FSFI total score (1.2 vs. 21.4 points, p T1 = 0.0001; 2.1 vs. 21.75 points, p T2 = 0.0002) than for those who did not receive radiotherapy. The chemotherapy group had significantly lower scores on sexual desire (1.2 vs. 3 points, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 3.6 points, p T2 = 0.003) and orgasm (3.6 vs. 5 points, p T2 = 0.026), more severe dyspareunia (4 vs. 5 points, p T1 = 0.03; 3.8 vs. 5 points, p T2 = 0.042; 3 vs. 4.4 points, p T3 = 0.001) and lower FSFI total scores than for the non-chemotherapy group (1.2 vs. 21.15 points, p T1 < 0.0001, 2.4 vs. 18.95 points, p T2 = 0.004).

Quality of life was moderate-optimal for cases of cervical cancer and optimal for controls, regardless of the symptoms experienced by the latter ones. The environment domain of the WHOQOL-BREF questionnaire obtained significantly lower scores for cases of cervical cancer than for controls (56 vs. 63 points, p T1 < 0.0001; 50 vs. 63 points, p T2 < 0.0001; 50 vs. 63 points, p T3 < 0.0001) and social relationships were also worse for cases of cervical cancer than for asymptomatic controls (50 vs. 75 points, p T3 = 0.017). There were no differences on the individual perception of quality of life between cases of cervical cancer and controls (p T1 = 0.704; p T2 = 0.245; p T3 = 0.067; p T4 = 0.152; p T5 = 0.938). The primary surgery-alone group was an exception, with physical health (81 vs. 69 points, p

T1 = 0.017. 81 vs. 69 points, p T1 = 0.003, respectively), psychological health (75 vs. 69 points, p T1 = 0.018. 75 vs. 69 points, p T1 = 0.008, respectively) and individual perception of quality of life (4 vs. 3 points, p T1 = 0.014. 4 vs. 3 points, p T1 = 0.008, respectively) significantly better than for healthy and symptomatic controls.

The proportion of sexually active women was significantly lower for cases of cervical cancer compared with controls in general (47.12% vs. 89.19%, $p < 0.0001$) and specifically compared with healthy (47.12% vs. 84.78%, $p = 0.003$) and symptomatic controls (47.12% vs. 89.38%, $p < 0.0001$). The diagnosis of sexual dysfunction was established for some 60.58% among cases of cervical cancer, some 64.32% among controls and specifically for some 63.04% among healthy controls, some 61.54% among asymptomatic and some 65.49% among symptomatic controls. The prevalence of sexual dysfunction regarding therapeutic modality was as follows: some 80.65% after primary surgery alone, some 100% after surgery plus other therapeutic modalities and some 100% after radiotherapy or chemotherapy. Compared with controls, cases of cervical cancer obtained significantly lower scores on sexual desire (2.1 vs. 3.6 points, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 3.6 points, p T2 < 0.0001; 2.4 vs. 3.6 points, p T3 < 0.0001; 2.4 vs. 3.6 points, p T4 = 0.038) and lower FSFI total scores (11.3 vs. 20.5 points, p T1 < 0.0001; 11.1 vs. 20.5 points, p T2 < 0.0001; 17.8 vs. 20.5 points, p T3 < 0.0001).

Conclusions

Survival, adverse effects of cancer treatment, quality of life and sexual function among patients with cervical cancer can be explained by robust predictive models, with optimal adjustment and internal validation.

Some 54% of patients had surgical complications, some 72.05% developed radiation-induced toxicity and 67.39% chemotherapy-induced toxicity.

Quality of life did not change significantly during follow-up, except for a worsening showed by the primary surgery group plus adjuvant radiotherapy and chemotherapy. We found no significant changes in sexual activity or sexual function.

We found no significant differences in quality of life between surgical and non-surgical patients. Physical health was significantly worse for the group of primary surgery plus adjuvant radiation therapy compared with the primary surgery-alone group. On the contrary, the group of primary surgery plus adjuvant radiotherapy and chemotherapy obtained significant better values on social/family and functional well-being domains and on the total score of the FACT-Cx v4.0 questionnaire. The surgical group was

significantly more sexually active than the non-surgical group, whereas irradiated patients and those who received chemotherapy had lower sexual desire, more severe dyspareunia and worse sexual function. Compared with the primary surgery-alone group, the group of primary surgery plus adjuvant radiation therapy had lower sexual desire, more severe dyspareunia and lower FSFI total scores. The group of primary surgery plus adjuvant radiation therapy and chemotherapy obtained significantly lower values on sexual desire and on the total score of the FSFI questionnaire.

Physical health and perception of quality of life were significantly worse in the surgical group than in controls. However, physical and psychological health and perception of quality of life were significantly better in the primary surgery-alone group than in healthy and symptomatic controls. The group that underwent radiotherapy or chemotherapy had significantly worse physical and psychological health and worse perception of quality of life compared with controls. Finally, cases of cervical cancer had less sexual activity, lower sexual desire and worse sexual function than controls. However, the prevalence of sexual dysfunction was similar.

Keywords

Survival Analysis; Quality of Life; Surgery; Questionnaires; Sexual Dysfunction; Adverse Effects; Proportional Hazards Models; Linear Models; Uterine Cervical Neoplasms; Chemotherapy; Radiotherapy; Self-reported Symptoms

Índice

Agradecimientos	2
Resumen	5
Introducción	5
Objetivos	5
Material y métodos	5
Resultados	6
Conclusiones	8
Palabras clave	9
Abstract	10
Introduction	10
Endpoints	10
Material and methods	10
Results	11
Conclusions	13
Keywords	14
Índice	15
1. Introducción	26
1.1 Prevalencia y mortalidad por cáncer de cérvix en España y provincia de Sevilla	27
1.2 Factores predictores de supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix	28
1.2.1 Sociodemográficos	29
1.2.2 Clínico-patológicos	29
1.2.2.1 Estadio.....	30
1.2.2.2 Invasión parametrial.....	32
1.2.2.3 Linfadenopatías metastásicas.....	32
1.2.2.4 Histología tumoral.....	34
1.2.2.5 Genotipo del virus del papiloma humano.....	35
1.2.2.6 Enfermedad metastásica.....	35
1.2.2.7 Intervalo libre de recurrencia.....	36
1.2.2.8 Otros predictores.....	36
1.2.3 Terapéuticos	37

1.2.3.1 Tratamiento primario del cáncer de cérvix	37
□ <i>Cirugía</i>	37
□ <i>Radicalidad quirúrgica</i>	37
□ <i>Preservación de la fertilidad</i>	38
□ <i>Vía de abordaje</i>	39
□ <i>Preservación nerviosa</i>	41
□ <i>Preservación ovárica</i>	41
□ <i>Histerectomía de rescate</i>	42
□ <i>Radioterapia y quimioterapia</i>	43
□ <i>Adyuvante</i>	43
□ Grupos de riesgo de recurrencia	43
□ Braquiterapia vaginal.....	47
□ <i>Radical</i>	48
□ Radioterapia de campo extendido	48
□ Sobreimpresión parametrial, de la pared pélvica, tumoral y ganglionar.....	49
1.2.3.2 Tratamiento del cáncer de cérvix recurrente y metastásico.	50
□ <i>Recurrencia centropélvica</i>	51
□ <i>Exenteración pélvica</i>	51
□ <i>Recurrencia nodal y oligometastásica</i>	52
□ <i>Recurrencia a distancia</i>	53
□ <i>Cáncer de cérvix metastásico</i>	54
1.3 Factores predictores de efectos adversos del tratamiento del cáncer cérvix	56
1.3.1 Complicaciones quirúrgicas	56
1.3.1.1 Urológicas	57
1.3.1.2 Anorrectales	58
1.3.1.3 Trastornos linfáticos	59
1.3.1.4 Neuropatía periférica.....	60
1.3.1.5 Disfunción sexual	60
1.3.1.6 Deterioro de la imagen corporal	63
1.3.1.7 Predictores	63
1.3.2 Toxicidad rádica	65
1.3.2.1 Urológica.....	66
□ <i>Tratamiento</i>	67
1.3.2.2 Gastrointestinal	68

□ <i>Tratamiento</i>	69
1.3.2.3 Toxicidad vaginal	71
□ <i>Tratamiento</i>	72
1.3.2.4 Sintomatología vasomotora	72
□ <i>Tratamiento</i>	73
1.3.2.5 Disfunción sexual	73
□ <i>Cirugía vs. radioterapia/quimiorradioterapia</i>	73
1.3.2.6 Deterioro de la imagen corporal	74
1.3.2.7 Otras toxicidades	75
1.3.2.8 Predictores	75
1.3.3 Toxicidad inducida por quimioterapia	76
1.3.3.1 Predictores	77
1.4 Factores predictores de calidad de vida en pacientes con cáncer de cérvix	77
1.4.1 Sociodemográficos	79
1.4.2 Clínico-patológicos	80
1.4.3 Terapéuticos	80
1.4.3.1 Cirugía	81
□ <i>Evolución de la calidad de vida</i>	81
□ <i>Radicalidad y técnica quirúrgica</i>	81
□ <i>Vía de abordaje quirúrgico</i>	82
□ <i>Complicaciones quirúrgicas</i>	82
1.4.3.2 Radioterapia	82
□ <i>Evolución de la calidad de vida</i>	82
□ <i>Técnicas y dosis de radioterapia</i>	83
□ <i>Toxicidad rádica</i>	83
1.4.3.3 Quimioterapia	84
1.4.3.4 Multimodalidad terapéutica	84
1.4.3.5 Cirugía vs. radioterapia	85
1.4.3.6 Cirugía vs. quimiorradioterapia	86
1.4.4 Síntomas y efectos secundarios autoinformados	86
1.4.4.1 Síntomas autoinformados vs. signos objetivados por profesionales sanitarios	86
1.4.4.2 Síntomas y calidad de vida	87
□ <i>Disfunción sexual</i>	87
□ <i>Linfedema de miembros inferiores</i>	87

□	<i>Sintomatología vasomotora</i>	88
□	<i>Incontinencia urinaria</i>	88
□	<i>Impacto sobre las dimensiones de la calidad de vida</i>	88
	1.4.5 Evolución global de la calidad de vida	89
	1.5 Factores predictores de problemas psicosociales en pacientes con cáncer de cérvix	90
	1.5.1 Controversias en salud mental de la población oncológica	90
	1.5.2 Prevalencia de trastornos psiquiátricos en supervivientes de cáncer de cérvix	90
	1.5.2.1 Cirugía	91
	1.5.2.2 Otros tratamientos.....	91
	1.5.3. Predictores	92
	1.6 Factores predictores de disfunción sexual en pacientes con cáncer de cérvix	93
	1.6.1 Dificultades en la evaluación de la función sexual	93
	1.6.2 Evolución de la actividad y función sexual	94
	1.6.3 Cirugía	94
	1.6.4 Radioterapia y quimiorradioterapia	95
	1.6.5 Cirugía vs. radioterapia	95
	1.6.6 Factores predictores	95
2.	Planteamiento de la tesis	97
	2.1 Marco teórico	98
	2.2 Antecedentes	98
	2.2.1 Debilidades metodológicas de los estudios de calidad de vida en supervivientes de cáncer de cérvix	99
	2.3 Justificación de la tesis	100
3.	Hipótesis	102
4.	Objetivos	104
	4.1 Principal	105
	4.2 Secundarios	105
5.	Material y métodos	106
	5.1 Diseño y ámbito del estudio	107
	5.1.1 Sujetos	108
	5.1.1.1 Casos.....	108
	5.1.1.2 Controles.....	109
	5.2 Selección y asignación de las participantes	110

5.2.1 Criterios de inclusión	110
5.2.1.1 Casos.....	110
5.2.1.2 Controles.....	110
5.2.2 Criterios de exclusión	111
5.2.2.1 Casos.....	111
5.2.2.2 Controles.....	111
5.3 Operacionalización de las variables de estudio	111
5.4 Recogida de datos	128
5.4.1 Instrumentos	129
5.4.1.1 Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix.....	129
□ <i>Interpretación</i>	129
□ <i>Propiedades</i>	130
5.4.1.2 World Health Organization Quality of Life-Brief Version...	131
□ <i>Interpretación</i>	131
5.4.1.3 Female Sexual Function Index.....	131
□ <i>Interpretación</i>	132
□ <i>Propiedades</i>	132
5.5 Soporte bibliográfico	132
5.6 Análisis estadístico	133
5.6.1 Análisis descriptivo.....	134
5.6.2 Contrastes de hipótesis estadísticas	135
5.6.3 Análisis de supervivencia	136
5.6.4 Cálculo de probabilidades: modelos predictivos.....	137
5.6.4.1 Modelo de regresión de Cox.....	137
5.6.4.2 Modelo lineal generalizado	138
5.6.4.3 Rendimiento y validación en regresión logística	140
5.7 Aspectos éticos	141
6. Resultados	143
6.1 Supervivencia global	168
6.1.1 Mortalidad.....	168
6.1.2 Estadio FIGO.....	171
6.1.3 Radicalidad y vía de abordaje quirúrgico	173
6.1.4 Respuesta terapéutica	176
6.1.5 Hidronefrosis	176
6.1.6 Genotipo del virus del papiloma humano	177
6.1.7 Modelo predictivo	177

6.2 Supervivencia libre de enfermedad. Recurrencia	178
6.2.1 Respuesta terapéutica	178
6.2.2 Función de supervivencia.....	179
6.2.3 Estadio FIGO.....	181
6.2.4 Radicalidad y vía de abordaje quirúrgico	181
6.2.5 Genotipo del virus del papiloma humano	182
6.2.6 Recurrencias	182
6.2.7 Modelo predictivo	184
6.3 Complicaciones quirúrgicas	185
6.3.1 Gravedad.....	185
6.3.2 Técnicas quirúrgicas	186
6.3.2.1 Estancia hospitalaria	187
6.3.3 Vía de abordaje quirúrgico	188
6.3.3.1 Estancia hospitalaria	188
6.3.4 Tipo	189
6.3.4.1 Urológicas	189
6.3.4.2 Intestinales	190
6.3.4.3 Trastornos linfáticos	190
6.3.4.4 Hemorrágicas.....	191
6.3.5 Calidad de vida.....	191
6.3.6 Tratamiento	191
6.3.7 Modelo predictivo	192
6.4 Toxicidad rádica	194
6.4.1 Técnicas y dosis.....	194
6.4.2 Tipo y gravedad.....	194
6.4.3 Tratamiento	196
6.4.4 Modelo predictivo	197
6.5 Toxicidad inducida por quimioterapia	199
6.5.1 Regímenes	200
6.5.2 Tipo y gravedad.....	201
6.5.3 Tratamiento	202
6.5.4 Modelo predictivo	203
6.6 Calidad de vida	205
6.6.1 Casos (cuestionario FACT-Cx v4.0)	205
6.6.1.1 Cumplimentación de cuestionarios	205

6.6.1.2	Variables sociodemográficas, clínicas y función sexual ...	206
□	<i>Variables sociodemográficas</i>	206
□	<i>Variables clínicas</i>	206
□	<i>Función sexual</i>	207
6.6.1.3	Evolución longitudinal de la calidad de vida	207
6.6.1.4	Cirugía. Cirugía primaria sola vs. cirugía asociada con otras modalidades terapéuticas. Cirugía vs. no cirugía	208
□	<i>Radicalidad</i>	216
□	<i>Vía de abordaje</i>	216
□	<i>Complicaciones</i>	217
6.6.1.5	Radioterapia vs. no radioterapia	217
6.6.1.6	Quimioterapia vs. no quimioterapia	218
6.6.1.7	Efectos adversos del tratamiento oncológico	220
□	<i>Dolor</i>	223
□	<i>Fatiga</i>	223
□	<i>Pérdida del apetito</i>	224
□	<i>Incontinencia urinaria</i>	225
□	<i>Gastrointestinal</i>	226
□	<i>Sangrado o flujo vaginal maloliente</i>	226
6.6.1.8	Modelo predictivo	227
6.6.2	Casos vs. controles (cuestionario WHOQOL-BREF)	229
6.6.2.1	Cirugía	240
6.6.2.2	No cirugía	247
6.6.2.3	Cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante	250
6.6.2.4	Cirugía asociada con radioterapia y/o quimioterapia	252
6.6.2.5	Quimiorradioterapia concomitante sola	256
6.6.2.6	Quimioterapia paliativa	258
6.6.2.7	Radioterapia	260
6.6.2.8	No radioterapia	262
6.6.2.9	Quimioterapia	265
6.6.2.10	No quimioterapia	267
6.6.2.11	Toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia	270
6.7	Problemas psicosociales	272
6.7.1	Prevalencia	273
6.7.2	Modelos predictivos	274
6.8	Función sexual	278

6.8.1 Casos	278
6.8.1.1 Cumplimentación de cuestionarios	278
6.8.1.2 Evolución longitudinal de la actividad y función sexual	279
6.8.1.3 Disfunción sexual	280
□ <i>Prevalencia</i>	280
□ <i>Variables sociodemográficas, clínicas y calidad de vida</i>	281
□ <i>Cirugía. Cirugía primaria sola vs. cirugía combinada con otras modalidades terapéuticas. Cirugía vs. no cirugía</i>	282
□ <i>Técnica y vía de abordaje quirúrgico</i>	283
□ <i>Radioterapia vs. no radioterapia</i>	293
□ <i>Quimioterapia vs. no quimioterapia</i>	295
□ <i>Toxicidad inducida por radioterapia/ quimioterapia</i>	297
□ <i>Otras comparaciones</i>	299
6.8.1.4 Modelo predictivo	300
6.8.2 Casos vs. controles	302
6.8.2.1 Cirugía	304
6.8.2.2 No cirugía.....	309
6.8.2.3 Cirugía asociada con radioterapia y/o quimioterapia	310
6.8.2.4 Quimiorradioterapia concomitante sola	314
6.8.2.5 Radioterapia	315
6.8.2.6 No radioterapia.....	316
6.8.2.7 Quimioterapia.....	318
6.8.2.8 No quimioterapia	320
6.8.2.9 Toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia	321
6.9 Imagen corporal	323
7. Discusión	325
7.1 Supervivencia	326
7.1.1 Mortalidad por cáncer de cérvix en Sevilla	326
7.1.2 Estadio FIGO.....	327
7.1.3 Recurrencias	327
7.1.4 Supervivencia libre de enfermedad	328
7.1.5 Enfermedad a distancia.....	329
7.1.6 Genotipo del virus del papiloma humano	329
7.1.7 Radicalidad y vía de abordaje quirúrgico.....	330
7.1.7.1 Radicalidad	330
7.1.7.2 Vía de abordaje quirúrgico	331

7.1.8	Respuesta terapéutica.....	331
7.1.9	Modelos predictivos.....	332
7.2	Efectos adversos del tratamiento oncológico.....	333
7.2.1	Complicaciones quirúrgicas.....	333
7.2.1.1	Intraoperatorias.....	333
7.2.1.2	Posoperatorias.....	334
7.2.1.3	Gravedad.....	334
7.2.1.4	Urológicas.....	335
7.2.1.5	Intestinales.....	335
7.2.1.6	Neurológicas periféricas.....	336
7.2.1.7	Radicalidad y vía de abordaje quirúrgico.....	336
7.2.1.8	Calidad de vida.....	337
7.2.1.9	Modelos predictivos.....	337
7.2.2	Toxicidad rádica.....	338
7.2.2.1	Prevalencia y gravedad.....	338
7.2.2.2	Tipos.....	339
	□ <i>Urológica</i>	339
	□ Factores de riesgo.....	339
	□ <i>Intestinal</i>	340
	□ Factores de riesgo.....	341
	□ <i>Vaginal</i>	341
7.2.3	Toxicidad inducida por quimioterapia.....	342
7.2.3.1	Tipos.....	342
7.2.3.2	Predictores.....	342
7.3	Calidad de vida.....	343
7.3.1	Casos.....	343
7.3.1.1	Cumplimentación de cuestionarios.....	343
7.3.1.2	Variables sociodemográficas, clínicas y función sexual... 344	
	□ <i>Variables sociodemográficas</i>	344
	□ <i>Variables clínicas</i>	345
	□ <i>Función sexual</i>	346
7.3.1.3	Evolución longitudinal de la calidad de vida.....	346
7.3.1.4	Impacto de la modalidad terapéutica.....	347
	□ <i>Cirugía</i>	347
	□ <i>Radicalidad</i>	347

□	<i>Vía de abordaje quirúrgico</i>	348
□	<i>Complicaciones</i>	348
□	<i>Quimiorradioterapia</i>	349
□	<i>Toxicidad rádica</i>	350
□	<i>Toxicidad inducida por quimioterapia</i>	350
□	<i>Radioterapia vs. otras modalidades teraputicas</i>	351
□	<i>Monoterapia (cirugía) vs. terapia multimodal</i>	351
7.3.1.5	Síntomas autoinformados en pacientes en estadios metastásicos o con recurrencias.....	352
□	<i>Dolor</i>	352
□	<i>Fatiga</i>	353
□	<i>Incontinencia urinaria</i>	353
□	<i>Gastrointestinales</i>	353
□	<i>Sangrado o flujo vaginal maloliente</i>	354
□	<i>Ansiedad, depresión y pérdida del apetito</i>	354
7.3.1.6	Modelos predictivos	355
7.3.2	Casos vs. controles	355
7.3.2.1	Cirugía	356
7.3.2.2	Radioterapia.....	357
7.3.2.3	Quimioterapia.....	357
7.3.2.4	Multimodalidad terapéutica	358
7.3.2.5	Toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia	358
7.4	Problemas psicosociales	359
7.4.1	Prevalencia de los trastornos de salud mental	359
7.4.1.1	Cirugía	359
7.4.1.2	Otros tratamientos.....	359
7.4.2	Predictores	361
7.5	Función sexual	362
7.5.1	Casos	362
7.5.1.1	Actividad sexual	362
7.5.1.2	Evolución longitudinal de la actividad y función sexual	363
7.5.1.3	Disfunción sexual.....	365
□	<i>Cirugía</i>	366
□	<i>Técnica y vía de abordaje quirúrgico</i>	366
□	<i>Factores de riesgo</i>	368
□	<i>Radioterapia y quimioterapia</i>	369

□	<i>Radioterapia vs. cirugía</i>	370
□	<i>Radioterapia en multimodalidad terapéutica vs. cirugía sola</i>	370
□	<i>Quimiorradioterapia vs. radioterapia sola</i>	371
□	<i>Quimioterapia vs. no quimioterapia</i>	371
7.5.2	Controles	372
7.5.2.1	Disfunción sexual	372
□	<i>Prevalencia</i>	372
□	<i>Factores de riesgo</i>	373
□	<i>Casos vs. controles</i>	373
□	<i>Cirugía</i>	374
□	<i>Radioterapia</i>	375
7.6	Imagen corporal	376
7.6.1	Factores de riesgo	376
7.6.1.1	Cirugía	377
7.6.1.2	Radioterapia y quimioterapia.....	377
7.7	Limitaciones y fortalezas	378
8.	Conclusiones	382
9.	Líneas de desarrollo	385
10.	Lista de tablas	387
11.	Lista de figuras	396
12.	Siglas, acrónimos y símbolos	398
13.	Bibliografía	403
14.	Anexos	478

1. Introducción

1.1 Prevalencia y mortalidad por cáncer de cérvix en España y provincia de Sevilla

Según la Red Española de Registros de Cáncer, las estimaciones de la prevalencia de cáncer de cérvix y de las tasas brutas y ajustadas a las poblaciones estándar mundial, europea y nueva europea fueron de 1942, 8, 5.1, 6.5 y 7.4 por 100 000 mujeres en 2021, respectivamente. En Andalucía, las estimaciones de la prevalencia de cáncer de cérvix y de las tasas específicas por edad y truncadas en los grupos de edad 0-44, 45-64 y más de 65 años fueron de 488, 4.2 y 3.7, 975, 13.7 y 13.6 y 480, 9 y 9.1 casos por 100 000 mujeres en 2021, respectivamente.

El cáncer de cérvix constituyó la novena causa de mortalidad por cáncer en mujeres españolas en 2020 (1647 muertes, 3.6 %). El Servicio Interactivo de Información Epidemiológica (SIIE) (ARIADNA) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) registró en 2019 en la provincia de Sevilla, ámbito donde se desarrolló este estudio, 16-30 muertes, una tasa cruda de mortalidad del 2.35-2.71, una tasa truncada de mortalidad del 1.88-2.89, una tasa ajustada a la población europea del 1.5-1.9 por 1000 mujeres, una tasa ajustada a la población mundial del 1.06-1.42 por 100 000 mujeres y un riesgo acumulado a los 75 años del 0.07-0.11 %.¹

Los años de vida ajustados por discapacidad, los años vividos con discapacidad estandarizados por edad y los años de vida perdidos para 2008 en pacientes españolas con cáncer de cérvix fueron 78, 19 y 59 por 100 000 mujeres, respectivamente.²

1.2 Factores Predictores de supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix

Se estima que más del 35 % de los cánceres de cérvix se diagnostica en estadios localmente avanzados, con una tasa de supervivencia global (SG) a 5 años del 60 % aproximadamente.^{3,4} El fracaso del tratamiento, fundamentalmente debido a la resistencia al cisplatino,⁵ constituye una de las principales causas de mortalidad y recurrencia; esta última habitualmente ocurre en los primeros 2 años desde el diagnóstico,⁶ caracterizándose por un mal pronóstico y una frecuencia entre el 25 % y el 61 %.⁷

El *Gynecologic Oncology Group* (GOG) ha investigado la asociación de numerosos factores con la recurrencia y supervivencia.^{8,9} Mientras algunos de los factores pronósticos son ampliamente aceptados, otros resultan controvertidos. Existen estudios que sugieren que la calidad de vida (CdV), especialmente basal, puede constituir un predictor de supervivencia,¹⁰ constituyendo la salud física el dominio que más se relaciona con la supervivencia.¹¹ Otros factores, como la función sexual y la imagen corporal, también se asocian con la supervivencia.¹⁰

Hasta el momento, sólo se ha publicado un modelo predictivo de SG de pacientes con cáncer de cérvix en estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) I-IV e independientemente del tipo de tratamiento recibido.¹² Se han desarrollado 5 nomogramas de SG tras radioterapia sola o quimiorradioterapia concomitante,¹³⁻¹⁷ 1 de supervivencia libre de enfermedad (SLE),¹⁸ 2 de SLE en pacientes sometidas a histerectomía radical sola^{18,19} y otro de supervivencia libre de metástasis.²⁰ Los principales predictores de SG son el estadio, el tamaño tumoral, la edad, el tipo histológico, la invasión linfovascular, la ratio linfadenopatías metastásicas/ganglios linfáticos extirpados, la invasión parametrial y el uso de quimiorradioterapia. La

profundidad de la invasión estromal y el estadio tumoral predicen la SLE. El tipo histológico y la profundidad de la invasión estromal constituyen predictores de la supervivencia libre de metástasis. De todos ellos, la invasión parametrial, el tipo histológico y el estadio tumoral poseen el mayor valor predictivo.

1.2.1 Sociodemográficos

La asociación negativa entre la mortalidad por cáncer de cérvix y el índice de desarrollo humano de un país²¹ se debe a las pobres condiciones socioeconómicas que prevalecen en los países subdesarrollados,²² con altas tasas de bajo nivel educativo, desempleo y pobreza, además de una escasez de servicios de ginecología y planificación familiar. Esto determina programas de cribado del cáncer de cérvix prácticamente inexistentes o tasas de cobertura muy bajas.²³⁻²⁵ Por estas razones, las mujeres de países subdesarrollados tienen un mayor riesgo de ser diagnosticadas en estadios más avanzados y, por consiguiente, con una mayor mortalidad.²¹

La edad más temprana al diagnóstico del cáncer de cérvix se relaciona con una mayor tasa de SG,²⁶ dado que las pacientes mayores suelen diagnosticarse en estadios más avanzados y recibir tratamientos menos agresivos.²⁷⁻³¹ Por el contrario, la edad no influye en la SLE.³²

1.2.2 Clínico-patológicos

El estadio tumoral, la presencia de linfadenopatías metastásicas y su número son los factores pronósticos más importantes.³³⁻³⁶

1.2.2.1 Estadío

Clásicamente el sistema de estadificación de la FIGO de 2009³⁷ (Tabla 1) se ha considerado efectivo a la hora de predecir los resultados oncológicos.³⁴

TNM			Descripción de los hallazgos	FIGO
T	N	M		
Tx			El tumor primario no puede ser determinado	
T0	N0	M0	No evidencia de tumor primario	
			Carcinoma <i>in situ</i>	0
			Carcinoma confinado al útero (la extensión al cuerpo uterino no cambia el estadio)	I
T1a	N0	M0	Carcinoma invasivo diagnosticado al microscopio. Todas las lesiones son visibles macroscópicamente (incluso con invasión superficial) son T1b/IB	IA
T1a1	N0	M0	Invasión estromal < 3 mm en profundidad y < 7 mm en extensión horizontal	IA1
T1a2	N0	M0	Invasión estromal > 3 mm y < 5 mm en profundidad y < 7 mm en extensión horizontal. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático no altera el estadio	IA2
T1b	N0	M0	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que IA2/T1a2. La invasión de los espacios preformados no debe alterar el estadio, pero debe anotarse específicamente para determinar si afectará a las decisiones terapéuticas	IB
T1b1	N0	M0	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión	IB1
T1b2	N0	M0	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	IB2
			El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica ni el tercio inferior vaginal	II
T2a	N0	M0	Invade vagina superior. Sin invasión parametrial	IIA
T2a1	N0	M0	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión	IIA1
T2a2	N0	M0	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	IIA2
T2b	N0	M0	Con invasión del tejido paracervical	IIB
			El tumor se extiende a la pared pélvica, invade el tercio inferior vaginal o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes	III

T3a	N0	M0	El tumor invade el tercio inferior vaginal, pero no la pared pélvica	IIIA
T1 T2 T3a T3b	N1 N1 N1 Cualquier N	M0 M0 M0 M0	El tumor se extiende a la pared pélvica o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes	IIIB
T4	Cualquier N	Tx	El tumor invade la mucosa vesical o rectal o se extiende más allá de la pelvis verdadera (la presencia de edema buloso no es evidencia suficiente para clasificar el tumor como T4)	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	Metástasis	IVB

Tabla 1. Estadificación del cáncer de cérvix de acuerdo con los criterios unificados del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, la *Union for International Cancer Control (UICC)* y la FIGO de 2009

La pared pélvica lateral se define como el músculo, la fascia, las estructuras neurovasculares y los huesos pélvicos
Abreviaturas: TNM, *Tumor-Node-Metastasis*

Las pacientes en estadios precoces tienen una tasa de SG a 5 años superior al 90 %, ³⁸⁻⁴⁰ mientras que en los estadios localmente avanzados es del 60 %.^{3,4} La SG media en los estadios metastásicos es inferior a 6 meses desde el diagnóstico, con una tasa al año inferior al 20 %.⁴¹

Las tasas de SG a 3 años tras la recurrencia son del 69.1 %, 49.2 %, 37.5 %, 34.2 %, 23.1 % y 24.4 % para los estadios FIGO I, II, IIIA, IIIB, IVA y IVB, respectivamente.⁴² La frecuencia acumulada de metástasis a 10 años es del orden del 3 %, 16 %, 31 %, 26 %, 39 % y 75 % para los estadios FIGO IA, IB, IIA, IIB, III y IV, respectivamente.⁴³

Se han observado pronósticos dispares en pacientes con tumores en el mismo estadio, probablemente por la no consideración de la presencia de linfadenopatías metastásicas. Por consiguiente, el sistema de estadificación de la FIGO de 2009 no sería lo suficientemente preciso para predecir el pronóstico (índice de concordancia de Harrell [índice C] inferior a 0.6).¹⁵ Actualmente se recomienda el uso de los sistemas de clasificación *Tumor-Node-Metastasis (TNM)* (Tabla 1) y de estadificación de la FIGO de 2018,^{35,44} que incluyen los principales factores pronóstico, tales como el

tamaño tumoral,^{45,46} la extensión tumoral extracervical y la afectación ganglionar.^{35,36}

1.2.2.2 Invasión parametrial

La invasión parametrial, a su vez relacionada con otros factores pronóstico, tales como la invasión linfovascular,^{33,47} la profundidad de la invasión estromal,^{48,49} el tamaño tumoral^{46,48,50} y la afectación ganglionar,^{48,50-52} constituye uno de los principales predictores de supervivencia.

La probabilidad de que tumores menores de 2 cm sin invasión linfovascular, invasión estromal profunda ni linfadenopatías metastásicas presenten invasión parametrial es menor o igual al 1 %.⁵³

1.2.2.3 Linfadenopatías metastásicas

La probabilidad de afectación ganglionar está en relación con factores de riesgo, tales como: el tamaño tumoral,^{51,54} la invasión linfovascular,^{51,55} la invasión estromal profunda⁵¹ y la invasión parametrial.^{48,51} La invasión endometrial y las metástasis ováricas constituyen factores de riesgo para la afectación de los ganglios paraaórticos, aunque los principales predictores son las linfadenopatías metastásicas pélvicas (afectación paraaórtica de hasta el 25 %) y su número y la afectación de los ganglios ilíacos comunes.⁵⁶

Tanto en el sistema de clasificación TNM como en la estadificación de la FIGO de 2018,^{35,44} se incluyen la afectación ganglionar linfática y el nivel de los ganglios linfáticos afectados,³⁶ así como otros de los principales factores pronóstico independientes.^{33-36,45,46,57,58}

En los estadios FIGO IB-IIA, las tasas de SG a 5 años sin y con linfadenopatías metastásicas son del 88-95 % y del 51-78 %, respectivamente.⁵⁹ La tasa de recurrencia a 5 años en estadios precoces

con ganglios linfáticos negativos es del 10-20 %, alcanzando el 70 % cuando existe afectación de los anteriores. En estadios más avanzados, la tasa de SG a 5 años disminuye del 57 % al 34 %, si la afectación es pélvica y al 12 %, si es paraaórtica.⁶⁰⁻⁶²

El número de linfadenopatías metastásicas y más de 2 localizaciones distintas constituyen factores pronóstico independientes para la SG.⁶³ Kwon *et al.*⁶⁴ encontraron que el número de linfadenopatías metastásicas superior a 3 se relaciona significativamente con la enfermedad a distancia y con una menor SLE en estadios FIGO IB-IIA. En el estadio FIGO 2018 IIICp, los resultados de supervivencia de pacientes con 2 o más linfadenopatías metastásicas sometidas a quimiorradioterapia son pobres.⁶⁵

El valor terapéutico de la linfadenectomía pélvica es controvertido. Suprasert *et al.*⁶⁶ sugirieron que el número de ganglios linfáticos extirpados no constituye un factor pronóstico independiente. Por el contrario, Chen *et al.*⁶⁷ evaluaron el impacto del número de ganglios linfáticos pélvicos negativos, extraídos mediante linfadenectomía, en el pronóstico de pacientes en estadios precoces. Hallaron que, con un punto de corte en 10 ganglios linfáticos pélvicos extraídos, la SG a 5 años es del 62.8 % y con 25 ganglios, del 80.5 %. En la misma línea, Wang *et al.*⁶⁸ afirmaron que el número de ganglios linfáticos pélvicos extraídos constituye un factor pronóstico independiente para la supervivencia a 5 años en el estadio FIGO IB1. Tras el análisis estratificado por linfadenopatías metastásicas, el número de ganglios linfáticos pélvicos extraídos continúa teniendo un valor predictivo independiente en pacientes con ganglios linfáticos negativos. Las pacientes con un número de ganglios linfáticos pélvicos extraídos menor o igual a 10 tienen significativamente un mayor riesgo de progresión y mortalidad. Por otra parte, Dabi *et al.*⁶⁹ afirmaron que la linfadenectomía paraaórtica constituye un factor pronóstico independiente, con un impacto positivo en la SG y SLE de pacientes en estadios localmente avanzados sin evidencia de linfadenopatías en estudios de imagen y tratadas con quimiorradioterapia concomitante. La linfadenectomía paraaórtica podría,

por tanto, tener valor terapéutico⁷⁰ en la enfermedad metastásica de pequeño volumen,⁷¹ ya que las pacientes con linfadenopatías metastásicas paraaórticas tratadas con linfadenectomía paraaórtica y radioterapia de campo extendido más quimioterapia tienen la misma supervivencia que aquellas sin linfadenopatías tratadas con radioterapia externa (EBRT, del inglés *External beam radiation therapy*).⁷² La presencia de enfermedad ganglionar residual tras quimiorradioterapia concomitante constituye otro factor de mal pronóstico.⁷³

La importancia de las micrometástasis en el ganglio centinela radica en su valor pronóstico.⁷⁴ Aunque existen pocos datos publicados al respecto, todo apunta a un peor pronóstico y un mayor riesgo de recurrencia en presencia de estas.⁷⁵ Guani *et al.*⁷⁶ no hallaron diferencias significativas en las tasas de recurrencia entre pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas en los ganglios centinela tratadas o no con quimiorradioterapia.

1.2.2.4 Histología tumoral

El carcinoma escamoso y el adenocarcinoma son los principales tipos histológicos en frecuencia. El primero de ellos es el más prevalente,^{77,78} aunque el diagnóstico de adenocarcinoma se ha incrementado progresivamente en los últimos años.⁷⁹

Los tumores pobremente diferenciados,⁸⁰ el adenocarcinoma, el carcinoma adenoescamoso^{46,81-83} y el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas⁸⁴ son considerados factores de mal pronóstico. De hecho, se ha sugerido un sistema de clasificación histológica específico para el adenocarcinoma por las implicaciones pronósticas de éste, aunque debe ser validado para su uso clínico.⁸⁵⁻⁸⁷

El carcinoma escamoso y el adenocarcinoma en estadios precoces han sido tratados de modo similar,^{88,89} aunque la cirugía proporciona una

mayor supervivencia que la radioterapia en caso de adenocarcinoma.⁷⁹ El peor pronóstico de las pacientes con riesgo de recurrencia intermedio-alto afectas por adenocarcinoma en comparación con el carcinoma escamoso, tanto en la SG como en la SLE,^{46,82,83,90} radica fundamentalmente en que el primero tiene una peor respuesta a la quimiorradioterapia,⁹¹ con un período de tiempo más prolongado para lograr una respuesta completa.⁷⁷ Por el contrario, otros estudios no han observado diferencias significativas entre el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso en la SG,⁷⁷ la SLE⁸¹ ni en la tasa de recurrencia.⁹²

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas se caracteriza por tener mal pronóstico, incluso en estadios precoces,⁹³ con una tasa de SG a 5 años del 20 %.⁹⁴

1.2.2.5 Genotipo del virus del papiloma humano

El genotipo 16 se asocia con un mejor pronóstico en pacientes en estadios FIGO III-IV, posiblemente por una mayor quimiorradiosensibilidad.^{95,96} Por el contrario, el genotipo 18 se asocia con una mayor probabilidad de recurrencia y mortalidad en pacientes en estadios FIGO I-IIA sometidas a cirugía primaria.⁹⁷

La infección por múltiples genotipos de alto riesgo oncogénico se asocia con un peor pronóstico en comparación con el genotipo único.⁹⁸

1.2.2.6 Enfermedad metastásica

La localización y el número de metástasis se caracterizan por un pronóstico diferente,^{99,100} siendo particularmente ominoso en caso de metástasis hepáticas⁹⁹ y múltiples.¹⁰¹

1.2.2.7 Intervalo libre de recurrencia

Según Ho *et al.*¹⁰², un intervalo libre de enfermedad (ILE) inferior a 2 años para recurrencias en ganglios linfáticos supraclaviculares constituye un factor de mal pronóstico. Jeon *et al.*¹⁰³ encontraron que un intervalo libre de recurrencia (ILR) superior a 18 meses hasta la recurrencia ganglionar se asocia significativamente con una mayor SG. Posteriormente Uno *et al.*¹⁰⁴ hallaron que un ILR superior a 9 meses se relaciona significativamente con una mayor tasa de SG a 3 años. En pacientes que desarrollan recurrencias ganglionares paraaórticas, un ILR superior o igual a 12 meses se asocia con una mayor tasa de SG a 3 años.¹⁰⁵

1.2.2.8 Otros predictores

Respecto a los hábitos tóxicos, las fumadoras tienen una mayor tasa de recurrencia, con una SLE significativamente más corta.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Una pequeña serie de casos con un consumo excesivo de alcohol apoyó la hipótesis de que el alcoholismo incrementa el riesgo de recurrencia.¹⁰⁹

La pérdida de masa muscular igual o superior al 10 % se asocia con un incremento del riesgo de recurrencia,¹¹⁰ y con una disminución de la SG y supervivencia cáncer específica (SCE).¹¹¹ Por otra parte, Iglesias *et al.*¹¹² afirmaron que la obesidad no influye en la supervivencia.

Otro factor involucrado en la SG es la presencia de hidronefrosis. Sea al diagnóstico del cáncer de cérvix, como recurrencia o secundaria al tratamiento oncológico, la hidronefrosis puede dañar irreversiblemente la función renal.¹¹³ Lapitan *et al.*¹¹⁴ hallaron una mejoría de la SG tras la realización de una nefrostomía percutánea.

La depresión y la ansiedad pueden afectar al sistema inmune^{115,116} y, por tanto, empeorar el pronóstico del cáncer en general, aunque no se disponen de estudios en cáncer de cérvix.

1.2.3 Terapéuticos

1.2.3.1 Tratamiento primario del cáncer de cérvix

□ Cirugía

En los estadios precoces sin afectación ganglionar, se considera de elección el tratamiento quirúrgico (Nivel de evidencia [NE] 1, Grado de recomendación [GR A] del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN] *grading system*).¹¹⁷ La histerectomía radical tipo C de Querleu-Morrow/tipo III de Piver asociada con la linfadenectomía pélvica ha sido la cirugía clásica, tradicionalmente por vía laparotómica,¹¹⁸ con una tasa de SG a 5 años superior al 90 %.³⁸ La radioterapia ha demostrado resultados equiparables a la cirugía radical en cuanto a la SG y SLE a 5 años en los estadios precoces (NE 1++, GR A del SIGN *grading system*),^{117,119,120} estimándose entre el 85 % y 95 % para ambas modalidades;³⁹ sin embargo, el carácter de los efectos adversos asociados con cada modalidad difiere, por lo que son difíciles de comparar.¹²¹ Por otra parte, la cirugía aporta varias ventajas frente a la radioterapia, tales como la preservación ovárica, la satisfacción por la extirpación tumoral y una resolución más fácil de las complicaciones quirúrgicas, en comparación con la toxicidad rádica.¹²²

□ Radicalidad quirúrgica

Actualmente se acepta que la histerectomía radical tipo B de Querleu-Morrow (tipo II de Piver) es igual de efectiva que la histerectomía radical clásica tipo C2 de Querleu-Morrow (tipo III de Piver), pero con una menor morbilidad.¹²³

Según Zuo *et al.*¹²⁴, la resección de un manguito vaginal superior a 2 cm en la histerectomía tiene un resultado a largo plazo más favorable

que cuando es menor o igual a 2 cm, asociándose significativamente a menores tasas de recurrencia local y mayores tasas de SLE y SG en los estadios FIGO IB-IIA. En general, la tasa de recurrencia a 3 años en cúpula vaginal es del 0-2 %.¹²⁵

Al comparar la linfadenectomía paraaórtica inframesentérica con la supramesentérica se concluye que, para el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma, ambas son igualmente efectivas en cuanto a la SG y supervivencia libre de progresión (SLP).¹²⁶

□ *Preservación de la fertilidad*

El 40 % de los cánceres de cérvix en estadios precoces se diagnostica en mujeres menores de 40 años,¹²⁷ pudiendo, por tanto, ver reprimido su deseo genésico.¹²⁸ De hecho, se estima que entre el 34 % y el 53.8 % de las pacientes con cáncer de cérvix en edad fértil se siente afectada por la pérdida de su fertilidad a consecuencia del tratamiento oncológico.^{129,130}

La traquelectomía radical es un procedimiento oncológicamente seguro.¹³¹ Los resultados oncológicos de la histerectomía y la traquelectomía radical para tumores de tamaño similar son equiparables.⁹² Las principales limitaciones para la preservación de la fertilidad, por el mayor riesgo de recurrencia que comportan, son el tamaño tumoral superior a 2 cm, la invasión linfovascular y la invasión estromal profunda.^{132,133} De hecho, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO)¹¹⁹ y la *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO)¹³⁴ no recomiendan la realización de preservación de la fertilidad en caso de tumores mayores de 2 cm porque la tasa de recurrencia aumenta al 11.6 % respecto al 2.4 % de los tumores menores o iguales a 2 cm;¹³⁵ sin embargo, la traquelectomía radical abdominal se ha descrito para tumores mayores de 2 cm,^{136,137} no hallándose diferencias significativas en las tasas de recurrencia ni en la SG a 5 años entre los tumores menores o iguales a 2 cm y de 2-4 cm; sin embargo, las tasas de gestación son

significativamente menores cuando los tumores son mayores de 2 cm.⁹²

La realización de una histerectomía tras cumplir los deseos genésicos no es necesaria ya que no mejora los resultados oncológicos (GR C del SIGN *grading system*),¹³⁴ salvo en casos de infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), anomalías citológicas o cuando la paciente no desee preservación uterina.¹³⁸

La prevalencia de cáncer de cérvix en la gestación es de 0.1-12/10 000 embarazos.^{139,140}

□ *Vía de abordaje*

La histerectomía radical puede llevarse a cabo, además de por laparotomía, por laparoscopia convencional, laparoscopia asistida por robot, vía vaginal y vía vaginal asistida por laparoscopia.^{141,142} La cirugía mínimamente invasiva es preferible a la laparotómica (GR B del SIGN *grading system*).¹³⁴

No existen ensayos clínicos aleatorizados de calidad adecuada para comparar la histerectomía radical vaginal asistida por laparoscopia con la realizada por vía laparotómica.¹⁴³ Nam *et al.*¹⁴⁴ hallaron una tasa de recurrencia después de la histerectomía radical vaginal asistida por laparoscopia equivalente a la de la vía laparotómica para tumores menores de 2 cm; sin embargo, ésta fue significativamente mayor para la histerectomía radical vaginal asistida por laparoscopia en tumores mayores de 2 cm. Posteriormente Zhang *et al.*¹⁴⁵ afirmaron que la histerectomía radical vaginal asistida por laparoscopia no compromete la SG, la SLE ni la tasa de recurrencia respecto a la vía laparotómica.

Antes de publicarse los resultados del *Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC) trial* (NCT00614211)¹⁴⁶ en noviembre de 2018, los estudios que habían comparado la histerectomía radical laparoscópica y laparotómica en términos de SG, SLE a 5 años¹⁴⁷⁻¹⁵¹ y tasas de recurrencia^{147,152} encontraron resultados similares entre ambas vías. Por

su parte, Geetha *et al.*¹⁵³ hallaron resultados oncológicos similares entre la histerectomía radical laparoscópica asistida por robot, laparotomía y laparoscopia convencional. Tampoco encontraron diferencias significativas en la SG y SLE entre la histerectomía radical laparoscópica asistida por robot y la laparoscópica convencional.^{154,155}

El LACC *trial*¹⁴⁶ fue un ensayo clínico aleatorizado en fase III multicéntrico (33 centros) con 631 participantes en estadios FIGO IA2-IB1 y período de reclutamiento de junio de 2008 a junio de 2017. Su objetivo era demostrar la no inferioridad de la histerectomía radical mediante un abordaje mínimamente invasivo frente a la histerectomía radical laparotómica respecto a la SLE a los 4.5 años de la cirugía. La inclusión de pacientes se detuvo en junio de 2017 por un desequilibrio en el número de muertes entre los 2 grupos. Los resultados preliminares revelaron que la histerectomía radical mediante un abordaje mínimamente invasivo se asocia a tasas inferiores de SLE y de SG en comparación con la vía laparotómica.

En un análisis retrospectivo de los datos del *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (NCI SEER) de los Estados Unidos, se determinó que la cirugía mínimamente invasiva se asocia con un aumento en la tasa de mortalidad por cáncer de cérvix. Estos hallazgos fortalecieron aún más los resultados del LACC *trial*, que habían sido criticados por debilidades metodológicas. Con el objetivo de controlar los factores de confusión del LACC *trial*, se diseñaron una serie de estudios dirigidos por Melamed *et al.*¹⁵⁶, Kim *et al.*¹⁵⁷, Cusimano *et al.*¹⁵⁸ y Uppal *et al.*^{159,160} No se han identificado diferencias significativas en la tasa de recurrencia, SG ni SLP a 5 años entre la histerectomía radical asistida por robot y la laparotómica.^{161,162} Como conclusión, de acuerdo con la evidencia científica actual, no parece apropiado considerar la cirugía mínimamente invasiva como una técnica estándar en el cáncer de cérvix en estadios precoces, aunque no existen datos absolutos para abandonar su uso.

En relación a la vía de abordaje de la linfadenectomía, no existen diferencias significativas en la SG ni la SLE entre las vías laparotómica y laparoscópica.¹⁶³

Respecto a la traquelectomía radical, las tasas de recurrencia y de mortalidad para la vía laparotómica son del 3.3 % y 1.6 %, ¹³⁷ del 5 % y 3 % para la vía vaginal¹⁶⁴ y del 0 % y 0 % para la vía laparoscópica,¹⁶⁵ respectivamente.

□ *Preservación nerviosa*

El concepto de histerectomía radical con preservación nerviosa, como una modificación de la técnica de Okabayashi, fue creado por T. Kobayashi en 1961 en la Universidad de Tokyo (Japón)¹⁶⁶ con el objetivo de disminuir la morbilidad quirúrgica sin comprometer los resultados oncológicos.¹⁶⁷ Kim *et al.*¹⁶⁸ revelaron que la preservación nerviosa bilateral disminuye significativamente la duración de la cateterización vesical en comparación con la preservación nerviosa unilateral o la ausencia de preservación nerviosa; sin embargo, existen estudios que indican que se podría conseguir esa disminución si al menos se lograra una preservación nerviosa unilateral.¹⁶⁹

□ *Preservación ovárica*

La preservación ovárica tiene un NE 2++, GR B según el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG). La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹¹⁷ recomienda realizar la preservación ovárica en mujeres menores de 45 años^{138,170} con carcinoma escamoso en estadios precoces y bajo riesgo de metástasis ováricas y de recurrencia. Según la ESGO,¹³⁴ debe ofrecerse a pacientes premenopáusicas con carcinoma escamoso y adenocarcinoma de tipo usual.

La SCE, la SLE y los resultados oncológicos no se ven influenciados por la preservación ovárica;¹⁷¹ sin embargo, esta reduce significativamente las tasas de mortalidad para todas las otras causas, incluyendo la enfermedad cardiovascular y las enfermedades crónicas, en pacientes menores de 50 años en estadio FIGO IA no irradiadas.¹⁷² Más de la mitad de las pacientes sometidas a preservación ovárica y tratadas posteriormente con radioterapia de intensidad modulada (IMRT, del inglés *Intensity-modulated radiation therapy*) y dosis limitada a ovarios se beneficia del procedimiento, principalmente las menores de 38 años.¹⁷³

□ *Histerectomía de rescate*

No se ha demostrado la superioridad, en términos de seguridad oncológica, de la histerectomía de rescate tras quimiorradioterapia concomitante frente a la adición a esta de braquiterapia (BT) vaginal.¹⁷⁴ Shim *et al.*¹⁷⁵ y Shi *et al.*¹⁷⁶ concluyeron que, aunque la histerectomía de rescate no mejora la SG en pacientes en estadios localmente avanzados, esta parece reducir el riesgo de recurrencia.

Hequet *et al.*¹⁷⁷ demostraron el impacto negativo en la SLE del tumor residual macroscópico tras quimiorradioterapia concomitante seguida de BT vaginal. Las pacientes con respuesta patológica completa tienen una tasa de SLE significativamente más prolongada que aquellas con enfermedad residual microscópica.¹⁷⁸ La mayor tasa de supervivencia corresponde a pacientes con respuesta patológica completa o enfermedad residual microscópica en comparación con aquellas con enfermedad residual macroscópica en la pieza de histerectomía.¹⁷⁹ Por consiguiente, el tumor residual tras quimiorradioterapia concomitante constituye un factor predictor de supervivencia.^{180,181}

Son candidatas a una histerectomía de rescate aquellas pacientes sin linfadenopatías paraaórticas metastásicas, con afectación pélvica limitada y respuesta radiológica parcial^{182,183} (NE 2+, GR C del SIGN *grading system*. Consenso C)¹¹⁷ o aquellas a las que, por extensión de la

enfermedad o anatomía uterina, no se pueda añadir BT vaginal.¹³⁸

La SG o la SLE no son significativamente más prolongadas cuando se realiza una histerectomía radical de rescate en comparación con una histerectomía total extrafascial.¹⁸³ Posteriormente Pervin *et al.*¹⁸⁴ concluyeron que la histerectomía radical logra un mejor control de la enfermedad residual en comparación con la histerectomía total extrafascial.

Colombo *et al.*¹⁷⁹ afirmaron que la histerectomía radical de rescate laparoscópica tiene resultados oncológicos similares a los de la vía laparotómica.

□ *Radioterapia y quimioterapia*

□ *Adyuvante*

✓ *Grupos de riesgo de recurrencia*

El objetivo de la radioterapia adyuvante es disminuir la tasa de recurrencia posoperatoria y mejorar la SLE.^{119,185} Hasta 1990, año en que se publicó el estudio de Delgado *et al.*⁸, no se dispuso de criterios objetivos para indicar terapia adyuvante. El propósito de este estudio fue identificar los factores pronóstico de la SLE a 3 años y construir un nomograma que predijese la probabilidad de recurrencia en función del riesgo relativo de ésta asociado a cada uno de los factores pronóstico presentes (tamaño tumoral clínico, invasión linfovascular e profundidad de la invasión estromal [Tabla 2]). Los riesgos relativos de recurrencia y la SLE a 3 años asociada a los grupos de riesgo de recurrencia se presentan en las Tablas 2 y 3.

Invasión estromal del 1/3 interno (mm)	RR
3	1
4	3
5	7.2
6	14
7	21
8	26
10	21
Invasión estromal del 1/3 medio (mm)	RR
5	20
6	22
7	23
8	25
10	28
12	32
14	36
Invasión estromal del 1/3 externo (mm)	RR
7	28
8	30
10	34
12	37
14	41
16	45
18	49
20	54
ILV	RR
No	1
Sí	1.7
Tamaño tumoral clínico (cm)	RR
Oculto	1
1	1.6
2	1.9
3	2.4
4	2.9
6	4.4
8	6.6

Tabla 2. Riesgo relativo de progresión tumoral a 3 años en función de la invasión estromal, la invasión linfovascular y el tamaño tumoral clínico

Abreviaturas: ILV, Invasión linfovascular; RR, Riesgo relativo

Grupos de riesgo	SLE a 3 años (%)
Riesgo ultrabajo ≤ 7.5	99
Riesgo bajo 7.6-40	95
Riesgo intermedio 40.1-70 70.1-120	86 82
Riesgo alto > 120.1	60

Tabla 3. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de pacientes con cáncer de cérvix en estadio IB pN- tratadas con cirugía radical según el grupo de riesgo de recurrencia del nomograma de Delgado⁸

Abreviaturas: SLE, Supervivencia libre de enfermedad

Muchos de los factores de riesgo de recurrencia están interrelacionados, demostrándose que su combinación es más fiable que los factores individuales para predecir el riesgo de recurrencia.⁹⁰ Se han diseñado estudios para identificar la mejor combinación de estos factores mediante análisis multivariante; sin embargo, la información sobre los factores de riesgo es, a veces, inconclusa, a lo que se añade la complejidad de la definición de los grupos pronósticos.^{8,186,187} Posteriormente el ensayo clínico aleatorizado en fase III GOG 92¹⁸⁸ estableció los llamados criterios de Sedlis para determinar la necesidad de tratamiento adyuvante.

Los grupos de riesgo de recurrencia se exponen en la Tabla 4.^{134,188-}

Grupos de riesgo	Tamaño tumoral (cm)	ILV	Invasión estromal	Tipo de HR (Querleu-Morrow)
Bajo	< 2	-	Superficial	B1 (A)
Intermedio	≥ 2	-	Cualquiera	B2 (C1)
	< 2	+		
Alto	≥ 2	+	Cualquiera	C1 (C2)

Grupos de riesgo	Tamaño tumoral (cm)	ILV	Invasión estromal	Tipo de HR (Querleu-Morrow)
Intermedio	≥ 4	-	Moderada-profunda	B2 (C1)
	≥ 5	+	Superficial	
	≥ 2	+	Moderada	
	Cualquier tamaño	+	Profunda	

Tabla 4. Criterios de Sedlis de riesgo de recurrencia y tipo de histerectomía radical recomendada

Abreviaturas: HR, Histerectomía radical; ILV, Invasión linfovascular

El grupo de bajo riesgo tiene una tasa de recurrencia a 3 años inferior al 5 %, ⁸ por lo que no precisa radioterapia adyuvante, salvo BT vaginal en caso de carcinoma *in situ* en el margen vaginal. ¹⁹¹

Cibula *et al.* ¹⁹² hallaron un riesgo estimado de recurrencia a 6 años del 6.3 % en el grupo de riesgo intermedio con diagnóstico en estadio FIGO IB1 y sin radioterapia adyuvante. Takeshima *et al.* ¹⁹³ estimaron en un 3.3 % el riesgo de recurrencia a 5 años para este grupo. El grupo de riesgo intermedio requiere radioterapia, pero no quimioterapia adyuvante ¹¹⁹ (NE 2++, GR B del SIGN *grading system*). ¹³⁸

La presencia de márgenes quirúrgicos afectados o próximos (a menos de 1 mm), ¹⁹⁴ invasión parametrial ⁵⁷ o linfadenopatías metastásicas ^{34,36} define a las pacientes de alto riesgo, siendo la tasa de recurrencia a 5 años del 8.6 %. ¹³⁴ En el GOG 92, ¹⁸⁸ estas pacientes recibieron quimiorradioterapia concomitante o radioterapia adyuvante sola en caso de contraindicación para la quimioterapia. Esta estrategia fue apoyada por los resultados del ensayo clínico aleatorizado en fase III GOG 109, ¹⁹⁵ en el

que se incluyeron pacientes en estadios FIGO IA2, IB y IIA con criterios de alto riesgo, demostrándose que la adición de quimioterapia mejora la SG y SLE. Otros estudios desarrollados posteriormente confirmaron estos resultados.¹⁹⁶⁻¹⁹⁹ Lee *et al.*²⁰⁰ compararon la quimioterapia adyuvante con la radioterapia adyuvante o la quimiorradioterapia tras una histerectomía radical en pacientes con riesgo intermedio-alto y encontraron una supervivencia similar en los grupos de quimioterapia adyuvante y radioterapia adyuvante, aunque la quimioterapia parece reducir las recurrencias a distancia. Por consiguiente, la radioterapia y quimioterapia adyuvante están indicadas en aquellas pacientes en estadios precoces con factores de riesgo alto de recurrencia (NE 1++, GR A del SIGN *grading system*),^{117,119,134,138} siendo el resultado oncológico más favorable para aquellas pacientes que completan al menos 3-4 ciclos de quimioterapia¹⁹⁵ (NE 1++, GR A del SIGN *grading system*).^{119,138}

✓ Braquiterapia vaginal

Existe indicación de sobreimpresión de la cúpula vaginal mediante BT para disminuir el riesgo de recurrencia local en caso de margen quirúrgico afecto o próximo, invasión parametrial, invasión estromal profunda o afectación vaginal de inicio.^{117,201}

La BT vaginal adaptativa guiada por imagen (IGABT, del inglés *Image-guided adaptive brachytherapy*), preferentemente por resonancia magnética (RM), es la técnica de elección²⁰² (NE 1+, GR B del SIGN *grading system*),^{203,204} mostrando una mejora sustancial del control local y la supervivencia. Se puede emplear BT vaginal tanto de baja como de alta tasa de dosis o pulsada, sin que existan diferencias significativas en las tasas de recurrencia ni de SG.²⁰⁵

□ *Radical*

En el cáncer de cérvix localmente avanzado, el tratamiento estándar es la quimiorradioterapia concomitante (NE 1++, GR A del SIGN *grading system*).^{119,134} El esquema de quimioterapia en primera línea de elección consiste en cisplatino a 40 mg/m² semanal durante 6 semanas, actuando este, además, como radiosensibilizante (NE 1++ del SIGN *grading system*).^{117,119,134,138} La quimiorradioterapia concomitante disminuye las tasas de mortalidad y de recurrencia local y a distancia frente a la radioterapia sola en pacientes con estadios localmente avanzados.²⁰⁶ Al añadir BT vaginal posterior, se consigue una mejoría en la SG a 5 años, la SLE y la SLP.²⁰⁷ El estudio RetroEMBRACE²⁰⁸ demostró un excelente control local, con tasas del 93 % y 79 % a los 3 años para pacientes en estadios FIGO IIB (T2b) y IIIB (T1-T3bN1), respectivamente. El beneficio de la quimiorradioterapia es independiente del esquema de quimioterapia utilizado (incluyendo o no platino),^{209,210} de la frecuencia de administración de la quimioterapia o de la dosis de cisplatino utilizada. Tampoco existen cambios significativos en función de la dosis de radioterapia. El factor que más influye en la mejoría de la supervivencia es el estadio tumoral, siendo mayor el beneficio cuanto menor es el estadio. Aunque no constituye un tratamiento estándar, la adición de quimioterapia de consolidación tras quimiorradioterapia concomitante podría reducir las recurrencias a distancia en pacientes de alto riesgo, aumentando la SG y la SLP.²¹¹

✓ Radioterapia de campo extendido

Con la irradiación de los campos paraaórticos se obtiene una tasa de SG a 5 años del 51-67 %, con intención profiláctica y del 25-35 % en el contexto de enfermedad metastásica.²¹²

Los ensayos clínicos de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)²¹³ y del *Radiation Therapy Oncology Group* RTOG 79-20²¹⁴ concluyeron que las pacientes con enfermedad

pélvica controlable y con un elevado riesgo de compromiso ganglionar lumboaórtico (estadios FIGO IA-B y IIA-B con linfadenopatías pélvicas metastásicas) son las que más se benefician de la radioterapia lumboaórtica. Lee *et al.*²¹⁵ hallaron que la irradiación paraaórtica profiláctica en el cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados mejora significativamente la supervivencia libre de recurrencia (SLR) a 5 años a nivel de los ganglios linfáticos paraaórticos y la SCE entre pacientes con linfadenopatías ilíacas comunes metastásicas o con 3 o más linfadenopatías pélvicas metastásicas, sin aumentar la toxicidad grave. Posteriormente Yoshida *et al.*²¹⁶ afirmaron que la irradiación profiláctica de los campos paraaórticos no reduce el riesgo de recurrencia a ese nivel.

Haie *et al.*²¹³ y Rotman *et al.*²¹⁴ informaron que las pacientes con linfadenopatías paraaórticas metastásicas y con enfermedad pélvica masiva (estadio FIGO IIIB) no se benefician de la irradiación paraaórtica debido a una alta probabilidad de recurrencia a distancia en las primeras y por una falta de control pélvico en las segundas, además de una toxicidad inaceptable.²¹⁷ Posteriormente Sapienza *et al.*²¹⁸ hallaron que la extensión de la radioterapia a las cadenas paraaórticas en el cáncer de cérvix metastásico reduce las metástasis a ese nivel, pero su impacto en la supervivencia es desconocido.

- ✓ Sobreimpresión parametrial, de la pared pélvica, tumoral y ganglionar

La sobreimpresión parametrial y de la pared pélvica sólo está indicada cuando existe una invasión parametrial distal hasta la pared pélvica o enfermedad ganglionar ilíaca, mejorando la SG cuando se superan los 50 Gy (del inglés, *Gray*) de dosis equivalente en fracciones de 2 Gy (EQD2, del inglés *Equivalent dose in 2-Gy fractions*).²¹⁹

No se recomienda la sobreimpresión tumoral ni de la pared pélvica mediante EBRT o radioterapia estereotáxica corporal (SBRT, del inglés *Stereotactic body radiation therapy*), salvo que no se disponga de BT vaginal o intersticial, respectivamente,²²⁰ porque han demostrado un peor control local y una menor supervivencia.²²¹

No está claramente definido el manejo terapéutico de las pacientes con afectación ganglionar macroscópica en estudios de imagen. La enfermedad ganglionar pélvica y paraaórtica de pequeño volumen (inferior a 2 cm) se considera previsiblemente curable con EBRT. La sobreimpresión de las linfadenopatías metastásicas tiene un GR C del SIGN *grading system*.¹³⁴ Con IMRT es posible administrar dosis de hasta 60 Gy con una tolerancia aceptable, aunque no existen datos que indiquen que contribuya a un mejor control y, de hecho, han surgido estudios que indican que no es indispensable su aplicación, por no mejorar las tasas de recurrencia ni de SG.²²² Por otra parte, la resección de los ganglios pélvicos macroscópicamente comprometidos puede mejorar las tasas de control local con radioterapia posoperatoria.¹³⁴

1.2.3.2 Tratamiento del cáncer de cérvix recurrente y metastásico

En pacientes diagnosticadas en estadios precoces y sometidas a histerectomía radical sola, la localización más frecuente de la recurrencia es la pelvis,¹⁵⁵ con una tasa a 3 años del 7-8 %.²²³ En pacientes diagnosticadas en estadios localmente avanzados y tratadas con quimiorradioterapia concomitante, las recurrencias se localizan a nivel cervical, parametrial y del tercio superior vaginal,²²⁴ con una tasa al año del 3.6 %.²²⁵

Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son: el pulmón (21 %), los ganglios linfáticos paraaórticos (11 %), el abdomen superior (8 %) y los ganglios linfáticos supraclaviculares (7 %).²²⁶

La decisión definitiva acerca del tratamiento de la recurrencia más apropiado, ya sea en una única modalidad terapéutica o combinada, requiere considerar variables, tales como: el tipo de tratamiento primario recibido (Tabla 5), la localización y el tamaño de la recurrencia, la presencia de metástasis, su número y localización, el ILE, la sintomatología asociada, el estado funcional y la relación riesgo-beneficio.^{138,227-229}

Tratamiento previo	Enfermedad	Opciones de tratamiento
Radioterapia	Persistencia o recurrencia	Exenteración
Cirugía	Recurrencia	Radioterapia Quimiorradioterapia Exenteración
Quimiorradioterapia	Persistencia	Histerectomía de rescate

Tabla 5. Opciones terapéuticas de la recurrencia o persistencia del cáncer de cérvix según el tipo de tratamiento primario

□ *Recurrencia centropélvica*

□ *Exenteración pélvica*

La exenteración pélvica puede considerarse una alternativa en caso de tratamiento previo con quimiorradioterapia (GR D del SIGN *grading system*),¹³⁴ con tasas de SG a 5 años en torno al 35-60 %, ^{230,231} del 37 % a 10 años²³² y de SLE a 5 años del 49-61 %.^{232,233}

La tasa de márgenes quirúrgicos libres es del 50 %, ²³⁴ pudiendo alcanzar hasta el 72 %, ²³⁵ constituyendo el principal factor pronóstico.^{230,234,236,237} En pacientes con márgenes quirúrgicos positivos,

la SG a 5 años desciende dramáticamente hasta el 26 %.²³⁸ En estos casos, la radioterapia intraoperatoria puede alcanzar un mejor control local,^{134,230,239} aunque no parece mejorar la SG²³⁹ ni las tasas de recurrencia.²⁴⁰

Otro factor de mal pronóstico lo constituye la presencia de linfadenopatías metastásicas,²³⁰ presentes en el 29-58 % de las pacientes sometidas a una exenteración pélvica.²³⁵ La positividad de los ganglios linfáticos pélvicos influye negativamente en la SG, según Forner *et al.*²⁴¹ y a diferencia de Schmidt *et al.*²³², que hallaron una reducción significativa de la SG exclusivamente cuando existe afectación ganglionar paraaórtica. La afectación de la pared pélvica lateral,²³⁵ el tamaño tumoral superior a 5 cm, el carcinoma escamoso de alto grado y la invasión perineural y linfovascular constituyen otros factores de mal pronóstico.²⁴² Por el contrario, Graves *et al.*²³⁰ no encontraron una asociación entre la SG y el tipo histológico.

El valor pronóstico de la edad es controvertido.²⁴³ El índice de masa corporal (IMC) no influye en la supervivencia, según Iglesias *et al.*¹¹² De Gregorio *et al.*²⁴⁴ hallaron una tendencia a una peor tasa de SLP en aquellas pacientes que sufren complicaciones posoperatorias graves.

□ *Recurrencia nodal y oligometastásica*

Las recurrencias paraaórticas aisladas tras radioterapia pélvica se describen en un 3 % de casos.²⁴⁵ Aquellas pacientes con metástasis al diagnóstico o recurrencia nodal y oligometastásica limitadas a la región paraaórtica, mediastínica y periclavicular deben tratarse con EBRT¹⁰⁴ y quimiorradioterapia concomitante con intención radical^{246,247} (GR D del SIGN *grading system*)¹³⁴ seguida de BT vaginal.²⁴⁸ Esta terapia multimodal ofrece un control óptimo a largo plazo y una prolongada SLP.¹¹⁹

Kubota *et al.*²⁵¹ hallaron que sólo la modalidad terapéutica de la recurrencia nodal paraaórtica se asocia significativamente con la supervivencia. Las tasas de control local y de SLP a 3 años fueron del

100 % y 71.4 %, respectivamente, para la quimiorradioterapia concomitante; del 100 % y 66.7 % para la cirugía; del 33.6 % y 13.7 % para la quimioterapia y del 55.5 % y 14.1 % para la radioterapia, respectivamente. El efecto terapéutico de la resección de la recurrencia ganglionar no está claro y, de ser posible, siempre debe ir seguida de radioterapia.^{104,133,249-251}

Jeon *et al.*¹⁰³ encontraron que el uso de la quimiorradioterapia concomitante, un ILE superior a 18 meses hasta la recurrencia nodal y un nivel sérico del antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC-Ag, del inglés *Squamous cell carcinoma antigen*) al diagnóstico de la recurrencia inferior a 8 ng/dL se asocian significativamente con una mayor tasa de SLP y SG. Uno *et al.*¹⁰⁴ afirmaron que un ILE superior a 9 meses se relaciona significativamente con una mayor tasa de SG a 3 años.

Cho *et al.*¹⁰⁵ afirmaron que el carcinoma escamoso, la sintomatología, la extensión de la enfermedad y el ILE constituyen factores pronóstico para la supervivencia en pacientes con recurrencias nodales paraaórticas. Concretamente las pacientes con un ILE superior o igual a 12 meses tienen una mayor tasa de SG a 3 años.

En pacientes con recurrencias nodales supraclaviculares, el pronóstico es malo, pero heterogéneo. Un ILE inferior a 2 años, un nivel sérico del SCC-Ag superior o igual a 4 ng/mL y las recurrencias localizadas más allá de los ganglios supraclaviculares constituyen factores de pronóstico adverso.¹⁰²

▪ *Recurrencia a distancia*

El patrón de fracaso tras radioterapia adyuvante o quimiorradioterapia más relevante desde el punto de vista de la supervivencia lo constituyen las recurrencias a distancia.¹⁹⁵ Kang *et al.*²⁵² diseñaron un modelo predictivo para recurrencias a distancia basado en 4 predictores: la presencia de ganglios pélvicos y paraaórticos metabólicamente activos, el carcinoma no escamoso y los niveles séricos

basales del SCC-Ag.

▪ *Cáncer de cérvix metastásico*

Como norma general, la enfermedad en estadio metastásico es indicación de tratamiento paliativo. Las opciones terapéuticas son las siguientes: quimioterapia paliativa, radioterapia paliativa o combinación de las anteriores,^{253,254} derivaciones digestivas, cateterizaciones ureterales^{255,256} o nefrostomía percutánea²⁵⁷ en casos de enfermedad obstructiva y, por último, tratamiento de soporte y cuidados paliativos.²⁵⁸ El tratamiento paliativo debe ofrecerse después de una revisión exhaustiva del caso por un equipo multidisciplinar especializado y teniendo en cuenta los siguientes factores: el estado funcional,²²⁸ las comorbilidades, los síntomas, los deseos de la paciente, el apoyo familiar y el lugar de residencia.²⁵⁹⁻²⁶¹

En caso de metástasis únicas u oligometástasis, las modalidades terapéuticas incluyen la metastasectomía, la ablación por radiofrecuencia, la EBRT, la SBRT y la radioterapia paliativa.²⁶²

Las metástasis únicas cerebrales merecen una especial consideración, pues su prevalencia es baja y, con cualquier terapia utilizada, la SG media alcanzada es de 11 meses aproximadamente. La decisión entre cirugía, radiocirugía craneal o BT intersticial se toma en función del tamaño y de la localización de la lesión. La radioterapia estereotáxica craneal o radiocirugía craneal es el tratamiento de elección para las metástasis cerebrales centrales, con una tasa de respuesta del 90 % aproximadamente.²⁶³ La intención es mejorar la función neurológica y, en determinadas pacientes, al igual que sucede con la cirugía, logra aumentar la SG, cuya media oscila entre 3 y 5 meses. La metastasectomía cerebral puede incluso prolongar la vida hasta 14 meses y la adición de radioterapia posoperatoria disminuye la tasa de recurrencias cerebrales.²⁶³

La radioterapia estereotáxica vertebral proporciona una tasa de control local a 3 años de las metástasis vertebrales del 85-90 %.²⁶⁴⁻²⁶⁷

La quimioterapia paliativa puede disminuir el tamaño tumoral, con un efecto limitado en cuanto a la prolongación de la SG. La intensidad del régimen quimioterápico utilizado es, en gran medida, dependiente de la SG esperada.²⁶⁸ El cisplatino es el agente quimioterápico de elección en primera línea, con una tasa de respuesta estimada del 49.3 %; sin embargo, la respuesta es parcial y corta, proporcionando una SG media de 6-7 meses.⁴¹ Las pacientes sin terapia previa tienen mayores tasas de respuesta que aquellas que anteriormente recibieron radioterapia o quimioterapia.^{269,270} Cuando previamente se ha utilizado cisplatino, se prefiere emplear dobles platino/taxano, ya que han demostrado superioridad frente al cisplatino en monoterapia tanto en las tasas de respuesta como en la SLP (GR B del SIGN *grading system*),¹³⁴ aunque prolongan mínimamente la SG.^{269,271} Los dobles empleados son los siguientes: cisplatino-paclitaxel^{269,272} (NE 1++, GR A del SIGN *grading system*),¹³⁸ carboplatino-paclitaxel²⁷² y cisplatino-topotecán²⁷³ (NE 1++, GR A del SIGN *grading system*).¹³⁸ La combinación cisplatino-paclitaxel es superior a la de carboplatino-paclitaxel en pacientes sin exposición previa a cisplatino,²⁷⁴ considerándose el régimen preferido basado en el equilibrio entre eficacia y toxicidad²⁷⁵ (NE 2++, GR B del SIGN *grading system*).^{119,138} La combinación de oxaliplatino-paclitaxel es un régimen eficaz en pacientes con cáncer de cérvix recurrente o metastásico, incluso si existe exposición previa al cisplatino.²⁷⁶ El doblete cisplatino-topotecán es la única combinación con resultados estadísticamente superiores al cisplatino en monoterapia tanto en SG y SLP como en las tasas de respuesta;²⁶⁹ sin embargo, la toxicidad hematológica grave es más frecuente con este doblete.²⁷⁷ La combinación cisplatino-topotecán no es superior al doblete cisplatino-paclitaxel, incluso en pacientes previamente tratadas con cisplatino.²⁷⁸

A partir de los datos de varios ensayos clínicos del GOG,^{279,280} se elaboró un nomograma basado en predictores de respuesta pobre al

tratamiento estándar con platino, tales como: el uso previo de platino, la recurrencia antes de 1 año, la raza negra, la enfermedad pélvica y el estado funcional 1-2 del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).²²⁸ La adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar ha demostrado aumentar la tasa de respuesta y la SG frente a la quimioterapia sola.²⁸¹⁻²⁸³ Desde la publicación de los resultados del GOG 240,²⁸¹ el régimen cisplatino-paclitaxel-bevacizumab se considera el nuevo estándar de tratamiento en primera línea para el cáncer de cérvix metastásico (NE 1++, GR A. GR B del SIGN *grading system*).^{117,118,134,138}

1.3 Factores predictores de efectos adversos del tratamiento del cáncer Cérvix

1.3.1 Complicaciones quirúrgicas

Aunque no existe una definición clara o consistente de lo que es una complicación quirúrgica, esta podría calificarse como “cualquier resultado indeseable, no intencionado y directo de una operación, que afecta al paciente y que no hubiera ocurrido si la intervención hubiera transcurrido como era razonablemente esperable” o “desviación del curso intraoperatorio ideal, provocada por la técnica quirúrgica, pero no inherente a la misma y que puede comprometer el resultado”.

La cirugía suele ser el primer paso del tratamiento multimodal del cáncer ginecológico. La calidad de la recuperación posoperatoria resulta tan importante como la calidad del procedimiento quirúrgico. Las tasas de reingreso hospitalario después de un tratamiento quirúrgico en Oncología

Ginecológica son del 10-15 %.^{284,285} Tanto la morbilidad posoperatoria como los reingresos hospitalarios prolongan la duración de la estancia hospitalaria y la recuperación, con el consiguiente aumento de los costes sanitarios, además de retrasar el inicio del tratamiento adyuvante e impactar negativamente en las pacientes y sus familias.^{286,287}

La tasa de mortalidad para la histerectomía radical es del 0.5 %.²⁸⁸ Balaya *et al.*²⁸⁹ afirmaron que las principales complicaciones son urológicas, linfovasculares y neurológicas, con prevalencias del 34.3 %, 20.6 % y 19.8 %, respectivamente. La prevalencia de complicaciones intraoperatorias oscila entre el 3.3 %²⁹⁰ y el 6.4 %, ²⁸⁹ siendo la pérdida sanguínea la más importante, con tasas de transfusión del 35 % y 43 % para las histerectomías radicales tipos II y III, respectivamente.²⁹¹ La prevalencia de complicaciones posoperatorias es del 9.8 %, ²⁹⁰ alcanzando el 12.5 % en caso de complicaciones graves.²⁸⁹ Las principales complicaciones posoperatorias son disfunciones vesicales,^{292,293} intestinales²⁹⁴ y sexuales.²⁹⁵

1.3.1.1 Urológicas

La disfunción vesical grave ocurre en el 10-32 % de las pacientes sometidas a una histerectomía radical.²⁹⁶

Las complicaciones urológicas representan el tipo de morbilidad tardía más frecuente tras una histerectomía radical,²⁸⁹ con prevalencias que oscilan entre el 8 % y el 80 %;²⁹⁷ sin embargo, la mayoría de los estudios se ha centrado en las complicaciones precoces, especialmente la disfunción del vaciado vesical^{298,299} que, tras una histerectomía radical tipo III, tiene una prevalencia del 72-76 %.³⁰⁰ Le Borgne *et al.*³⁰¹ encontraron que tanto la incontinencia urinaria (IU) como la disfunción del vaciado vesical permanecen estables o aumentan durante 15 años tras el tratamiento quirúrgico, con prevalencias del 14.6 % y 12.9 %, respectivamente. Por el contrario, Wit *et al.*²⁹² hallaron que la hipoactividad detrusoriana y la reducción de la sensación de llenado vesical se recuperan

espontáneamente a los 6-12 meses de la cirugía, mientras que los problemas persistentes implican síntomas irritativos como la polaquiuria, la urgencia miccional y la reducción de la capacidad vesical. Plotti *et al.*³⁰² informaron una prevalencia de IU del 28 %. Zullo *et al.*²⁹⁷ encontraron prevalencias de IU a las 6 semanas tras la cirugía que oscilan entre el 48 % y el 53 %, disminuyendo al 30 % a los 3 meses y permaneciendo relativamente constante a partir de entonces. Concretamente la frecuencia de vejiga hiperactiva, IU mixta (IUM) y de esfuerzo (IUE) fue del 21 %, 24 % y 21 %, respectivamente. La capacidad vesical baja constituye otro trastorno frecuente, con una prevalencia del 47 %.³⁰³

Otros trastornos urológicos menos prevalentes tras una histerectomía radical incluyen la hidronefrosis, las fístulas urogenitales y la cistotomía accidental. La frecuencia de lesión ureteral es del 1.3 %, ³⁰⁴ principalmente localizada a nivel del uréter distal.³⁰⁵ A pesar de las estrechas relaciones anatómicas entre el útero y la vejiga, la cistotomía ocurre infrecuentemente, con una prevalencia del 1.5 %.³⁰⁴ Por su parte, la frecuencia de fístulas vesicovaginales y ureterovaginales es del 2.6 % y 2.4 %, respectivamente.³⁰⁶

1.3.1.2 Anorrectales

Las disfunciones anorrectales comprenden síntomas, tales como el estreñimiento, la urgencia defecatoria, la diarrea y la incontinencia anal a heces y a gases,²⁹⁴ que pueden persistir a largo plazo, con un deterioro significativo de la mayoría de los parámetros manométricos 6 meses después de la histerectomía radical y prevalencias del 18.2 % para el estreñimiento, 54.5 % para la incontinencia anal a gases y 18.2 % para la incontinencia fecal 18 meses tras la cirugía.³⁰⁷ Pieterse *et al.*³⁰⁸ hallaron más casos de diarrea 1 año después del tratamiento, sin diferencias significativas con la prevalencia basal o con la del grupo control a los 2 años de la cirugía.

Se ha prestado escasa atención a las disfunciones anorrectales por ser menos frecuentes³⁰⁹ y más incomprendidas que las urológicas;³¹⁰ sin embargo, el estreñimiento afecta al 75 % de las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo C2.³⁰² En la serie de Barnes *et al.*³¹¹, el 100 % de las pacientes sometidas a una histerectomía radical desarrolló alteraciones manométricas y el 80 % presentó síntomas de disfunción anorrectal.

1.3.1.3 Trastornos linfáticos

Los trastornos linfáticos constituyen complicaciones frecuentes que incluyen el linfedema de miembros inferiores, el linfocele (típicamente asintomático) y la ascitis linfática.

Se ha llegado a afirmar que el linfedema constituye el síntoma más frecuente después del tratamiento del cáncer de cérvix;³¹² sin embargo, la prevalencia notificada varía significativamente, con tasas que oscilan entre el 3.6 % y el 30.2 %.^{313,314} Esta amplia variación podría atribuirse al subregistro, a la ausencia de criterios diagnósticos estrictos o a diferencias en la duración del seguimiento, dado que el linfedema puede aparecer más de 10 años después del tratamiento.

Los estudios sobre los factores de riesgo de linfedema son escasos, pero sugieren que el IMC,³¹⁵⁻³¹⁷ el grado de disección ganglionar^{313,315,318} y concretamente el número de ganglios linfáticos extraídos superior o igual a 15^{315,316} y superior a 25³¹⁹ podrían funcionar como predictores.

Tam *et al.*³²⁰ hallaron que la linfadenectomía pélvica tiene una prevalencia de linfocele del 44 % y concretamente del 8.3 % para el linfocele sintomático (dolor, compresión, enfermedad tromboembólica venosa, linfedema y linfangitis).³²¹ En el estudio de Zikan *et al.*³²², realizado en pacientes con cáncer ginecológico sometidas a linfadenectomía pélvica con o sin linfadenectomía paraaórtica, la prevalencia de linfocele fue del 20.2 %, siendo sintomático el 5.8 %.³²³

Según Kondo *et al.*³²⁴, la prevalencia de linfocele tras linfadenectomía en neoplasias ginecológicas es del 88 % a las 3 semanas y del 21 % al año, asociándose significativamente con el linfedema, la linfangitis y la enfermedad tromboembólica venosa. La histerectomía radical constituye un factor de riesgo independiente de linfoceles sintomáticos y la laparoscopia se relaciona con una menor tasa de linfocele que la laparotomía.³²⁵

La ascitis linfática constituye una complicación posoperatoria incorrectamente diagnosticada e infrecuentemente descrita, con una prevalencia informada del 4 %.³²⁶ Puede cursar con linforrea y distensión abdominal.

1.3.1.4 Neuropatía periférica

La neuropatía periférica descrita más importante es la lesión del nervio obturador secundaria a linfadenectomía pélvica y con una prevalencia del 0.5 %.³²⁷ Las consecuencias clínicas son el dolor inconstante y la hipoestesia en la cara medial de la porción proximal de la extremidad inferior, la alteración variable de la marcha y la debilidad de los músculos aductores de la cadera.³²⁸

1.3.1.5 Disfunción sexual

La disfunción sexual se define como “el trastorno persistente y recurrente del deseo sexual y de los cambios psicofisiológicos que caracterizan el ciclo de respuesta sexual, causando malestar y dificultades en las relaciones interpersonales”.³²⁹

La disfunción sexual constituye la principal causa de angustia tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix en estadios precoces.^{330,331} Según Xiao *et al.*³³², el 52.1 % de las supervivientes de cáncer de cérvix

consulta sobre la función sexual posoperatoria, pero sólo el 5.2 % solicita ayuda para tratar una disfunción sexual.

Wang *et al.*³³³ encontraron que las pacientes sometidas a una histerectomía radical tienen tasas de disfunción sexual preoperatoria, al año y 2 años de la cirugía del 50.5 %, 86.9 % y 92.3 %, respectivamente. La prevalencia de deseo sexual hipoactivo es del 14.7 %, 42.1 % y 51.9 %, respectivamente. La prevalencia preoperatoria de trastornos de la excitación sexual, orgasmo y dispareunia son del 18.4 %, 51.1 % y 10.9 %, respectivamente. En el primer y segundo año posoperatorios, estas tasas aumentan al 38.8 %, 81 % y 24.4 % y al 49.1 %, 84.6 % y 30.2 %, respectivamente. Bergmark *et al.*¹²⁹ informaron que el 26 % de las supervivientes de cáncer de cérvix se queja de sequedad y acortamiento vaginal 5 años después de la histerectomía radical, ocasionando un deseo sexual hipoactivo y una disminución de la actividad sexual.³³⁴ Por el contrario, Schover *et al.*³³⁵ descubrieron que la sequedad vaginal supone un problema sólo para una minoría de supervivientes tras cirugía o radioterapia. Para las pacientes tratadas únicamente con cirugía radical, la función sexual disminuye inicialmente tras la cirugía, regresando a los valores basales 1-2 años después de la misma y recuperando la actividad sexual el 92.4 % de ellas.¹²⁹

La función sexual femenina está determinada por factores psicológicos, culturales, religiosos, éticos, orgánicos y neurológicos;^{336,337} los dos últimos factores son relevantes en el detrimento de la función sexual que experimentan las pacientes sometidas a histerectomía radical.^{337,338} La autoidentidad, la feminidad y la sexualidad se asocian directamente con la presencia de útero, ovarios, vagina y vulva.³³⁹ Entre las principales alteraciones fisiológicas y psicológicas que puede causar la cirugía pélvica están la sequedad,^{340,341} el acortamiento³⁰⁸ y la falta de elasticidad vaginal,^{331,334} la menopausia precoz, la disminución de la libido,³⁴² los cambios en la sensibilidad de los órganos genitales,^{336,337} la pérdida de la feminidad, la esterilidad, la dispareunia y la insatisfacción sexual.³⁰⁸

La función sexual no es diferente entre los tipos de cirugía,^{336,343,344}

sin embargo, otros estudios han informado de que el impacto de la cirugía del cáncer de cérvix en la función sexual está fuertemente influenciado por la radicalidad quirúrgica. Las pacientes sometidas a histerectomía radical tipo III con preservación nerviosa y radioterapia adyuvante presentan una mayor prevalencia de disfunción sexual en comparación con aquellas sometidas a histerectomía radical tipo II y radioterapia adyuvante.³⁴⁵ A los 24 meses de seguimiento después de la cirugía las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo II tienen una mayor actividad, función y satisfacción sexual que las tratadas mediante histerectomía radical tipo III.²⁹⁵ Estudios posteriores han observado también una menor prevalencia de disfunción sexual en las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo II en comparación con las tratadas mediante histerectomía radical tipo III.^{123,167,346-348} No se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de disfunción sexual entre las pacientes a las que se les realiza preservación nerviosa y aquellas no sometidas a dicho procedimiento,^{347,349} sin embargo, Bogani *et al.*³⁵⁰ hallaron que las puntuaciones totales, de la lubricación y la satisfacción sexual posoperatoria del *Female Sexual Function Index* (FSFI) son significativamente mejores en el grupo de preservación nerviosa.

La ooforectomía bilateral tiene efectos negativos sobre la sexualidad posoperatoria; sin embargo, la preservación de la fertilidad no mejora la función sexual.^{338,351} Carter *et al.*³⁴³ evaluaron los trastornos sexuales de las pacientes en estadios precoces sometidas a una traquelectomía radical frente a las tratadas mediante una histerectomía radical. Aunque la muestra total puntuó en rango de disfunción sexual durante 2 años, sorprendentemente el grupo de histerectomía radical obtuvo puntuaciones medias más altas en el orgasmo al año de la cirugía.

No se ha identificado una asociación de la función sexual a largo plazo con la vía de abordaje de la histerectomía radical.^{332,336}

Plotti *et al.*³⁵² llevaron a cabo un estudio sobre la función sexual de las supervivientes de cáncer de cérvix sometidas a una histerectomía radical clásica y hallaron un empeoramiento de la sintomatología vasomotora y la función sexual a los 12 meses en comparación con los controles; sin embargo, no encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de la actividad sexual entre las supervivientes de cáncer de cérvix y los controles con enfermedad ginecológica benigna.

1.3.1.6 Deterioro de la imagen corporal

No se ha identificado una asociación entre la imagen corporal y la vía de abordaje de la histerectomía radical.^{332,336}

Plotti *et al.*³⁵² hallaron una peor imagen corporal en las supervivientes de cáncer de cérvix tras una histerectomía radical en comparación con los controles, empeorando a los 6 meses tras la cirugía.³⁵³ La imagen corporal está significativamente empeorada en las pacientes con ostomías por una exenteración pélvica.³⁵⁴

1.3.1.7 Predictores

Los factores que contribuyen a los resultados quirúrgicos son multifactoriales. Los avances en materia de cirugía mínimamente invasiva³⁵⁵ y de adecuación de la radicalidad quirúrgica,^{123,356} incluida la preservación nerviosa,^{167,292,346} han logrado el mayor impacto en la reducción de las complicaciones posoperatorias tardías, especialmente urológicas.^{291,347}

Las tasas de morbilidad urológica tardía son significativamente más bajas para la histerectomía radical tipo II que para la histerectomía radical tipo III (13 % vs. 28 %).³⁵⁷ Cuando se compara la prevalencia de estas

complicaciones entre las histerectomías radicales tipos III y I, estas diferencias son aún más evidentes (84 % vs. 45 %).³⁵⁸ Además, se ha encontrado una relación entre la gravedad de la disfunción vesical y la radicalidad quirúrgica.²⁹⁶ Por el contrario, Ditto *et al.*³⁴⁵ no encontraron diferencias significativas en las tasas de disfunción vesical respecto a la radicalidad quirúrgica.

En relación a la preservación nerviosa, los procedimientos quirúrgicos que la incorporan presentan menos complicaciones intraoperatorias,³⁴⁷ pero no se diferencian de las cirugías radicales convencionales en las complicaciones posoperatorias precoces, a diferencia de los hallazgos de van Gent *et al.*³⁵⁹

En relación a la vía de abordaje, Hwang *et al.*³⁶⁰ identificaron una mayor prevalencia de complicaciones intraoperatorias urológicas en la histerectomía radical laparoscópica en comparación con la laparotómica, mientras que Lu *et al.*³⁶¹ no objetivaron diferencias significativas. Tampoco se ha hallado una relación entre la lesión del nervio obturador y la vía de abordaje quirúrgico.³⁶²

La respuesta terapéutica clínica parcial y, en menor grado, el estadio más avanzado y la linfadenectomía paraaórtica se asocian con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones de cualquier grado en la cirugía de rescate.³⁶³ Por otra parte, Machida *et al.*²⁹⁰ no hallaron una relación entre el estadio del cáncer de cérvix y la ocurrencia de complicaciones quirúrgicas.

La etiología de la IUE tras una cirugía radical es incierta, pero podría ser el resultado de una amplia resección vaginal y parametrial, con pérdida del tejido de soporte y daño de los nervios autonómicos pélvicos, que resulta en una disfunción esfinteriana uretral; sin embargo, la debilidad preoperatoria del cuello vesical, la edad, la historia obstétrica y el estado menopáusico también pueden ser factores que contribuyen a la IUE posoperatoria.^{294,364}

El estadio tumoral, la cistotomía, la hemorragia, la obesidad, la diabetes y las infecciones posoperatorias son los factores de riesgo más

importantes para el desarrollo de fistulas urogenitales tras una histerectomía radical.^{304,306}

Por último, la investigación del riesgo quirúrgico se ha centrado principalmente en las comorbilidades²⁸⁹ y en las características de las pacientes evaluadas e interpretadas por los profesionales sanitarios;^{365,366} sin embargo, las medidas autoinformadas pueden ser tan importantes como las evaluaciones médicas a la hora de estimar el riesgo quirúrgico. Desafortunadamente los datos sobre la relación entre los resultados autoinformados y los resultados quirúrgicos son limitados. La evaluación de la CdV, empleando resultados autoinformados, puede ser útil para medir la calidad quirúrgica e incluso tener valor pronóstico.³⁶⁷ De hecho, se ha sugerido que la CdV preoperatoria constituye un indicador de riesgo quirúrgico en términos de complicaciones posoperatorias.^{368,369}

1.3.2 Toxicidad rádica

Aproximadamente el 80 % de las pacientes con cáncer de cérvix se somete a radioterapia sola o en combinación con cirugía, por lo que la toxicidad rádica es frecuente, habiendo sido subestimada por los profesionales sanitarios durante un largo período de tiempo.³⁷⁰

El avance tecnológico consistente en el desarrollo de la IMRT frente a la radioterapia conformada tridimensional (3DCRT, *Three-dimensional conformal radiation therapy*),³⁷¹⁻³⁷⁴ la IGABT tridimensional³⁷⁵ y la BT intersticial han permitido el aumento de la dosis tumoral, al tiempo que se limita la exposición a los órganos de riesgo (OARs, del inglés *Organs at risk*).^{208,376}

Aunque los primeros síntomas de toxicidad pueden notificarse a las 2 semanas del inicio del tratamiento, el nivel más intenso de los mismos se observa al finalizar el tratamiento y a largo plazo.³⁷⁷ El riesgo de desarrollar toxicidad de bajo grado es del 28 %, ³⁷⁸ con un incremento del 17.4 % a los 5 años.³⁷⁹ La probabilidad de desarrollar toxicidad grave a los 3 años

varía del 1.3 % al 14.5 %, ^{32,378,380-382} alcanzando a los 5 años el 9.3 % con un incremento anual posterior del 0.34 % y resultando finalmente en un riesgo del 11.1 % a los 10 años, del 13 % a los 15 años y del 14.4 % a los 20 años. ^{380,381} En los últimos años se ha detectado un aumento en la prevalencia de toxicidad rádica debido a una mejora de la supervivencia, ^{383,384} de modo que las pacientes mayores experimentan una mayor prevalencia de toxicidad crónica. ³²

El uso de terapia multimodal aumenta la morbilidad inducida, ³⁸⁵ especialmente en caso de quimiorradioterapia, ³⁸⁶ mientras que hay estudios que encuentran tasas similares entre monoterapia y terapia multimodal. ^{386,387}

Han sido descritas complicaciones extremadamente raras, tales como: la perforación uterina secundaria al uso de BT vaginal, ^{388,389} fiebre, ³⁹⁰ enfermedad tromboembólica venosa ³⁹¹ e incluso la muerte, ³⁹² sin embargo, la urgencia y el aumento de la frecuencia miccional, la disuria y la nicturia son las principales quejas de las pacientes. ³⁹³

1.3.2.1 Urológica

La prevalencia de toxicidad urológica varía ampliamente del 5 % al 74 %, ^{394,395} aunque estudios más recientes informan tasas del 3.26 %. ³⁷⁷

Algunos autores afirman que la morbilidad urológica es más frecuente tras el tratamiento combinado, ³⁸⁵ especialmente en caso de cirugía asociada con radioterapia, ^{396,397} mientras que otros encuentran tasas similares. ^{377,387} Landoni *et al.* ²⁹¹ hallaron que en las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo II asociada con radioterapia adyuvante las complicaciones urológicas aumentan significativamente del 5 % al 20 %. Las pacientes que reciben radioterapia adyuvante tienen una mayor prevalencia de IU que aquellas sometidas a cirugía primaria sola ³⁹⁸ (50 % vs. 35 %). ³⁹⁹

La toxicidad urológica grave tiene una prevalencia del 1.3 % al 14.5 % en series con al menos 3 años de seguimiento. ^{32,378,380-382} En

pacientes sometidas a quimiorradioterapia mediante IMRT y BT vaginal, la frecuencia acumulada a 5 años de toxicidad urológica tardía grave es del 9.2 %.³⁸²

A largo plazo, aparecen cistitis, hematuria, estenosis ureteral, baja capacidad vesical y fístulas urogenitales.^{292,393}

La cistitis hemorrágica es la complicación tardía más común. Levenback *et al.*⁴⁰⁰ hallaron una prevalencia del 6.7 %, con un intervalo medio de 35.5 meses para el primer episodio hemorrágico tras la irradiación pélvica. La probabilidad de presentar al menos un episodio de hematuria tras radioterapia es del 5.8 % a los 5 años, 7.4 % a los 10 años y 9.6 % a los 20 años.

La hidronefrosis es más frecuente en pacientes irradiadas que en aquellas tratadas con cirugía primaria sola⁴⁰¹ y se produce por obstrucción ureteral distal o reflujo vesicoureteral asociado a baja capacidad vesical. Aparece principalmente a partir de los 5 años desde el fin de la radioterapia, con prevalencias del 1 %, 1.2 %, 2.2 %, 2.5 % y 3.3 % a los 5, 10, 15, 20 y 25 años, respectivamente.³⁷⁹

Las fistulas urogenitales en pacientes con cáncer de cérvix se desarrollan más frecuentemente tras radioterapia³⁹⁴ o quimiorradioterapia.⁴⁰²

■ *Tratamiento*

La cistitis hemorrágica frecuentemente se resuelve por sí sola, pero la hematuria recurrente requiere hospitalización para tratamiento médico en el 18 % de los casos. El tratamiento intravesical de la hematuria se puede realizar mediante irrigación continua con solución salina⁴⁰³ o instilación de hialuronato sódico.⁴⁰⁴ El porcentaje de pacientes con hematuria masiva que requiere tratamiento intravesical adicional mediante cistodiatermia,⁴⁰⁵ embolización⁴⁰⁶ o cistectomía más derivación urinaria⁴⁰³ es del 7 %.⁴⁰⁰

No existe un tratamiento específico para la cistitis no hemorrágica, empleándose instilaciones intravesicales de hialuronato sódico para aliviar el dolor y la urgencia miccional.^{292,407,408} Los anticolinérgicos se utilizan como tratamiento de primera línea de la vejiga hiperactiva.^{292,409} La segunda línea de tratamiento para la IU de urgencia (IUU) consiste en el uso de inyecciones intravesicales de onabotulinumtoxina A⁴¹⁰ o la neuromodulación.²⁹² La enterocistoplastia e ileocutaneostomía se reservan para casos de baja capacidad vesical con alta presión intravesical y reflujo vesicoureteral, que incrementan el riesgo de hidronefrosis.²⁹² En pacientes irradiadas que desarrollan IUE tras unahisterectomía radical, se prefiere el uso de los agentes coaptantes periuretrales a las bandas suburetrales libres de tensión, por un mayor riesgo de extrusión de estas.

El tratamiento para mejorar la función del riñón hidronefrótico no infectado consiste en la realización de una nefrostomía percutánea,^{255,257,411,412} la inserción de catéteres doble J^{255,256} o la ureteroneocistostomía,^{292,413} siendo esta la opción con una mayor prevalencia de complicaciones.³⁷⁷ Si el riñón hidronefrótico es afuncional, está indicada la nefrectomía por el riesgo de pionefrosis.

El tratamiento de las fístulas urogenitales extensas es la derivación urinaria.⁴¹⁴

1.3.2.2 *Gastrointestinal*

Los síntomas gastrointestinales se encuentran entre los más frecuentes y debilitantes,⁴¹⁵ siendo más comunes en pacientes irradiadas que en aquellas sometidas a cirugía primaria sola.³⁹⁸ Hasta el 90 % de las supervivientes irradiadas experimenta cambios permanentes en sus hábitos intestinales,⁴¹⁶ variando la prevalencia de toxicidad gastrointestinal tardía entre el 3 % y el 28 %.⁴¹⁷ Chen *et al.*⁴¹⁸ informaron una prevalencia de toxicidad intestinal tardía grave del 16.4 % en pacientes tratadas con radioterapia adyuvante y BT vaginal; sin embargo, según Sturdza *et al.*²⁰⁸, ésta fue tan solo del 6 %, probablemente por el empleo de IGABT. En

pacientes sometidas a quimiorradioterapia mediante IMRT y BT vaginal, la frecuencia acumulada a 5 años de toxicidad gastrointestinal grave es del 9.2 % al 13 %.^{382,419} Laan *et al.*⁴¹⁹ no hallaron ningún caso de muerte secundaria a toxicidad intestinal. Queda por esclarecer por qué del 5 % al 50 % de las pacientes continúa años después de la radioterapia con síntomas de enteritis o proctitis crónica rádica.⁴²⁰

El riesgo de fístulas vesicovaginales y rectovaginales depende principalmente de la extensión tumoral. Las pacientes con cáncer de cérvix en estadio FIGO IVA (T1-4N0-1M0) ocasionalmente presentan fístulas vesicovaginales, rectovaginales o ambas, aunque las desarrollan más frecuentemente después de la quimiorradioterapia, con una tasa del 22 % al 48 %.⁴⁰² La prevalencia de fístulas rectovaginales y de obstrucción de intestino delgado secundaria a radioterapia es del 8.3 % y 25 %, respectivamente.³⁸²

La diarrea, la incontinencia fecal y la rectorragia constituyen los síntomas más frecuentes,⁴²¹ con una prevalencia del 80 % para la rectorragia;⁴²² sin embargo, ningún fármaco ha demostrado ser efectivo en la prevención de estos síntomas.⁴²³

■ *Tratamiento*

El primer paso para el tratamiento de la enteritis rádica debe dirigirse hacia medidas dietéticas.^{424,425} En caso de síntomas refractarios, se emplean antiespasmódicos/antidiarreicos, secuestradores de ácidos biliares, agentes de volumen, biorretroalimentación anorrectal, ejercicios para ir al baño,⁴²⁵ enzimas pancreáticas, probi ticos^{426,427} e incluso corticoides rectales o sistémicos. En casos especialmente graves de enteritis, se utilizan dietas parcial o totalmente hidrolizadas y si son refractarios a estas, se establecen regímenes de nutrición parenteral.

La rectorragia aguda leve generalmente es autolimitada y fácil de manejar; sin embargo, el sangrado moderado-grave es difícil de tratar, especialmente aquellos casos potencialmente mortales que requieren transfusiones sanguíneas.^{428,429}

El tratamiento de la proctitis crónica rádica continúa siendo un desafío.⁴²⁴ Los enemas de sucralfato constituyen la primera línea de tratamiento, demostrando ser más eficaces que los corticoides y los enemas de mesalazina.⁴³⁰ Otros tratamientos médicos incluyen metronidazol, sulfasalazina, estrógenos, ácidos grasos de cadena corta, vitaminas C y E y talidomida.^{424,430}

El tratamiento endoscópico debe reservarse para casos de sangrado leve-moderado que afecta la CdV o cuando causa una pérdida sanguínea lo suficientemente importante como para necesitar una transfusión sanguínea.⁴²³ Se pueden utilizar 3 modalidades de tratamiento endoscópico: coagulación con plasma argón,⁴³¹ hemoclip⁴²³ y aplicación de formalina.⁴³² Existen pocos estudios aleatorizados para evaluar la eficacia de estos tratamientos endoscópicos en comparación con la observación, por lo que deben utilizarse con precaución. Además, muestran una eficacia limitada a largo plazo en el tratamiento de la proctitis crónica grave o refractaria,^{423,424} especialmente cuando se acompaña de dolor perianal persistente y urgencia defecatoria,³⁸⁴ requiriendo ocasionalmente múltiples tratamientos.⁴³² Asimismo, los tratamientos endoscópicos pueden causar complicaciones graves, tales como:  lcera rectal profunda, perforación intestinal, estenosis rectal y fístula rectovaginal.^{431,433} Por último, el oxígeno hiperbárico se ha utilizado para tratar muchos aspectos de la proctitis rádica, incluida la rectorragia,^{434,435} llegando a mejorar la CdV.⁴³⁶

La cirugía supone el último recurso para la proctitis crónica grave.⁴³⁷ El cáncer de cérvix es la neoplasia que se ha asociado con un mayor riesgo de cirugías intestinales por lesiones r dicas, siendo este riesgo del 13 %.⁴³⁸ La resección rectal continúa siendo controvertida por el alto riesgo de dehiscencia anastomótica, por lo que la colostomía transversa^{439,440} constituye la alternativa más adecuada para el tratamiento de las

complicaciones graves de la proctitis crónica,⁴⁴¹ aunque no está claro que prevenga la lesión rádica progresiva.⁴⁴²

La reparación quirúrgica primaria de las fístulas secundarias a radioterapia es difícil y frecuentemente fracasa debido a la vascularización anormal y mala calidad del tejido cicatricial.⁴⁴³ En casos de fístula rectovaginal y estenosis rectal, la colostomía puede ser un tratamiento definitivo, aunque es necesario destacar la prevalencia de complicaciones de la colostomía, que varía del 21.8 % al 40 %, según M kel  *et al.*⁴⁴²

1.3.2.3 Toxicidad vaginal

La radioterapia se asocia con efectos adversos tardíos, tales como sequedad, disminución de la elasticidad, acortamiento y estenosis vaginal,⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶ que frecuentemente conducen a dispareunia, anorgasmia, deseo sexual hipoactivo, insatisfacción sexual y disminución de la actividad sexual.⁴⁴⁶⁻⁴⁵⁰

Según Au *et al.*⁴⁵¹, la prevalencia de toxicidad vaginal grave es tan solo del 3.6 %; sin embargo, Jensen *et al.*⁴⁵² informaron que el 55 % y el 35 % de las pacientes presenta dispareunia y una disminución moderada-grave de la lubricación vaginal tras radioterapia, respectivamente. La probabilidad a 3 años de desarrollar toxicidad vaginal tardía grave en pacientes tratadas con quimiorradioterapia es mayor que la de aquellas tratadas con radioterapia sola (35.1 % vs. 20.2 %).⁴⁵³

La dispareunia constituye el síntoma más común de la toxicidad vaginal grave,⁴⁵² llegando incluso a impedir el coito,^{398,454} pero hasta la toxicidad leve-moderada puede tener un efecto devastador sobre la función sexual.^{454,455}

■ *Tratamiento*

La dilatación vaginal tras radioterapia frecuentemente se recomienda para reducir la prevalencia de acortamiento, estenosis vaginal y dispareunia. Aunque no se dispone de ensayos clínicos controlados aleatorizados, los estudios existentes sugieren una menor prevalencia de estenosis vaginal y una mejor función sexual en aquellas pacientes que inician la dilatación vaginal una vez pasada la fase inflamatoria aguda de la radioterapia.⁴⁵⁶ Davidson *et al.*⁴⁵⁷ informaron sobre la utilidad del dilatador en el tratamiento de la estenosis vaginal, con el inconveniente de una reducción del cumplimiento del 87 % a los 2 meses y una tasa de adherencia al tratamiento del 10 % después de 1 año.

Ye *et al.*⁴⁵⁸ investigó el papel de la vaginoplastia peritoneal como tratamiento de la vagina corta después de una histerectomía radical en supervivientes de cáncer de cérvix en estadios precoces. A pesar de lograr un aumento de la longitud vaginal, no existen diferencias significativas en el deseo, la satisfacción sexual ni en el el orgasmo.

1.3.2.4 Sintomatología vasomotora

La radioterapia se asocia con efectos adversos tardíos como la insuficiencia ovárica.⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶ Klee *et al.*⁴⁵⁹ encontraron que el número de pacientes con sintomatología vasomotora desciende ligeramente durante el seguimiento tras radioterapia; aun así, casi el 30 % los continúa experimentando a los 24 meses, agravándose conforme avanza el seguimiento. En comparación con la radioterapia, los síntomas vasomotores son más intensos durante la hospitalización tras una ooforectomía bilateral,⁴⁶⁰ mejorando significativamente a los 3-6 meses;⁴⁴⁸ sin embargo, a largo plazo los síntomas vasomotores son peores tras radioterapia que tras cirugía.^{455,460,461}

▪ *Tratamiento*

Para el tratamiento de los síntomas menopáusicos y específicamente para la sequedad vaginal, la terapia estrogénica puede emplearse en pacientes con cáncer de cérvix, además del uso activo de hidratantes y lubricantes vaginales.⁴⁶²

1.3.2.5 Disfunción sexual

Más del 25 % de las supervivientes irradiadas evalúa negativamente su función sexual, aunque el 80 % no refiere ningún cambio en la actitud de sus parejas respecto a su vida sexual.⁴⁴⁷ Por el contrario, Pasek *et al.*⁴⁶³ encontraron que las supervivientes irradiadas califican sus relaciones sexuales como satisfactorias durante todas las fases del tratamiento radioterápico, a pesar de estar insatisfechas con su actividad sexual a los 5-6 meses después de la terapia. Algunos estudios afirman que la actividad, la satisfacción y la función sexual mejoran significativamente,⁴⁶⁴ regresando a valores pretratamiento o incluso siendo mejores al año del fin de la radioterapia.³⁴⁴

▪ *Cirugía vs. radioterapia/quimiorradioterapia*

La actividad sexual es mayor después de una histerectomía radical sola que tras la radioterapia. El 63 % y el 91 % de las mujeres sexualmente activas antes de la radioterapia y la cirugía, respectivamente, permanecen sexualmente activas a los 12 meses del tratamiento, aunque con una disminución significativa de la frecuencia de relaciones sexuales.^{334,452} Además, se ha detectado una peor función sexual en las supervivientes irradiadas en comparación con las sometidas a cirugía primaria sola^{460,465} respecto al deseo sexual, la dispareunia, la satisfacción sexual, la lubricación, el orgasmo,⁴⁶⁶ el acortamiento vaginal y los síntomas

menopáusicos.⁴⁶⁰ Weijmar Schultz *et al.*⁴⁶⁷ informaron que la satisfacción sexual se mantiene sin cambios 1 año después de la cirugía o radioterapia; sin embargo, la dispareunia y sequedad vaginal son significativamente más comunes en el grupo quirúrgico.³⁸⁷ A diferencia de estos resultados, Hsu *et al.*³⁸⁷ concluyeron que las pacientes con cáncer de cérvix en estadios precoces sometidas a cirugía o radioterapia no muestran diferencias significativas en la función sexual.

La disfunción sexual aparece en casi la mitad de las pacientes con cáncer de cérvix en estadios precoces tratadas con una combinación de cirugía y radioterapia.⁴⁶⁸ La combinación de radioterapia con otras modalidades terapéuticas da como resultado secuelas más graves y prolongadas en la función sexual que la cirugía primaria sola.^{461,465} De hecho, la quimiorradioterapia concomitante tiene una prevalencia a largo plazo de disfunción sexual del 70 % frente al 5-45 % de las pacientes que reciben radioterapia sola.⁴⁵³

1.3.2.6 Deterioro de la imagen corporal

La imagen corporal está deteriorada en el 33 % de las supervivientes irradiadas.⁴⁴⁷ Yavas *et al.*⁴⁶⁴ encontraron que, tras finalizar la radioterapia, la puntuación de la imagen corporal es mejor en las supervivientes casadas en comparación con las solteras.

Dado que la autoidentidad y la feminidad se asocian directamente con la presencia de útero, ovarios, vagina y vulva,³³⁹ las pacientes sometidas a radioterapia o quimiorradioterapia concomitante tienen una mejor imagen corporal,³⁸⁷ se sienten más atractivas y con una mayor autoestima que aquellas tratadas mediante cirugía;^{354,465} sin embargo, la imagen corporal mejora tras la cirugía primaria sola, mientras que las supervivientes irradiadas experimentan un deterioro significativo de la imagen corporal, que regresa muy lentamente hasta casi alcanzar los valores basales 1 año después del tratamiento.³⁴⁴

1.3.2.7 Otras toxicidades

La radioterapia puede causar toxicidad hematológica aguda,^{469,470} aumentando la prevalencia de esta cuando se combina en forma de quimiorradioterapia concomitante.⁴⁷¹ Pant *et al.*⁴⁷² informaron prevalencias del 33.3 % y 4.3 % de toxicidad hematológica grado 2 y 3, respectivamente, en pacientes que reciben quimiorradioterapia concomitante.

Entre el 2.7 % y el 89 % de las supervivientes irradiadas por cáncer ginecológico desarrolla fracturas sacras,⁴⁷³ siendo el cáncer de cérvix el que presenta la mayor prevalencia.⁴⁷⁴

Por último, la irradiación pélvica también puede ocasionar radiodermatitis.^{475,476}

1.3.2.8 Predictores

La implementación de la IGABT se asocia a menores tasas de toxicidad rádica grave.^{477,478}

Los factores de riesgo de toxicidad urológica incluyen el estadio tumoral, la dosis total de radiación y el fraccionamiento de la misma, la cirugía previa, la edad avanzada y los procesos inflamatorios crónicos locales.³⁹⁴

Se han descrito muchos factores de riesgo de toxicidad intestinal tardía grave; sin embargo, los resultados son inconsistentes y están limitados por una metodología subóptima o un pequeño tamaño muestral. Sólo el 1 % de las pacientes sometidas a dosis de 45-50 Gy desarrolla enteritis crónica, aumentando al 5 % cuando la dosis recibida por el intestino es superior a 70 Gy.⁴⁸⁰ Cabe destacar que la lesión intestinal rádica no depende sólo de la dosis de radiación y el fraccionamiento, sino que parece existir una compleja interacción entre factores predisponentes genéticos y terapéuticos que contribuyen a la prevalencia, gravedad y

cronicidad de los síntomas.⁴⁸¹ El uso de la 3DCRT (comparada con la IMRT),^{376,482} la dosis pélvica superior a 54 Gy,⁴¹⁸ la quimiorradioterapia concomitante,²⁰⁶ la sobreimpresión parametrial,⁴⁸³ la radioterapia de campo extendido,²¹⁴ el antecedente de toxicidad intestinal aguda, el tabaquismo,⁴¹⁹ la edad superior a 60 años,^{32,419} la cirugía mayor abdominal previa,^{419,479} las comorbilidades,⁴¹⁹ la delgadez o la pérdida de peso igual o superior al 5 %^{419,484} y el bajo nivel socioeconómico⁴¹⁹ han sido descritos como factores de riesgo de toxicidad intestinal crónica.

Biewenga *et al.*⁴⁰² no identificaron factores de riesgo para el desarrollo de fístulas. Por el contrario, Moore *et al.*⁴⁸⁵ encontraron una asociación entre el tabaquismo y la formación de fístulas en supervivientes irradiadas.

Landoni *et al.*¹²⁰, Peters *et al.*¹⁹⁵ y Korfage *et al.*³³¹ informaron de que las pacientes tratadas con radioterapia generalmente tienen una mayor prevalencia de linfedema y neuropatía periférica en comparación con aquellas no sometidas a dicha modalidad terapéutica. La radioterapia adyuvante, incluida la radioterapia de campo extendido, ha sido propuesta como factor de riesgo de linfedema;^{313,314,317,318,486-488} sin embargo, no se ha encontrado una relación con la sobreimpresión.⁴⁸⁷

La edad, el estado menopáusico,⁴⁸⁹ la delgadez,⁴⁷³ la baja densidad mineral ósea,^{474,489} la dosis de radioterapia al sacro⁴⁷³ y la administración de 5 o más ciclos de quimioterapia⁴⁷⁴ se consideran factores de riesgo de fracturas pélvicas en supervivientes sometidas a quimiorradioterapia.

1.3.3 Toxicidad inducida por quimioterapia

La toxicidad secundaria a quimioterapia puede llegar a ser frecuente,⁴⁹⁰ especialmente la gastrointestinal aguda (náuseas, vómitos y pérdida del apetito)³⁹⁸ y crónica, particularmente cuando se emplean combinaciones de agentes quimioterápicos.^{269,271,491-494} La quimioterapia,

en combinación con otras modalidades terapéuticas, principalmente la radioterapia, aumenta significativamente el riesgo de toxicidad tardía, especialmente gastrointestinal grave,⁴⁷¹ que resulta difícil de manejar.⁴⁹⁵ En los últimos años, se han desarrollado estrategias de tratamiento quimioterápico con un mejor perfil de seguridad.^{453,496,497}

Aquellas pacientes que reciben regímenes quimioterápicos basados en platino tienen un mayor riesgo de presentar depresión⁴⁹⁸ que, junto con la insuficiencia ovárica, la sequedad vaginal, la neuropatía periférica, la fatiga y las náuseas, puede interferir en la función sexual,^{450,499,500} conduciendo frecuentemente a dispareunia, anorgasmia, deseo sexual hipoactivo, insatisfacción sexual, disminución de la actividad sexual y cambios en la imagen corporal.⁴⁴⁶

1.3.3.1 Predictores

Desafortunadamente la toxicidad inducida por quimioterapia es difícil de predecir. Se han investigado posibles asociaciones con factores clínicos, la edad⁵⁰¹ o el tipo de agente quimioterápico.⁵⁰²⁻⁵⁰⁴

La CdV basal de las pacientes con cáncer ginecológico constituye también un predictor de la toxicidad inducida por quimioterapia, encontrándose las asociaciones más fuertes con el dominio físico y la capacidad de funcionamiento personal.^{505,506}

1.4 Factores predictores de calidad de vida en pacientes con cáncer de cérvix

La “bienvivencia”, término acuñado y cedido para su uso en esta tesis por la Dra. Mercedes Herrero Conde, hace referencia a la CdV tras la enfermedad. La CdV se define como “la percepción del propio bienestar

físico, psicosocial y sexual”. Supone un concepto subjetivo, complejo y multifactorial no relacionado directamente con un nivel particular de daño tisular u orgánico causado por el cáncer o su tratamiento y cuyos resultados ocasionalmente son difíciles de interpretar o explicar, ya que pueden cambiar a lo largo del tiempo.

Durante décadas del siglo XX, el objetivo del tratamiento oncológico ha sido prolongar la vida, pasando por alto el impacto de los efectos adversos del mismo en la CdV.⁵⁰⁷ En los últimos años, la inclusión de la CdV como variable de resultado proporciona información sobre si cualquier beneficio terapéutico en la supervivencia es justificable cuando se compara con los efectos adversos del tratamiento.⁵⁰⁸ Este cambio de paradigma se hace aún más evidente en el tratamiento paliativo,⁴⁹² donde el propósito no es curar, sino prolongar la SG maximizando la CdV mediante la detección precoz y la resolución o el alivio de síntomas angustiantes y problemas psicosociales.^{258,509,510}

Las pacientes con cáncer de cérvix tienen una capacidad disminuida para compartir sus problemas.⁵¹¹ En las 2 últimas décadas, ha aparecido un interés creciente por la CdV y el impacto de los efectos adversos del tratamiento oncológico en el bienestar desde la perspectiva de la paciente,^{302,512} ya que la valoración objetiva por los profesionales sanitarios podría subestimar el efecto subjetivo en la CdV, provocando que las pacientes experimenten necesidades no atendidas.⁵¹³

El GOG incorporó la medición de los resultados informados por las pacientes en ensayos clínicos aleatorizados en fase III.⁵¹² Estudios posteriores demostraron que la evaluación de los síntomas o resultados autoinformados es preferible para comprender los verdaderos efectos sobre la CdV;⁵¹⁴ sin embargo, Afiyanti *et al.*⁵¹⁵ hallaron una dicotomía entre la CdV percibida y la realidad de los síntomas experimentados por las pacientes, lo que significa que la puntuación de la CdV podría no reflejar necesariamente los síntomas experimentados.

Las supervivientes de cáncer de cérvix constituyen un grupo especialmente vulnerable al empobrecimiento de la CdV a largo plazo,⁵¹⁶

ya que la mayoría vivirá durante largos períodos⁵¹⁷ con las secuelas de la enfermedad y la morbilidad inducida por el tratamiento.⁴⁶² Generalmente las pacientes prefieren no tener que elegir entre seguridad oncológica y CdV,⁵¹⁸ por lo que los efectos adversos juegan un papel importante en la elección del tratamiento. En cualquier caso, una elección de esa índole depende de múltiples factores sociodemográficos, clínicos y terapéuticos,^{519,520} de modo que las pacientes con un nivel educativo más alto, estadios más avanzados, experiencia previa de efectos adversos relacionados con el tratamiento oncológico y aquellas sometidas a terapia adyuvante tienen una probabilidad significativamente superior de aceptar un mayor riesgo oncológico en favor de una menor morbilidad.⁵¹⁸

1.4.1 Sociodemográficos

Pfaendler *et al.*⁵²¹ detectaron un compromiso más persistente de la CdV en las supervivientes más jóvenes; sin embargo, Ashing-Giwa *et al.*⁵²² observaron que cuanto mayor es la edad de las supervivientes, menor resulta el impacto en la CdV en comparación con los controles, posiblemente debido a que disponen de un período de tiempo más prolongado para adaptarse a los efectos físicos y psicológicos de la enfermedad y del tratamiento. Lai *et al.*⁵²³ encontraron que las pacientes mayores tienen peores puntuaciones en el dominio social que las jóvenes. Para las pacientes adultas jóvenes, el nivel educativo y el empleo se asocian positivamente con la CdV. Para las pacientes de mediana edad, un intervalo más corto desde el diagnóstico del cáncer de cérvix hasta el inicio del tratamiento y un estadio más precoz de la enfermedad se asocian positivamente con la CdV. Para las pacientes de edad avanzada, la CdV se asocia negativamente con la edad y la morbilidad, mientras que tener pareja y creencias religiosas se relaciona positivamente con la CdV.

Los factores asociados independientemente con una peor CdV incluyen el desempleo,⁵²⁴ las dificultades económicas,⁵²⁵ las malas

condiciones del lugar de residencia,⁵²⁶ el bajo nivel educativo⁵²⁷ y el escaso apoyo social.^{515,522,527} El bienestar social puede verse dañado, a su vez, por la angustia experimentada por la familia, el desempleo y los bajos ingresos.⁵²⁴

1.4.2 Clínico-patológicos

La detección precoz del cáncer de cérvix no sólo previene una alta mortalidad prematura, sino también puntuaciones más bajas de la CdV.⁵²⁸ El estadio tumoral afecta a diferentes dominios de la CdV.⁴⁶⁴ En esta línea, Klee *et al.*⁵¹¹ informaron que las pacientes con cáncer de cérvix en estadio FIGO IV tienen las puntuaciones medias más bajas para los dominios físico y psicológico, mientras que aquellas con estadio FIGO III se caracterizan por la puntuación media más baja para la capacidad de funcionamiento personal y la más alta para el dolor. En cambio, Greenwald *et al.*⁵²⁵ concluyeron que el estadio no predice la CdV.

La enfermedad progresiva tiene un impacto negativo en la CdV y el estado emocional, incrementando la prevalencia de depresión. Los dominios físico y psicológico y el apetito se deterioran en pacientes con recurrencias.⁴⁶⁴

1.4.3 Terapéuticos

El tratamiento del cáncer de cérvix tiene un impacto significativo en los problemas de salud y el bienestar,⁵²⁹ de manera que los efectos adversos crónicos causan un deterioro constante de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria;⁵³⁰ sin embargo, otros estudios informan de que el tratamiento activo se asocia con un mayor efecto negativo en la mayoría de los dominios de la CdV en comparación con el

seguimiento tras la finalización del tratamiento.⁴⁶¹ En cualquier caso, la CdV está determinada en gran medida por el tipo de tratamiento oncológico,^{301,462,512,515,521,525,527,528,531,532} constituyendo este un importante predictor de la CdV a largo plazo de las supervivientes de cáncer de cérvix.^{462,533} A su vez, la CdV se usa como un indicador de los efectos de las diferentes modalidades terapéuticas del cáncer ginecológico.⁵³³

1.4.3.1 Cirugía

▪ *Evolución de la calidad de vida*

La mayoría de las supervivientes sometidas a cirugía del cáncer de cérvix tiene una CdV óptima.³⁴⁵ La salud física, psicológica y las relaciones sociales son peores durante la hospitalización posquirúrgica; sin embargo, mejoran significativamente a los 3-6 meses.⁴⁴⁸ Ferrandina *et al.*³⁴⁴ hallaron que las puntuaciones globales de la salud tras cirugía mejoran a lo largo del seguimiento, llegando incluso a ser mejores que las basales al año de la cirugía.

▪ *Radicalidad y técnica quirúrgica*

Cuanto más radical es la histerectomía, más significativo es el empeoramiento de la salud física y capacidad de funcionamiento personal.³⁵⁶ Van Gent *et al.*³⁵⁹ hallaron una mejoría de la CdV gracias a la preservación nerviosa; sin embargo, otros estudios concluyeron que la CdV no está influenciada por la radicalidad quirúrgica.^{345,534}

La preservación de la fertilidad no mejora la CdV de las supervivientes sometidas a preservación ovárica;³⁵¹ sin embargo, Li *et al.*⁵³⁵ no encontraron diferencias notables en la CdV entre las supervivientes sometidas a una ooforectomía bilateral asociada a una histerectomía radical y los controles con preservación ovárica, salvo por una peor salud

psicológica en el grupo de preservación ovárica.

▪ *Vía de abordaje quirúrgico*

Baffert *et al.*⁵³⁶ hallaron que las puntuaciones globales de salud y de la satisfacción con la CdV, salud física y capacidad de funcionamiento personal son significativamente mejores tras la histerectomía radical de rescate laparoscópica frente a la laparotómica hasta 6 meses tras la cirugía; sin embargo, Xiao *et al.*³³² no identificaron una relación entre la CdV a largo plazo y la vía de abordaje quirúrgico en el grupo de histerectomía radical primaria sola.

▪ *Complicaciones quirúrgicas*

Doll *et al.*⁵³⁷ concluyeron que las pacientes con cáncer ginecológico y complicaciones posoperatorias no presentan diferencias significativas en la mayoría de los parámetros de la CdV en comparación con las que no las desarrollaron. La ansiedad es una excepción, dado que las complicaciones posoperatorias se asocian con niveles sostenidos o más altos de ansiedad.

1.4.3.2 Radioterapia

▪ *Evolución de la calidad de vida*

Pasek *et al.*⁴⁶³ informaron de que las supervivientes de cáncer de cérvix irradiadas evalúan su CdV global como “bastante buena” en todas las fases de la terapia, independientemente de la aparición de efectos adversos, la edad o el estadio tumoral.

La CdV empeora inmediatamente en las pacientes irradiadas, aunque mejora conforme avanza el seguimiento,^{455,533} llegando incluso a alcanzar puntuaciones medias globales de salud más altas a los 6-12 meses de la radioterapia en comparación con las basales.^{344,532,538} La experiencia de efectos adversos también mejora, salvo los síntomas vasomotores, cuya gravedad se incrementa progresivamente.

La salud física obtiene la puntuación más baja, mientras que las relaciones sociales, la capacidad de funcionamiento personal y el ambiente consiguen las puntuaciones más altas antes e inmediatamente después de la radioterapia, llegando a percibirse como satisfactorios a los 5-6 meses; sin embargo, existe una tendencia decreciente en el dominio social durante las fases consecutivas del proceso terapéutico,⁴⁶³ mientras que la salud física y psicológica mejoran significativamente tras radioterapia.^{532,538}

■ *Técnicas y dosis de radioterapia*

La sobreimpresión parametrial en pacientes tratadas con quimiorradioterapia empeora la CdV cuando la EQD2 supera los 53 Gy.²¹⁹

■ *Toxicidad rádica*

La toxicidad vesical e intestinal moderada afectan la CdV a largo plazo;⁵¹⁴ sin embargo, no existe una correlación exacta entre la gravedad de la toxicidad y la afectación de la CdV.¹²⁹

Hasta un 50 % de las supervivientes que experimentan toxicidad rádica intestinal afirma que estos síntomas impactan negativamente en su CdV,⁴¹⁶ con un efecto moderado-grave en el 20-40 % de ellas.^{424,539} La urgencia defecatoria, la incontinencia fecal y el tenesmo rectal constituyen los síntomas que provocan una mayor angustia. A pesar de que la rectorragia representa uno de los síntomas más comunes,⁴²² ocasiona

menos angustia que otros síntomas intestinales, con un impacto negativo en la CdV de tan solo el 6 % de las supervivientes.⁴²⁴

1.4.3.3 Quimioterapia

La terapia citotóxica puede inducir toxicidades crónicas que afectan la CdV, especialmente cuando se emplean combinaciones de agentes quimioterápicos. Tres ensayos clínicos en fase III evaluaron el impacto de la toxicidad asociada a la quimioterapia combinada en la CdV de pacientes con cáncer de cérvix en estadios metastásicos (GOG 169-NCT01405235,^{271,492} GOG 179-NCT01405235^{269,493} y GOG 204-NCT00803062^{275,540}). A pesar de una prevalencia significativamente mayor de toxicidad hematológica en pacientes tratadas con quimioterapia combinada, la CdV no difirió entre el grupo de dobletes de quimioterapia y el grupo de monoterapia con cisplatino⁴⁹³ ni entre los dobletes de cisplatino con vinorelbina, gemcitabina o topotecán y cisplatino- paclitaxel;^{275,504,512,540} sin embargo, Cella *et al.*⁵¹² informaron de que el deterioro de la CdV persiste a largo plazo en pacientes con cáncer de cérvix en estadios metastásicos tratados con dobletes de quimioterapia.

1.4.3.4 Multimodalidad terapéutica

Varios estudios concluyeron que las pacientes tratadas con regímenes multimodales tienen una CdV significativamente peor que las que reciben monoterapia.^{344,541}

Bergmark *et al.*¹²⁹ señalaron que la toxicidad intestinal junto con el linfedema de miembros inferiores, inducidos por la combinación de cirugía y radioterapia, son los síntomas más angustiosos, causando un deterioro perpetuo de la capacidad de funcionamiento personal.

La quimiorradioterapia tiene un impacto negativo en el estado nutricional, la capacidad de funcionamiento personal y la CdV a largo

plazo,^{344,541,542} siendo persistente este efecto sobre la salud física y el funcionamiento psicosocial.⁵³¹ Por el contrario, Distefano *et al.*⁵⁴² hallaron que pacientes con cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados que reciben quimiorradioterapia preoperatoria muestran puntuaciones de CdV comparables a las de pacientes en estadios precoces sometidas a histerectomía radical sola.

1.4.3.5 Cirugía vs. radioterapia

La mayoría de estudios coincide en que la radioterapia se asocia más frecuentemente con una peor CdV que la cirugía o la quimioterapia.^{460,462,466} Por el contrario, Hsu *et al.*³⁸⁷ concluyeron que las pacientes en estadios precoces sometidas a cirugía o radioterapia primaria no muestran diferencias significativas en la CdV a largo plazo, salvo para las relaciones sociales. El dolor abdominal, la IU, la diarrea y la rectorragia, más frecuentes tras radioterapia, pueden inhibir las relaciones sociales más que la retención urinaria o el estreñimiento, más comunes tras cirugía. Schover *et al.*³³⁵ informaron de que las supervivientes irradiadas son menos capaces de desarrollar una actividad laboral o tener relaciones sociales en comparación con las sometidas a cirugía tras 1 año desde el final del tratamiento.

Cull *et al.*⁵³⁰ encontraron que el 33 % de las pacientes con cáncer de cérvix en estadios precoces tratadas con cirugía o radioterapia se quejó de fatiga crónica 2 años después del tratamiento. Las puntuaciones medias de la capacidad de funcionamiento personal, las náuseas, los vómitos, la diarrea, la somatización, los síntomas vasomotores y la CdV son peores tras la radioterapia que tras la cirugía.^{455,460,461}

1.4.3.6 Cirugía vs. quimiorradioterapia

Li *et al.*⁴⁶⁵ objetivaron una peor salud física y una peor capacidad de funcionamiento personal, más fatiga, menos apetito y más dificultades económicas en las pacientes que reciben quimiorradioterapia en comparación con aquellas sometidas a cirugía; sin embargo, Sekse *et al.*⁵⁴³ no hallaron diferencias significativas en la fatiga respecto a la modalidad terapéutica.

1.4.4 Síntomas y efectos secundarios autoinformados

1.4.4.1 Síntomas autoinformados vs. signos objetivados por profesionales sanitarios

En el estudio de Bates *et al.*⁵⁴⁴, realizado en Malawi, país con la prevalencia más alta de cáncer de cérvix a nivel mundial y donde la mayoría de los casos se diagnostica en estadios metastásicos, el 67 % de las pacientes se queja de dolor, el 45 % de sangrado vaginal y el 38 % de flujo vaginal maloliente. Kim *et al.*⁵⁴⁵ hallaron que las quejas más frecuentes registradas en cuestionarios de síntomas informados por pacientes con cáncer de cérvix en estadios metastásicos son el dolor (81%), la anorexia (72 %), el malestar (70 %), la fatiga (69 %) y el insomnio (54 %). De acuerdo con la evaluación de los profesionales sanitarios, Klee *et al.*⁵¹¹ hallaron que el dolor, el distrés emocional y el estreñimiento representan los síntomas predominantes, con prevalencias del 96 %, 77 % y 50 %, respectivamente. El dolor, la anorexia y la diarrea aumentan conforme avanza el seguimiento. Kumar *et al.*⁴⁴⁹ también informaron un aumento del dolor durante el seguimiento, mientras que detectaron una reducción

significativa de la fatiga y la anorexia.

1.4.4.2 Síntomas y calidad de vida

Los factores asociados con una peor CdV incluyen: disfunción vesical e intestinal,⁵⁴⁶ problemas ginecológicos persistentes, comorbilidades,^{527,547} daño a la imagen corporal,^{353,399,449,461} feminidad⁵⁴⁸ y fertilidad,^{128,549,550} y disfunción sexual.^{10,515,551-553}

▪ *Disfunción sexual*

La disfunción sexual es el síntoma con el mayor impacto negativo en la CdV.³³¹ La dispareunia y el deseo sexual hipoactivo se asocian significativamente con una peor CdV.^{398,455}

▪ *Linfedema de miembros inferiores*

Por su carácter crónico, el linfedema de miembros inferiores genera incapacidad funcional, defectos estéticos⁵⁵⁴ y ansiedad/depresión,⁵⁵⁵ constituyendo uno de los efectos adversos más discapacitantes^{312,344} y causantes de un deterioro de la CdV.^{399,556} A pesar de ello, pocas supervivientes con linfedema buscan asistencia médica,⁵⁵⁷ por lo que el impacto en la CdV ha sido subestimado por los profesionales sanitarios.⁵⁵⁸ Por esta razón se han desarrollado cuestionarios específicos, como el *Lymphoedema Functioning, Disability, and Health Questionnaire for Lower Limb Lymphoedema* (Lymph-ICF-LL),⁵⁵⁹ para evaluar el impacto del linfedema en las habilidades físicas, mentales y sociales.

▪ *Sintomatología vasomotora*

Mantegna *et al.*⁵⁶⁰ informaron que los síntomas vasomotores constituyen la secuela del tratamiento del cáncer de cérvix más incapacitante.

Las supervivientes de cáncer de cérvix registran un aumento significativo de la sintomatología vasomotora e intensidad de la misma en comparación con la población general femenina,³⁴⁴ con una prevalencia, según diferentes estudios, del 31.4 %, ⁵⁴⁹ 18 %³³¹ y 6 %³⁸⁷ tras someterse a distintas modalidades terapéuticas y períodos de seguimiento.

▪ *Incontinencia urinaria*

La IU empeora la CdV;⁵⁶²⁻⁵⁶⁵ sin embargo, está subestimada e infratratada debido, entre otros factores, a que sólo el 16 % de las pacientes sometidas a una histerectomía radical por cáncer de cérvix en estadios precoces desarrolla una IU grave como para buscar asistencia médica.⁵⁶⁵

▪ *Impacto sobre las dimensiones de la calidad de vida*

La salud física se ve afectada por el dolor, la incapacidad funcional, la fatiga, el insomnio,^{466,522} el linfedema de miembros inferiores⁵⁵⁴ y la IU.^{562,563}

La salud psicológica se altera por la desconcentración, la ansiedad, la depresión,⁵⁶⁶ la IU,^{561,562} el linfedema de miembros inferiores,⁵⁵⁵ la disfunción sexual,^{398,455} la incapacidad para disfrutar del ocio y el temor a la recurrencia.^{549,567} Además, existe evidencia que demuestra que la ansiedad y la depresión afectan la adherencia⁵⁶⁸ y el éxito del tratamiento.^{115,116} Parece que la resiliencia de la superviviente de cáncer de

cérvix puede ser más importante para determinar la CdV que el propio estado físico.⁵⁶⁹ Bae *et al.*⁵⁷⁰ no encontraron una relación entre la depresión y la CdV.

El cáncer de cérvix tiene un impacto debilitante en la vida social porque el estigma por sufrir una infección de transmisión sexual puede impedir que las supervivientes reanuden sus relaciones sociales,^{339,515,571} estas pueden verse deterioradas por la IU,⁵⁶¹⁻⁵⁶⁴ la disfunción sexual y una pobre imagen corporal.⁵⁷²

1.4.5 Evolución global de la calidad de vida

Pearman⁵⁷³ informó que la CdV de las pacientes con cáncer ginecológico es peor en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento oncológico. La experiencia de la enfermedad frecuentemente conduce a un cambio de respuesta en el tiempo, de modo que existe una mejora significativa de la CdV a nivel físico, cognitivo y emocional³⁹⁸ conforme avanza el seguimiento.^{455,533} Una explicación puede ser que el cáncer afecte a los valores internos y la percepción de la CdV de las supervivientes, cambiando sus prioridades,^{462,574} adoptando una actitud más positiva frente a la enfermedad y adquiriendo hábitos de vida más saludables.^{515,569}

1.5 Factores predictores de problemas psicosociales en pacientes con cáncer de cérvix

1.5.1 Controversias en salud mental de la población oncológica

Se desconoce si los trastornos psiquiátricos de la población oncológica forman parte del cáncer en sí o si son causados por su tratamiento. Existe una superposición entre los síntomas psiquiátricos y somáticos del cáncer, tales como la fatiga, el insomnio y la desconcentración,⁵⁷⁵ lo que puede conducir al infradiagnóstico de la depresión.⁵⁷⁶ Las variables que influyen en la recuperación de la salud mental tampoco han sido esclarecidas.³⁸⁶

La prevalencia de depresión en la población oncológica varía entre el 8 % y el 24 % según la clase de instrumento de medición utilizado, el tipo de cáncer y la fase del tratamiento oncológico.⁵⁷⁷

1.5.2 Prevalencia de trastornos psiquiátricos en supervivientes de cáncer de cérvix

Las pacientes afectas de cáncer de cérvix presentan problemas psicosociales,⁵⁷⁸ presumiblemente por su edad al diagnóstico,⁴⁶¹ con una media de 50 años,^{334,517} y por la necesidad de terapias multimodales.¹⁷⁸

Ferrandina *et al.*³⁴⁴ informaron un aumento en la prevalencia de depresión y ansiedad del 7.4 % al 11.4 % y del 53.4 % al 62.9 % desde el

diagnóstico del cáncer de cérvix al año desde el final del tratamiento oncológico, respectivamente. Respecto a la depresión a largo plazo, se ha informado una prevalencia del 4.21 % a 5 años.⁵⁷⁹ Según Lau *et al.*⁵⁸⁰ y Yang *et al.*⁵⁷⁶, la prevalencia de trastorno mixto ansioso-depresivo es del 33 % y 45.5 %, respectivamente.

1.5.2.1 Cirugía

La cirugía radical genera problemas psicosociales¹⁷⁸ por un efecto deletéreo sobre la fertilidad, feminidad e imagen corporal^{353,449,461,548} en el 30-40 % de los casos.⁵³⁰ Carter *et al.*³⁴³ evaluaron prospectivamente el bienestar emocional de las supervivientes de cáncer de cérvix en estadios precoces sometidas a una histerectomía radical frente a las tratadas mediante una traquelectomía radical. Las puntuaciones del estado de ánimo y la angustia no difirieron significativamente según el tipo de cirugía.

Algunos estudios informan que las complicaciones quirúrgicas tienen un impacto prácticamente nulo en la aparición de patología psiquiátrica.^{530,542} En cambio, otros estudios sí encuentran una asociación.^{570,576}

Corney *et al.*⁵⁸¹ hallaron que el período de mayor angustia es el intervalo entre el diagnóstico y la cirugía y durante la hospitalización. En general, el estado emocional comienza a recuperarse a partir de los 6 meses-1 año,^{344,353} alcanzando una meseta entre el primer y el segundo año, lo que refleja un nuevo nivel de funcionamiento en las supervivientes.⁵⁶⁰

1.5.2.2 Otros tratamientos

La función mental está más afectada en las supervivientes de cáncer de cérvix en estadios precoces tratadas con radioterapia en comparación con aquellas sometidas a cirugía.⁵⁸² Cull *et al.*⁵³⁰ informaron que el 33 % de

las pacientes con cáncer de cérvix en estadios precoces sometidas a cirugía o radioterapia está deprimida a las 96 semanas de media desde el final del tratamiento oncológico. En general, las puntuaciones medias de la depresión y ansiedad son más altas tras radioterapia que tras cirugía.^{455,460,461}

Según Li *et al.*⁵⁸³, el 68 % de las pacientes con cáncer de cérvix presenta algún tipo de trastorno psiquiátrico durante la radioterapia. El 70 % de las tratadas con quimiorradioterapia concomitante desarrolla depresión.⁵⁸⁴ Las puntuaciones de depresión son más altas tras quimiorradioterapia concomitante que tras cirugía o radioterapia.⁵⁷⁰ Distefano *et al.*⁵⁴² hallaron que las pacientes con cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados que reciben quimiorradioterapia preoperatoria tienen una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad que aquellas en estadios precoces sometidas a una histerectomía radical. Por el contrario, Shyu *et al.*⁵⁷⁹ no hallaron diferencias significativas en la prevalencia de depresión por modalidad terapéutica.

1.5.3. Predictores

Las principales causas de ansiedad y depresión en supervivientes de cáncer de cérvix son los problemas físicos,⁵⁶⁰ de capacidad funcional⁵⁸⁵ y emocionales^{580,583} que, a su vez, se asocian con comorbilidades⁵⁷⁹ y un bajo nivel socioeconómico.⁵⁶⁰

Klee *et al.*⁵¹¹ informaron una tasa de absentismo laboral del 33 % durante el período de 6-24 meses después del diagnóstico del cáncer de cérvix. Yoo *et al.*⁵²⁴ hallaron un incremento de la tasa de desempleo del 50.6 % al 72.8 % tras el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cérvix. Las pacientes desempleadas experimentan un mayor riesgo de deterioro de su salud mental,⁵⁸⁶ con niveles de depresión más altos.⁵⁷⁰

Otro predictor de depresión menos relevante es la edad inferior a 50 años,⁵⁸⁰ al igual que la ausencia de pareja.^{567,580} El aislamiento social puede agravar los niveles de ansiedad y depresión,⁵⁷⁶ sin embargo, Mantegna *et al.*⁵⁶⁰ hallaron niveles más altos de ansiedad entre las pacientes que no viven solas.

El temor a la recurrencia se asocia con el trastorno mixto ansioso-depresivo.⁵⁸⁷

1.6 Factores predictores de disfunción sexual en pacientes con cáncer de cérvix

1.6.1 Dificultades en la evaluación de la función sexual

Dado que en el momento del diagnóstico del cáncer de cérvix las pacientes suelen ser relativamente jóvenes^{334,461,516,517} y sexualmente activas, la evaluación de la función sexual resulta de gran interés. De hecho, Lavazzo *et al.*⁵⁸⁸ hallaron resultados positivos en el abordaje de la disfunción sexual de las supervivientes de cáncer ginecológico.

La disfunción sexual constituye un problema multifactorial muy frecuente entre las supervivientes de cáncer de cérvix,^{343,589} que continúa siendo poco reconocido debido fundamentalmente a aspectos culturales⁵⁹⁰⁻⁵⁹⁴ y religiosos.⁵⁹⁵

El 65 % de las pacientes con cáncer ginecológico tratadas con quimioterapia o radioterapia desarrolla deseo sexual hipoactivo desde el diagnóstico del cáncer.⁵⁹⁶ Entre el 40 % y el 100 % de las supervivientes de cáncer de cérvix desarrolla disfunción sexual después del tratamiento oncológico^{450,531} y concretamente el 28.6 % pierde el deseo sexual tras

someterse a diversas modalidades terapéuticas.⁵⁴⁹ A pesar de que al 54-74 % le hubiera gustado haber tratado su disfunción sexual, entre el 40 % y el 62 % no busca asistencia médica.^{597,598}

1.6.2 Evolución de la actividad y función sexual

La función sexual es mejor durante el tratamiento oncológico activo que a lo largo del seguimiento.^{449,461}

Una mayor duración del seguimiento tiene un efecto positivo en la actividad sexual.⁴⁶⁰ Bergmark *et al.*¹²⁹ hallaron que el 68 % de las supervivientes mantiene relaciones sexuales regulares 5 años después del final del tratamiento.

1.6.3 Cirugía

Las comorbilidades (especialmente intestinal y cardíaca),⁵⁴⁷ la edad avanzada,⁴⁶⁰ el bajo nivel educativo, el estadio más avanzado,⁵⁹⁹ la ausencia de preservación ovárica, el acortamiento vaginal y la radioterapia adyuvante constituyen factores de riesgo para disfunción sexual en pacientes sometidas a una histerectomía radical.³³³ La adición de radioterapia adyuvante genera una disfunción sexual más grave y duradera que la histerectomía radical sola.⁶⁰⁰

1.6.4 Radioterapia y quimiorradioterapia

La edad avanzada predispone a disfunción sexual y disminución de la actividad sexual en pacientes sometidas a radioterapia primaria o quimiorradioterapia concomitante.³³¹

Yavas *et al.*⁴⁶⁴ encontraron que la actividad sexual es significativamente mayor en las mujeres casadas al inicio del estudio y después de la radioterapia.

No se ha encontrado una relación entre los parámetros del histograma dosis-volumen (HDV), la toxicidad vaginal y la función sexual⁶⁰¹ ni diferencias significativas en la función sexual respecto a las técnicas 3DCRT e IMRT.³⁷⁴

1.6.5 Cirugía vs. radioterapia

La función sexual generalmente es peor en las supervivientes de cáncer de cérvix tratadas con radioterapia frente a aquellas sometidas a cirugía.^{455,460,461,466}

1.6.6 Factores predictores

La actividad y función sexual pueden alterarse por síntomas, tales como sangrado y flujo vaginal maloliente, temor a la recurrencia, ansiedad y depresión^{542,580,582,602} y por los efectos adversos del tratamiento oncológico,^{340,603} que incluyen fatiga, cambios en la autoimagen genital y corporal, dolor, linfedema de miembros inferiores⁶⁰⁴ e IU,⁵⁶¹⁻⁵⁶⁴ que predisponen a una pérdida de la independencia, cambios en las relaciones sociales y al desarrollo de disfunción sexual.^{343,548} No existe consenso respecto al efecto del cáncer de cérvix y su tratamiento sobre el deseo

sexual.^{334,452}

La función sexual presenta un mayor deterioro en las supervivientes más jóvenes en comparación con las pacientes de mayor edad,^{460,605,606} lo que puede estar relacionado con el hecho de que las pacientes premenopáusicas tienen más problemas sexuales que las posmenopáusicas.⁴⁶¹ Por otra parte, no se ha encontrado una relación entre los síntomas menopáusicos y la función sexual.^{607,608}

Según Zhou *et al.*⁴⁵⁰, las supervivientes de cáncer de cérvix con empleos más cualificados tienen una mejor función sexual, lo que probablemente está relacionado con un mejor nivel educativo y un menor requerimiento de radioterapia.

2. Planteamiento de la tesis

2.1 Marco teórico

La evaluación de la CdV constituye un criterio de valoración relevante dentro del marco de la supervivencia en Oncología,⁶⁰⁹ especialmente: (1) en cuidados paliativos; (2) cuando los regímenes terapéuticos son equivalentes en efectividad; (3) cuando un nuevo tratamiento muestra un mínimo beneficio en las tasas de supervivencia, pero este pudiera anularse por un deterioro de la CdV.

2.2 Antecedentes

Inicialmente los estudios sobre los efectos adversos del tratamiento oncológico se basaron en datos retrospectivos y observaciones realizadas por profesionales sanitarios en lugar de por pacientes;^{365,366,610} sin embargo, se ha comprobado que la evaluación de los síntomas o resultados autoinformados es preferible para comprender los verdaderos efectos sobre la CdV.^{369,514,515,558,611}

Pocas supervivientes de cáncer de cérvix consultan por la morbilidad tardía inducida por el tratamiento oncológico^{294,332,511,557,597,598,612} porque piensan que sus síntomas son irrelevantes en comparación con el cáncer de cérvix o no están relacionados con el tratamiento, desconocen que estos puedan tratarse⁶¹³ o se sienten avergonzadas;⁴³⁸ esto genera una subestimación del impacto en la CdV.^{370,513,558,565}

Grover *et al.*⁶¹² informaron que el 49 % de las pacientes sentía la necesidad de recibir más información sobre el cáncer ginecológico, su tratamiento y rehabilitación, pero sólo el 10 % la tuvo antes de iniciar el tratamiento. Además, se ha demostrado que las pacientes adecuadamente informadas se adhieren más al tratamiento y se adaptan mejor a las secuelas tanto de la enfermedad como de su tratamiento.^{342,612,615}

Las supervivientes de cáncer de cérvix constituyen un grupo especialmente vulnerable al empobrecimiento de la CdV a largo plazo.⁵¹⁶

2.2.1 Debilidades metodológicas de los estudios de calidad de vida en supervivientes de cáncer de cérvix

En 2006 Vistad *et al.*⁴⁶² analizaron 23 estudios sobre la CdV a largo plazo de las supervivientes de cáncer de cérvix, de los que sólo 8 se caracterizaron por una metodología correcta. Entre las limitaciones metodológicas, destacan la falta de disponibilidad de datos de morbilidad y CdV basales debido a la naturaleza retrospectiva del diseño y la ausencia de fiabilidad de los datos sobre efectos adversos leves- moderados.³⁸¹ La ausencia de grupo control,^{130,330,354} el pequeño tamaño muestral y la heterogeneidad de los intervalos de evaluación constituyen otras debilidades metodológicas de los estudios de CdV.⁴⁶²

El empleo de diferentes clasificaciones de toxicidad⁶¹⁶ y métodos de medición de resultados⁶¹⁷ genera una gran variabilidad interobservador en la recopilación de datos que, junto con la pérdida de información derivada de la manifestación tardía de ciertas toxicidades,^{424,495} constituyen debilidades metodológicas que contribuyen a la incertidumbre acerca de la verdadera prevalencia de los efectos adversos del tratamiento oncológico. Se necesitan, por tanto, estudios prospectivos con métodos estandarizados de cuantificación de los efectos adversos del tratamiento oncológico.

Muchos estudios sobre el bienestar incluyen supervivientes de diferentes cánceres ginecológicos;

287,293,351,354,399,455,464,513,529,533,537,543,546,548,567,573,596,606,618-621,711,713 sin

embargo, la CdV de las supervivientes de cáncer de cérvix puede verse más deteriorada³⁹⁹ y asociarse con más problemas psicosociales^{567,578} en comparación con las supervivientes de otros cánceres ginecológicos, presumiblemente por su menor edad^{334,461,517} y una mayor necesidad de terapias multimodales.¹⁷⁸

Los estudios que investigan la CdV de las supervivientes de cáncer de cérvix en comparación con la población general son, en su mayoría, descriptivos,^{331,549} no discriminan entre modalidades terapéuticas⁵⁶⁷ o utilizan combinaciones terapéuticas heterogéneas y mal descritas.^{462,521}

La CdV está influenciada por una serie de variables que pueden actuar como factores de confusión⁶²³ cuando se compara por modalidades terapéuticas;⁵²¹ sin embargo, muchos estudios no tienen en cuenta estos factores.^{535,618}

Cabe destacar que la metodología del instrumento de medición también puede ser compleja, de manera que un cuestionario puede contener docenas de preguntas que desborden considerablemente a pacientes frágiles, influyendo en los resultados.⁶²²

La mayoría de los estudios sobre CdV se ha enfocado en los estadios precoces;^{465,624} sin embargo, se ha demostrado una asociación negativa de la CdV con el estadio tumoral.^{528,599}

Por último, algunos estudios sobre CdV se han centrado más en la función sexual y las relaciones sociales que en los dominios físico y psicológico.⁴⁶²

Hasta la fecha, sólo se ha publicado un modelo predictivo de la CdV tras el tratamiento del cáncer de cérvix validado internamente.⁴⁴⁹

2.3 Justificación de la tesis

La presente investigación se justifica por la existencia de debilidades metodológicas y resultados contradictorios en estudios sobre la CdV de supervivientes de cáncer de cérvix, la escasez de modelos predictivos

de CdV y la existencia de datos limitados en cuanto a la relación entre resultados autoinformados y objetivos respecto a los efectos adversos del tratamiento oncológico y la CdV de las supervivientes de cáncer de cérvix.

3. Hipótesis

- La supervivencia, la CdV y la función sexual de las pacientes con cáncer de cérvix podrían predecirse con una alta fiabilidad mediante modelos predictivos basados en factores sociodemográficos, clínico-patológicos y terapéuticos.
- El empleo de multimodalidad terapéutica, incluida la radioterapia, incrementaría los efectos adversos, con un mayor efecto deletéreo en la CdV y función sexual respecto a la cirugía en monoterapia.
- La CdV y la función sexual de las supervivientes de cáncer de cérvix mejorarían conforme aumenta el seguimiento a largo plazo.
- La CdV y función sexual de las supervivientes de cáncer de cérvix a largo plazo podrían equipararse a las de los controles.

4. Objetivos

4.1 Principal

- Diseñar modelos predictivos validados internamente de la supervivencia, los efectos adversos del tratamiento oncológico, la CdV y la función sexual de las pacientes con cáncer de cérvix.

4.2 Secundarios

- Determinar la prevalencia de efectos adversos del tratamiento oncológico del cáncer de cérvix.
- Realizar una evaluación longitudinal de la CdV y función sexual de supervivientes de cáncer de cérvix.
- Comparar la CdV y función sexual de supervivientes de cáncer de cérvix por modalidades terapéuticas.
- Comparar la CdV y función sexual de supervivientes de cáncer de cérvix con las de los controles.

5. Material y métodos

5.1 Diseño y ámbito del estudio

Realizamos un estudio de cohortes prospectivo en el Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla, España), cuya población de referencia era de 378 741 mujeres en 2017. Dada la menor prevalencia del cáncer de cérvix respecto a otros cánceres ginecológicos, empleamos el muestreo por conveniencia para incluir los casos de cáncer de cérvix en seguimiento desde el 1 de enero de 2010 al 31 de enero de 2019, siendo diagnosticado el primer caso en 1996. Adicionalmente llevamos a cabo un estudio de casos y controles, con un período de reclutamiento para los últimos del 1 de marzo de 2017 al 1 de marzo de 2018.

Los resultados de esta investigación se adecuaron a las recomendaciones de las guías STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales.⁶²⁵

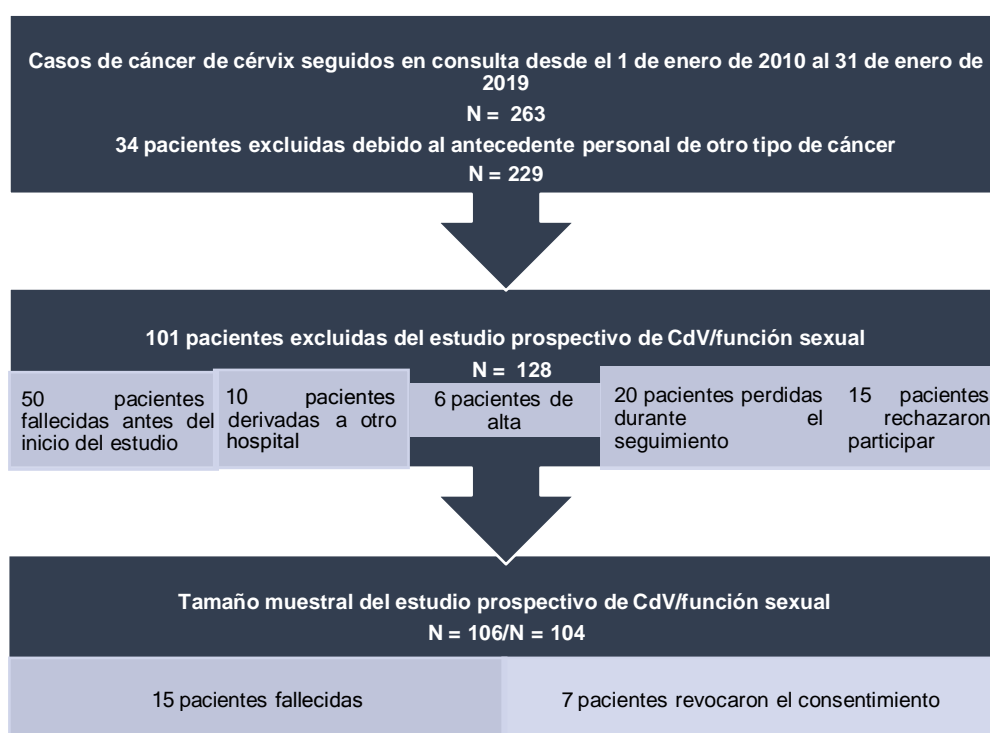


Figura 1. Flujograma del estudio

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; N, Tamaño muestral

5.1.1 Sujetos

5.1.1.1 Casos

Identificamos 263 casos de cáncer de cérvix potencialmente elegibles durante el período de reclutamiento, incluyéndose finalmente a 229 en el análisis descriptivo tras la exclusión de 34 casos por el antecedente de otro tipo de cáncer (mamario [N = 12], melanoma de coroides [N = 1], pulmonar [N = 2], colon [N = 3], vulvar [N = 2], vesical [N = 1], renal [N = 1], anal [N = 1], hematológico [N = 4; 1, además, tuvo cáncer de mama], cutáneo [N = 3], orofaríngeo [N = 1], endometrial [N = 2; 1 de ellos sincrónico con el cáncer de cérvix en una paciente con antecedente de cáncer de mama] y sarcoma del estroma endometrial [N = 3]).

De los casos tratados mediante monoterapia (cirugía, N = 49), 4 (8.16 %) tuvieron su seguimiento en otro centro hospitalario, 5 (10.2 %) recibieron el alta de consultas externas, 8 (16.33 %) rechazaron participar en el estudio de cuestionarios de CdV y función sexual, 4 (8.16 %) revocaron el consentimiento y 11 (22.45 %) no pudieron ser contactados. De los 180 casos sometidas a multimodalidad terapéutica, 38 (21.11 %) tuvieron su seguimiento en otro centro hospitalario, 1 (0.56 %) recibió el alta de consultas externas, 8 (4.44 %) rechazaron participar en el estudio de cuestionarios de CdV y función sexual, 5 (2.78 %) revocaron el consentimiento y 9 (5 %) no pudieron ser contactados. Ciento seis y 104 pacientes respondieron al menos a un cuestionario de CdV y función sexual, respectivamente, por lo que se incluyeron en el estudio de cohortes prospectivo que evaluaba ambos aspectos.

Hubo 34 pacientes externas derivadas de otros hospitales. Cuatro fueron enviadas para tratamiento quirúrgico primario (2 del Hospital Universitario de Badajoz, 1 del Hospital General de Llerena y 1 del Hospital General de Riotinto). Cuatro fueron derivadas del Hospital Universitario Virgen de Valme (1 operada en el Hospital Universitario Miguel Servet) para EBRT/BT vaginal (1 paciente diagnosticada de cáncer de cérvix a las 32

semanas de gestación se derivó para radioterapia una vez finalizada la gestación) y 1 desde el Hospital Universitario Virgen del Rocío para BT vaginal. Veinticinco pacientes que habían realizado el tratamiento del cáncer de cérvix en otros centros (Ecuador [N = 1], Argentina [N = 1], Bulgaria [N = 1], Hospital Universitario Virgen del Rocío [N = 17], Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez- Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba-Hospital Universitario Virgen del Rocío [N = 1], Hospital General Universitario de Castellón [N = 1] e Instituto Valenciano de Oncología [N = 3]) continuaron su seguimiento en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Dos pacientes que habían completado el tratamiento oncológico en el Hospital Universitario Virgen Macarena continuaron su seguimiento en el Hospital San Pedro de Alcántara (N = 1) y en el Hospital Quirón Salud Sagrado Corazón de Sevilla (N = 1). Cinco pacientes fueron derivadas del Hospital Universitario Virgen Macarena al Hospital Universitario Virgen del Rocío entre 2018 y 2020 para BT vaginal por ausencia de disponibilidad de la técnica.

5.1.1.2 Controles

Para la selección de los controles empleamos un método de aleatorización simple, reclutándose 185 mujeres que dividimos en 3 grupos basados en el motivo de consulta: revisión de mujer sana (N = 46, 24.86 %), patología ginecológica benigna asintomática (N = 26, 14.06 %) y sintomática (N = 113, 61.08 %). Los motivos de consulta en el grupo sintomático fueron: disfunción del suelo pélvico (N = 65, 57.53 %), dolor pélvico (N = 27, 23.9 %), prurito genital (N = 7, 6.19 %), esterilidad (N = 6, 5.31 %), sintomatología vasomotora (N = 3, 2.65 %), múltiples (N = 3, 2.65 %) y patología mamaria (N = 2, 1.77 %).

5.2 Selección y asignación de los participantes

5.2.1 Criterios de inclusión

5.2.1.1 Casos

- Mujeres mayores de 18 años en el momento del diagnóstico del cáncer de cérvix y en seguimiento en las Consultas Externas de Ginecología Oncológica y Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena.
- Confirmación histológica de cáncer de cérvix invasor.
- Capacidad de leer o entender el español escrito o hablado.
- Función cognitiva normal.

5.2.1.2 Controles

- Mujeres mayores de 18 años sanas o con patología ginecológica benigna procedentes de las Consultas Externas de Ginecología General del Área Hospitalaria Virgen Macarena.

5.2.2 Criterios de exclusión

5.2.2.1 Casos

- Antecedente personal de lesión preneoplásica o de cáncer distinto al de cérvix.
- Radioterapia o quimioterapia previas al diagnóstico del cáncer de cérvix.
- Incapacidad para someterse a un seguimiento adecuado del cáncer de cérvix.

5.2.2.2 Controles

- Gestación o lactancia materna en la actualidad.
- Antecedente personal de histerectomía.
- Antecedente personal de menopausia yatrogénica.
- Antecedente o presencia de enfermedades sistémicas.
- Antecedente o presencia de lesión preneoplásica o de cáncer.
- Antecedente o tratamiento activo con radioterapia o quimioterapia.
- Antecedente o presencia de trastornos psiquiátricos.

5.3 Operacionalización de las variables de estudio

- Año de diagnóstico del cáncer de cérvix (cuantitativa discreta).

- Estado al final del período de estudio (cualitativa nominal): viva, viva libre de enfermedad, *exitus* por cáncer de cérvix o *exitus* no relacionado con el cáncer de cérvix.
- Edad (años) en el momento del diagnóstico del cáncer de cérvix (cuantitativa discreta).
- Procedencia (cualitativa nominal binaria): rural o urbana.
- Nacionalidad (cualitativa nominal): española, colombiana, ecuatoriana, argentina, boliviana, peruana, nicaragüense, japonesa, rumana, búlgara, ucraniana o rusa.
- Estado civil (cualitativa nominal): soltera, pareja de hecho, casada, separada, divorciada o viuda.
- Religión (cualitativa nominal): católica, testigo de Jehová, agnóstica u otra.
- Estrato social (cualitativa ordinal): bajo, medio o alto.
- Nivel educativo (cualitativa ordinal): analfabetismo, estudios primarios, secundarios o universitarios.
- Ocupación (cualitativa nominal): ama de casa, trabajadora fuera del hogar, inválida u otra.
- Paridad (cuantitativa discreta).
- Estado menopáusico (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Tabaquismo en el momento del diagnóstico del cáncer de cérvix (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- IMC (kg/m²) (cuantitativa continua).
- Comorbilidades (cualitativa nominal binaria): sí o no. Consideramos aquellas enfermedades crónicas con tratamiento farmacológico.
- Depresión previa al diagnóstico del cáncer de cérvix (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Cesárea anterior (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- IU previa al diagnóstico del cáncer de cérvix (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Detección del VPH (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Genotipo del VPH (cualitativa nominal binaria): alto o bajo riesgo.

- Genotipo del VPH de alto riesgo oncogénico detectado mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *Fluorescence in situ hybridization*) (cualitativa nominal binaria): único o múltiple.
- Genotipo 16 del VPH detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *Polymerase chain reaction*) (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Genotipo 18 del VPH detectado mediante PCR (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Tipo histológico del cáncer de cérvix⁶²⁶ (cualitativa nominal): carcinoma escamoso, adenocarcinoma, adenocarcinoma de células claras, carcinoma adenoescamoso, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas o tipos histológicos no relacionados con el VPH.
- Grado histológico (cualitativa ordinal): bajo, moderado o alto.
- Invasión linfovascular (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Diámetro tumoral máximo (mm) (cuantitativa continua).
- Profundidad de la invasión estromal (cualitativa ordinal). Consideramos invasión estromal profunda cuando era superior a 10 mm o invadía 2/3 o más del estroma cervical.^{48,49} En caso de conización previa la invasión estromal correspondió a la suma de la invasión en la pieza de conización y en el tumor residual.⁸³
- Grupos de estadios FIGO³⁷ (cualitativa ordinal): precoces (IA-IB1 y IIA1), localmente avanzados (IB2-IVA, salvo IIA1) y metastásicos (IVB).
- Hallazgos en la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT, del inglés *Positron emission tomography-computerized tomography*) (cualitativa nominal): no realizada, linfadenopatías pélvicas, paraaórticas, pélvicas más paraaórticas o metástasis a distancia.
- Uropatía obstructiva en el momento del diagnóstico del cáncer de cérvix (cualitativa nominal binaria): sí o no.

- Fístula genital en el momento del diagnóstico del cáncer de cérvix (cualitativa nominal): no, fístula rectovaginal, vesicovaginal o vesicouterina.
- Cirugía primaria (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Inserción prequirúrgica de catéter doble J ureteral (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Tipo de cirugía primaria y de rescate (cualitativa nominal): conización, traquelectomía radical, histerectomía total extrafascial, histerectomía radical tipo B o C2.
- Tipo de cirugía adicional (cualitativa nominal): no realizada, anexectomía bilateral o unilateral, salpingectomía bilateral, quistectomía ovárica, cerclaje o colporrafia anterior.
- Preservación ovárica¹³⁴ (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Vía de abordaje quirúrgico (cualitativa nominal): laparotómica, laparoscópica, laparoscópica asistida por robot, vaginal asistida por laparoscopia o vaginal.
- Sangrado intraoperatorio (cuantitativa continua). Definido como la diferencia entre los niveles preoperatorios y postoperatorios inmediatos de hemoglobina (g/dL).
- Transfusión de hemoderivados (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Biopsia selectiva del ganglio centinela⁶²⁷ (Anexo 1) (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Linfadenectomía pélvica (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Número de ganglios linfáticos pélvicos resecados (cuantitativa discreta).
- Número de ganglios linfáticos pélvicos histológicamente positivos (cuantitativa discreta).
- Linfadenectomía paraaórtica (cualitativa nominal binaria): transperitoneal o extraperitoneal.
- Número de ganglios linfáticos paraaórticos resecados (cuantitativa discreta).

- Número de ganglios linfáticos paraaórticos histológicamente positivos (cuantitativa discreta).
- Duración de la cirugía (cuantitativa discreta). Definida como el tiempo en minutos desde la incisión en la piel hasta el cierre de la misma.
- Estancia hospitalaria (cuantitativa discreta). Definida como el tiempo en días desde la fecha de la cirugía hasta el alta hospitalaria.
- Complicaciones intraoperatorias (cualitativa nominal): ninguna, deserosamiento vesical, cistotomía, sección completa ureteral, sección parcial o completa del nervio obturador, lesión vascular de grandes vasos o encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Gravedad de las complicaciones intraoperatorias según la clasificación de Clavien-Dindo⁶²⁸ (cualitativa ordinal).
- Complicaciones posoperatorias (cualitativa nominal): ninguna, eventración, urológicas, neurológicas, hemorrágicas (incluye anemia), intestinales, infecciosas, trastornos linfáticos, enfermedad tromboembólica venosa, dehiscencia de la cúpula vaginal o múltiples. El protocolo diagnóstico del linfedema incluyó métodos clínicos cualitativos, como la inspección, la palpación y el signo de Stemmer, junto con métodos cuantitativos, como la circimetría³²¹ (diferencia superior a 2 cm entre las circunferencias de ambos miembros inferiores) y volumetría, basándose en la escala de la *International Society of Lymphology* (ISL).⁶²⁹ Los linfocelos se diagnosticaron mediante CT.
- Gravedad de las complicaciones posoperatorias según la clasificación de Clavien-Dindo⁶²⁸ (cualitativa ordinal). Los grados 1-2 se clasificaron como menores y los grados 3-4 como mayores.
- Intervalo de tiempo (días) hasta el diagnóstico de la complicación (cuantitativa discreta).

- Complicaciones posoperatorias según el intervalo de tiempo hasta su diagnóstico (cualitativa ordinal): inmediatas (≤ 24 h), mediatas (> 24 h - ≤ 10 días) o tardías (> 10 -30 días).
- Tipo de tratamiento de la complicación quirúrgica (cualitativa nominal): ninguno, rehabilitador, farmacológico, reintervención quirúrgica (precisando si por la misma o distinta vía de abordaje), intervencionismo radiológico, cateterización vesical permanente, inserción de catéter doble J ureteral o combinado.
- Intervalo de tiempo (días) hasta la reintervención quirúrgica (cuantitativa discreta).
- Estado funcional basal según el ECOG⁶³⁰ (cualitativa ordinal).
- Estado funcional postratamiento según el ECOG⁶³⁰ (cualitativa ordinal).
- EBRT pélvica (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Dosis de EBRT pélvica (Gy) (cuantitativa continua).
- EBRT profiláctica a los campos paraaórticos (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Sobreimpresión integrada simultánea (SIB, del inglés *Simultaneous integrated boost*) de linfadenopatías metastásicas paraaórticas (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Dosis de EBRT (Gy) a campos paraaórticos (cuantitativa continua).
- Sobreimpresión mediante IMRT (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Dosis de sobreimpresión mediante IMRT (Gy) (cuantitativa continua).
- Dosis total de radioterapia (Gy) al volumen blanco planificado (PTV, del inglés *Planning target volume*) (cuantitativa continua). La prescripción (definición de volúmenes, especificaciones y fraccionamiento de las dosis), el registro y la elaboración de los informes en la terapia con haces de fotones siguieron las recomendaciones del *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50*.⁶³¹

- *Planificación del tratamiento radioterápico*

Las técnicas de planificación usadas fueron: la 3DCRT, la IMRT o, su variante, la arcoterapia volumétrica modulada (VMAT, del inglés *Volumetric modulated arc therapy*).

El tipo de tratamiento radioterápico pudo variar en nuestra población de acuerdo a cambios en los equipos de radioterapia a lo largo del período de estudio.⁶³²

- *Radioterapia adyuvante*

Para la indicación de radioterapia adyuvante, se emplearon el nomograma de Delgado⁸ y los criterios de Sedlis^{188,190} y del GOG 109.¹⁹⁵ La EBRT pélvica se administró a las 4-8 semanas de la cirugía, con dosis al PTV pélvico y al PTV paraaórtico de 45-50.4 Gy en 25-28 fracciones de 1.8 Gy o 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy (5 fracciones/semana) mediante fotones de megavoltaje de 6 MV o 15 MV generados por el acelerador lineal Versa HD™ (Elekta, Stockholm [Sweden]) y con prescripción a la isodosis que cubra el 95 % del PTV.

- *Radioterapia radical*

En pacientes no susceptibles de tratamiento quirúrgico que se encontraban en la última semana de la EBRT pélvica (18^a-20^a sesión), se realizó una RM para evaluar la respuesta tumoral y planificar, en una segunda fase mediante una nueva CT de simulación e IMRT, la sobreimpresión secuencial (SeqB, del inglés *Sequential boost*), dada la no disponibilidad de BT intersticial. Esta sobreimpresión se aplicó en caso de invasión parametrial o tumor residual hasta alcanzar una dosis de 50-60 Gy. En caso de invasión parametrial persistente tras 50-60 Gy, se incrementó la dosis en 10 Gy, con campos más

reducidos, hasta alcanzar 70 Gy, teniendo en cuenta la contribución de la BT vaginal en el parametrio. Si técnicamente no era posible administrar BT vaginal por estenosis cervical o cérvix desestructurado, se realizó la sobreimpresión con EBRT, teniendo en cuenta la limitación de dosis a los OARs.

La irradiación profiláctica de los campos paraaórticos se aplicó a pacientes con afectación ganglionar pélvica o de ganglios ilíacos comunes, tumores muy grandes o estadios localmente avanzados. Para ganglios metabólicamente activos en la PET-CT, se empleó la SIB a dosis de 10-15 Gy en fracciones de 2.2-2.3 Gy/día, alcanzando los 64.4 Gy.

Las dosis limitantes para los OARs⁶³³⁻⁶³⁶ se enumeran a continuación: recto (V70 \leq 25 %; V60 \leq 40 %; V50 \leq 60 %), vejiga (V70 < 25 %; V65 < 50 %; V60 < 40 %), intestino delgado (V45 < 25 %; V40 < 30 %), cabeza y cuello femoral (V50 < 5-10 %) y riñones en radioterapia de campo extendido (2/3 de un riñón no debe recibir radiación; V22 < 33 %; V20 < 25 %; dosis media < 18 Gy).

- *Braquiterapia vaginal*

Se administró BT vaginal posoperatoria en los siguientes casos: borde vaginal infiltrado, próximo o con carcinoma *in situ* o no realización de manguito vaginal. Además, se indicó tras quimiorradioterapia concomitante.

La BT vaginal se aplicó al volumen blanco clínico (CTV, del inglés *Clinical target volume*) mediante la técnica de BT de alta tasa de dosis guiada por imagen (HDR-IGBT, del inglés *High-dose rate image-guided brachytherapy*),⁶³⁷ siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).⁶³⁸

La dosis al 90 % del CTV osciló entre 11 y 30 Gy, siguiendo las recomendaciones del ICRU Report 38.⁶³⁹ El fraccionamiento consistió en 2-6 sesiones de 5-5.5 Gy 2 veces/semana, separadas entre sí al menos 48 horas y comenzando 1-2 semanas tras el fin de la EBRT pélvica. Se administró 1 fracción semanal de 5.5 Gy durante 2 semanas en caso de asociación con la EBRT pélvica, no aplicándose ambas técnicas el mismo día. En el estadio FIGO IIB con administración de 45 Gy mediante EBRT pélvica, se indicaron 5 fracciones de BT vaginal de 5.5 Gy. En caso de administración de 50.4 Gy por gran tamaño tumoral, se aplicaron 4 fracciones de 5.5 Gy. En el estadio FIGO IIIB con administración de 50.4 Gy en la pelvis y sobreimpresión de cérvix y parametrios hasta 60 Gy, se administraron posteriormente sólo 2 fracciones de BT vaginal de 5.5 Gy. Los días de tratamiento con BT vaginal tampoco se administró quimiorradioterapia concomitante para evitar así un aumento de la toxicidad local.⁴⁵³

La duración total del tratamiento no sobrepasó los 55 días^{638,640} para así evitar perder el control local. Para acortar este tiempo, se imbricó la BT vaginal con la EBRT pélvica en su última semana, con la sobreimpresión parametrial o de las adenopatías o se realizaron estas sobreimpresiones concomitantes mediante IMRT.

La EQD2 al punto A (suma de la contribución de la EBRT pélvica y de la BT vaginal) osciló entre 85 y 90 Gy. Se registraron las dosis recibidas por los volúmenes de sobredosificación que reciben el 150 % y el 200 % de la dosis pauta (V150 y V200). Las dosis limitantes a los OARs fueron: vejiga (dosis a un volumen de 2 cc de vejiga [DV2cc vejiga] \leq 90 Gy EQD2), recto (dosis a un volumen de 2 cc de recto [DR2cc recto] \leq 70-75 Gy EQD2) y sigma (dosis a un volumen

de 2 cc de sigma [DS2cc sigma] \leq 75 Gy EQD2).

La dosis total al PTV (suma de la contribución de la EBRT pélvica, la BT vaginal y la sobreimpresión) osciló entre 61.25 y 80 Gy.

- *Radioterapia paliativa*

Para las metástasis cerebrales se empleó radioterapia holocraneal, administrándose 20 Gy en 5 fracciones de 4Gy.

Para las metástasis vertebrales se usó radioterapia antiálgica a dosis de 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy o 20 Gy en 5 fracciones de 4 Gy con fotones de 6 MV.

Con fines hemostáticos, se administraron 30 Gy al tumor y margen en 10 fracciones de 3 Gy/día o 20 Gy en 4 fracciones de 5 Gy mediante 3DCRT con fotones de 15 MV.

- Suspensión de la radioterapia (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Reducción de la dosis de radioterapia (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Toxicidad rádica (cualitativa nominal binaria): sí o no.
La toxicidad se clasifica en aguda, si ocurre durante o dentro de los primeros 3 meses después del tratamiento o crónica, si sucede a partir de 3 meses de la finalización del mismo. La toxicidad aguda se evaluó semanalmente durante el tratamiento y a las 6 semanas y 3 meses de la finalización del mismo. La toxicidad crónica se comprobó semestralmente durante los 3 primeros años y posteriormente con cadencia anual. Ambos tipos de toxicidad fueron evaluados por especialistas en Oncología Radioterápica, siguiendo los criterios del RTOG⁶¹⁶ (cualitativa ordinal).
- Fístulas genitales posradioterapia (cualitativa nominal): ninguna, vesicovaginal, rectovaginal o vesicouterina.

- Nefrostomía percutánea (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Quimioterapia adyuvante/concomitante (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Esquema de quimioterapia adyuvante/concomitante (cualitativa nominal). El cisplatino fue el agente de elección en primera línea. El carboplatino se empleó en caso de intolerancia a cisplatino.
- Dosis semanal de cisplatino (mg/m²) (cuantitativa continua).
- Reducción de la dosis semanal de cisplatino (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Suspensión de la quimioterapia (cualitativa nominal): no o suspendida por falta de respuesta o por toxicidad.
- Número de ciclos de quimioterapia adyuvante/concomitante (cuantitativa discreta).
- Quimioterapia paliativa o para el tratamiento de la recurrencia (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Primera línea de quimioterapia paliativa o para el tratamiento de la recurrencia (cualitativa nominal): cisplatino-paclitaxel-bevacizumab o carboplatino-paclitaxel-bevacizumab. Otros esquemas en primera línea fueron: cisplatino-paclitaxel, carboplatino-paclitaxel, topotecán-paclitaxel-bevacizumab o topotecán-paclitaxel.
- Segunda línea de quimioterapia paliativa o para el tratamiento de la recurrencia (cualitativa nominal): de elección pembrolizumab. Otros agentes empleados en segunda línea fueron: bevacizumab, nab-paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, topotecán más pemetrexed o mitomicina C. En ocasiones, también larotrectinib o entrectinib.
- Número de ciclos de quimioterapia paliativa o para el tratamiento de la recurrencia (cuantitativa discreta).
- Reducción de la dosis de quimioterapia paliativa o para el tratamiento de la recurrencia (cualitativa nominal binaria): sí o no.
 - *Quimioterapia*

La quimiorradioterapia concomitante se inició la misma semana que la EBRT pélvica y consistió en 6 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m² (70 mg de dosis máxima semanal). El paclitaxel semanal (75 mg/m²) se empleó en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular inferior a 60 mL/min) no elegibles para quimioterapia con cisplatino, en caso de quimiorradioterapia concomitante o en doblete con carboplatino, en caso de administración de quimioterapia adyuvante sola en esquema de 21 días. La EBRT pélvica y la quimioterapia finalizaron al mismo tiempo.

En los estadios metastásicos se empleó el índice pronóstico del GOG 149²⁷⁹ para elegir un esquema quimioterápico basado o no en platino o la inclusión en ensayos clínicos. Bevacizumab se administró a dosis de 15 mg/kg cada 21 días.

- Toxicidad inducida por quimioterapia (cualitativa nominal binaria): sí o no. La toxicidad fue evaluada por especialistas en Oncología Médica, siguiendo los criterios CTCAE (del inglés *Common terminology criteria for adverse events*)⁶⁴¹ versión 4.0⁶⁴² del NCI (cualitativa ordinal).

Las pacientes debieron tener un recuento absoluto de neutrófilos superior a 1500/μL y plaquetario mayor que 100 000/μL el día 1 del ciclo de tratamiento o, en caso contrario, éste se retrasó hasta que los parámetros hematológicos volvieran a niveles aceptables. Se realizaron hemogramas semanales durante el tratamiento.

En el momento del reinicio del tratamiento, las dosis de quimioterápicos se ajustaron en función del *nadir* de las cifras del hemograma y de la toxicidad de intervalo. De este modo, la dosis de cisplatino se redujo al 50 % en caso de toxicidad renal grado 2, manteniéndose así en los grados 3-4 en día 1 de un nuevo ciclo.

La dosis de topotecán se redujo al 20 % en caso de toxicidad hematológica grado 3 y al 40 % en el grado 4. No se realizó reducción de dosis para los grados 1-2 de toxicidad hematológica de intervalo. Se corrigió la dosis de bevacizumab sólo si el peso de la paciente se modificó más de un 10 %. El empleo de bevacizumab se retrasó o suspendió según la ocurrencia, la duración y la gravedad de hipertensión no controlada (presión arterial sistólica superior a 150 mm Hg o diastólica mayor que 100 mm Hg), proteinuria (índice proteína-creatinina en orina ≥ 3.5) y en caso de trombosis arterial o venosa, coagulopatía u obstrucción intestinal.

- Respuesta terapéutica (cualitativa nominal): respuesta radiológica completa o parcial, respuesta patológica completa, enfermedad residual macroscópica o microscópica en la pieza de histerectomía de rescate o enfermedad progresiva.

La respuesta radiológica a la quimiorradioterapia concomitante se determinó mediante CT, PET-CT o RM,¹³⁴ clasificándose, de acuerdo a los criterios RECIST (del inglés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versión 1.1,⁶⁴³ en: completa, parcial, estable (ni respuesta parcial ni enfermedad progresiva) o enfermedad progresiva. La respuesta metabólica mediante PET se clasificó, según los criterios PERCIST (del inglés *PET Response Criteria in Solid Tumors*) versión 1.0,⁶⁴⁴ en: completa, parcial, estable o progresiva.

La respuesta patológica se clasificó en óptima (completa) o subóptima (parcial), según los ensayos clínicos SNAP (del italiano, *Studio neo-adjuvante portio*)01⁶⁴⁵ y SNAP02.⁶⁴⁶ La respuesta subóptima se categorizó en: microscópica (foco tumoral ≤ 3 mm en su máxima dimensión) o macroscópica (foco tumoral > 3 mm en su máxima dimensión).

La tasa de respuesta terapéutica se define como el cociente entre la suma de respuestas completas y parciales y el número total de casos, multiplicado por 100.

- Inclusión en ensayos clínicos (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- SG (cuantitativa continua). Se define como el período de tiempo en meses desde el día del diagnóstico del cáncer de cérvix hasta la muerte por cualquier causa (observaciones no censuradas) o hasta el día del último contacto (observaciones censuradas). En el modelo predictivo, la variable de respuesta fue cualitativa nominal binaria (*exitus*: sí o no).
- SCE (cuantitativa continua). Se define como el período de tiempo en meses desde el momento del diagnóstico del cáncer de cérvix hasta la fecha de la muerte por dicha enfermedad.
- SLE y SLP (cuantitativa continua). Se definen como el período de tiempo en meses que transcurre desde el final del tratamiento oncológico hasta la evidencia de enfermedad o el empeoramiento de la misma en observaciones no censuradas o hasta el día del último contacto en observaciones censuradas, respectivamente
- SLR (cuantitativa continua). Se define como el período de tiempo en meses que transcurre desde el final del tratamiento oncológico hasta la recurrencia de la enfermedad. En el modelo predictivo la variable de respuesta fue cualitativa nominal binaria (recurrencia: sí o no).
- Seguimiento (cualitativa ordinal). Se define como el período de tiempo en meses transcurrido desde el final del tratamiento oncológico hasta la muerte en observaciones no censuradas o hasta el último día de contacto en observaciones censuradas. Se categorizó en: < 12 meses, 12-24 meses, 25-60 meses o > 60 meses. El protocolo de seguimiento correspondió al recomendado por la SEGO.¹¹⁷
- Número de recurrencias (cuantitativa discreta). Se consideran recurrencias aquellas confirmadas histológicamente o mediante pruebas de imagen.
- Recurrencia locorregional (cualitativa nominal): centropélvica, lateropélvica o centropélvica más lateropélvica. La recurrencia local

se define como el hallazgo de cualquier crecimiento tumoral en el lecho del cáncer o la cúpula vaginal. La recurrencia regional comprende las linfadenopatías pélvicas metastásicas, incluyendo los ganglios ilíacos comunes o la afectación de los órganos caudales a la bifurcación aórtica. Las linfadenopatías paraaórticas metastásicas craneales a L4-L5 se consideraron también recurrencias regionales, aunque estuvieran fuera del campo de irradiación.

- Recurrencia dentro del volumen de irradiación (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Recurrencia a distancia (cualitativa nominal). Se clasifica según su localización en: ganglionar no locorregional, ósea, pulmonar, cerebral, hepatopancreática (ictericia obstructiva maligna), gástrica, esplénica, suprarrenal, carcinomatosis peritoneal (ascitis maligna), omental, derrame pleural maligno, obstrucción intestinal maligna, rectosigmoidea, vulvar u ovárica.
- Recurrencia ganglionar (cualitativa nominal): pélvica, paraaórtica, pélvica más paraaórtica, paraaórtica más supraclavicular, pélvica más paraaórtica más supraclavicular, pélvica más paraaórtica más inguinal, infradiafragmática, infradiafragmática más supradiafragmática, inguinal, mediastínica, mediastínica más cervical y mediastínica más supraclavicular.
- Tipo de tratamiento de la recurrencia (cualitativa nominal): tratamiento de soporte y cuidados paliativos, radioterapia paliativa, quimioterapia paliativa, radioterapia más quimioterapia paliativa, cirugía paliativa/derivaciones urinarias o digestivas, cirugía paliativa/derivaciones urinarias o digestivas más radioterapia paliativa, cirugía paliativa/derivaciones urinarias o digestivas más quimioterapia paliativa, cirugía con intención curativa, cirugía más quimioterapia con intención curativa, quimioterapia más exenteración pélvica, cirugía con intención curativa más quimioterapia paliativa posterior, radioterapia más cirugía con intención curativa, cirugía con intención curativa más cirugía y

radioterapia paliativa posterior o radioterapia con intención radical.

- Número total de cuestionarios cumplimentados por participante (cuantitativa discreta).
- Tasa de cumplimentación de cuestionarios (cuantitativa continua). Definida como el porcentaje de cuestionarios completados en relación con el número esperado. El número de cuestionarios esperados se define como la diferencia entre el número de pacientes incluidas y excluidas del estudio prospectivo con cuestionarios (excepto por rechazo a participar).
- Intervalo de tiempo entre final del tratamiento oncológico y la cumplimentación de los cuestionarios (cualitativa ordinal): basal o T0 (1 mes antes del inicio del tratamiento oncológico), T1 (0-6 meses), T2 (7-12 meses), T3 (13-24 meses), T4 (25-60 meses) y T5 (> 60 meses). En los casos captados una vez completado el tratamiento, T1 correspondió al primer cuestionario y T2-5 a los puntos de tiempo desde T1 (T2, 0-6 meses; T3, 7-12 meses; T4, 13-24 meses; T5, \geq 25 meses). El momento de cumplimentación de los cuestionarios se hizo coincidir con las visitas previstas en el seguimiento oncológico.
- Edad (años) de la participante en cada cuestionario (cuantitativa discreta).
- Puntuación total y de los dominios del cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix* versión 4.0 (FACT-Cx v4.0) validado en español⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹ (cuantitativa continua).
- Puntuación de otros ítems del cuestionario FACT-Cx v4.0: fatiga (GP1), apetito (C6), dolor (GP4), experiencia de efectos adversos del tratamiento oncológico (GP5), imagen corporal (B4 y C7), sangrado o flujo vaginal maloliente (Cx1 y 2), sensación de acortamiento vaginal (Cx4), preocupación por la pérdida de la capacidad reproductiva (BMT7), tristeza (GE1), nerviosismo (GE4), IU (BL1) y estreñimiento (Cx6) (cuantitativa continua).

- Puntuación de los dominios del cuestionario *World Health Organization Quality of Life-Brief Version* (WHOQOL-BREF) validado en español⁶⁵⁰ (cuantitativa continua).
- Puntuación de la percepción de la CdV, según el cuestionario WHOQOL-BREF (pregunta 1) (cuantitativa continua).
- Patología psiquiátrica (cualitativa nominal): ninguna, ansiedad, depresión o trastorno mixto ansioso-depresivo. El diagnóstico fue realizado por psiquiatras, basándose en la *International Classification of Diseases* (ICD)-10.
- Tratamiento de salud mental (cualitativa nominal): ninguno, ansiolíticos, antidepresivos, ansiolíticos más antidepresivos, psicoterapia o fármacos más psicoterapia.
- Trastornos linfáticos (cualitativa nominal): ninguno, linfedema de miembros inferiores, linfocele, linforrea o ascitis linfática.
- Tratamiento de los trastornos linfáticos (cualitativa nominal): ninguno, rehabilitación o dieta.
- IU (cualitativa nominal binaria): sí o no.
- Tipos de IU (cualitativa nominal): de urgencia, de esfuerzo, de esfuerzo más prolapso de órganos pélvicos, mixta, mixta más prolapso de órganos pélvicos, por rebosamiento o continua (por fístula urogenital).
- Tratamiento de la IU (cualitativa nominal): ninguno, ejercicios de la musculatura del suelo pélvico, farmacológico, autocateterización vesical intermitente, quirúrgico, inyecciones cistoscópicas de onabotulinumtoxina A o combinado.
- Estreñimiento (cualitativa nominal binaria): sí o no. Definido de acuerdo con los criterios Roma III.⁶⁵¹
- Incontinencia fecal (cualitativa nominal binaria): sí o no. Definida de acuerdo con los criterios Roma III.⁶⁵¹
- Tratamiento de la incontinencia fecal (cualitativa nominal): dieta, fármacos, biorretroalimentación anorrectal o combinado.
- Actividad sexual (cualitativa nominal binaria): sí o no.

- Puntuación total y de los dominios del cuestionario FSFI (cuantitativa continua)^{652,653} validado en español.⁶⁵⁴ Incluimos aquellas participantes sexualmente inactivas que respondieron a las cuestiones del dominio deseo sexual.

5.4 Recogida de datos

Las historias clínicas de las bases de datos de las Consultas Externas de Ginecología Oncológica y Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena fueron revisadas a través del sistema informático Diraya (Estación Clínica de Diraya de Atención Especializada, Historia Digitalizada e Historia de Salud Única) para la recogida de los datos sociodemográficos y clínicos de la población de estudio, comenzando esta búsqueda en julio de 2016.

Respecto al protocolo de estudio, los casos de cáncer de cérvix debieron cumplimentar en cada una de las visitas los siguientes instrumentos autoadministrados: una encuesta sociodemográfica⁶⁵⁵ y los cuestionarios FACT-Cx v4.0,⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹ WHOQOL-BREF⁶⁵⁰ y FSFI.⁶⁵⁴ Los controles cumplimentaron en una única entrevista los mismos cuestionarios, excepto el FACT-Cx v4.0. Todos los cuestionarios fueron autocumplimentados, salvo en caso de participantes analfabetas que requirieron la colaboración de su acompañante, y rellenados en un ámbito confortable y privado en ausencia del investigador principal (JCG).

5.4.1 Instrumentos

5.4.1.1 *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*

La escala FACT-Cx v4.0 es un cuestionario multidimensional combinado (genérico y específico de enfermedad) compuesto de 42 *ítems*. Incluye el cuestionario FACT-General (FACT-G),⁶⁵⁶ comprendido por 27 *ítems* organizados en 4 dominios: estado físico general de salud (7 *ítems*), ambiente familiar y social (7 *ítems*), estado emocional (6 *ítems*) y capacidad de funcionamiento personal (7 *ítems*). El FACT-Cx v4.0 incorpora un dominio de preocupaciones adicionales (15 *ítems*) que evalúa síntomas ginecológicos, alteraciones vaginales, sexualidad, autoimagen, problemas intestinales, de alimentación y urinarios, además de preocupaciones relacionadas con el tratamiento oncológico.

▪ *Interpretación*

El cuestionario FACT-Cx v4.0 utiliza la escala de Likert, referida a la semana anterior, que puntúa de 0 (nada) a 4 (mucho). Para algunos *ítems* puntuaciones altas indican mejores condiciones, mientras que para otros implica lo contrario, por lo que, al combinarlos en los distintos dominios, los elementos negativos deben invertirse. Las puntuaciones de los dominios son obtenidas mediante la suma de las puntuaciones de los respectivos *ítems*, variando de 0 a 28 para el estado físico general de salud, ambiente familiar y social y la capacidad de funcionamiento personal; de 0 a 24 para el estado emocional y de 0 a 60 para las preocupaciones adicionales. Cada puntuación de dominio se transforma en una escala de 0 a 100 puntos para facilitar la interpretación. Los dominios pueden analizarse independientemente o sumarse sus puntuaciones, oscilando de 0 a 108 en el cuestionario FACT-G y de 0 a 60 en el cuestionario FACT-Cx.

Las puntuaciones totales más altas indican una mejor CdV.⁶⁵⁶ En cualquier caso, existe controversia sobre lo que constituye un efecto clínicamente significativo, de modo que la relevancia clínica no siempre equivale a significación estadística;⁶²² de ahí que se defina el concepto de diferencia mínimamente importante como el mínimo cambio en un resultado autoinformado percibido como beneficioso o que produzca un cambio en el tratamiento,^{657,658} correspondiendo a 5 y 2 puntos (0.5 desviaciones típicas [SD, del inglés *Standard deviation*]) en el caso de las puntuaciones totales del cuestionario FACT-G y sus dominios, respectivamente.^{656,659}

▪ *Propiedades*

La elección del cuestionario FACT-Cx se basó en su concepción multidimensional de la CdV, brevedad y facilidad de aplicación, además de ser una escala validada^{647-649,656} y adaptada culturalmente,^{648,649,660} y un instrumento sensible al estadio de la enfermedad, estado funcional y cambios acaecidos en la paciente a lo largo del tiempo;⁶⁵⁶ sin embargo, estas propiedades fueron puestas en duda por Tax *et al.*⁶⁶¹

El coeficiente α de Cronbach de la puntuación total, estado físico general de salud, ambiente familiar y social, estado emocional y capacidad de funcionamiento personal es de 0.89, 0.82, 0.69, 0.74 y 0.8, respectivamente.⁶⁵⁶ La confiabilidad *test-retest* de la puntuación total y de los dominios a 3-7 días es de 0.92 y 0.78-0.91, respectivamente.⁶⁴⁸ En un estudio realizado en pacientes rurales con cáncer, se calculó una confiabilidad de la puntuación total y los dominios de 0.93 y 0.68-0.9, respectivamente.⁶⁶⁰

5.4.1.2 World Health Organization Quality of Life-Brief Version

El cuestionario WHOQOL-BREF⁶⁵⁰ es una escala diseñada tanto para la población general como enferma. Consta de 26 *ítems* y 2 partes, de modo que la primera evalúa la percepción de la CdV y la satisfacción con la salud, mientras que la segunda produce un perfil de 4 dominios: salud física, salud psicológica, relaciones sociales y ambiente. El dominio ambiente incluye la evaluación de los recursos financieros, el transporte y el acceso a los servicios de salud.

▪ Interpretación

El cuestionario WHOQOL-BREF ofrece un perfil de CdV y salud global, siendo cada dominio puntuado independientemente y con un tiempo de referencia de 2 semanas. La puntuación media de cada dominio se obtiene calculando la media de las puntuaciones transformadas a una escala de 0 a 100. Una puntuación media de cada dominio inferior a 40 denota una CdV deficiente; de 40-60, moderada y superior a 60, óptima.

5.4.1.3 Female Sexual Function Index

El cuestionario multidimensional FSFI^{653,662} es un instrumento específico para medir la función sexual femenina, compuesto de 19 *ítems* organizados en 6 dominios: 2 *ítems* sobre deseo sexual (preguntas 1 y 2), 4 *ítems* sobre excitación sexual (preguntas 3-6), 4 *ítems* sobre lubricación (preguntas 7-10), 3 *ítems* sobre orgasmo (preguntas 11-13), 3 *ítems* sobre satisfacción sexual (preguntas 14-16) y 3 *ítems* sobre dispareunia (preguntas 17 y 18). El rango de puntuación para los *ítems* 1, 2, 15 y 16

es 1-5 y 0-5 para el resto, donde 0 indica que no hubo relaciones sexuales durante las últimas 4 semanas. Las puntuaciones de cada dominio se suman y se multiplican por un factor predeterminado para ponderar cada dominio por igual. El máximo de la puntuación total es de 36 puntos (suma de los 6 dominios).

▪ *Interpretación*

Las puntuaciones más altas se correlacionan con una mejor función sexual.⁶⁶³ Una puntuación total menor o igual a 26.55 o menor o igual a 3.6 en algún dominio es diagnóstica de disfunción sexual femenina.⁶⁶⁴

▪ *Propiedades*

Goza de una excelente fiabilidad de consistencia interna inicial de la puntuación total (coeficiente α de Cronbach ≥ 0.82), según Rosen *et al.*⁶⁶³, y de sus dominios (coeficiente α de Cronbach = 0.79-0.86), según Lou⁶⁶⁵. Los resultados hallados por Baser *et al.*⁶⁶² fueron incluso mejores que los de Rosen *et al.*⁶⁶³, con un coeficiente α de Cronbach de la puntuación total y de los dominios de 0.94 y 0.85-0.94, respectivamente. Este cuestionario ha sido validado en pacientes con cáncer⁶⁶² y, específicamente, en supervivientes de cáncer de cérvix.⁶⁶²

5.5 Soporte bibliográfico

Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura científica relevante en las bases de datos PubMed® y EBSCO (Elton B. Stephens Company) entre julio de 2016 y mayo de 2022. Los términos de búsqueda

incluyeron palabras clave/descriptores del *Medical Subject Headings* (MESH) Database, tales como: “*Uterine cervical neoplasms*”, “*Human papillomavirus*”, “*Surgery*”, “*Laparotomy*”, “*Laparoscopy*”, “*Morbidity*”, “*Intraoperative complications*”, “*Postoperative complications*”, “*Radiation therapy*”, “*Chemotherapy*”, “*Radiation injuries*”, “*Acute toxicity*”, “*Chronic toxicity*”, “*Body image*”, “*Sexual dysfunction*”, “*Adaptation, Psychological*”, “*Depression*”, “*Anxiety*”, “*Recurrence*”, “*Palliative therapy*”, “*Follow-up studies*”, “*Mortality*”, “*Survival analysis*”, “*Kaplan-Meier survival curves*”, “*Cancer survivors*”, “*Surveys and questionnaires*”, “*Demographic and health surveys*”, “*Quality of life*”, “*Nomograms*” y “*Statistical models*”. Se obtuvieron copias de los textos completos y los resúmenes de los artículos más relevantes y se revisaron sus referencias bibliográficas.

5.6 Análisis estadístico

Las principales variables de resultado analizadas fueron la supervivencia, los efectos adversos del tratamiento oncológico y las puntuaciones totales de los cuestionarios FACT-Cx v4.0 y FSFI en T1. Se eligió T1 porque era el momento que incluía un mayor número de datos.

El cálculo del tamaño muestral adecuado para la comparación de la percepción de la CdV del cuestionario WHOQOL-BREF entre los casos de cáncer de cérvix y los controles se basó en un tamaño de efecto significativo ($p < 0.05$) con un nivel de confianza del 95 % y una potencia del 80 %, resultando en al menos 45 sujetos para cada grupo, según el *software* estadístico R.⁶⁶⁶

La información se incorporó a 2 bases de datos en formato CSV (del inglés *Comma-separated values*) Excel (*Microsoft Corporation*, Redmond, WA, USA), una para los casos de cáncer de cérvix y otra para los controles. Posteriormente estas bases de datos fueron procesadas mediante R⁶⁶⁶ para llevar a cabo el análisis estadístico.

Dado que se buscaba conocer el impacto de la modalidad

terapéutica en la CdV y la función sexual, los casos de cáncer de cérvix se clasificaron en grupos basados en el tipo de tratamiento oncológico recibido, realizándose un análisis de los posibles factores de confusión entre los grupos de modalidades terapéuticas y entre los casos de cáncer de cérvix y los controles.

Los datos perdidos o no disponibles se codificaron como NA (del inglés *Not available*). Los NAs del cuestionario FACT-Cx v4.0 se manejaron de acuerdo a los procedimientos de administración/puntuación del manual FACT,⁶⁶⁷ prorrateando las puntuaciones de los dominios bajo las siguientes limitaciones: más del 50 % de los *ítems* del dominio y más del 80 % de todos los *ítems* debían completarse para crear dominios y puntuaciones totales, respectivamente.

La evaluación de las variables de estudio se realizó mediante métodos estadísticos estándares en Ciencias de la Salud.

5.6.1 Análisis descriptivo

- Frecuencias absolutas, relativas y acumuladas para variables cualitativas.
- Tasa cruda de mortalidad por cáncer de cérvix: cociente entre el número de muertes por cáncer de cérvix en el período de estudio y la población estimada de estudio, multiplicado por 1000.
- Medidas de centralización y dispersión:
 - Media aritmética (\bar{X}) y SD para variables cuantitativas con distribución paramétrica.
 - Mediana (M_e) y rango intercuartílico (RIC) para variables cuantitativas con distribución no paramétrica.

- Correlación. Usamos el coeficiente de correlación de Spearman (ρ) para medir la dependencia lineal entre 2 variables cuantitativas con distribución no paramétrica o 2 variables ordinales con 5 niveles o más. La correlación es nula cuando ρ es igual a 0; débil si ρ es 0-0.24; moderada si ρ es 0.25-0.49; fuerte si ρ es 0.5-0.99 y perfecta cuando ρ toma el valor 1. Si el coeficiente es inferior a 0, la dependencia lineal entre 2 variables es inversa y si es superior a 0, la dependencia lineal es directa.

5.6.2 Contrastes de hipótesis estadísticas

- Aplicamos el *test* de normalidad de Shapiro-Wilk siempre que constaban 3 o más registros; de lo contrario, asumimos una distribución no paramétrica. Si el p -valor del *test* de normalidad es inferior a 0.05, se afirma que la variable sigue una distribución no paramétrica, y viceversa. Omitimos los grupos con un solo registro por no ser posible establecer comparaciones.
- Todos los contrastes de hipótesis fueron bilaterales.
- La significación estadística se definió como un p -valor inferior a 0.05.
- Pruebas estadísticas de comparación:
 - Para comparar 2 variables cualitativas binarias en muestras independientes grandes, usamos la prueba chi-cuadrado. Para muestras pequeñas, empleamos la prueba exacta de Fisher.
 - Para comparar 2 variables cuantitativas con distribución no paramétrica en al menos una de ellas, empleamos la prueba de Wilcoxon. Si ambas variables seguían una distribución paramétrica, utilizamos la prueba de la t de Student.

- Para comparar 2 variables cualitativas o cuantitativas con distribución no paramétrica, usamos la prueba U de Mann-Whitney.
- Para el contraste de 3 o más variables cualitativas o cuantitativas con distribución no paramétrica de al menos una de ellas, empleamos la prueba de Kruskal-Wallis. Por el contrario, si seguían una distribución paramétrica, utilizamos el análisis de la varianza (ANOVA, del inglés *Analysis of variance*) de una vía. Para la comparación de 3 o más variables cualitativas binarias, empleamos la prueba chi-cuadrado.
- Respecto a la evaluación longitudinal intrasujeto de las puntuaciones de los cuestionarios, empleamos el ANOVA o la prueba de Friedman para examinar si las diferencias se debían a fluctuaciones fortuitas o no.

5.6.3 Análisis de supervivencia

- La variable de respuesta se definió como el tiempo hasta que ocurre el evento de interés o el final del seguimiento, en caso de observaciones censuradas (no aparición del evento estudiado).
- Las tablas y curvas de supervivencia se calcularon con el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier,^{668,669} que evalúa la función de supervivencia $S(t) = Prob(T > t)$, definida como la probabilidad de que un sujeto no desarrolle un evento más allá de un tiempo “ t ” de supervivencia (intervalo entre la incorporación al estudio y la fecha de aparición del evento estudiado) en base a variables predictoras. La representación gráfica de la función de supervivencia es la curva de Kaplan-Meier.

- La comparación entre funciones de supervivencia de distintos subgrupos en modelos de regresión de Cox se realizó mediante el *test* de *Log-rank* o prueba de Mantel-Cox.⁶⁷⁰⁻⁶⁷² De este modo, se pudo evaluar el posible efecto modulador de un predictor.

5.6.4 Cálculo de probabilidades: modelos predictivos

Empleamos modelos predictivos basados en el análisis multivariante que permiten cuantificar la influencia de un conjunto de covariables, predictores o variables explicativas en una medida de interés llamada variable dependiente o de respuesta y, de esta forma, poder verificar instantáneamente y con precisión el pronóstico individual de cualquier sujeto de estudio.⁶⁷³

Los modelos empleados fueron el modelo de regresión de Cox y el modelo lineal generalizado (GLM, del inglés *Generalized linear model*).

5.6.4.1 Modelo de regresión de Cox

También llamado modelo de riesgos proporcionales de Cox,⁶⁷¹ es un modelo semiparamétrico que permite el uso de observaciones censuradas.

El modelo de Cox separa la función de riesgo en 2 componentes, uno correspondiente al tiempo de supervivencia y el otro a los predictores, de la siguiente manera: $h(t;X) = h_0(t) \times \exp(X\beta)$, donde $h_0(t)$ es la función de riesgo basal, que indica el riesgo para el sujeto cuando los predictores toman el valor 0 ($X = 0$); $\exp(X\beta)$ es el riesgo relativo, que representa la reducción o el aumento del riesgo asociado con el conjunto de características X similar para todas las duraciones t . La probabilidad de

que se presente el evento de estudio es una función logística, $g(p) = \log(p/1-p)$, donde p es la probabilidad de aparición y $1-p$ la probabilidad de no aparición del evento. A este cociente se le conoce como cociente de disparidades (OR, del inglés *Odds ratio*). La OR constituye una manera diferente de parametrizar una variable dicotómica, pudiendo ésta tomar cualquier valor real positivo $(0, +\infty)$. Se aplica un logaritmo para transformar las probabilidades en un valor situado en el intervalo $(-\infty, +\infty)$, susceptible de ser explicado mediante un modelo lineal. En definitiva, esta modelización consiste en expresar el logaritmo de la probabilidad de la variable de respuesta como una función lineal de la variable predictora. Cuando $\exp(X\beta)$ es mayor que 0, la OR es superior a 1, indicando un incremento del riesgo. Cuando $\exp(X\beta)$ es menor que 0, la OR es inferior a 1, traduciéndose en una disminución del riesgo.

La razón de verosimilitud (LHR, del inglés *Likelihood ratio*) de la prueba de bondad de ajuste del modelo es un estimador de la varianza del modelo y evalúa la contribución de cada predictor cuando se agrega al modelo, es decir, después del ajuste para los otros predictores. Si la prueba de bondad de ajuste del modelo es significativa, se puede afirmar que el modelo es útil para predecir el evento en estudio. La misma interpretación tienen la prueba de Wald y el *test score (Log-rank)*. La importancia de cada predictor se evalúa mediante la prueba de Wald, la OR y el intervalo de confianza (IC) al 95 %.

5.6.4.2 Modelo lineal generalizado

El GLM está recomendado en estudios longitudinales de una variable de respuesta^{674,675} con un seguimiento limitado o evaluaciones muy espaciadas.⁶⁷⁶ Además, puede manejar perfiles de datos faltantes.⁶⁷⁷

Para la construcción del GLM^{673,678,679} habitualmente se incluye 1 predictor por cada 10 eventos.⁶⁸⁰ Cuando existe menos de 10 eventos, se emplea una penalización mediante regresión de cresta (*ridge penalty*) para evitar el sobreajuste.⁶⁸¹

El criterio de información de Akaike (AIC, del inglés *Akaike information criterion*) es una medida de la calidad relativa de un modelo a partir de la verosimilitud, el ajuste y la complejidad del mismo. Permite contrastar modelos, de manera que a menor valor del AIC, mejor ajustado está el modelo a los datos.⁶⁸²

La hipótesis de independencia (ausencia de multicolinealidad) entre los predictores del GLM debe cumplirse. La forma más común de detectar la multicolinealidad es utilizando el factor de inflación de la varianza (VIF, del inglés *Variance inflation factor*). El valor del VIF comienza en 1 y no tiene límite superior, de modo que un valor de 1 indica que no hay correlación; entre 1 y 5 indica una correlación moderada, pero no es lo suficientemente grave como para requerir atención y mayor que 5 indica una correlación potencialmente grave entre una variable predictora determinada y otras covariables del modelo.

La fórmula de un GLM binario es $\ln(p/q) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n$, donde \ln es el logaritmo neperiano; p , la probabilidad de aparición de un evento y q , su complementario; β_0 , la constante del modelo o intercepto; β_n , los coeficientes de regresión de las variables predictoras y X_n , las variables predictoras. Alternativamente $p = 1 / (1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n))$, donde β_0 es el logaritmo de la *odds* de la variable de respuesta condicionada al grupo de referencia; β_n puede presentar signo negativo o positivo, mientras que la *odds* y la OR son siempre cantidades positivas. Los coeficientes de regresión positivos se asocian con ORs mayores que 1, y viceversa.

La fórmula de un GLM con variable de respuesta cuantitativa (distribución de probabilidad continua no paramétrica) es $g(\mu) = \alpha + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n$, donde $g(\mu)$ es una función de la media μ de la probabilidad de distribución de la variable de respuesta, siendo μ el valor esperado de la media de la variable de respuesta. Los coeficientes de regresión son α y $\beta_{1\dots n}$, siendo n el número de predictores.

5.6.4.3 Rendimiento y validación en regresión logística

Una vez hallado el mejor modelo, procedimos a evaluar su rendimiento mediante una serie de medidas, tales como la discriminación, calibración y precisión, de acuerdo con la declaración TRIPOD (del inglés, *Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis*).^{683,684}

Evaluamos la discriminación mediante el índice C,^{685,686} que estima la probabilidad de concordancia entre las respuestas predichas y las observadas.^{687,688} La interpretación del índice C^{689,690} es la siguiente: inferior a 0.5 indica un modelo muy pobre; igual a 0.5 significa que el modelo no es mejor que predecir un resultado al azar; 0.5-0.7 designa un modelo justo; superior a 0.7 indica un buen modelo; superior a 0.8 representa un modelo sólido e igual a 1 significa que el modelo predice perfectamente aquellos sujetos que experimentarán o no un resultado determinado.

La calibración también refleja el grado de acuerdo entre las predicciones estimadas por el modelo y los resultados observados. La prueba estadística que evalúa la calibración es el *test* de Hosmer-Lemeshow *goodness of fit* (HLGOF),^{689,691} que es útil sólo para variables de respuesta binarias. Un *p*-valor superior a 0.2 indica un buen ajuste del modelo, mientras que cuando es inferior a 0.05, el ajuste es pobre. Tiene el inconveniente, como todos los *test* frecuentistas, de que pequeñas diferencias resultan estadísticamente significativas ante tamaños muestrales grandes.

Una curva de rendimiento diagnóstico (ROC, del inglés *Receiver operating characteristic*)⁶⁹² analizó la capacidad predictiva del modelo en tiempos fijos, evaluándose la precisión del mismo mediante el área bajo la curva (AUC, del inglés *Area under the curve*). Los valores de esta medida oscilan entre 0.5 y 1, de modo que los valores más altos indican mejores

modelos predictivos. Un valor de 0.5 significa que el modelo no es mejor que el azar para hacer una predicción y un valor de 1 caracteriza a un modelo perfecto.

Finalmente procedimos a la validación interna del modelo.⁶⁹³ La validez depende fundamentalmente de la calidad o capacidad de la muestra para contener o representar apropiadamente las características de la población.⁶⁹⁴ Aunque existen varias técnicas de validación, empleamos *bootstrap*^{687,695,696} con 5000 pseudomuestras por una serie de ventajas, tales como: el empleo de todos los datos disponibles, siendo especialmente importante cuando se dispone de tamaños muestrales pequeños; la cuantificación del sobreajuste y optimismo del modelo; la estimación del factor de ajuste o corrección (*shrinkage factor*),^{692,697} por el cual los coeficientes de regresión y sus medidas de rendimiento pueden ser contraídos hacia 0 y, de ese modo, ajustar en caso de sobreajuste^{692,698} y, por último, la evaluación de la fiabilidad de los predictores, de modo que aquellos que resultan significativos en más del 50 % de las muestras *bootstrap* son considerados predictores fiables e incluidos en el modelo final. Para verificar el ajuste del modelo se compararon las estimaciones del error estandarizado del estadístico (*bootstrap*) con las obtenidas del error estandarizado por el GLM.

5.7 Aspectos éticos

Este estudio se adhirió a los principios éticos de la investigación, incluido el derecho a la autodeterminación, el anonimato y la confidencialidad. Los datos personales de las participantes fueron accesibles exclusivamente al doctorando (JCG).

Las participantes recibieron información relevante y clara del estudio en cuanto a los propósitos y métodos.

Todas las participantes firmaron un documento de consentimiento informado para la recogida de datos y su publicación (Anexo 2). La

participación fue voluntaria y sin compensación económica. El rechazo o la revocación del consentimiento a lo largo del estudio no modificó el tratamiento estándar del cáncer de cérvix ni afectó a las futuras visitas de seguimiento.

El proyecto de investigación, con código promotor JCG-CCI-2018-01, fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío de Sevilla, de acuerdo con los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y con los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos de la Declaración de Helsinki de 2013 (Anexo 3).

6. Resultados

Incluimos 229 pacientes con cáncer de cérvix en el análisis descriptivo, agrupándolas según el tipo de tratamiento oncológico recibido (Tabla 6).

Las pacientes diagnosticadas en estadios precoces (N = 55, 24.02 %) se trataron más frecuentemente mediante cirugía, mientras que aquellas diagnosticadas en estadios localmente avanzados (N = 153, 66.81 %) y metastásicos (N = 17, 9.17 %) recibieron con una mayor probabilidad quimiorradioterapia concomitante y quimioterapia paliativa, respectivamente.

Las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los grupos se presentan en las Tablas 6-8.

Variables sociodemográficas cuantitativas	T/M_e	SD/RIC	R
Edad al diagnóstico del cáncer de cérvix, años	50	19	22-88
- Estadios precoces	46	20	
- Estadios localmente avanzados	54	18.25	
- Estadios metastásicos	60.5	19.75	
Edad en T1, años	50.5	16.5	27-84
Paridad	2	2	0-10
Variables sociodemográficas cualitativas	N	%	
Nuliparidad	32	13.97	
Duración del seguimiento, meses			
< 12	34	14.85	
12-24	39	17.03	
25-60	72	31.44	
> 60	78	34.06	
NA	6	2.62	
Nacionalidad			
- Española	208	90.82	
- Rumana	6	2.61	
- Colombiana	3	1.31	
- Boliviana	2	0.87	
- Ecuatoriana	1	0.44	
- Peruana	1	0.44	
- Argentina	1	0.44	
- Búlgara	1	0.44	
- Ucraniana	1	0.44	
- Rusa	1	0.44	

- China	1	0.44
- Japonesa	1	0.44
- NA	2	0.87
Ambiente		
- Rural	123	53.71
- Urbano	106	46.29
Estrato social		
- Bajo	20	8.73
- Medio	66	28.82
- Alto	3	1.31
- NA	140	61.14
Nivel educativo		
- Analfabetismo	7	3.06
- Primario	47	20.52
- Secundario	25	10.92
- Universitario	11	4.8
- NA	139	60.7
Ocupación		
- Ama de casa	42	18.34
- Trabajadora fuera de casa	39	17.03
- Inválida	3	1.31
- Otra	4	1.75
- NA	141	61.57
Religión		
- Católica	69	30.13
- Testigo de Jehová	2	0.87
- Otra	17	7.42
- Agnóstica	1	0.44
- NA	140	61.14
Estado civil		
- Soltera	14	6.11
- Pareja de hecho	4	1.75
- Casada	45	19.65
- Separada	6	2.62
- Divorciada	10	4.37
- Viuda	11	4.8
- NA	139	60.7
Variables clínicas cualitativas	N	%
Grupos de edad		
≤ 40 años	48	20.96
< 45 años	57	24.89
- Estadios precoces	23	41.82
- Estadios localmente avanzados	32	20.92
- Estadios metastásicos	2	11.76
< 60 años	165	72.05
≥ 60 años	64	27.95
NA	2	0.87
Estado menopáusico		
- Sí	116	50.66
- No	113	49.43
Actividad sexual		
- Sí	50	21.83

- No	56	24.45
- NA	123	53.72
Disfunción sexual	63	60.58
Comorbilidades		
- Sí	115	50.22
- No	114	49.78
IMC según la OMS, kg/m ²		
- Delgadez (< 18.5)	11	4.8
- Normopeso (18.5-24.99)	59	25.77
- Sobrepeso (25-29.99)	51	22.28
- Obesidad clase I (30-34.99)	26	11.35
- Obesidad clase II (35-39.99)	2	0.87
- Obesidad clase III (≥ 40)	12	5.24
- NA	68	29.69
Estadios FIGO ³⁷		
- Precoces	55	24.02
- Localmente avanzados	153	66.81
- Metastásicos	17	7.42
- NA	4	1.75
Genotipo VPH de alto riesgo		
- Estadios precoces		
Único	16	29.09
Múltiple	5	9.09
NA	34	61.82
- Estadios localmente avanzados		
Único	10	6.54
Múltiple	0	0
NA	143	93.46
- Estadios metastásicos		
Único	1	5.88
Múltiple	0	0
NA	16	94.12
Tipo histológico ⁶²⁶		
- Escamoso	69	30.13
- Adenocarcinoma	17	7.42
- Adenocarcinoma de células claras	2	0.87
- Adenoescamoso	3	1.31
- Neuroendocrino	1	0.44
- NA	137	59.39
Grado histológico		
- Bajo	24	10.48
- Moderado	11	4.8
- Alto	19	8.3
- NA	175	76.42
ILV		
- Sí	12	5.24
- No	57	24.89
- NA	160	69.87
Profundidad de la invasión estromal		
< 1/3	15	6.55
1/3 - < 2/3	2	0.87
2/3	48	20.96
> 2/3	2	0.87

NA	162	70.75
IP - Sí - No	96 133	41.92 58.08
DTM, mm < 40 ≥ 40 NA	86 75 68	37.55 32.75 29.7
Linfadenopatías metastásicas	93	40.61
Linfadenopatías pélvicas metastásicas	50	21.83
Linfadenopatías paraaórticas metastásicas	3	1.31
Linfadenopatías pélvicas y paraaórticas metastásicas	12	5.24
Enfermedad a distancia	28	12.23
Hidronefrosis al diagnóstico del cáncer de cérvix - Sí - No	27 202	17.79 82.21
Fístulas genitales - Al diagnóstico del cáncer de cérvix - Secundarias al tratamiento oncológico posradioterapia - Como recurrencia del cáncer de cérvix - Estadios precoces - Estadios localmente avanzados - Estadios metastásicos	14 2 9 9 3 2 8 4	6.11 18.18 81.82 5.59 21.43 3.64 5.23 23.53
Estado funcional basal (ECOG) 0 1 2 3 4 NA	157 31 6 2 2 31	68.56 13.54 2.62 0.87 0.87 13.54
Modalidades terapéuticas		
- Cirugía primaria sola	49	21.4
- Terapia multimodal	180	78.6
- Cirugía	100	43.67
- No cirugía	24	10.48
- RT	161	70.31
- No RT	72	31.44
- QT	138	60.26
- No QT	90	39.3
- Cirugía + RT	196	85.59
- RT o QT	157	68.56
- RT sin QT	114	49.78
- RT + QT	111	48.47
- Cirugía primaria + RT adyuvante	13	5.68

- Cirugía primaria + RT + QT adyuvante	27	11.79
- Cirugía + QRTc	98	42.79
- QRTc sola	3	1.31
- CR	26	11.35
- QT concomitante/adyuvante	98	42.79
- QT paliativa	35	15.28
- RT paliativa	19	8.3
- EC	2	0.87
Respuesta terapéutica ^{643,644}		
Estadios precoces		
- Márgenes quirúrgicos libres	44	80
- Respuesta radiológica completa	1	1.82
- Enfermedad progresiva	1	1.82
- NA	9	16.36
Estadios localmente avanzados		
- Respuesta radiológica completa	68	44.44
- Respuesta radiológica parcial	13	8.5
- Respuesta patológica completa R0	11	7.19
- Enfermedad residual R1	3	1.96
- Enfermedad residual R2	4	2.61
- Enfermedad progresiva	28	18.3
- NA	26	17
Estadios metastásicos		
- Respuesta radiológica completa	2	11.76
- Respuesta radiológica parcial	3	17.65
- Enfermedad progresiva	10	58.82
- NA	2	11.76
Complicaciones quirúrgicas	54	54
Toxicidad rádica	116	72.05
IU		
- Previa	9	3.93
- <i>De novo</i>	72	31.44
Estreñimiento	63	59.43
IF	6	2.62
Trastornos linfáticos	12	5.24
Toxicidad inducida por QT	93	67.39
Toxicidad inducida por RT/QT	137	87.26
No toxicidad por RT/QT	8	5.1
Estado funcional postratamiento (ECOG)		
0	54	23.58
1	16	6.99
2	5	2.18
3	3	1.31
4	3	1.31

NA	148	64.63	
Recurrencia	32	13.97	
- Estadios precoces	6	10.91	
- Estadios localmente avanzados	23	15.03	
- Estadios metastásicos	3	17.65	
- Locorregional	15	6.55	
Centropélvica	9	3.93	
Lateropélvica	3	1.31	
Centropélvica + lateropélvica	3	1.31	
- A distancia	11	4.8	
- Locorregional + a distancia	11	4.8	
Estado al final del estudio			
- Viva	164	71.62	
- Viva libre de enfermedad	151	65.94	
- <i>Exitus</i> por cáncer de cérvix	60	26.2	
- <i>Exitus</i> no relacionado con el cáncer de Cérvix	5	2.18	
Variables clínicas cuantitativas	T/M_e	SD/RIC	R
IMC, kg/m ²	26.89	6.24	13.55-51.52
DTM, mm	40	30	0.5-111
SG, meses	41	57.5	1-264
SLE, meses	36	65	0-252
SLE en pacientes con recurrencia, meses	8.5	38	0-156

Tabla 6. Variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: CR, Cirugía de rescate; DTM, Diámetro tumoral máximo; EC, Ensayos clínicos; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; IF, Incontinencia fecal; ILV, Invasión linfoscavascular; IMC, Índice de masa corporal; IP, Invasión parametrial; IU, Incontinencia urinaria; M_e, Mediana; N, Tamaño muestral; NA, *Not available*; OMS, Organización Mundial de la Salud; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; QT, Quimioterapia; R, Rango; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; SD, *Standard deviation*; SG, Supervivencia global; SLE, Supervivencia libre de enfermedad; T1, Primer cuestionario; VPH, Virus del papiloma humano; \bar{x} , Media aritmética

Variables sociodemográficas cuantitativas	T/ M_e	SD/RIC	R
Edad al diagnóstico del cáncer de cérvix, años - Cirugía primaria sola - Cirugía primaria o cirugía de rescate	44.5 45	12.75 16	22-69 22-79
Edad en T1 - Cirugía primaria sola - Cirugía primaria o cirugía de rescate	49 49	17 16.25	27-83 27-83
IMC, kg/m ² - Cirugía primaria sola - Cirugía primaria o cirugía de rescate	26.43 26.49	5.65 5.88	19.24-44.7 18.38-51.52
Variables sociodemográficas cualitativas	N	%	
Edad al diagnóstico del cáncer de cérvix, años - Cirugía primaria sola ≤ 40 ≥ 60 - Cirugía primaria o cirugía de rescate ≤ 40 ≥ 60	17 5 32 13	34.69 10.2 32 13	
Nacionalidad - Cirugía primaria sola Española Rumana Colombiana Boliviana Ecuatoriana Peruana Argentina Búlgara Ucraniana Rusa China Japonesa NA - Cirugía primaria o cirugía de rescate Española Rumana Colombiana Boliviana Ecuatoriana Peruana Argentina Búlgara Ucraniana Rusa China Japonesa NA	47 0 1 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 94 0 2 0 1 0 0 1 1 0 1 0 0 0 1	95.92 0 2.04 0 2.04 0 0 0 0 0 0 0 0 0 94 0 2 0 1 0 0 1 1 0 1 0 0 0 1	

Ambiente		
- Cirugía primaria sola		
Rural	24	48.98
Urbano	25	51.02
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Rural	53	53
Urbano	47	47
Estrato social		
- Cirugía primaria sola		
Bajo	3	6.12
Medio	21	42.86
Alto	1	2.04
NA	24	48.98
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Bajo	8	8
Medio	35	35
Alto	1	1
NA	56	56
Estado civil		
- Cirugía primaria sola		
Soltera	4	8.16
Pareja de hecho	3	6.12
Casada	15	30.61
Separada	0	0
Divorciada	0	0
Viuda	5	10.2
NA	22	45
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Soltera	8	8
Pareja de hecho	3	3
Casada	25	25
Separada	1	1
Divorciada	5	5
Viuda	5	5
NA	53	53
Nivel educativo		
- Cirugía primaria sola		
Analfabetismo	1	2.04
Primario	11	22.45
Secundario	9	18.37
Universitario	4	8.16
NA	24	48.98
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Analfabetismo	3	3
Primario	23	23
Secundario	13	13
Universitario	8	8
NA	53	53
Ocupación		
- Cirugía primaria sola		
Ama de casa	9	18.37
Trabajadora fuera de casa	15	30.61

Inválida	1	2.04
Otra	0	0
NA	24	48.98
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Ama de casa	16	16
Trabajadora fuera de casa	26	26
Inválida	2	2
Otra	3	3
NA	53	53
Seguimiento		
- Cirugía primaria sola		
< 12 meses	5	10.2
12-24 meses	5	10.2
25-60 meses	15	30.61
> 60 meses	24	48.99
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
< 12 meses	11	11
12-24 meses	11	11
25-60 meses	32	32
> 60 meses	46	46
Variables clínicas cualitativas		
	N	%
Estadios FIGO ³⁷		
- Cirugía primaria sola		
Precoces	20	40.82
Localmente avanzados	0	0
Metastásicos	0	0
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Precoces	29	29
Localmente avanzados	35	35
Metastásicos	3	3
Comorbilidades		
- Cirugía primaria sola		
Sí	20	40.82
No	29	59.18
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Sí	48	48
No	52	52
Estado menopáusico		
- Cirugía primaria sola		
Sí	11	22.45
No	38	77.55
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Sí	32	32
No	68	68
Tipo histológico ⁶²⁶		
- Cirugía primaria sola		
Escamoso	37	75.51
Adenocarcinoma	10	20.41
Adenocarcinoma de células claras	1	2.04
Adenoescamoso	1	2.04
Neuroendocrino	0	0
NA	0	0
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Escamoso	71	71
Adenocarcinoma	23	23
Adenocarcinoma de células claras	2	2

Adenoescamoso	4	4
Neuroendocrino	0	0
NA	0	0
Grado histológico		
- Cirugía primaria sola	33	67.35
Bajo	7	14.29
Moderado	9	18.37
Alto	0	0
NA		
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Bajo	46	46
Moderado	14	14
Alto	32	32
NA	8	8
ILV		
- Cirugía primaria sola		
Sí	1	2.04
No	48	97.96
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Sí	19	19
No	81	81
Profundidad de invasión estromal		
- Cirugía primaria sola		
< 1/3	30	61.22
1/3 - < 2/3	7	14.29
2/3	2	4.08
> 2/3	10	20.41
NA	0	0
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
< 1/3	31	31
1/3 - < 2/3	9	9
2/3	43	43
> 2/3	9	9
NA	8	8
DTM, mm (grupos)		
- Cirugía primaria sola		
< 40	22	44.9
≥ 40	0	0
NA	27	55.1
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
< 40	34	34
≥ 40	25	25
NA	59	59
IP		
- Cirugía primaria sola		
Sí	0	0
No	49	100
NA	0	0
- Cirugía primaria o cirugía de rescate		
Sí	18	18
No	78	78
NA	4	4

<p>Estado funcional basal (ECOG)</p> <p>- Cirugía primaria sola</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>NA</p> <p>-Cirugía primaria o cirugía de rescate</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>NA</p>	<p>45</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>4</p> <p>16</p> <p>2</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>82</p>	<p>91.84</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>8.16</p> <p>16</p> <p>2</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>82</p>
<p>Estado funcional postratamiento (ECOG)</p> <p>- Cirugía primaria sola</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>NA</p> <p>-Cirugía primaria o cirugía de rescate</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>NA</p>	<p>2</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>46</p> <p>8</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>89</p>	<p>4.08</p> <p>2.04</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>93.88</p> <p>8</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>89</p>
<p>Modalidades terapéuticas</p>		

- Cirugía	100	43.67
Cirugía radical	64	64
Cirugía radical primaria sola	29	12.66
- Cirugía primaria sola	49	21.4
HTE	30	61.22
HR B	9	18.37
HR C2	4	8.17
TR	3	6.12
Conización	3	6.12
- Cirugía primaria	98	42.79
HTE	37	37.76
HR B	47	47.96
HR C2	8	8.16
TR	3	3.06
Conización	3	3.06
- Estadios localmente avanzados	34	34.69
LP	50	51.02
HR B	43	86
HTE	7	14
LPAo	19	19.39
- CR	26	11.35
HTE	17	65.38
HR B	6	23.08
HR C2	3	11.54
Respuesta terapéutica ^{643,644}		
- Cirugía primaria sola Márgenes quirúrgicos libres	48	97.96
- Cirugía primaria + RT adyuvante		
Respuesta radiológica completa	6	46.15
Respuesta radiológica parcial	3	23.08
Respuesta patológica completa R0	8	61.54
Enfermedad residual R1	2	15.38
Enfermedad residual R2	2	15.38
Enfermedad progresiva	1	7.69
- Cirugía primaria + RT + QT adyuvante		
Respuesta radiológica completa	8	29.63
Respuesta radiológica parcial	3	11.11
Respuesta patológica completa R0	10	37.04
Enfermedad residual R1	2	7.41
Enfermedad residual R2	2	7.41
Enfermedad progresiva	2	7.41
- CR		
Respuesta radiológica completa	3	11.54
Respuesta radiológica parcial	3	11.54
Respuesta patológica completa R0	8	30.77
Enfermedad residual R1	4	15.38
Enfermedad residual R2	3	11.54
Enfermedad progresiva	1	3.85
NA	4	15.38
Recurrencia locorregional		
- Cirugía primaria sola	0	0
- Cirugía primaria o de rescate	14	14

Vía de abordaje quirúrgico		
- Laparotomía	39	39
- Laparoscopia	63	63
- Vaginal asistida por laparoscopia	14	14
- Vaginal	3	3
Cirugía primaria		
- Laparotomía	23	23.47
- Laparoscopia	55	56.12
- Vaginal asistida por laparoscopia	8	8.16
- Vaginal	5	5.1
- Laparoscopia asistida por robot	1	1.02
- NA	6	6.13
HTE sola		
- Laparotomía	5	16.67
- Laparoscopia	17	56.67
- Vaginal asistida por laparoscopia o vaginal	2	6.66
- NA	6	20
HTE + LP		
- Laparotomía	2	28.57
- Laparoscopia	5	71.43
HR B sola		
- Laparotomía	4	44.44
- Laparoscopia	5	55.56
HR B + LP		
- Laparotomía	11	23.4
- Laparoscopia	32	68.08
- Vaginal asistida por laparoscopia	2	4.26
- NA	2	4.26
HR C2		
- Laparotomía	6	75
- Vaginal asistida por laparoscopia	1	12.5
- Laparoscopia asistida por robot	1	12.5
TR		
- Vaginal asistida por laparoscopia	3	100
Vía de abordaje quirúrgico en cirugía de rescate		
- Laparotomía	17	65.38
HR B	5	29.41
- Laparoscopia	3	11.54
HR B	1	33.33
- Vaginal asistida por laparoscopia	2	7.69
- NA	4	15.38
LP en cirugía primaria	50	59.52
LPAo	19	8.3
- Extraperitoneal	6	31.58
- Transperitoneal	13	68.42

Transposición ovárica - Sí - No	85 13	86.73 13.27
Ausencia de complicaciones quirúrgicas	46	46
Complicaciones quirúrgicas	54	54
Complicaciones intraoperatorias - Urológicas - Neurológicas - Vasculares	10 6 3 1	10 6 3 1
Complicaciones posoperatorias - Cirugía primaria - CR - Pared abdominal - Vasculares - Anemia - Neurológicas - Urológicas - Infecciosas - Múltiples	48 42 6 1 1 10 8 13 2 13	48 42.86 23.04 1 1 10 8 13 2 13
Complicaciones quirúrgicas tras cirugía primaria sola	28	57.14
Complicaciones quirúrgicas tras cirugía asociada con otras modalidades terapéuticas	26	50.98
Complicaciones quirúrgicas tras cirugía primaria exclusivamente según Clavien-Dindo I-II III-IV	14 9	28.57 18.37
Complicaciones quirúrgicas tras cirugía primaria o cirugía de rescate según Clavien-Dindo I-II III-IV	7 16	7 16
Complicaciones quirúrgicas según la vía de abordaje quirúrgico - Laparotomía - Laparoscopia - Vaginal asistida por laparoscopia - Vaginal	13 28 7 1	33.33 44.44 50 33.33
Complicaciones quirúrgicas tras cirugía primaria según la vía de abordaje quirúrgico - Laparotomía - Laparoscopia - Vaginal asistida por laparoscopia - Vaginal - Laparoscopia asistida por robot	8 26 6 1 1	34.78 47.27 75 20 100

Complicaciones intraoperatorias tras HTE según la vía de abordaje quirúrgico - Laparotómica - Laparoscópica	0 5	0 20
Complicaciones intraoperatorias tras HR B según la vía de abordaje quirúrgico - Laparotómica (urológicas) - Laparoscópica (neurológicas)	4 2	7.41 6.25
Complicaciones quirúrgicas de la HR B de rescate según la vía de abordaje quirúrgico - Laparotómica Urológicas Varias - Laparoscópica Múltiples - NA	2 1 1 1	40 20 100 14.29
Complicaciones posoperatorias según la vía de abordaje quirúrgico - Laparotomía Urológicas Neurológicas - Laparoscopia Urológicas Neurológicas Anemia Pared abdominal Múltiples - Vaginal asistida por laparoscopia Neurológicas Anemia	3 2 1 20 3 5 4 1 7 2 1 1	7.69 5.13 2.56 31.75 4.76 7.94 6.35 1.59 11.11 14.29 7.14 7.14
Complicaciones posoperatorias tras HR B - Neurológicas - Pared abdominal - Urológicas - Hemorrágicas - Enfermedad tromboembólica venosa - Dehiscencia de cúpula vaginal - Anemia - Linforrea	28 9 6 5 2 2 2 1 1	43.75 14.06 9.38 7.81 3.13 3.13 3.13 1.56 1.56
Complicaciones quirúrgicas tras HR C2 - Intraoperatorias - Posoperatorias	0 3	0 21.43
Trastornos linfáticos - Cirugía primaria sola - LP o LPAo - Cirugía primaria + RT adyuvante - Cirugía primaria + RT + QT adyuvante	3 7 1 1	6.12 10 7.69 3.7

- CR	2	7.69	
Hidronefrosis secundaria a cirugía	3	3	
IU tras cirugía primaria sola	14	28.57	
- IUM	6	8	
Laparotomía	1	9.09	
HR C2	1	4.35	
- IUE (HR B laparoscópica)	2	11.11	
- Por rebosamiento (HR B laparoscópica)	3	7.4	
- IUE + prolapso del compartimento anterior (HTE)	1	3.33	
IU tras multimodalidad terapéutica	10	5.56	
- Cirugía primaria + RT adyuvante	5	38.46	
- QRTc sola	1	33.33	
- Cirugía primaria + RT + QT adyuvante	4	14.81	
IF	5	5	
- Cirugía primaria + RT adyuvante	2	15.38	
- Cirugía primaria + RT + QT adyuvante	2	7.41	
- CR	1	3.85	
Estreñimiento			
- Cirugía primaria	63	64.29	
Radical	16	27.59	
HR B	4	8.51	
HR C2	2	25	
HTE	13	35.14	
- Cirugía primaria + RT adyuvante	4	30.77	
Variables clínicas cuantitativas	T/M_e	SD/RIC	R
Número de GP resecaos	10	10	1-29
Número de GPAo resecaos	7	8	3-18
Tiempo operatorio, min			
- Cirugía primaria			
HTE	130.8	58.88	60-300
HTE + LP	283	116.7	110-360
HR B	391	0	0
HR B + LP	314.3	77.74	120-420
TR	NA	NA	NA
Tiempo operatorio, min			
- CR			
HTE	285	25.98	270-315
HTE + LP + LPAo	105	0	0
HR B	248	202.23	105-391
HR B + LP	NA	NA	NA
HR B + LP + LPAo	205.3	160.97	105-391
HR C2	120	0	0

Tiempo operatorio, min			
- HTE			
Laparotomía	72	0	0
Laparoscopia	127.6	60.4	60-300
Vaginal asistida por laparoscopia	170	56.79	105-210
Vaginal	120	0	0
- HTE + LP			
Laparotomía	110	0	0
Laparoscopia	340.7	21.83	317-360
Vaginal asistida por laparoscopia	NA	NA	NA
Tiempo operatorio, min			
- HR B + LP			
Laparotomía	120	0	0
Laparoscopia	323.5	66.09	210-420
Vaginal asistida por laparoscopia	NA	NA	NA
- HR C2	NA	NA	NA
Duración de la estancia hospitalaria, días			
- Cirugía primaria	3	2	1-17
- CR	5	2.5	2-17
Duración de la estancia hospitalaria, días			
- HTE			
Laparotomía	5	3	3-16
Laparoscopia	2	1	1-5
Vaginal asistida por laparoscopia	2	1	2-3
Duración de la estancia hospitalaria, días			
- HR B			
Laparotomía	4	1	3-8
Laparoscopia	3	1.5	1-4
Vaginal asistida por laparoscopia	2.5	0.5	2-3
Duración de la estancia hospitalaria, días			
- HR C2			
Laparotomía	9	7.25	4-15
Laparoscopia	NA	NA	NA
Intervalo de tiempo entre la cirugía y el diagnóstico de las complicaciones posoperatorias, días			
- Pared abdominal	4	0	0
- Vasculares	6	0	0
- Anemia	0	0	0-3
- Neurológicas	1.5	7.5	0-20
- Urológicas	18	29	0-30
- Infecciosas	0	0	0
- Múltiples	0	10	0-30

Tabla 7. Variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas en el grupo quirúrgico de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: CR, Cirugía de rescate; DTM, Diámetro tumoral máximo; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; GP, Ganglios pélvicos; GPAo, Ganglios

paraaórticos; HR, Histerectomía radical; HTE, Histerectomía total extrafascial; IF, Incontinencia fecal; ILV, Invasión linfovascular; IMC, Índice de masa corporal; IP, Invasión parametrial; IU, Incontinencia urinaria; IUE, Incontinencia urinaria de esfuerzo; IUM, Incontinencia urinaria mixta; LP, Linfadenectomía pélvica; LPAo, Linfadenectomía paraaórtica; Me, Mediana; N, Tamaño muestral; NA, *Not available*; OMS, Organización Mundial de la Salud; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; QT, Quimioterapia; R, Rango; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; SD, *Standard deviation*; T1, Primer cuestionario; TR, Traquelectomía radical; \bar{x} , Media aritmética

Variables sociodemográficas cuantitativas	\bar{x}/M_e	SD	R
Edad al diagnóstico del cáncer de cérvix, años	54	18	23-80
Edad en T1, años	54	14.25	29-84
Variables sociodemográficas cualitativas	N	%	
Seguimiento, meses			
< 12	25	15.92	
12-24	32	20.38	
25-60	48	30.57	
> 60	46	29.3	
NA	6	3.83	
Nacionalidad			
- Española	142	90.44	
- Rumana	6	3.81	
- Colombiana	1	0.64	
- Boliviana	2	1.27	
- Ecuatoriana	0	0	
- Peruana	1	0.64	
- Argentina	0	0	
- Búlgara	1	0.64	
- Ucraniana	1	0.64	
- Rusa	1	0.64	
- China	1	0.64	
- Japonesa	1	0.64	
Ambiente			
- Rural	92	58.6	
- Urbano	65	41.4	
Estrato social			
- Bajo	15	9.55	
- Medio	32	20.38	
- Alto	1	0.64	
- NA	109	69.43	
Nivel educativo			
- Analfabetismo	5	3.18	
- Primario	29	18.47	
- Secundario	10	6.37	
- Universitario	6	3.82	
- NA	107	68.16	
Ocupación			
- Ama de casa	25	15.92	
- Trabajadora fuera de casa	17	10.83	
- Inválida	3	1.91	

- Otra	5	3.18
- NA	107	68.16
Estado civil		
- Soltera	9	5.73
- Pareja de hecho	1	0.64
- Casada	23	14.65
- Separada	5	3.18
- Divorciada	6	3.82
- Viuda	6	3.82
- NA	107	68.16
Estado menopáusico		
- Sí	91	57.96
- No	66	42.04
Variables clínicas cualitativas	N	%
≤ 40 años al diagnóstico del cáncer de cérvix	23	14.65
≥ 60 años al diagnóstico del cáncer de cérvix	50	31.85
Tabaquismo prediagnóstico		
- Sí	59	37.58
- No	94	59.87
- NA	4	2.55
IMC según la OMS, kg/m ²		
- Delgadez (< 18.5)	10	6.37
- Normopeso (18.5-24.99)	41	26.11
- Sobrepeso (25-29.99)	33	21.02
- Obesidad clase I (30-34.99)	18	11.46
- Obesidad clase II (35-39.99)	7	4.46
- Obesidad clase III (≥ 40)	6	3.82
- NA	42	26.76
Comorbilidades		
- Sí	83	52.87
- No	74	47.13
Estadios FIGO ³⁷		
- Precoces	20	12.73
- Localmente avanzados	122	77.71
- Metastásicos	14	8.92
- NA	1	0.64
Tipo histológico ⁶²⁶		
- Carcinoma escamoso	117	74.52
- Adenocarcinoma	29	18.47
- Adenocarcinoma de células claras	1	0.64
- Carcinoma adenoescamoso	3	1.91
- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	3	1.91
- NA	4	2.55
Grado histológico		

- Bajo	43	27.39
- Moderado	20	12.74
- Alto	58	36.94
- NA	36	22.93
ILV		
- Sí	23	85.35
- No	134	14.65
Profundidad de la invasión estromal		
< 1/3	4	2.55
1/3 - < 2/3	145	92.36
2/3	3	1.91
> 2/3	4	2.55
NA	1	0.64
DTM, mm		
< 40	41	26.11
≥ 40	83	52.87
NA	33	21.02
IP		
- Sí	91	56.52
- No	56	34.78
- NA	14	8.7
Linfadenopatías metastásicas	93	59.24
Linfadenopatías pélvicas metastásicas	50	31.85
Linfadenopatías paraaórticas metastásicas	3	1.91
Linfadenopatías pélvicas y paraaórticas metastásicas	12	7.64
Enfermedad a distancia	28	17.84
Estado funcional basal (ECOG)		
0	91	57.96
1	29	18.47
2	5	3.18
3	0	0
4	1	0.64
NA	31	19.75
Estado funcional postratamiento (ECOG)		
0	53	33.76
1	16	10.19
2	5	3.18
3	3	1.91
4	1	0.64
NA	79	50.32
Grupos terapéuticos		

- Cirugía primaria + RT adyuvante	13	5.68
EBRT pélvica	8	61.54
BT vaginal	4	30.77
EBRT pélvica + BT vaginal	10	76.92
EBRT pélvica + sobreimpresión con IMRT	7	53.85
- Cirugía + RT	196	85.59
EBRT pélvica + BT vaginal	24	12.24
EBRT pélvica	90	45.92
BT vaginal	82	41.84
- RT	161	69.1
EBRT pélvica	142	88.2
EBRT pélvica + BT vaginal	13	8.07
EBRT pélvica + BT vaginal + sobreimpresión con IMRT	65	40.37
- Estadios localmente avanzados	153	66.81
EBRT pélvica	12	7.84
EBRT pélvica + BT vaginal o sobreimpresión con IMRT	98	64.05
Sobreimpresión con IMRT	67	43.79
RT de campo extendido	16	10.46
- Cirugía primaria + RT + QT adyuvante	27	11.79
- Cirugía + QRT	98	42.79
Estadios precoces	7	7.14
- QRTc sola	3	1.31
- CR	26	11.35
- RT + QT	111	48.47
- RT sin QT asociada	114	49.78
- QT	138	60.26
Adyuvante/concomitante	98	71.01
Paliativa	35	25.36
Con QT concomitante previa	27	77.14
Sin QT concomitante previa	8	22.86
- RT paliativa	19	8.3
Transposición ovárica		
- Sí	13	13.27
- No	85	86.73
Toxicidad rádica	116	72.05
- Aguda	105	65.22
- Crónica	66	40.99

Suspensión de radioterapia por toxicidad rádica	7	6.03
Reducción dosimétrica por toxicidad rádica	2	1.72
Hidronefrosis secundaria a RT	4	2.48
IU	50	31.85
- RT	42	26.08
- CR	2	7.69
- QT paliativa	5	14.29
- RT paliativa	1	5.26
IF	7	4.46
- Cirugía primaria + RT adyuvante	2	15.38
- Cirugía primaria + RT + QT adyuvante	2	7.41
- CR	1	3.85
- QT paliativa	2	5.71
Estreñimiento	43	27.39
- Cirugía primaria + RT adyuvante	4	30.77
- QRTc sola	1	33.33
- RT	28	17.39
- QT paliativa	8	22.86
- RT paliativa	2	10.53
Fístulas genitales posradioterapia	9	5.59
QT concomitante basada en cisplatino	96	97.96
QT paliativa basada en cisplatino	9	25.71
Toxicidad inducida por QT	93	67.39
- Aguda	72	52.17
- Crónica	4	2.9
- NA	17	12.32
- Agente quimioterápico nico	65	66.33
- Doblete de QT	5	62.5
- Concomitante	74	75.51
No toxicidad inducida por RT/QT	8	5.1
Suspensión de QT concomitante	31	31.63
Suspensión de QT paliativa	2	5.71
Suspensión de QT debido a toxicidad	26	18.84
< 3 ciclos de QT concomitante	12	12.24
≥ 3 ciclos de QT concomitante	67	68.37
Reducción de dosis de cisplatino en la QT concomitante	5	5.1
Reducción de dosis de cisplatino en la quimioterapia paliativa	8	22.86
Respuesta terapéutica ^{643,644}		

- Cirugía primaria + RT adyuvante			
Respuesta radiológica completa	6		46.15
Respuesta radiológica parcial	3		23.08
Respuesta patológica completa R0	8		61.54
Enfermedad residual R1	2		15.38
Enfermedad residual R2	2		15.38
Enfermedad progresiva	1		7.69
- Cirugía primaria + RT + QT adyuvante			
Respuesta radiológica completa	8		29.63
Respuesta radiológica parcial	3		11.11
Respuesta patológica completa R0	10		37.03
Enfermedad residual R1	2		7.41
Enfermedad residual R2	2		7.41
Enfermedad progresiva	2		7.41
- QRTc sola			
Respuesta radiológica completa	3		100
- QT paliativa			
Respuesta radiológica completa	6		17.14
Respuesta radiológica parcial	7		20
Respuesta patológica completa R0	3		8.57
Enfermedad residual R1	1		2.86
Enfermedad residual R2	0		0
Enfermedad progresiva	17		48.57
NA	1		2.86
- RT paliativa			
Respuesta radiológica completa	7		36.85
Respuesta radiológica parcial	1		5.26
Enfermedad progresiva	10		52.63
NA	1		5.26
Recurrencia			
- Locorregional	15		6.55
Centropélvica	9		3.93
Lateropélvica	3		1.31
Centropélvica + lateropélvica	3		1.31
- A distancia	25		10.92
- Locorregional + a distancia	11		4.8
Estado al final del estudio			
- Viva	96		61.15
- Viva libre de enfermedad	96		61.15
- <i>Exitus</i> por cáncer de cérvix	5		3.18
- <i>Exitus</i> no relacionado con el cáncer de cérvix	60		38.22
Variables clínicas cuantitativas	T/M_e	SD/RIC	R
IMC, kg/m ²	26.4	7.71	15.97-51.52
DTM, mm	45.5	21.25	5-111
Número de GP resecaos	10	6.5	1-22

Número de GPAo resecaados	9	7	3-18
Dosis de EBRT pélvica, Gy	50	5	15.4-57.2
Dosis de EBRT pélvica (sin otra técnica de RT asociada), Gy	46	5	15.4-50.4
Dosis de EBRT pélvica adyuvante, Gy	45.5	5	39.6-50
Dosis de BT vaginal adyuvante, Gy	17.3	3.5	11-18
Dosis de sobreimpresión con IMRT, Gy	20	4.25	17.5-26
Dosis de EBRT pélvica radical, Gy	50	4	45-57.2
Dosis de RT de campo extendido, Gy	45.8	5	11.4-59.4
Dosis de RT de campo extendido profiláctica, Gy	45	0	0
Dosis de RT de campo extendido radical, Gy	50	0	45-50
Dosis de sobreimpresión concomitante con IMRT, Gy	20	2	5-36
Dosis de BT vaginal	20	2	7-36
Dosis de BT vaginal tras QRTc, Gy	20	2	7-30
Dosis de EBRT pélvica + BT vaginal + sobreimpresión con IMRT, Gy	50/18.7/20	4.92/7.62/2	39.6-57.2/7-30/5-36
Dosis de RT paliativa, Gy	30	25	9-50
Número de ciclos de QT adyuvante/concomitante	4	3	1-9
Dosis de cisplatino, mg/m ²	40	0	30-160
Número de ciclos de QT paliativa en primera línea	6	2	2-10
Número de ciclos de QT paliativa en segunda línea	6	2	4-8
SG, meses	40	53.75	1-264
SLE, meses	26	59	0-252

Tabla 8. Variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas en los casos de cáncer de cérvix tratados con radioterapia o quimioterapia

Abreviaturas: BT, Braquiterapia; DTM, Diámetro tumoral máximo; EBRT, *External beam radiation therapy*; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; GP, Ganglios pélvicos; GPAo, Ganglios paraaórticos; Gy, Gray; IF, Incontinencia fecal; ILV, Invasión linfovascular; IMC, Índice de masa corporal; IMRT, *Intensity-modulated radiation therapy*; IP, Invasión parametrial; IU, Incontinencia urinaria; Me, Mediana; N, Tamaño muestral; NA, *Not available*; OMS, Organización Mundial de la Salud; QT, Quimioterapia; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; R, Rango; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; SD, *Standard deviation*; SG, Supervivencia global; SLE, Supervivencia libre de enfermedad; T1, Primer cuestionario; \bar{x} , Media aritmética

6.1 Supervivencia global

6.1.1 Mortalidad

Al finalizar el período de estudio, el 71.62 % de las pacientes seguía viva, el 26.2 % había fallecido a consecuencia del cáncer de cérvix y el 2.18 % había muerto por causas no relacionadas con el cáncer de cérvix, entre ellas, un shock hemorrágico por una hemorragia digestiva alta secundaria a una úlcera duodenal refractaria a hemostasia endoscópica, una sepsis urinaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), una sepsis respiratoria, una sepsis urinaria en el contexto de una insuficiencia renal crónica y una sepsis respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa*.

La tasa cruda de mortalidad fue del 2.62 por 1000 mujeres para el período de estudio. La Me y el RIC de la SG fueron de 41 y 57.5 meses, respectivamente. La Figura 2 representa la curva de Kaplan-Meier de la SG de los casos de cáncer de cérvix, donde observamos una reducción de la probabilidad de supervivencia del 26.7 % en los primeros 6 años y, a partir de ese momento, continuó descendiendo paulatinamente hasta el intervalo entre 14 y 19 años, decreciendo un 20 % en total y finalmente estabilizándose en un 65 % de probabilidad de supervivencia hasta el final del seguimiento a los 23 años.

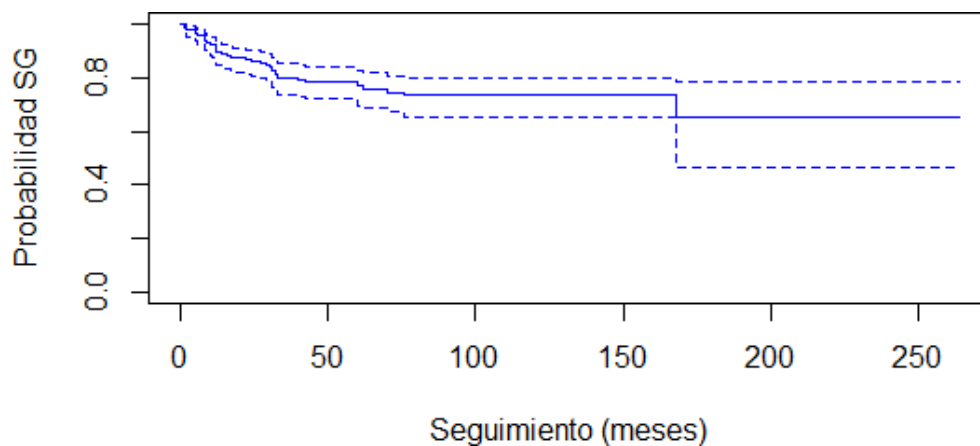


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: SG, Supervivencia global

Tiempo, meses	N en riesgo de muerte	N muertes	Probabilidad de supervivencia, %	EE	IC 95 %
1	223	1	99.6	0.004	(0.97, 0.99)
2	222	3	98.2	0.009	(0.95, 0.99)
3	219	1	97.8	0.01	(0.95, 0.99)
5	216	2	96.9	0.012	(0.94, 0.99)
6	212	2	95.9	0.013	(0.92, 0.98)
8	203	4	94	0.016	(0.9, 0.97)
9	196	2	93.1	0.017	(0.89, 0.96)
10	193	1	92.6	0.018	(0.88, 0.95)
12	189	5	89.7	0.021	(0.85, 0.93)
14	181	2	88.7	0.022	(0.84, 0.92)
16	174	1	88.2	0.022	(0.83, 0.92)
17	170	1	87.7	0.023	(0.82, 0.91)
18	167	1	87.1	0.023	(0.82, 0.91)
22	161	1	86.6	0.024	(0.81, 0.91)
24	156	1	86	0.024	(0.81, 0.9)
27	148	1	85.5	0.025	(0.8, 0.9)
29	145	1	84.9	0.025	(0.79, 0.89)
30	143	1	84.3	0.026	(0.79, 0.89)
31	142	3	82.5	0.027	(0.76, 0.87)
32	136	2	81.3	0.028	(0.75, 0.86)
33	133	2	80.1	0.029	(0.74, 0.85)
40	116	1	79.4	0.03	(0.73, 0.85)
42	111	1	78.7	0.03	(0.72, 0.84)
60	82	2	76.7	0.032	(0.7, 0.82)

62	78	1	75.8	0.033	(0.69, 0.82)
70	66	1	74.6	0.035	(0.67, 0.81)
76	55	1	73.3	0.037	(0.65, 0.8)
168	9	1	65.1	0.083	(0.46, 0.79)

Tabla 9. Tabla de supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: EE, Error estandarizado; N, Tamaño muestral; IC, Intervalo de confianza

Seguimiento	N Supervivientes	Ratio SG absoluta	Ratio SG Relativa	Tasa absoluta de SG (%)	Tasa relativa de SG (%)
< 12 meses	40	40/220	40/220	18.18	18.18
12-24 meses	32	32/220	40/220 + 32/220	14.55	32.73
25-60 meses	71	71/220	40/220 + 32/220 + 71/220	32.27	65
> 60 meses	77	77/220	40/220 + 32/220 + 71/220 + 77/220	35	100

Tabla 10. Ratio y probabilidad de supervivencia global por intervalo de seguimiento

Abreviaturas: N, Tamaño muestral; SG, Supervivencia global

La SG tuvo la correlación positiva fuerte con la SLE ($\rho = 0.71$). El punto de corte del ILE a partir del cual encontramos diferencias significativas entre las curvas de SG fue de 26 meses ($p < 0.0001$). Hallamos que la SG era significativamente menor a medida que aumentaba el número de recurrencias, con diferencias entre las curvas de SG de pacientes que habían experimentado 0, 1 y 2 recurrencias ($p < 0.0001$).

6.1.2 Estadio FIGO

Estadios FIGO	SG (M _e [RIC], R, meses)	SLE (M _e [RIC], R, meses)
Precoces	43 [61] 7-198	40 [58] 2-198
Localmente avanzados	40 [53.75] 1-264	26 [59] 0-252
Metastásicos	11 [27] 2-219	0 [16.93] 0-156

Tabla 11. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad por grupos de estadio FIGO

Abreviaturas: FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; M_e, Mediana; R, Rango; RIC, Rango intercuartílico; SG, Supervivencia global; SLE, Supervivencia libre de enfermedad

Seguimiento estadios precoces	N Supervivientes	Ratio SG absoluta	Ratio SG relativa	Tasa absoluta SG (%)	Tasa relativa SG (%)
< 12 meses	5	5/53	5/53	9.43	9.43
12-24 meses	10	10/53	5/53 + 10/53	18.87	28.3
25-60 meses	17	17/53	5/53 + 10/53 + 17/53	32.08	60.38

> 60 meses	21	21/53	$\frac{5}{53} + \frac{10}{53} + \frac{17}{53} + \frac{21}{53}$	39.62	100
Seguimiento estadios localmente avanzados	N Supervivientes	Ratio SG absoluta	Ratio SG relativa	Tasa absoluta SG (%)	Tasa relativa SG (%)
< 12 meses	24	24/120	24/120	20	20
12-24 meses	18	18/120	24/120 + 18/120	15	35
25-60 meses	40	40/120	$\frac{24}{120} + \frac{18}{120} + \frac{40}{120}$	33.33	68.33
> 60 meses	38	38/120	$\frac{24}{120} + \frac{18}{120} + \frac{40}{120} + \frac{38}{120}$	31.67	100
Seguimiento estadios metastásicos	N Supervivientes	Ratio SG absoluta	Ratio SG relativa	Tasa absoluta SG (%)	Tasa relativa SG (%)
< 12 meses	8	8/14	8/14	57.14	57.14
12-24 meses	2	2/14	8/14 + 2/14	14.29	71.43
25-60 meses	3	3/14	8/14 + 2/14 + 3/14	21.43	92.86
> 60 meses	1	1/14	$\frac{8}{14} + \frac{2}{14} + \frac{3}{14} + \frac{1}{14}$	7.14	100

Tabla 12. Ratio y probabilidad de supervivencia global por grupos de estadio FIGO e intervalo de seguimiento

Abreviaturas: N, Tamaño muestral; SG, Supervivencia global

No hallamos diferencias significativas en la procedencia (rural o urbana) entre los grupos de estadios ($p = 0.672$). La SG fue estadísticamente diferente entre los grupos de estadios FIGO ($p = 0.003$), siendo la SG significativamente más prolongada en los estadios precoces que en los metastásicos (43 vs. 11 meses, $p = 0.001$) y en los estadios localmente avanzados frente a los metastásicos (40 vs. 11 meses, $p =$

0.003); sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre los estadios precoces y localmente avanzados ($p = 0.226$).

El 12.23 % de las pacientes tuvo enfermedad metastásica al diagnóstico o como recurrencia. No hallamos diferencias significativas en la SG entre las localizaciones de las metástasis ($p = 0.932$).

6.1.3 Radicalidad y vía de abordaje quirúrgico

Las tasas de SG a 5 años en las pacientes diagnosticadas en estadios precoces y, concretamente, en las tratadas exclusivamente mediante histerectomía radical fueron del 90 % y 100 %, respectivamente. El análisis de los factores de confusión entre las técnicas quirúrgicas y las vías de abordaje quirúrgico se presenta en las Tablas 13 y 14.

Abordaje quirúrgico	Tipo de cirugía	Edad	Comorbilidades	PS basal	Estadio FIGO	Tipo histológico	Grado histológico	ILV	IEP	DTM	DTM \geq 20 mm	Técnica quirúrgica	LP	Número GP resecados	Número GPAo Resecados	Linfadenopatías	Recurrencia	Seguimiento
Laparotomía	H R B	0.184	0.187	-	0.699	0.596	0.285	0.418	0.1	0.156	0.695	0.521	0.027	0.381	0.119	1	1	0.002
	H R C 2																	
	H T E																	
Laparoscopia	H R B	0.184	0.187	-	0.699	0.596	0.285	0.418	0.1	0.156	0.695	0.521	0.027	0.381	0.119	1	1	0.002
	H R C																	

	2																	
	H																	
Laparotomía	H																	
Laparoscopia	R B	0.358	0.676	0.473	0.357	0.199	0.421	0.42	0.942	0.326	0.695	-	0.446	0.451	-	1	0.25	0.156
HR B vs. HR C2		1	1	1	1	0.22	0.877	1	0.928	0.207	-	-	1	0.17	-	1	1	-

Tabla 13. Comparación entre las técnicas y vías de abordaje quirúrgico respecto a los factores de confusión de la supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: DTM, Diámetro tumoral máximo; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; GP, Ganglios pélvicos; GPAo, Ganglios paraaórticos; HR, Histerectomía radical; HTE, Histerectomía total extrafascial; IEP, Invasión estromal profunda; ILV, Invasión linfovascular; LP, Linfadenectomía pélvica; PS, Performance status (estado funcional)
Se muestran los *p*-valores

Variables	HR B sola laparotómica vs. laparoscópica (<i>p</i>)	Cirugía radical sola vs. HTE sola (<i>p</i>)
Edad al diagnóstico del cáncer de cérvix	0.358	0.753
Estado menopáusico	0.919	0.794
Tabaquismo prediagnóstico	0.072	0.794
IMC	0.07	0.228
Ambiente	0.268	0.289
Nacionalidad	0.089	0.29
Estado civil	0.789	0.48
Religión	0.333	0.697
Estrato social	0.829	0.539
Nivel educativo	0.176	0.67
Ocupación	0.402	0.671
Comorbilidades	0.676	0.877
Depresión previa	0.61	0.457
Cesárea previa	0.409	0.39
Tipo histológico	0.199	0.342
Grado histológico	0.421	0.005
ILV	0.42	0.457
DTM	0.326	0.002
Profundidad de la invasión estromal	0.942	0.001
Estadio FIGO	0.357	< 0.0001
Estado funcional basal (ECOG)	0.473	1
Preservación ovárica	0.632	0.457
BSGC	0.012	< 0.0001
LP	0.446	< 0.0001
LPAo	0.007	0.026
Número de GP resecaados	0.451	0.85
Número de linfadenopatías	1	1

pélicas metastásicas		
Complicaciones intraoperatorias	0.729	0.731
Complicaciones posoperatorias	0.025	0.413
Intervalo de tiempo hasta el diagnóstico de la complicación Quirúrgica	0.036	0.502
Estancia hospitalaria	0.007	0.018
Número de recurrencias	0.25	1
Seguimiento > 2 años	< 0.0001	0.363

Tabla 14. Comparación entre las técnicas quirúrgicas de la histerectomía y las vías de abordaje quirúrgico de la histerectomía radical tipo B respecto a los factores de confusión de la supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: BSGC, Biopsia selectiva del ganglio centinela; DTM Diámetro tumoral máximo; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; GP, Ganglios pélvicos; HR, Histerectomía radical; HTE, Histerectomía total extrafascial; ILV, Invasión linfovascular; IMC, Índice de masa corporal; LP, Linfadenectomía pélvica; LPAo, Linfadenectomía paraaórtica

No hallamos diferencias significativas en las tasas de SG a 5 años en el grupo de cirugía primaria sola entre los abordajes laparotómico y laparoscópico para la histerectomía radical tipo B ($p = 1$) ni para la histerectomía total extrafascial ($p = 0.892$).

Respecto a la técnica quirúrgica, no encontramos diferencias significativas en las curvas de SG de las pacientes sometidas a una histerectomía radical y a una histerectomía total extrafascial sola ($p = 0.2$) ni entre aquellas tratadas mediante una histerectomía radical tipo B y las intervenidas mediante una histerectomía radical C2 sola ($p = 0.1$). No objetivamos diferencias significativas en las tasas de SG a 5 años entre aquellas pacientes con enfermedad cervical residual en la pieza de histerectomía radical y aquellas sometidas a una histerectomía total extrafascial de rescate ($p = 0.341$).

6.1.4 Respuesta terapéutica

No detectamos diferencias significativas en las tasas de SG a 5 años entre las pacientes diagnosticadas en estadios localmente avanzados con una respuesta radiológica completa tras quimiorradioterapia concomitante y aquellas con una respuesta patológica completa en la pieza de histerectomía de rescate ($p = 0.535$). La tasa de SG a 5 años fue similar entre las pacientes con una respuesta patológica completa y aquellas con enfermedad cervical residual en la pieza de histerectomía de rescate ($p = 0.267$).

6.1.5 Hidronefrosis

Detectamos diferencias significativas entre las curvas de SG de las pacientes con y sin hidronefrosis, a favor de las últimas ($p = 0.002$); sin embargo, hallamos diferencias significativas entre ambos grupos en el IMC ($p = 0.002$), el estadio FIGO ($p < 0.0001$), el diámetro tumoral máximo ($p < 0.0001$), la invasión parametrial ($p < 0.0001$), la profundidad de la invasión estromal ($p = 0.047$) y la puntuación basal del estado funcional según el ECOG ($p < 0.0001$). No encontramos diferencias significativas en otros factores de confusión, tales como las comorbilidades ($p = 0.365$), la invasión linfovascular ($p = 0.275$) o la puntuación postratamiento del estado funcional ($p = 0.68$). La nefrostomía percutánea no mejoró la SG ($p = 0.3$).

6.1.6 Genotipo del virus del papiloma humano

La SG fue similar entre las pacientes infectadas por un genotipo único y aquellas con genotipos múltiples del VPH ($p = 0.056$); sin embargo, la M_e de la SG fue significativamente superior en aquellas pacientes diagnosticadas en estadios precoces e infectadas por genotipos múltiples de alto riesgo en comparación con aquellas con un genotipo único de alto riesgo oncogénico (71 vs. 32 meses, $p = 0.047$), no hallando diferencias significativas en factores de confusión, tales como: la invasión linfovascular ($p = 0.511$), el tipo histológico ($p = 0.096$), el diámetro tumoral máximo ($p = 0.57$), la profundidad de la invasión estromal ($p = 0.621$) y el número de linfadenopatías pélvicas metastásicas ($p = 0.655$). No detectamos diferencias significativas en la SG entre las pacientes infectadas por los genotipos 16 y 18 ($p = 0.589$).

6.1.7 Modelo predictivo

Predictores	β_n	$\text{Exp}(\beta_n)$	EE	z-valor	p-valor	IC 95 %
Cirugía primaria	-1.36	0.26	0.5	-2.75	0.006	(0.1, 0.67)
DTM	0.03	1.03	0.01	4.16	< 0.0001	(1.02, 1.04)
Respuesta terapéutica	0.53	1.69	0.09	6.01	< 0.0001	(1.43, 2.01)
Índice C = 0.87 (EE = 0.029) LHR test = 67.95 con 3 GL, $p < 0.0001$ Test de Wald = 67.02 con 3 GL, $p < 0.0001$ Score test (log-rank) = 102.4 con 3 GL, $p < 0.0001$						

Tabla 15. Resumen del modelo de regresión de Cox de la supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: β_n , Coeficientes de regresión; C, Concordancia; DTM, Diámetro tumoral máximo; EE, Error estandarizado del estadístico; GL, Grado de libertad; IC, Intervalo de confianza; LHR, *Likelihood ratio*; N, Tamaño muestral; NA, *Not available*; z-valor, *Test de Wald*
Exp(coef) (*odds*) permite una interpretación de los efectos multiplicativos de las variables explicativas sobre la función de riesgo $h(t)$ y se acompaña de un IC 95 %, de modo que por cada unidad que se incrementa el predictor, la odds de la variable de respuesta se incrementa o disminuye en promedio β_n unidades. Esto corresponde a una probabilidad de que el predictor tenga un valor positivo o negativo de $p = \exp(\text{coef})/1+\exp(\text{coef})$

6.2 Supervivencia libre de enfermedad. Recurrencia

La correlación entre el diámetro tumoral máximo y la SLE fue negativa moderada ($p = -0.26$).

No objetivamos diferencias significativas en las M_e de la SLE entre las pacientes diagnosticadas en estadios precoces sin linfadenopatías pélvicas metastásicas y con extirpación de 10 o menos ganglios linfáticos pélvicos y aquellas con más de 10 ganglios linfáticos pélvicos resecados ($p = 0.36$).

Respecto al número de ciclos de quimioterapia en la quimiorradioterapia concomitante, las pacientes con menos de 3 ciclos tuvieron una M_e de la SLE significativamente menor que aquellas que recibieron 3 o más ciclos (2.5 vs. 19 meses, $p = 0.013$).

6.2.1 Respuesta terapéutica

La tasa de respuesta terapéutica completa en el grupo de cirugía primaria sola fue del 97.96 %; del 69.23 % en el de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante; del 92.59 % en el de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante; del 100 % en el de quimiorradioterapia concomitante sola; del 69.23 % en el de cirugía de rescate; del 48.57 % en el de quimioterapia paliativa y, por último, del 42.11 % en el de radioterapia paliativa.

No detectamos diferencias significativas en la tasa de SLE a 5 años entre las pacientes diagnosticadas en estadios localmente avanzados con una respuesta radiológica completa y aquellas con una respuesta radiológica parcial que asociaron una histerectomía de rescate ($p = 0.1$). La SLE no fue estadísticamente diferente entre las pacientes tratadas con quimiorradioterapia concomitante sola y aquellas a las que se añadió una histerectomía de rescate ($p = 0.521$), incluyendo aquellas pacientes con una respuesta terapéutica completa ($p = 0.57$), ni al comparar las pacientes con una respuesta patológica completa con aquellas con tumor residual en la pieza de histerectomía de rescate ($p = 0.267$).

6.2.2 Función de supervivencia

La Figura 3 representa la curva de Kaplan-Meier de la SLE de los casos de cáncer de cérvix, donde observamos una reducción drástica de la probabilidad de SLE del 40 % a los 25 meses de seguimiento. A partir de ese momento la probabilidad de SLE descendió paulatinamente hasta el 9.8 % a los 79 meses aproximadamente, estabilizándose a partir de ese momento.

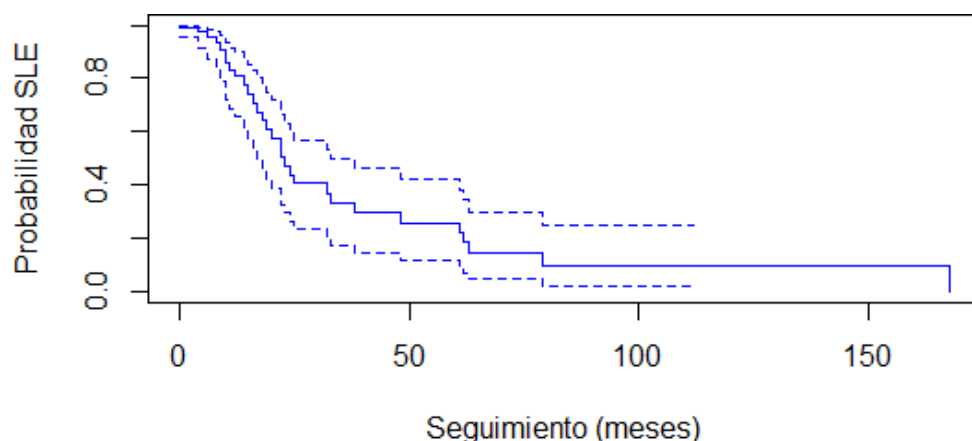


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: SLE, Supervivencia libre de enfermedad

Tiempo, meses	N en riesgo de recurrencia	N recurrencias	Probabilidad de supervivencia, %	EE	IC 95 %
0	182	2	98.9	0.008	(0.96, 0.99)
4	73	1	97.6	0.015	(0.92, 0.99)
6	53	1	95.7	0.024	(0.88, 0.99)
8	44	1	93.5	0.032	(0.84, 0.98)
9	37	1	91	0.04	(0.79, 0.96)
10	36	2	86	0.051	(0.72, 0.93)
11	33	1	83.3	0.056	(0.69, 0.92)
12	31	1	80.7	0.06	(0.65, 0.9)
14	25	1	77.4	0.066	(0.61, 0.88)
15	24	1	74.2	0.071	(0.57, 0.85)
16	22	1	70.8	0.075	(0.53, 0.83)
17	21	1	67.5	0.079	(0.5, 0.8)
18	20	1	64.1	0.082	(0.46, 0.78)
19	19	1	60.7	0.084	(0.42, 0.75)
20	18	1	57.3	0.086	(0.39, 0.72)
22	17	2	50.6	0.088	(0.33, 0.66)
23	15	1	47.2	0.088	(0.29, 0.63)
24	14	1	43.9	0.088	(0.26, 0.6)
25	13	1	40.5	0.088	(0.24, 0.57)
32	11	1	36.8	0.087	(0.2, 0.53)
33	10	1	33.1	0.086	(0.17, 0.5)
38	9	1	29.4	0.084	(0.15, 0.46)
48	8	1	25.8	0.081	(0.12, 0.42)
61	7	1	22.1	0.077	(0.09, 0.38)
62	6	1	18.4	0.073	(0.07, 0.34)
63	5	1	14.7	0.067	(0.05, 0.3)
79	3	1	9.8	0.06	(0.02, 0.25)

Tabla 16. Tabla de supervivencia libre de enfermedad de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: EE, Error estandarizado; N, Tamaño muestral; IC, Intervalo de confianza

6.2.3 Estadio FIGO

La M_e y el RIC de la SLE por grupos de estadios FIGO se muestran en la Tabla 11 y para las pacientes que presentaron al menos 1 recurrencia fueron de 8.5 y 38 meses, respectivamente.

El 13.97 % de las pacientes con cáncer de cérvix y el 10.91 % y 15.03 % de aquellas diagnosticadas en estadios precoces y localmente avanzados desarrollaron al menos 1 recurrencia a lo largo del seguimiento, respectivamente. Detectamos diferencias significativas en las M_e de la SLE entre los estadios precoces y localmente avanzados (40 vs. 26 meses, $p = 0.012$).

6.2.4 Radicalidad y vía de abordaje quirúrgico

Respecto a la técnica quirúrgica y a pesar de que no hubo diferencias significativas en la tasa de márgenes quirúrgicos libres ($p = 0.661$) ni en otros factores de confusión ($p > 0.05$) (Tablas 13), la M_e de la SLE fue significativamente superior en aquellas pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo C2 en comparación con aquellas tratadas mediante una histerectomía radical tipo B, tanto por vía laparotómica (126.5 vs. 38 meses, $p < 0.0001$) como laparoscópica (118 vs. 38 meses, $p = 0.0002$). Por el contrario, no hallamos diferencias significativas en las M_e de la SLE entre las pacientes con linfadenopatías metastásicas y sin enfermedad a distancia en la PET-CT sometidas a una histerectomía radical tipo C2 y aquellas tratadas mediante una histerectomía total extrafascial de rescate ($p = 0.782$). Tampoco encontramos diferencias significativas entre aquellas pacientes con enfermedad cervical residual en la pieza de histerectomía radical y aquellas con enfermedad cervical residual en la pieza de histerectomía total extrafascial de rescate ($p = 0.278$).

La M_e de la SLE fue significativamente superior en las pacientes en estadios precoces sometidas a una histerectomía radical tipo B laparotómica en comparación con la laparoscópica (94.5 vs. 32 meses, $p < 0.0001$); sin embargo, no detectamos diferencias significativas entre ambas vías en las pacientes tratadas mediante una histerectomía total extrafascial ($p = 0.99$).

6.2.5 Genotipo del virus del papiloma humano

La M_e de la SLE fue significativamente superior en las pacientes infectadas por genotipos múltiples del VPH de alto riesgo oncogénico respecto a aquellas en las que se detectó infección por un genotipo único (57 vs. 31.5 meses, $p = 0.027$), incluidas aquellas diagnosticadas en estadios precoces (71 vs. 32 meses, $p = 0.017$).

6.2.6 Recurrencias

La prevalencia de recurrencia según la localización fue del 6.55 % para la locorregional; del 4.8 % para la distante y del 4.8 % para la locorregional y a distancia (linfadenopatías metastásicas [7.86 %; pélvicas: 1.75 %; paraaórticas: 1.31 %; pélvicas y paraaórticas: 0.87 %; inguinales: 0.44 %; infradiafragmáticas: 0.87 %; infradiafragmáticas y supradiafragmáticas: 0.87 %; mediastínicas: 1.31 %; mediastínicas y cervicales: 0.44 %], pulmonares [4.8 %], óseas [3.49 %], vaginales [1.31 %], fístulas genitales [1.31 %; rectovaginales: 0.44 %; vesicovaginales: 0.44 %; vesicouterinas: 0.44 %], carcinomatosis peritoneal [1.31 %], cerebrales [0.87 %], rectosigmoideas [0.87 %], gástricas [0.87 %], parametrales [0.44 %], obstrucción intestinal maligna [0.44 %], omentales [0.44 %], adrenales [0.44 %] y vulvares [0.44 %]). El 3.93 % tuvo

recurrencias centropélvicas; el 1.31 % lateropélvicas y el 1.31 % centropélvicas y lateropélvicas (Tabla 6).

El 77.78 % de las pacientes que desarrollaron recurrencias centropélvicas no asoció linfadenopatías paraaórticas. Ninguna de las 2 pacientes con linfadenopatías paraaórticas confirmadas histológicamente desarrolló recurrencias a distancia. El 15.38 % de las pacientes con linfadenopatías paraaórticas identificadas por PET-CT presentó recurrencias a distancia.

La prevalencia de recurrencia locorregional según la modalidad terapéutica empleada fue la siguiente: quimiorradioterapia concomitante (N = 1, 33.33 %; centropélvica), cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante (N = 5, 18.52 %; 2 centropélvicas, 1 lateropélvica y 2 centropélvicas y lateropélvicas), cirugía de rescate (N = 4, 15.38 %, 2 centropélvicas y 2 lateropélvicas) y quimioterapia paliativa (N = 7, 20; 6 centropélvicas y 1 lateropélvica). La prevalencia de recurrencia a distancia según la modalidad terapéutica empleada se distribuyó del siguiente modo: quimiorradioterapia concomitante (N = 1, 33.33 %), cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante (N = 6, 22.22 %), cirugía de rescate (N = 5, 19.23 %), quimioterapia paliativa (N = 12, 34.29 %) y 1 NA.

El 20 % de las pacientes diagnosticadas en estadios precoces cumplió criterios de riesgo intermedio de recurrencia. Para reducir este riesgo, el 35.14 % de las que se intervinieron mediante una histerectomía total extrafascial, el 41.86 % de las tratadas mediante una histerectomía radical tipo B y el 100 % de las sometidas a una histerectomía radical tipo C2 como cirugía primaria recibieron radioterapia adyuvante; el 12.73 % de las pacientes en estadios precoces tratadas con cirugía primaria recibió radioterapia y quimioterapia adyuvante y al 1.82 % se le añadió radioterapia de campo extendido profiláctica. Se detectó 1 recurrencia en una paciente sometida a histerectomía radical laparoscópica (6.67 %) y 2 recurrencias en una paciente tratada mediante histerectomía total extrafascial laparotómica (20 %). Ninguna de las 3 pacientes tratadas mediante una

traquelectomía radical vaginal asistida por laparoscopia experimentó recurrencias.

El tratamiento de la recurrencia fue el siguiente: cuidados paliativos y de soporte (100 %); quimioterapia paliativa de segunda línea (28.13 %); radioterapia paliativa (15.63 %); cirugía con intención curativa (9.38 %); radioterapia con intención radical (3.13 %); cirugía con intención curativa y posteriormente quimioterapia con intención curativa (3.13 %); cirugía con intención curativa y posteriormente quimioterapia paliativa (3.13 %); radioterapia con intención radical y, posteriormente, cirugía con intención curativa (3.13 %); cirugía derivativa o intervencionismo radiológico y, posteriormente, radioterapia paliativa (3.13 %); cirugía derivativa o intervencionismo radiológico y posteriormente quimioterapia paliativa (3.13 %); por último, cirugía con intención curativa y posteriormente cirugía derivativa y radioterapia paliativa (3.13 %).

6.2.7 Modelo predictivo

Predictores	B_n	$\text{Exp}(\beta_n)$	EE	z-valor	p-valor	IC 95 %
DTM	0.09	1.1	0.03	3.12	0.002	(1.03, 1.16)
Hallazgos PET-CT	0.43	1.53	0.26	1.67	0.096	(0.93, 2.53)
Dosis semanal de cisplatino	-0.1	0.91	0.05	-1.78	0.075	(0.82, 1.01)
Índice C = 0.78 (EE = 0.05) LHR <i>test</i> = 15.82 con 3 GL, $p = 0.001$ Test de Wald = 11 con 3 GL, $p = 0.01$ Score test (<i>log-rank</i>) = 13.47 con 3 GL, $p = 0.004$						

Tabla 17. Resumen del modelo de regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: β_n , Coeficientes de regresión; C, Concordancia; DTM, Diámetro tumoral máximo; EE, Error estandarizado del estadístico; GL, Grado de libertad; IC, Intervalo de confianza; LHR, *Likelihood ratio*; N, Tamaño muestral; NA, *Not available*; z-valor, *Test de Wald*

$\text{Exp}(\text{coef})$ (*odds*) permite una interpretación de los efectos multiplicativos de las variables explicativas sobre la función de riesgo $h(t)$ y se acompaña de un IC 95 %, de modo que por cada unidad que se incrementa el predictor, la odds de la variable de respuesta se incrementa o disminuye en promedio β_n unidades. Esto corresponde a una probabilidad de que el predictor tenga un valor positivo o negativo de $p = \text{exp}(\text{coef})/1+\text{exp}(\text{coef})$

6.3 Complicaciones quirúrgicas

El 21.4 % de las pacientes con cáncer de cérvix se trató mediante cirugía primaria sola, mientras que el 43.67 % recibió este tipo de tratamiento asociado con otras modalidades terapéuticas (Tabla 6).

El 54 % de las pacientes quirúrgicas presentó complicaciones operatorias (cirugía exclusivamente: 57.14 %; cirugía asociada con otras modalidades terapéuticas: 50.98 %) (Tabla 7). No objetivamos diferencias significativas en los factores de confusión, tales como: la edad ($p = 0.149$), el estrato social ($p = 0.684$), el estadio FIGO ($p = 0.449$), las comorbilidades ($p = 0.929$), el IMC ($p = 0.287$), la técnica quirúrgica ($p = 0.126$), la vía de abordaje ($p = 0.338$) y la modalidad cirugía primaria sola vs. cirugía de rescate ($p = 0.953$) entre las pacientes que experimentaron complicaciones quirúrgicas y aquellas que no las presentaron.

6.3.1 Gravedad

Respecto a la gravedad de las complicaciones quirúrgicas según la clasificación de Clavien-Dindo, el 16 % fue de grado III-IV, hallándose la mayor frecuencia para el tipo IIIb (14.81 %), en caso de complicaciones intraoperatorias, y para el tipo II, en caso de complicaciones posoperatorias (35.19 %) (Tabla 18). No encontramos diferencias significativas en la gravedad entre el grupo de cirugía primaria sola y el grupo de cirugía de rescate ($p = 0.834$). Ninguna paciente falleció como consecuencia directa de complicaciones quirúrgicas.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS		N (%)	
Intervalo hasta el diagnóstico			
Inmediatas		26 (26)	
Mediatas		9 (9)	
Tardías		11 (11)	
NA		8 (8)	
COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS	10 (10)	COMPLICACIONES POSOPERATORIAS	48 (48)
Clavien-Dindo		Clavien-Dindo	
I	-	I	8 (14.81)
dI	-	dI	2 (3.7)
II	1 (1.85)	II	19 (35.19)
dII	-	dII	2 (3.7)
IIIa	-	IIIa	2 (3.7)
dIIIa	-	dIIIa	2 (3.7)
IIIb	8 (14.81)	IIIb	5 (9.26)
dIIIb	-	dIIIb	7 (12.96)
IVa	1 (1.85)	IVa	-
IVb	-	IVb	1 (1.85)

Tabla 18. Complicaciones quirúrgicas según el intervalo de tiempo desde la cirugía hasta su diagnóstico y conforme a la clasificación de Clavien-Dindo

Abreviaturas: N, Tamaño muestral; NA, *Not available*

6.3.2 Técnicas quirúrgicas

Las técnicas quirúrgicas más frecuentes fueron la histerectomía total extrafascial en los grupos sometidos a cirugía primaria sola (61.22 %) y cirugía de rescate (65.38 %) y la histerectomía radical tipo B (47.96 %) en el grupo tratado mediante cirugía primaria entre sus tratamientos (Tabla 7).

Respecto a las cirugías adicionales, en el 36 % de las pacientes se realizó una anexectomía bilateral (el 47.22 % era premenopáusica; el 68.42 % de las posmenopáusicas era inferior a 65 años; el 47.37 % tenía un adenocarcinoma. Ninguna paciente recibió terapia hormonal sistémica). Una paciente se sometió a una colporrafia anterior por un cistocele central sintomático y en otra paciente se realizó una anexectomía unilateral por endometriosis. En las 3 pacientes en las que se llevó a cabo una

traquelectomía radical vaginal asistida por laparoscopia se asoció un cerclaje cervical según la técnica de McDonald.

6.3.2.1 Estancia hospitalaria

No identificamos diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre la histerectomía radical tipo B y la histerectomía radical tipo C2 por vía laparotómica ($p = 0.104$) ni entre la histerectomía total extrafascial y la histerectomía radical tipo C2 por vía laparotómica ($p = 0.623$).

El grupo de cirugía primaria sola se caracterizó por una estancia hospitalaria significativamente más corta que el de cirugía de rescate (3 vs. 5 días, $p = 0.017$).

En el grupo de cirugía primaria sola no identificamos diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre las pacientes con y sin complicaciones quirúrgicas ($p = 0.218$), entre aquellas con complicaciones quirúrgicas grado I-II y las que tuvieron complicaciones grado III-IV de Clavien-Dindo ($p = 0.868$), entre las pacientes con complicaciones quirúrgicas grado I-II y aquellas sin complicaciones ($p = 0.108$) ni entre aquellas con complicaciones grado III-IV y aquellas sin complicaciones ($p = 0.135$). Al considerar también el grupo de cirugía de rescate, tampoco encontramos diferencias significativas entre las pacientes con complicaciones grado I-II y aquellas sin complicaciones ($p = 0.063$); sin embargo, las pacientes con complicaciones grado III-IV tuvieron una duración de la estancia hospitalaria significativamente mayor en comparación con aquellas sin complicaciones (4 vs. 2 días, $p = 0.019$).

6.3.3 Vía de abordaje quirúrgico

La vía de abordaje quirúrgico más común tanto en el grupo quirúrgico en general como en el de cirugía primaria fue la laparoscopia (63 % y 56.12 %, respectivamente), mientras que en las pacientes tratadas mediante cirugía de rescate, la laparotomía constituyó la vía de acceso quirúrgico más frecuente (65.38 %) (Tabla 7).

La prevalencia de complicaciones quirúrgicas fue del 50 % para la vía vaginal asistida por laparoscopia, del 44.44 % para la laparoscopia y del 33.33 % tanto para la laparotomía como para la vía vaginal (Tabla 7).

Respecto al análisis de los factores de confusión, no detectamos diferencias significativas en la técnica quirúrgica entre la laparotomía y la laparoscopia ($p = 0.521$), al contrario que entre la laparoscopia y la vía vaginal ($p = 0.004$). Tampoco hallamos diferencias significativas en el IMC entre las distintas vías de abordaje ($p = 0.367$); la edad entre la laparoscopia y la vía vaginal asistida por laparoscopia ($p = 0.062$); las comorbilidades entre la laparotomía y la vía vaginal asistida por laparoscopia ni entre la laparoscopia y la vía vaginal asistida por laparoscopia ($p = 0.331$); el tiempo operatorio entre la laparotomía y la laparoscopia ($p = 0.172$) ni entre la cirugía primaria y la cirugía de rescate ($p = 0.822$); sin embargo, encontramos diferencias significativas en la edad entre las pacientes tratadas mediante laparotomía y aquellas intervenidas mediante vía vaginal asistida por laparoscopia (49.69 vs. 40.21 años, $p = 0.021$). Detectamos diferencias significativas en las complicaciones intraoperatorias entre las vías laparoscópica y laparotómica de la histerectomía radical tipo B ($p = 0.025$).

6.3.3.1 Estancia hospitalaria

En las pacientes sometidas tanto a una histerectomía radical tipo B como a una histerectomía total extrafascial, la laparotomía se caracterizó

por una estancia hospitalaria significativamente más larga en comparación con la laparoscopia (4 vs. 3 días, $p = 0.023$. 5 vs. 2 días, $p = 0.03$, respectivamente), mientras que no registramos diferencias estadísticas entre la laparotomía y la vía vaginal asistida por laparoscopia ($p = 0.155$) ni entre la laparoscopia y la vía vaginal asistida por laparoscopia ($p = 1$) para la histerectomía radical tipo B.

En las pacientes tratadas mediante histerectomía total extrafascial, observamos una duración de la estancia hospitalaria significativamente más prolongada para la laparotomía en comparación con la vía vaginal asistida por laparoscopia (5 vs. 2 días, $p = 0.018$), pero sin diferencias entre esta última y la laparoscopia (2 vs. 2 días, $p = 1$).

6.3.4 Tipo

Se detectó una mayor prevalencia de complicaciones posoperatorias (48 %) que de intraoperatorias (10 %) (Tabla 18). Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes fueron las urológicas (6 %). Respecto a las complicaciones posoperatorias, las más frecuentes fueron las urológicas (13 %) y las múltiples (13 %) y específicamente tras la histerectomía radical tipo B, la mayor prevalencia correspondió a las complicaciones neurológicas (43.75 %) (Tabla 7).

Las complicaciones posoperatorias más comunes fueron de diagnóstico inmediato (26 %) (Tabla 18). El mayor intervalo de tiempo hasta el diagnóstico lo hallamos para las complicaciones posoperatorias urológicas, con una M_e de 18 días.

6.3.4.1 Urológicas

La prevalencia de lesión ureteral fue del 2 %, correspondiendo a 2 casos de sección unilateral secundaria a una histerectomía total

extrafascial. Los uréteres fueron cateterizados preoperatoriamente en 7 pacientes y ninguna de ellas tuvo lesiones ureterales.

La prevalencia de cistotomía secundaria a cirugía de rescate fue del 11.54 %, correspondiendo a 1 caso de histerectomía total extrafascial por vía vaginal asistida por laparoscopia con el antecedente de una cesárea previa, 1 caso de histerectomía radical tipo B laparoscópica y otro caso por vía laparotómica. La correlación entre el antecedente de cesárea y la cistotomía fue nula.

No hubo ninguna fístula urogenital tras cirugía primaria sola y se detectaron 2 casos secundarios a complicaciones intraoperatorias.

La prevalencia de IU *de novo* tras cirugía primaria sola laparotómica y laparoscópica fue del 14.29 % y 11.11 % en T1 y del 0 % y 11.11 % en T2 y T3, respectivamente.

6.3.4.2 Intestinales

La prevalencia de estreñimiento fue del 64.29 % en el grupo de cirugía primaria sola y, concretamente, del 27.59 % para la cirugía radical y del 35.14 % para la histerectomía total extrafascial (Tabla 7). La técnica quirúrgica (histerectomía radical tipo B vs. histerectomía total extrafascial) no determinó diferencias significativas en la prevalencia de estreñimiento a lo largo del seguimiento (p T1 = 0.679, p T2 = 0.071 y p T3 = 0.052).

En las pacientes sometidas a histerectomía radical tipo B laparoscópica el estreñimiento fue más frecuente que en las que se intervinieron por laparotomía (p = 0.018).

6.3.4.3 Trastornos linfáticos

Los resultados acerca de la prevalencia, el tratamiento y los modelos univariantes predictivos de trastornos linfáticos se recogen en las investigaciones de Cea García *et al.*^{699,700} (Anexos 4 y 5).

6.3.4.4 Hemorrágicas

La pérdida sanguínea media intraoperatoria en cifras de hemoglobina para las vías laparotómica y laparoscópica fue de 2.6 g/dL y 1.77 g/dL, respectivamente, sin diferencias significativas ($p = 0.703$).

No detectamos diferencias estadísticas en el sangrado intraoperatorio entre los grupos de cirugía primaria sola y cirugía de rescate (2.2 vs. 0.45 g/dL de hemoglobina, $p = 0.111$). La tasa de transfusión sanguínea para el grupo de cirugía primaria sola fue del 2.04 %.

6.3.5 Calidad de vida

La correlación entre la puntuación basal del estado funcional según el ECOG y la aparición de complicaciones quirúrgicas fue negativa débil ($p = -0.11$).

La puntuación total basal del cuestionario FACT-Cx v4.0 no fue estadísticamente diferente entre las participantes con y sin complicaciones quirúrgicas ($p = 0.753$).

6.3.6 Tratamiento

El tratamiento de las complicaciones quirúrgicas fue el siguiente: reintervención quirúrgica (37.04 %), farmacológico (24.07 %), cateterización vesical prolongada (5.56 %), rehabilitación (5.56 %), intervencionismo radiológico (3.7 %), cateterización ureteral (1.85 %), multimodalidad terapéutica (24.07 %) y ninguno (18.52 %). Dos datos (3.7 %) fueron NAs.

El 45 % de las reintervenciones quirúrgicas se realizó mediante laparotomía, el 35 % por laparoscopia, el 15 % por vía vaginal y el 5 % por vía vaginal asistida por laparoscopia. Se empleó un acceso quirúrgico distinto al de la cirugía inicial en el 30 % y el mismo en el 15 % de las reintervenidas, pero en el 55 % de las reintervenciones los datos sobre la vía de acceso quirúrgico inicial fueron NAs.

Respecto al intervalo de tiempo transcurrido desde la cirugía inicial, el 50 % de los casos se reintervino en menos de 24 horas, el 10 % a los 5 días, el 10 % a los 90 días, el 5 % a los 20, 29, 58, 300 y 1460 días y 1 dato fue NA.

6.3.7 Modelo predictivo

Creamos un GLM binario validado internamente, con un ajuste correcto (HLGOF, $p = 0.999$), sin multicolinealidad (VIF = 1.01) y con una capacidad predictiva de las complicaciones quirúrgicas del 67 % (índice C = 0.67) (Tabla 19).

Predictores	β_n	EE	z-valor	Pr(> z)	IC 95 %	VIF
β_0	-0.98	0.36	-2.7	0.007	(-1.73, -0.3)	-
Cesárea previa	1.52	0.73	2.06	0.039	(0.16, 3.13)	1.01
LP	0.89	0.46	1.93	0.053	(0.002, 1.82)	1.01
Residuos: Mín 1Q Me 3Q Máx -1.81 -1.14 -0.8 1.21 1.61 Índice C = 0.67 Residuos del modelo nulo (sin predictores): 118.66 con 86 GL Residuos del modelo completo: 110.08 con 84 GL AIC: 116.08 Número de iteraciones según el método de Fisher: 4						
Test de Hosmer-Lemeshow $p = 0.999$ ($\chi^2 = 0.68$, 8 GL)						

Grupo	Complicación quirúrgica = 1 (sí)		Complicación quirúrgica = 0 (no)	
	Observada	Esperada	Observada	Esperada
1	31	31	57	57
2	4	3	2	2.65
3	4	5	2	1.35
Bootstrapping R = 5000 IC 95 % <i>boost normal</i> (0.14, 0.42)				
Estimación <i>Bootstrap</i>	Original (t0)	Sesgo	EE	
t1	0.28	-0.001	0.07	
t2	0.34	0.004	0.16	
t3	0.2	0.001	0.1	

Tabla 19. Resumen y validación interna del modelo predictivo de las complicaciones quirúrgicas en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: AIC, Akaike *information criterion*; β_0 , Intercepto; β_n , Coeficientes de regresión; EE, Error estandarizado; GL, Grado de libertad; IC, Intervalo de confianza; LP, Linfadenectomía pélvica; M_e , Mediana; NA, *Not available*; $Pr(>|z|)$: *p*-valor; Q, Cuartil; R, Número de repeticiones; VIF, Factor de inflación de la varianza; χ^2 , Estadístico de la razón de verosimilitud (para testar la influencia conjunta de todos los predictores simultáneamente); Z, Estadístico de Wald

El sesgo es la diferencia entre la media de las estimaciones *bootstrap* (tn) y el valor del estadístico en el conjunto de datos originales (t0)

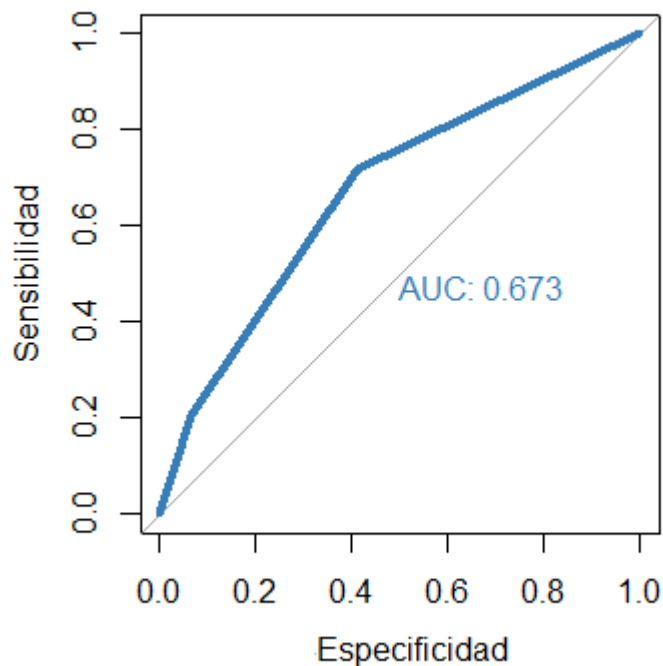


Figura 4. Capacidad predictiva y precisión del modelo de complicaciones quirúrgicas

Abreviaturas: AUC, Area under the curve

6.4 Toxicidad rádica

6.4.1 Técnicas y dosis

El 70.31 % de las pacientes con cáncer de cérvix recibo radioterapia (Tabla 6). En el 2.48 % de los casos, la técnica de planificación fue 3DCRT, en el 6.21 % IMRT y en el 91.31 % NA.

Las M_e de las dosis empleadas en las distintas técnicas de radioterapia fueron las siguientes: 50 Gy para la EBRT pélvica, 45.8 Gy para la radioterapia de campo extendido, 20 Gy para la BT vaginal, 20 Gy para la sobreimpresión y 30 Gy para la radioterapia paliativa (Tabla 8). La dosis de EBRT y la dosis total al PTV1 en las pacientes con cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados fueron significativamente superiores a las usadas en los estadios precoces (50 vs. 46 Gy, $p = 0.024$. 70 vs. 46 Gy, $p = 0.0002$, respectivamente); sin embargo, no encontramos diferencias significativas en las dosis de BT vaginal ($p = 0.352$) ni de sobreimpresión ($p = 0.762$).

6.4.2 Tipo y gravedad

El 72.05 % de las pacientes irradiadas desarrolló toxicidad rádica; de ellas, el 65.22 % tuvo toxicidad aguda y el 40.99 % crónica (Tabla 8).

Las toxicidades agudas más frecuentes fueron la toxicidad intestinal (21.12 %), el dolor abdominal (17.39 %) y la toxicidad urológica grado 2 del RTOG (16.77 %) (Tabla 20).

El 52.17 % de la toxicidad crónica fue grado 3-4 del RTOG, prevaleciendo la toxicidad vaginal grado 4 (17.39 %). La prevalencia de toxicidad crónica urológica y gastrointestinal grado 3-4 fue del 3.73 % (Tabla 20) y del 5.59 % para las fístulas genitales (Tabla 8) (rectovaginales: 33.33 %; vesicovaginales: 55.56 %; vesicouterina: 11.11 %. Estadios precoces: 11.11 %; estadios localmente avanzados: 66.67 %; NAs: 22.22 %). El 6.83 % de las pacientes irradiadas fue diagnosticado de cleisis vaginal.

Los datos acerca de la prevalencia, el tratamiento y los modelos univariantes predictivos de trastornos linfáticos se describen en las investigaciones de Cea García *et al.*^{699,700} (Anexos 4 y 5).

El 1.72 % de las pacientes requirió una reducción de dosis y se suspendió el tratamiento radioterápico debido a toxicidad rádica en el 6.03 % (Tabla 8). No se produjo ninguna muerte secundaria a toxicidad rádica.

Puntuaci3n RTOG	Toxicidad aguda						Toxicidad cr3nica					
	Intestinal (N, %)	Urol3gica (N, %)	Dolor abdominal (N, %)	Astenia (N, %)	Radiodermatitis (N, %)	Vaginal (N, %)	Intestinal (N, %)	Urol3gica (N, %)	Dolor abdominal (N, %)	Astenia (N, %)	Vaginal (N, %)	Sintomatología vasomotora (N, %)
1	28 17.39	23 14.29	6 3.73	10 6.21	1 0.62	1 0.62	4 2.48	9 5.59	4 2.48	6 3.73	5 3.11	1 0.62
2	34 21.12	27 16.77	28 17.39	11 6.83	3 1.86	0	10 6.21	13 8.07	1 0.62	8 4.97	10 6.21	0
3	11 6.83	4 2.48	7 4.35	5 3.11	1 0.62	1 0.62	6 3.73	6 3.73	9 5.59	4 2.48	10 6.21	0
4	2	7 4.35	1 0.62	5 3.11	0	0	3 1.86	5 3.11	6 3.73	7 4.35	28 17.39	0

	1.24											
--	------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 20. Toxicidad rádica según el RTOG en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: N, Tamaño muestral; RTOG, *Radiation Therapy Oncology Group*

No hallamos diferencias significativas en la edad ($p = 0.366$), el estrato social ($p = 0.065$) y el estadio FIGO ($p = 0.585$) entre las pacientes que desarrollaron toxicidades y las que no las presentaron.

La correlación entre las comorbilidades y la toxicidad rádica fue negativa débil ($\rho = -0.11$) y positiva débil entre el IMC y la toxicidad intestinal aguda y crónica ($\rho = 0.04$ y $\rho = 0.01$, respectivamente). No hubo asociación entre la aparición de fístulas genitales y la obesidad, las complicaciones quirúrgicas infecciosas, urológicas o hemorrágicas.

6.4.3 Tratamiento

En cuanto a las lesiones ureterales, se realizó 1 nefrostomía percutánea bilateral en 2 pacientes, 1 nefrostomía percutánea derecha en 1 paciente y se insertó 1 catéter doble J derecho.

Respecto a la toxicidad vesical, 4 pacientes fueron diagnosticadas de cistitis hemorrágica y tratadas mediante transfusiones de hematíes, sondaje vesical y lavados vesicales y en 2 de ellas se instilo ácido hialurónico intravesical. Cinco pacientes afectas de IUU recibieron tratamiento farmacológico con anticolinérgicos/ β 3 adrenérgicos y 1 caso refractario se trató mediante la administración intravesical de onabotulinumtoxina A.

Cinco pacientes fueron diagnosticadas de proctitis crónica hemorrágica mediante colonoscopia y, de ellas, 1 se trató con mesalazina y medidas dietéticas en la Unidad de Nutrición, otra con un

hemoclip endoscópico y, por último, otra mediante transfusiones de hematíes y fotocoagulación endoscópica con plasma de argón.

Una paciente con una fístula rectovaginal fue sometida a una plastia y otra a una colostomía, derivándose, además, a la Unidad de Nutrición.

Una paciente experimentó una obstrucción intestinal por bridas que se corrigió mediante adhesiolisis.

Tres pacientes sufrieron una pérdida de peso significativa, siendo derivadas a la Unidad de Nutrición.

Dos pacientes sometidas a cirugía radical asociada a radioterapia adyuvante presentaron incontinencia anal, siendo tratadas con medidas dietéticas y biorretroalimentación anorrectal.

Dos pacientes fueron remitidas a la Unidad del Dolor para tratar su proctalgia.

Por último, el 66.67 % de las pacientes con cleisis vaginal fue tratado con dilatadores vaginales, sin mejoría en el 25 %. Sólo 1 paciente fue tratada con terapia hormonal sistémica consistente en parches de estradiol.

6.4.4 Modelo predictivo

Construimos un GLM binario validado internamente, con un ajuste correcto (HLGOF, $p = 0.94$), sin multicolinealidad (VIF = 1.01) y con una capacidad predictiva de la toxicidad rádica del 65 % (ndice C = 0.65) (Tabla 21).

Predictores	β_n	EE	z-valor	Pr(> z)	IC 95 %	VIF
β_0	1.51	0.33	4.53	< 0.0001	(0.9, 2.22)	-

Comorbilidades	-0.98	0.41	-2.38	0.018	(-1.82, -0.19)	1.01
FACT-Cx v4.0 PWB	0.1	0.15	1.95	0.052	(0.02, 0.23)	1.01
Residuos: Min 1Q Me 3Q Máx -2.112 0.236 0.631 0.941 0.96 Residuos del modelo nulo (sin predictores): 168.16 con 150 GL Residuos del modelo completo: 157.38 con 148 GL AIC: 163.38 Número de iteraciones según el método de Fisher: 5						
Test de Hosmer-Lemeshow $p = 0.94$ ($\chi^2 = 2.906$, GL = 10)						
Grupo	Toxicidad rádica = 1 (s)		Toxicidad rádica = 0 (no)			
	Observada	Esperada	Observada	Esperada		
1	22	22.75	40	39.25		
2	11	11.27	48	47.73		
3	4	2.12	11	12.88		
4	0	0.88	15	14.13		
Bootstrapping R = 5000 IC 95 % boost normal (0.72, 0.91)						
Estimación <i>bootstrap</i>	Original (t0)	Sesgo	EE			
t1	0.81	-2.77	0.05			
t2	0.01	-7.61	0.003			
t3	-0.17	2.68	0.07			

Tabla 21. Resumen y validación interna del modelo predictivo de la toxicidad rádica en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: AIC, Akaike *information criterion*; β_0 , Intercepto; β_n , Coeficientes de regresión; EE, Error estandarizado; FACT-Cx PWB, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix physical well-being* (Estado físico general de salud); GL, Grado de libertad; IC, Intervalo de confianza; IMC, ndice de masa corporal; Me, Mediana; NA, *Not available*; $Pr(>|z|)$: *p*-valor; Q, Cuartil; R, Número de repeticiones; VIF, Factor de inflación de la varianza; χ^2 , Estadístico de la razón de verosimilitud (para testar la influencia conjunta de todos los predictores simultáneamente); Z, Estadístico de Wald
El sesgo es la diferencia entre la media de las estimaciones *bootstrap* (tn) y el valor del estadístico en el conjunto de datos originales (t0)

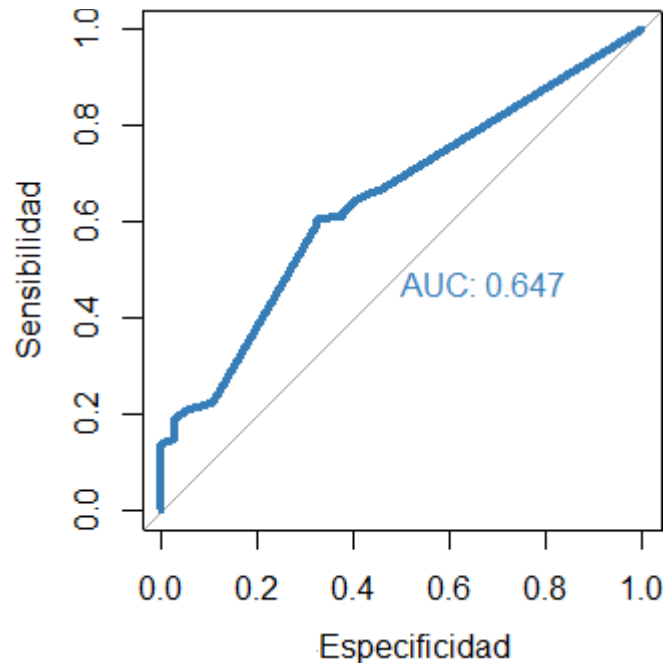


Figura 5. Capacidad predictiva y precisión del modelo de toxicidad rádica

Abreviaturas: AUC, Area under the curve

6.5 Toxicidad inducida por quimioterapia

La correlación entre la puntuación basal del estado funcional según el ECOG y la toxicidad inducida por quimioterapia fue negativa débil ($\rho = -0.09$). El estrato social tuvo una asociación positiva débil con la toxicidad ($\rho = 0.15$) y el IMC tuvo una correlación nula.

La asociación de la toxicidad hematológica aguda con las siguientes variables fue la siguiente: estadio FIGO ($\rho = 0.03$), puntuación basal del estado funcional ($\rho = 0.11$) y puntuación postratamiento del estado funcional ($\rho = 0.13$).

La toxicidad gastrointestinal aguda tuvo una correlación positiva débil con el IMC ($\rho = 0.18$); sin embargo, la asociación con la puntuación basal del estado funcional fue negativa moderada ($\rho = -0.5$).

6.5.1 Regímenes

El 60.26 % de las pacientes con cáncer de cérvix recibió quimioterapia como parte del tratamiento oncológico. El 97.96 % y el 25.71 % de los regímenes de quimiorradioterapia concomitante y quimioterapia paliativa se basaron en el empleo de cisplatino a una dosis media de 40 mg/m² y con una M_e del número de ciclos de 4 y 6, respectivamente (Tabla 8).

Los agentes quimioterápicos en primera línea para el tratamiento de los estadios metastásicos o las recurrencias fueron: carboplatino-paclitaxel (N = 20), cisplatino-paclitaxel (N = 12) y cisplatino-paclitaxel-bevacizumab (N = 7). Los agentes quimioterápicos en segunda línea fueron: topotecán (N = 3), vinorelbina (N = 3), gemcitabina (N = 3), 5-fluorouracilo (N = 1) y etopósido (N = 1).

Dos pacientes fueron reclutadas para participar en ensayos clínicos (Tabla 6); la primera se incorporó al NCT02723955 “*Dose escalation and expansion study of GSK3359609 in subjects with selected advanced solid tumors (INDUCE-1)*” en la Unidad de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen Macarena y la segunda participó en el NCT02009579 “ENGOT-cx1/BGOG-cx1: carboplatino/paclitaxel 3 semanales con o sin nintedanib en cáncer de cérvix” en la Unidad de Oncología Médica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

La asociación de la toxicidad hematológica aguda con los regímenes quimioterápicos fue la siguiente: régimen de quimioterapia adyuvante/concomitante ($\rho = 0.16$), agentes quimioterápicos en primera línea ($\rho = 0.16$), agentes quimioterápicos en segunda línea ($\rho = 0.28$),

cisplatino-paclitaxel ($p = 0.31$), carboplatino-paclitaxel ($p = 0.12$) y cisplatino-paclitaxel-bevacizumab ($p = -0.24$).

6.5.2 Tipo y gravedad

El 67.39 % de las pacientes que recibieron quimioterapia desarrolló toxicidad, con tasas del 52.17 % para la toxicidad aguda y del 2.9 % para la crónica. La toxicidad hematológica aguda grado 3 según los CTCAE 4.0 fue la más frecuente (19.57 %), seguida de la toxicidad gastrointestinal grado 1 (18.12 %) (Tabla 22).

El 9.32 % de las pacientes requirió una reducción de la dosis de cisplatino y el 18.84 % tuvo que suspender la quimioterapia debido a la toxicidad (Tabla 8).

No hallamos diferencias significativas en las tasas de toxicidad entre las pacientes sometidas a quimiorradioterapia concomitante y aquellas que recibieron quimioterapia paliativa ($p = 0.156$).

Puntuación CTCAE 4.0	Toxicidad aguda											Toxicidad crónica
	Gastrointestinal (N, %)	Nefrourológica (N, %)	Hematológica (N, %)	Cardiovascular (N, %)	Metabólica (N, %)	Dermatológica (N, %)	Alopecia (N, %)	Neurológica (N, %)	Musculoesquelética (N, %)	Auditiva (N, %)	Infecciosa (N, %)	Neurológica (N, %)
1	25 18.12	0	17 12.32	0	2 1.45	0	0	12 8.7	4 2.9	2 1.45	0	3 2.17
2	12 8.7	1 0.72	22 15.94	2 1.45	5 3.62	4 2.9	0	14 10.14	5 3.62	1 0.72	0	1 0.72
3	8 5.8	5 3.62	27 19.57	8 5.8	1 0.72	1 0.72	4 2.9	2 1.45	1 0.72	1 0.72	7 5.07	0

4	1 0.72	0	0	6 4.35	1 0.72	0	0	0	1 0.72	0	2 1.45	0
---	-----------	---	---	-----------	-----------	---	---	---	-----------	---	-----------	---

Tabla 22. Toxicidad inducida por quimioterapia según los CTCAE 4.0 en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: CTCAE, *Common terminology criteria for adverse events*; N, Tamaño muestral

Las toxicidades agudas neurológica, musculoesquelética y dermatológica fueron significativamente más graves en el grupo de quimioterapia paliativa que en el de quimiorradioterapia concomitante ($p = 0.049$, $p = 0.036$ y $p = 0.004$, respectivamente). Además, la gravedad fue significativamente mayor en las pacientes sometidas a quimioterapia paliativa tras quimiorradioterapia concomitante ($p = 0.009$), específicamente respecto a las toxicidades agudas neurológica, auditiva, cardiovascular, musculoesquelética y dermatológica ($p = 0.009$, $p = 0.04$, $p = 0.004$, $p = 0.009$ y $p = 0.002$, respectivamente). No detectamos diferencias significativas en términos de toxicidad grado 3-4 entre el grupo de quimiorradioterapia concomitante basada en un solo agente y el grupo de dobletes ($p = 0.149$).

6.5.3 Tratamiento

El tratamiento de la toxicidad hematológica fue el siguiente: transfusión de hematíes (N = 16), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, del inglés *Granulocyte colony-stimulating factor*) (N = 4), eritropoyetina (N = 1), eritropoyetina asociada con G-CSF (N = 3), eritropoyetina asociada con G-CSF, transfusión de hematíes y feroterapia intravenosa (N = 1) y trombectomía por trombosis arterial aguda (N = 1).

Respecto al tratamiento de otras toxicidades, 4 pacientes fueron remitidas a la Unidad del Dolor para el alivio del dolor refractario; 1 paciente fue hospitalizada para tratamiento de una emesis grave; 1 paciente con importante pérdida de peso e hipoproteïnemia fue remitida a la Unidad de Nutrición y 2 pacientes requirieron una reducción de la dosis de bevacizumab, además del empleo de antihipertensivos.

6.5.4 Modelo predictivo

Creamos un GLM binario validado internamente, con un ajuste correcto (HLGOF, $p = 1$), sin multicolinealidad (VIF = 1) y con una capacidad predictiva de la toxicidad inducida por quimioterapia del 69 % (índice C = 0.69) (Tabla 23 y Figura 6).

Predictores	B _n	EE	z-valor	Pr(> z)	IC 95 %	VIF
β ₀	1.01	0.32	3.2	0.001	(0.42, 1.67)	-
Comorbilidades	-0.93	0.4	-2.31	0.021	(-1.74, -0.16)	1
QT paliativa	1.52	0.58	2.63	0.009	(0.48, 2.8)	1
Residuos: Min 1Q M _e 3Q Máx -2.28 -1.21 0.61 0.79 1.14 Residuos del modelo nulo (sin predictores): 164.31 con 132 GL Residuos del modelo completo: 149.24 con 130 GL AIC: 155.24 Número de iteraciones según el método de Fisher: 4						
Test de Hosmer-Lemeshow <p>$p = 1$ ($\chi^2 = 0.299$, GL = 8)</p>						
Grupo	Toxicidad quimioterapia = 1 (sí)		Toxicidad quimioterapia = 0 (no)			
	Observada	Esperada	Observada	Esperada		
1	61	61	42	42		
2	12	12	3	2.5		
3	19	19	1	1.5		

<i>Bootstrapping</i> R = 5000 IC 95 % <i>boost normal</i> (0.6, 0.83)			
Estimación <i>bootstrap</i>	Original (t0)	Sesgo	EE
t1	0.72	0.001	0.06
t2	0.25	-0.001	0.07
t3	-0.18	0.001	0.08

Tabla 23. Resumen y validación interna del modelo predictivo de la toxicidad inducida por quimioterapia en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: AIC, Akaike *information criterion*; β_0 , Intercepto; β_n , Coeficientes de regresión; EE, Error estandarizado; GL, Grado de libertad; IC, Intervalo de confianza; IMC, Índice de masa corporal; M_e , Mediana; NA, *Not available*; $Pr(>|z|)$: *p*-valor; Q, Cuartil; R, Número de repeticiones; VIF, Factor de inflación de la varianza; χ^2 , Estadístico de la razón de verosimilitud (para testar la influencia conjunta de todos los predictores simultáneamente); Z, Estadístico de Wald
El sesgo es la diferencia entre la media de las estimaciones *bootstrap* (tn) y el valor del estadístico en el conjunto de datos originales (t0)

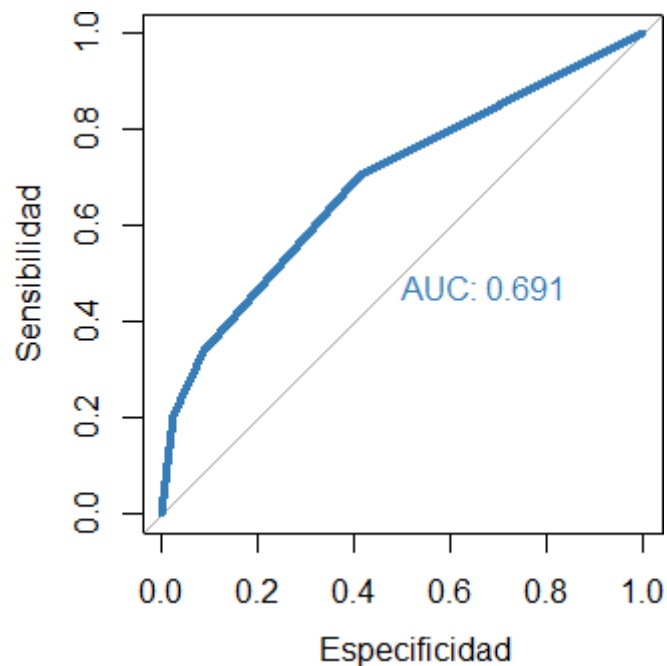


Figura 6. Capacidad predictiva y precisión del modelo de toxicidad inducida por quimioterapia

Abreviaturas: AUC, *Area under the curve*

6.6 Calidad de vida

6.6.1 Casos (cuestionario FACT-Cx v4.0)

6.6.1.1 *Cumplimentación de cuestionarios*

La tasa de cumplimentación de al menos 1 cuestionario FACT-Cx v4.0 fue del 82.81 %, con una M_e del intervalo desde el final del tratamiento oncológico hasta el primer cuestionario contestado de 24 meses (RIC = 63.5 meses) y un 56.77 % de participantes diagnosticadas en estadios localmente avanzados. El 10.49 % de las pacientes con cáncer de cérvix rechazó cumplimentar cuestionarios y el 6.6 % revocó el consentimiento informado para participar.

Sólo el 4.72 % de las participantes contestó el cuestionario basal y se produjo un descenso considerable en la tasa de respuesta desde T1 a T2, T3, T4 y T5 del 34.91 %, 71.7 %, 96.23 % y 99.06 %, respectivamente. En las participantes que rellenaron los cuestionarios T1, T2, T3 y T4, detectamos más adelante 9 (8.49 %), 4 (5.71 %), 1 (3.33 %) y 1 (16.67 %) fallecimientos, respectivamente.

No identificamos diferencias significativas en el número de cuestionarios cumplimentados en función del estadio ($p = 0.638$) o de la aparición o no de complicaciones quirúrgicas ($p = 0.176$). Sólo 1 paciente sin toxicidad rádica o inducida por quimioterapia respondió a los cuestionarios, por lo que no pudimos realizar el contraste de hipótesis con el grupo de toxicidad. Por otra parte, objetivamos diferencias significativas entre las participantes analfabetas y aquellas con estudios universitarios (2 vs. 3 cuestionarios, $p = 0.013$), entre aquellas con una respuesta terapéutica completa y las que tuvieron una respuesta parcial o enfermedad progresiva (2 vs. 0 cuestionarios, $p < 0.0001$) y entre aquellas

con y sin recurrencias (2 vs. 0 cuestionarios, $p < 0.0001$).

6.6.1.2 Variables sociodemográficas, clínicas y función sexual

■ *Variables sociodemográficas*

Respecto al estado civil, observamos diferencias significativas en la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre viudas y solteras (54.82 vs. 71.36 puntos, $p T1 = 0.02$), viudas y casadas (54.82 vs. 76.02 puntos, $p T1 = 0.002$), viudas y separadas (54.82 vs. 78.33 puntos, $p T1 = 0.047$) y viudas y divorciadas (54.82 vs. 67.7 puntos, $p T1 = 0.044$). Por el contrario, no detectamos diferencias significativas respecto al nivel educativo ($p = 0.257$) o la ocupación ($p = 0.17$).

■ *Variables clínicas*

El estadio FIGO tuvo una asociación positiva moderada con el estado físico general de salud ($p = 0.38$) (a mayor estadio, peor estado físico). La puntuación del estado físico general de salud del cuestionario FACT-Cx v4.0 fue significativamente peor en los estadios localmente avanzados que en los precoces (5.5 vs. 3 puntos, $p T2 = 0.049$) y metastásicos (5.5 vs. 0 puntos, $p T2 = 0.038$).

No detectamos diferencias significativas en la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre las participantes con respuesta terapéutica completa y enfermedad progresiva ($p T1 = 0.678$; $p T2 = 0.377$), enfermedad localizada y a distancia ($p T1 = 0.122$; $p T2 = 0.462$; $p T3 = 0.093$) ni con y sin recurrencias ($p T1 = 0.122$; $p T2 = 0.462$; $p T3 = 0.093$).

El 50.22 % de las pacientes tuvo comorbilidades previas al diagnóstico del cáncer de cérvix. Al comparar las participantes con y sin comorbilidades no hallamos diferencias significativas en las puntuaciones totales (p T1 = 0.74; p T2 = 0.347; p T3 = 0.948; p T4 = 0.658) ni del estado físico general de salud (p T2 = 0.094; p T3 = 0.826; p T4 = 0.504) del cuestionario FACT-Cx v4.0, salvo para este último parámetro en T1 (4 vs. 2 puntos, p = 0.009). Tampoco identificamos diferencias significativas en la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 respecto a la presencia o no de patología psiquiátrica (ansiedad/depresión) (p = 0.357).

■ *Función sexual*

La puntuación total del cuestionario FSFI tuvo una asociación positiva moderada-fuerte con la puntuación total del cuestionario FACT- Cx v4.0 (ρ T1 = 0.28; ρ T2 = 0.33; ρ T3 = 0.25; ρ T4 = 0.51).

6.6.1.3 Evolución longitudinal de la calidad de vida

No detectamos cambios significativos en la CdV tanto de las participantes que cumplieron el cuestionario basal (Total, p = 0.241; estado físico general de salud, p = 0.587; ambiente familiar y social, p = 0.907; estado emocional, p = 0.194; capacidad de funcionamiento personal, p = 0.241; preocupaciones adicionales, p = 0.199) como de aquellas que no lo hicieron (Total, p = 0.532; estado físico general de salud, p = 0.123; ambiente familiar y social, p = 0.915; estado emocional, p = 0.102; capacidad de funcionamiento personal, p = 0.61; preocupaciones adicionales, p = 0.458).

Las puntuaciones de fatiga, dolor, apetito e IU tampoco se modificaron significativamente a lo largo del seguimiento (p = 0.266, p = 0.406, p = 0.287 y p = 0.901, respectivamente).

No detectamos una variación significativa de la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 de los grupos de cirugía radical sola ($p = 0.615$) y de histerectomía total extrafascial ($p = 0.801$) en el tiempo. Tampoco objetivamos cambios significativos en las participantes con complicaciones quirúrgicas grado I-II ($p = 0.607$), sin complicaciones quirúrgicas ($p = 0.317$), en los grupos sometidos a cirugía ($p = 0.801$), cirugía primaria sola ($p = 0.241$), cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante ($p = 0.317$), cirugía de rescate ($p = 0.896$), quimioterapia ($p = 0.896$), quimioterapia paliativa ($p = 0.655$), radioterapia ($p = 0.532$) ni en aquellas que no recibieron cirugía ($p = 0.181$), radioterapia ($p = 0.241$) o quimioterapia ($p = 0.181$). Por el contrario, detectamos un empeoramiento significativo en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante ($p = 0.041$). No pudimos evaluar el grupo con complicaciones quirúrgicas grado III-IV ni el grupo de quimiorradioterapia concomitante por presencia de NAs.

6.6.1.4 Cirugía. Cirugía primaria sola vs. cirugía asociada con otras modalidades terapéuticas. Cirugía vs. no cirugía

FACT-Cx v4.0 Cirugía primaria sola	PWB (M _e , [RIC])	SWB (M _e , [RIC])	EWB (M _e , [RIC])	FWB (M _e , [RIC])	AC (M _e , [RIC])	Total (M _e , [RIC])
T1	1 [3]	23.5 [10]	6.5 [9]	21.5 [7.5]	20.5 [9.5]	77 [18.75]
T2	2 [5.5]	21.5 [9.5]	8.5 [5.75]	18 [8]	20.5 [9.5]	71 [21]
T3	3 [6]	15.5 [9.5]	11 [8]	14 [15]	22 [13]	64 [18]
T4	7.5 [0.5]	15.5 [3.5]	7.5 [1.5]	13.5 [2.5]	20.5 [4.5]	76.5 [12]

FACT-Cx v4.0 Cirugía primaria radical sola	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.5 [4]	22.5 [9.25]	8 [8]	20.5 [11.5]	20 [11]	77 [22.25]
T2	3 [9]	21 [5]	10 [5]	17 [8]	23 [9]	78 [19]
T3	2 [6.5]	20 [5]	11.5 [4]	18.5 [4.75]	31 [13]	90.5 [15.75]
T4	2 [0]	23 [0]	13 [0]	18 [0]	21 [0]	70 [0]
FACT-Cx v4.0 HTE sola	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	2 [4.5]	23.5 [11]	9 [9.5]	23 [8.25]	19 [10.5]	77 [15.75]
T2	4 [6]	21 [10]	10 [5]	19 [11]	20 [9]	71 [24]
T3	3 [3]	17 [11]	11 [11]	14 [19]	19 [21]	68 [66]
T4	8 [0]	12 [0]	9 [0]	11 [0]	25 [0]	89 [0]
FACT-Cx v4.0 Cirugía primaria + RT adyuvante	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	4 [13.75]	20 [10]	14 [9.5]	13 [13]	19 [7]	74 [20]
T2	3 [4.5]	21 [4]	11 [8]	16 [8]	23 [7]	78 [20]
T3	1 [7]	20.5 [5.5]	9 [4.5]	20.5 [4.5]	24.5 [9.25]	85 [12.75]
T4	2 [0]	23 [0]	13 [0]	18 [0]	21 [0]	70 [0]

FACT-Cx v4.0 Cirugía primaria + RT + QT adyuvante	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	4 [7]	22.5 [6.75]	11 [12.25]	18 [11.25]	19 [3.75]	75 [23.25]
T2	3 [8]	22 [3]	12 [7]	15 [7]	23 [4]	78 [9]
T3	3 [8]	25 [4]	9 [1]	21 [3]	29 [12]	89 [3]
T4	2 [0]	23 [0]	13 [0]	18 [0]	21 [0]	70 [0]
FACT-Cx v4.0 CR	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	4 [9]	24 [14]	13 [8]	19 [10]	19 [9]	77 [15]
T2	3 [8.5]	22 [8.25]	13 [9]	15.5 [4.75]	21.5 [5.75]	76.5 [10.75]
T3	1 [14]	24 [4]	9 [2]	20 [4]	21 [10]	89 [22]
T4	2 [0]	23 [0]	13 [0]	18 [0]	21 [0]	70 [0]
FACT-Cx v4.0 No cirugía	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	3 [5.5]	21 [12]	9.5 [9.5]	20.5 [6.5]	19 [8.75]	71 [16.5]
T2	3 [3.5]	22 [10]	12 [5.5]	17 [8.5]	20 [7.5]	80 [20]
T3	7 [14.5]	19 [9.75]	12.5 [3.25]	13.5 [12.25]	20 [12.5]	79.5 [22.75]

T4	4 [3]	21 [4]	10.5 [0.5]	17 [6]	13 [0]	65.5 [7.5]
T5	3.5 [3.5]	22.5 [5.5]	8.5 [2.5]	16.5 [8.5]	16 [4]	61 [19]
FACT-Cx v4.0 Cirugía	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	2 [5]	22 [11.25]	9 [9.25]	21 [8.75]	20 [10]	77 [21.25]
T2	2.5 [6]	21 [8.25]	10 [7]	17 [7.75]	21 [7]	75.5 [19.75]
T3	3 [8]	20 [8]	9 [7]	19 [13]	23 [10]	75 [25]
T4	7 [3]	19 [5.5]	9 [3.5]	16 [3.5]	21 [4.5]	70 [12.5]
FACT-Cx v4.0 Cirugía primaria sola no complicada	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	0 [2]	23 [11.75]	7.5 [10.75]	21 [7.5]	20.5 [10]	75.5 [21]
T2	1.5 [4]	22.5 [8.5]	8.5 [5.75]	19 [8.5]	20.5 [9.75]	69 [17]
T3	3 [6.5]	19 [9.5]	5 [8]	7 [17.5]	19 [16.5]	61 [34.5]
T4	7 [0]	19 [0]	6 [0]	16 [0]	16 [0]	64 [0]
FACT-Cx v4.0 Cirugía primaria sola complicada	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	2 [4.75]	23 [9.5]	7 [5.5]	22 [8]	20 [7.5]	77 [16.5]
T2	2 [5]	19 [11.5]	7 [7.5]	19 [6]	20 [7.5]	71 [23.5]
T3	1 [2]	17 [6]	12 [3]	19 [3.5]	24 [3]	77 [5.5]
T4	8 [0]	12 [0]	9 [0]	11 [0]	25 [0]	89 [0]

Tabla 24. Puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 en las participantes de los grupos quirúrgico y no quirúrgico de cáncer de cérvix

Abreviaturas: AC, *Additional concerns* (Preocupaciones adicionales); CR, Cirugía de rescate; EWB, *Emotional well-being* (Estado emocional); FACT-Cx, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*; FWB, *Functional well-being* (Capacidad de funcionamiento personal); HTE, Histerectomía total extrafascial; Me, Mediana; PWB, *Physical well-being* (Estado físico general de salud); QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; SWB, *Social/family well-being* (Ambiente familiar y social); T1-5, Primer-quinto cuestionario

Una vez evaluadas las diferencias en los potenciales factores de confusión (Tabla 25), comparamos las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre el grupo de cirugía primaria sola y el resto de grupos de modalidades terapéuticas (Tabla 26).

Contrastes de hipótesis entre modalidades terapéuticas	Nacionalidad (p)	Ambiente (p)	Estrato social (p)	Estado civil (p)	Religión (p)	Nivel educativo (p)	Ocupación (p)	Paridad (p)	Estado menopáusico (p)
Cirugía primaria sola vs. cirugía primaria + RT adyuvante	0.377	0.865	0.152	0.006	0.481	0.221	0.926	0.009	0.029
Cirugía primaria sola vs. QRTc sola	0.089	0.618	0.818	0.197	0.455	0.443	0.085	0.033	0.094
Cirugía primaria sola vs. cirugía primaria + RT + QTadyuvante	0.423	0.142	0.352	0.95	0.361	0.6	0.831	0.4	0.178
Cirugía primaria sola vs. CR	0.196	0.154	0.089	0.498	0.725	0.576	0.768	0.629	0.444
Cirugía primaria sola vs. QT paliativa	0.17	0.041	0.352	0.876	0.426	0.449	0.946	0.004	0.026
Cirugía primaria sola vs. RT paliativa	0.287	0.175	0.822	0.707	0.482	0.083	0.768	0.012	0.001

Cirugía primaria + RT adyuvante vs. QRTc sola	0.055	0.755	1	1	1	1	0.181	0.396	0.755
Cirugía primaria + RT adyuvante vs. CR	0.661	0.224	0.653	0.01	0.48	0.653	0.929	0.063	0.224
Cirugía primaria + RT adyuvante vs. QT paliativa	0.161	0.111	0.748	0.012	0.262	0.748	0.949	0.927	0.629
Cirugía primaria + RT adyuvante vs. RT paliativa	1	0.224	0.462	0.12	0.462	0.368	0.844	0.441	0.424
QRTc sola vs. cirugía primaria +RT + QT adyuvante	0.349	0.282	0.574	0.246	0.246	0.363	0.198	0.059	0.349
QRTc sola vs. CR	0.15	0.276	0.402	0.178	0.508	0.721	0.336	0.183	0.276
QRTc sola vs. QT paliativa	0.55	0.19	0.574	0.26	0.292	0.709	0.242	0.255	0.511
QRTc sola vs. RT paliativa	0.017	0.276	1	0.617	0.617	1	0.617	0.629	1
Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. CR	0.57	0.913	0.468	0.584	0.777	0.465	0.726	0.802	0.715
Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. QT paliativa	0.751	0.696	1	1	1	0.345	0.965	0.059	0.501
Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. RT paliativa	0.145	0.913	0.574	0.904	0.823	0.101	0.728	0.06	0.039
CR vs. QT paliativa	0.86	0.828	0.468	0.647	0.842	0.894	0.8	0.048	0.322

CR vs. RT paliativa	0.111	0.538	0.465	0.971	0.521	0.135	0.883	0.333	0.285
QT paliativa vs. RT paliativa	0.09	0.828	0.574	0.896	0.814	0.245	0.8	0.43	0.116
Cirugía vs. no cirugía	0.705	0.176	0.976	0.042	0.708	0.714	0.273	0.459	0.611
Cirugía primaria sola complicada vs. cirugía primaria sola no complicada	0.75	0.79	0.385	0.641	0.697	0.847	0.273	0.783	0.432
RT vs. no RT	0.227	0.164	0.081	0.641	0.631	0.159	0.661	0.0002	< 0.0001
QT vs. no QT	0.069	0.007	0.149	0.209	0.789	0.274	0.605	0.015	0.001
Toxicidad RT/QT vs. no toxicidad RT/QT	0.33	0.113	-	-	-	-	-	0.271	0.675

Tabla 25. Comparación de los factores de confusión de la calidad de vida entre los grupos de distintas modalidades terapéuticas del cáncer de cérvix

Abreviaturas: CR, Cirugía de rescate; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia

FACT-Cx v.4.0 Cirugía primaria sola vs. cirugía primaria + RT adyuvante	PWB (ρ)	SWB (ρ)	EWB (ρ)	FWB (ρ)	AC (ρ)	Total (ρ)
T1	0.015	0.633	0.111	0.587	0.266	0.488
T2	0.965	0.327	0.262	0.251	0.563	0.287
FACT-Cx v.4.0 Cirugía primaria sola vs. cirugía primaria + RT + QT adyuvante	PWB (ρ)	SWB (ρ)	EWB (ρ)	FWB (ρ)	AC (ρ)	Total (ρ)
T1	0.368	0.35	0.266	0.089	0.736	0.883
T2	0.166	0.718	0.107	0.911	0.426	0.165
T3	0.674	0.029	0.962	0.049	0.111	0.019
FACT-Cx v.4.0 Cirugía primaria sola vs. QRTc sola	PWB (ρ)	SWB (ρ)	EWB (ρ)	FWB (ρ)	AC (ρ)	Total (ρ)
T1	0.068	0.606	0.941	0.271	0.797	0.133

FACT-Cx v.4.0 Cirugía primaria sola vs. CR	PWB (p)	SWB (p)	EWB (p)	FWB (p)	AC (p)	Total (p)
T1	0.065	0.624	0.262	0.29	0.918	0.518
T2	0.378	0.867	0.172	0.695	0.918	0.404
T3	0.569	0.124	0.804	0.21	0.236	1
FACT-Cx v.4.0 Cirugía primaria sola vs. QT paliativa	PWB (p)	SWB (p)	EWB (p)	FWB (p)	AC (p)	Total (p)
T1	0.002	0.656	0.398	0.104	0.404	0.595
T2	1	0.502	0.096	0.864	0.937	0.709
FACT-Cx v.4.0 Cirugía primaria radical sola vs. HTE sola	PWB (p)	SWB (p)	EWB (p)	FWB (p)	AC (p)	Total (p)
T1	0.745	0.877	0.56	0.792	0.285	0.828
T2	0.459	0.799	0.142	0.944	0.261	0.277
T3	0.452	0.217	0.496	0.469	0.076	0.108
FACT-Cx v.4.0 Cirugía primaria sola complicada vs. cirugía primaria sola no complicada	PWB (p)	SWB (p)	EWB (p)	FWB (p)	AC (p)	Total (p)
T1	0.125	0.354	0.971	0.8	0.708	0.814
T2	0.459	0.253	0.42	0.27	0.875	0.632
T3	0.488	0.833	0.169	0.493	0.137	0.111
FACT-Cx v.4.0 No cirugía vs. cirugía	PWB (p)	SWB (p)	EWB (p)	FWB (p)	AC (p)	Total (p)
T1	0.124	0.515	0.91	0.907	0.323	0.205
T2	0.892	0.756	0.305	0.867	0.489	0.893
T3	0.341	0.539	0.26	0.348	0.52	1
T4	0.554	0.8	0.8	1	0.139	0.8

Tabla 26. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre el grupo de cirugía primaria sola y el resto de modalidades terapéuticas del cáncer de cérvix, y entre los grupos quirúrgico y no quirúrgico

Abreviaturas: AC, *Additional concerns* (Preocupaciones adicionales); CR, Cirugía de rescate; EWB, *Emotional well-being* (Estado emocional); FACT-Cx, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*; FWB, *Functional well-being* (Capacidad de funcionamiento personal); HTE, Histerectomía total extrafascial; PWB, *Physical well-being* (Estado físico general de salud); QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia; SWB, *Social/family well-being* (Ambiente familiar y social); T1-4, Primer-cuarto cuestionario

Las puntuaciones del estado físico general de salud fueron peores en los grupos de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante (4 vs. 1 puntos, p T1 = 0.015) y de quimioterapia paliativa (4 vs. 1 puntos, p T1 = 0.002) en comparación con el de cirugía primaria sola. Por el contrario, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia

adyuvante obtuvo mejores valores en los dominios ambiente familiar y social (25 vs. 15.5 puntos, p T3 = 0.029), capacidad de funcionamiento personal (21 vs. 14 puntos, p T3 = 0.049) y en la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 (89 vs. 64 puntos, p T3 = 0.019).

■ *Radicalidad*

Dentro del grupo de cirugía primaria sola, no encontramos diferencias significativas en las puntuaciones de los dominios del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre los grupos de cirugía radical e hysterectomía total extrafascial ($p > 0.05$) (Tabla 26) ni en las puntuaciones totales entre las participantes intervenidas mediante hysterectomía radical con y sin preservación nerviosa (p T1-3 = 0.429), entre las participantes con preservación de la fertilidad y aquellas premenopáusicas sometidas a hysterectomía radical con preservación ovárica (p T1 = 0.606; p T2 = 0.545; p T3 = 0.27) ni entre las participantes premenopáusicas con preservación ovárica y aquellas en las que no se realizó dicho procedimiento (p T1 = 0.61; p T2 = 0.549; p T3 = 0.723).

■ *Vía de abordaje*

Comparamos las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre las participantes que habían sido sometidas a cirugía primaria sola laparotómica frente a la laparoscópica. El estado físico general de salud fue peor en el grupo laparoscópico (0 vs. 2 puntos, p T1 = 0.037), mientras que no identificamos diferencias significativas en el resto de los dominios (Total: p T1 = 0.841. Ambiente familiar y social: p T1 = 0.268. Estado emocional: p T1 = 0.45. Capacidad de funcionamiento personal: p T1 = 0.105. Preocupaciones adicionales, p T1 = 0.923).

■ *Complicaciones*

No detectamos diferencias significativas en las puntuaciones totales del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre las participantes sometidas a cirugía primaria sola con y sin complicaciones quirúrgicas ($p > 0.05$) (Tabla 26) ni entre aquellas con complicaciones quirúrgicas grado III-IV, grado I-II de Clavien-Dindo y sin complicaciones quirúrgicas (p T1 = 0.899; p T2 = 0.772; p T3 = 0.196).

6.6.1.5 *Radioterapia vs. no radioterapia*

FACT-Cx v4.0 No RT	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	2 [4]	22 [11.5]	8 [9]	22 [7.5]	20 [8]	76 [19.5]
T2	2 [4.5]	21.5 [10.25]	11 [8.5]	17.5 [8]	20.5 [8]	74.5 [9]
T3	2 [7]	19 [10.5]	12 [8.5]	14 [15.5]	23 [12]	75 [20.5]
T4	7 [3.5]	19 [6.5]	9 [2.5]	16 [6]	16 [6]	73 [12.5]
T5	0 [0]	28 [0]	11 [0]	25 [0]	20 [0]	80 [0]
FACT-Cx v4.0 RT	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	4 [11.75]	20 [11]	12 [8.5]	13 [14]	20 [11]	75 [19]
T2	5 [11.5]	20.5 [7.5]	11 [8]	14 [8]	20 [11.25]	70 [22.75]
T3	4 [13.5]	20.5 [5.75]	10 [6.5]	20 [8.75]	20.5 [11.75]	76 [25.4]

T4	2 [3.5]	22 [3]	10 [1.5]	18 [6.5]	14 [4]	70 [6]
T5	7 [0]	17 [0]	6 [0]	8 [0]	12 [0]	42 [0]

Tabla 27. Puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 de los grupos sin y con radioterapia

Abreviaturas: AC, *Additional concerns* (Preocupaciones adicionales); EWB, *Emotional well-being* (Estado emocional); FACT-Cx, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*; FWB, *Functional well-being* (Capacidad de funcionamiento personal); Me, Mediana; PWB, *Physical well-being* (Estado físico general de salud); RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; SWB, *Social/family well-being* (Ambiente familiar y social); T1-5, Primer-quinto cuestionario

En comparación con las participantes no irradiadas, las irradiadas tuvieron un peor estado físico general de salud (4 vs. 2 puntos, p T1 = 0.0004; 5 vs. 2 puntos, p T2 = 0.007) y una peor capacidad de funcionamiento personal (13 vs. 22 puntos, p T1 = 0.002) de acuerdo con las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 (Tabla 28).

FACT-Cx v.4.0 No RT vs. RT	PWB (p)	SWB (p)	EWB (p)	FWB (p)	AC (p)	Total (p)
T1	0.0004	0.096	0.062	0.002	0.675	0.794
T2	0.007	0.295	0.278	0.062	0.91	0.897
T3	1	0.324	0.897	0.238	0.236	0.305
T4	0.507	1	0.376	0.825	0.825	0.376

Tabla 28. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre los grupos sin y con radioterapia

Abreviaturas: AC, *Additional concerns* (Preocupaciones adicionales); EWB, *Emotional well-being* (Estado emocional); FACT-Cx, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*; FWB, *Functional well-being* (Capacidad de funcionamiento personal); PWB, *Physical well-being* (Estado físico general de salud); RT, Radioterapia; SWB, *Social/family well-being* (Ambiente familiar y social); T1-4, Primer-cuarto cuestionario

6.6.1.6 Quimioterapia vs. no quimioterapia

FACT-Cx v4.0 No QT	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	2 [4]	22 [11.75]	8.5 [9]	21 [12.75]	21 [10]	77 [18.25]
T2	2 [5.25]	21 [10.5]	11 [7.25]	17 [8]	20 [8.25]	72.5 [24.5]
T3	2.5 [8]	19 [9.25]	12 [8.5]	14 [14.25]	22.5 [12.25]	71.5 [22.25]
T4	7 [1.75]	18 [4.75]	9.5 [2]	13.5 [6.75]	14.5 [5.25]	68.5 [14.5]
T5	3.5 [3.5]	22.5 [5.5]	8.5 [2.5]	16.5 [8.5]	16 [0]	61 [19]
FACT-Cx v4.0 QT	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	5 [13]	20 [10.75]	10.5 [8.75]	13 [14]	19 [11]	72 [21.75]
T2	5 [13]	21 [7]	11 [8]	14 [11]	21 [11]	74 [22]
T3	3 [14]	22 [6]	9 [7]	20 [6]	21 [11]	78 [23]
T4	1 [1]	22.5 [0.5]	11.5 [1.5]	21 [3]	17.5 [3.5]	70 [0]

Tabla 29. Puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 de los grupos sin y con quimioterapia

Abreviaturas: AC, *Additional concerns* (Preocupaciones adicionales); EWB, *Emotional well-being* (Estado emocional); FACT-Cx, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*; FWB, *Functional well-being* (Capacidad de funcionamiento personal); Me, Mediana; PWB, *Physical well-being* (Estado físico general de salud); QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; SWB, *Social/family well-being* (Ambiente familiar y social); T1-5, Primer-quinto cuestionario

Frente a las participantes no sometidas a quimioterapia, aquellas que recibieron quimioterapia tuvieron un peor estado físico general de salud (5 vs. 2 puntos, p T1 = 0.001; 5 vs. 2 puntos, p T2 = 0.017) y una peor capacidad de funcionamiento personal (13 vs. 21 puntos, p T1 = 0.003) según las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 (Tabla 30).

FACT-Cx v.4.0 No QT vs. QT	PWB (p)	SWB (p)	EWB (p)	FWB (p)	AC (p)	Total (p)
T1	0.001	0.122	0.158	0.003	0.256	0.349
T2	0.017	0.555	0.347	0.116	0.707	0.635
T3	0.757	0.301	0.741	0.16	0.132	0.148
T4	0.24	0.533	0.348	0.24	0.814	1

Tabla 30. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre los grupos sin y con quimioterapia

Abreviaturas: AC, *Additional concerns* (Preocupaciones adicionales); EWB, *Emotional well-being* (Estado emocional); FACT-Cx, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*; FWB, *Functional well-being* (Capacidad de funcionamiento personal); PWB, *Physical well-being* (Estado físico general de salud); QT, Quimioterapia; SWB, *Social/family well-being* (Ambiente familiar y social); T1-4, Primer-cuarto cuestionario

6.6.1.7 Efectos adversos del tratamiento oncológico

Respondieron haber experimentado efectos adversos del tratamiento oncológico (FACT-Cx v4.0 GP5) el 9.38 % de las encuestadas en el grupo de cirugía primaria sola, el 17.28 % en el grupo quirúrgico, el 34 % en el grupo de radioterapia, el 62.5 % en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, el 26.09 % en el grupo de quimioterapia, el 30 % en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante, el 50 % en el grupo de quimiorradioterapia concomitante, el 30 % en el grupo de cirugía de rescate, el 50 % en el grupo de quimioterapia paliativa y ninguna paciente en el grupo de radioterapia paliativa. No identificamos diferencias significativas en la puntuación de la experiencia de efectos secundarios del cuestionario FACT-Cx v4.0 (GP5) entre los grupos de cirugía primaria sola y cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante (p T1 = 0.098; p T2 = 0.551); sin embargo, esta fue significativamente mayor en el grupo tratado con quimioterapia en comparación con las participantes que no la recibieron (p T1 < 0.0001; p T2 < 0.0001), excepto en T3 y T4 (p = 0.244 y p = 0.274, respectivamente).

FACT-Cx v4.0 No toxicidad RT/QT	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	4 [0]	26 [0]	0 [0]	0 [0]	25 [25]	55 [0]
FACT-Cx v4.0 Toxicidad RT/QT	PWB (Me, [RIC])	SWB (Me, [RIC])	EWB (Me, [RIC])	FWB (Me, [RIC])	AC (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	5.5 [16]	20 [11]	13 [8]	14 [14]	19 [11]	74 [20]
T2	5 [12]	21 [7.5]	11.5 [8]	14.5 [10.75]	20.5 [11.5]	72.5 [22.25]
T3	4 [13.5]	20.5 [5.75]	10 [6.5]	20 [8.75]	20.5 [11.75]	76 [24.5]
T4	2 [3.5]	22 [3]	10 [1.5]	18 [6.5]	14 [4]	70 [6]
T5	7 [0]	17 [0]	6 [0]	8 [0]	12 [0]	42 [0]

Tabla 31. Puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 de los grupos sin y con toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia

Abreviaturas: AC, *Additional concerns* (Preocupaciones adicionales); EWB, *Emotional well-being* (Estado emocional); FACT-Cx, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*; FWB, *Functional well-being* (Capacidad de funcionamiento personal); Me, Mediana; PWB, *Physical well-being* (Estado físico general de salud); QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; SWB, *Social/family well-being* (Ambiente familiar y social); T1-5, Primer-quinto cuestionario

La correlación de la puntuación de la toxicidad rádica con los dominios emocional y preocupaciones adicionales del cuestionario FACT-Cx v4.0 fue positiva débil y moderada ($\rho = 0.24$; $\rho = 0.4$), respectivamente (a mayor toxicidad, peor estado emocional y mayor preocupación), mientras que la asociación fue negativa fuerte con la capacidad de funcionamiento personal ($\rho = -0.71$) (a mayor toxicidad, peor capacidad de funcionamiento personal).

En el caso de la toxicidad gastrointestinal aguda, la asociación con la capacidad de funcionamiento personal y la puntuación basal del estado

funcional según el ECOG fue negativa moderada ($\rho = -0.26$ y $\rho = -0.5$, respectivamente) (a mayor toxicidad, peor capacidad de funcionamiento personal. A mejor estado funcional basal, menos toxicidad).

La toxicidad urológica aguda tuvo una asociación positiva moderada con el estado físico general de salud ($\rho = 0.44$) (a mayor toxicidad, peor estado físico) y negativa moderada con la capacidad de funcionamiento personal ($\rho = -0.34$) (a mayor toxicidad, peor capacidad de funcionamiento personal). La toxicidad urológica crónica tuvo una asociación positiva moderada con el estado físico general de salud ($\rho = 0.33$) (a mayor toxicidad, peor estado físico).

La toxicidad hematológica inducida por quimioterapia tuvo una correlación positiva moderada con el dominio preocupaciones adicionales ($\rho = 0.26$) del cuestionario FACT-Cx v4.0 (a mayor toxicidad, mayor preocupación) y con los agentes de quimioterapia paliativa en primera línea ($\rho = 0.31$). La asociación fue positiva débil con el estadio FIGO ($\rho = 0.03$) y la puntuación basal y postratamiento del estado funcional según el ECOG ($\rho = 0.12$ y $\rho = 0.13$, respectivamente), la quimioterapia adyuvante/concomitante ($\rho = 0.15$) y el esquema de quimioterapia adyuvante ($\rho = 0.16$) y negativa débil con la quimioterapia paliativa en general ($\rho = -0.14$) y los agentes de quimioterapia paliativa en segunda línea ($\rho = -0.25$). Las correlaciones entre la toxicidad hematológica y las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 fueron las siguientes: total ($\rho = -0.14$), estado físico general de salud ($\rho = 0.08$), ambiente familiar y social ($\rho = -0.18$), estado emocional ($\rho = -0.1$), capacidad de funcionamiento personal ($\rho = -0.24$) y preocupaciones adicionales ($\rho = 0.26$).

La toxicidad gastrointestinal aguda tuvo una correlación positiva débil con la puntuación basal del estado funcional ($\rho = 0.02$) y la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 ($\rho = 0.19$) y negativa débil con la puntuación postratamiento del estado funcional según el ECOG ($\rho = -0.07$).

■ *Dolor*

El 50.94 % de las participantes refirió haber experimentado dolor (FACT-Cx v4.0 GP4) tras el tratamiento oncológico y, específicamente, el 27.78 % de las participantes del grupo quirúrgico y el 72.22 % de las pertenecientes a los grupos de radioterapia o quimioterapia. No identificamos diferencias significativas en las puntuaciones del dolor entre los estadios FIGO (p T1 = 0.5; p T2 = 0.068; p T3 = 0.871; p T4 = 0.361).

La puntuación del dolor tuvo una asociación positiva fuerte con el dominio estado físico general de salud (ρ = 0.76) y moderada con los dominios estado emocional (ρ = 0.33) y preocupaciones adicionales (ρ = 0.38) del cuestionario FACT-Cx v4.0 (a mayor puntuación del dolor, peor estado físico y emocional y mayor preocupación). De hecho, las participantes que experimentaron dolor tuvieron significativamente peores puntuaciones que aquellas sin dolor en los dominios estado físico general de salud (8.96 vs. 2.98 puntos, p T1 < 0.0001), capacidad de funcionamiento personal (16.11 vs. 18.6 puntos, p T1 = 0.035) y preocupaciones adicionales (22.96 vs. 18.58 puntos, p T1 = 0.008); sin embargo, no detectamos diferencias significativas en la puntuación total (p = 0.063) ni de los dominios ambiente familiar y social (p = 0.581) y estado emocional (p = 0.076) del cuestionario FACT-Cx v4.0.

■ *Fatiga*

El 83.02 % de las participantes experimentó fatiga (FACT-Cx v4.0 GP1) y específicamente el 30.91 % de las participantes del grupo quirúrgico, el 18 % de las del grupo de radioterapia y el 23.91 % de las pertenecientes al grupo de quimioterapia. No hallamos diferencias significativas en la puntuación de la fatiga entre los estadios FIGO (p T1 = 0.262; p T2 = 0.08; p T3 = 0.506; p T4 = 0.068).

La asociación de la fatiga con la puntuación basal y postratamiento del estado funcional fue positiva moderada (ρ = 0.33. A peor estado

funcional basal, mayor fatiga) y negativa débil ($\rho = -0.06$), respectivamente, mientras que en el caso de la edad, la correlación fue positiva débil ($\rho = 0.24$). La fatiga tuvo una asociación positiva fuerte con el estado físico general de salud ($\rho = 0.75$), moderada con los dominios estado emocional ($\rho = 0.36$) y preocupaciones adicionales ($\rho = 0.26$) (a mayor fatiga, peor estado físico, peor estado emocional y mayor preocupación) y débil con la puntuación total ($\rho = 0.16$) del cuestionario FACT-Cx v4.0. La correlación fue negativa moderada con los dominios capacidad de funcionamiento personal ($\rho = -0.41$) y ambiente familiar y social ($\rho = -0.31$) (a mayor fatiga, peor capacidad de funcionamiento personal y peores relaciones sociales). Las pacientes con fatiga tuvieron significativamente peores puntuaciones en los dominios estado físico general de salud (4 vs. 0 puntos, $p < 0.0001$), ambiente familiar y social (20 vs. 24 puntos, $p = 0.005$) y capacidad de funcionamiento personal (18 vs. 23 puntos, $p = 0.003$). No identificamos diferencias significativas entre las participantes con y sin fatiga en las puntuaciones totales ($p = 0.8$) ni de los dominios estado emocional ($p = 0.053$) y preocupaciones adicionales ($p = 0.265$) del cuestionario FACT-Cx v4.0.

■ *Pérdida del apetito*

El 54.72 % y 16.04 % de las participantes experimentaron una reducción y pérdida del apetito (FACT-Cx v4.0 C6), respectivamente, y específicamente perdieron el apetito el 50 % en el grupo quirúrgico, el 17.65 % en el grupo de radioterapia y el 23.91 % en el grupo de quimioterapia. No observamos diferencias significativas en el apetito entre los estadios precoces y localmente avanzados ($p T1 = 0.593$; $p T2 = 0.828$; $p T4 = 0.128$), a excepción del cuestionario en T3 (1.78 vs. 3 puntos, $p = 0.02$), entre los estadios precoces y metastásicos ($p T1 = 0.219$; $p T2 = 0.159$) ni entre los estadios localmente avanzado y metastásicos ($p T1 = 0.359$; $p T2 = 0.162$). No detectamos diferencias significativas en el apetito entre las pacientes con y sin recurrencias ($p T1 = 0.339$; $p T2 =$

0.893; p T3 = 0.119).

El apetito tuvo una asociación positiva moderada con la puntuación total ($p = 0.38$) (a mayor apetito, mejor CdV) y los dominios ambiente familiar y social ($p = 0.41$) (a mayor apetito, mejores relaciones sociales) y capacidad de funcionamiento personal ($p = 0.36$) (a mayor apetito, mejor funcionamiento personal) del cuestionario FACT-Cx v4.0. Las pacientes con pérdida del apetito obtuvieron significativamente peores puntuaciones totales (61 vs. 77 puntos, $p = 0.002$) y en el dominio ambiente familiar y social (16 vs. 21 puntos, $p = 0.022$), salvo en el dominio de preocupaciones adicionales (9 vs. 20 puntos, $p = 0.002$) del cuestionario FACT-Cx v4.0. Por el contrario, no hallamos diferencias significativas en los dominios estado físico general de salud ($p = 0.213$), estado emocional ($p = 0.475$) y capacidad de funcionamiento personal ($p = 0.085$).

■ *Incontinencia urinaria*

El 31.44 % de los casos de cáncer de cérvix desarrolló IU *de novo*. El 28.57 % de las pacientes tratadas mediante cirugía primaria sola y el 31.85 % de las sometidas a radioterapia o quimioterapia tuvieron IU. La puntuación de la gravedad de la IU (FACT-Cx v4.0 BL1) tuvo una asociación positiva moderada con la puntuación total ($p = 0.45$), los dominios estado físico general de salud ($p = 0.35$) y preocupaciones adicionales ($p = 0.4$) (a mayor gravedad de la IU, peor estado físico y mayor preocupación) y negativa débil para los dominios ambiente familiar y social ($p = -0.23$) y capacidad de funcionamiento personal ($p = -0.16$) del cuestionario FACT-Cx v4.0 (a mayor gravedad de la IU, peores relaciones sociales y peor capacidad de funcionamiento personal). Comparamos las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre las participantes sin y con IU, hallando un peor estado físico general de salud (0.75 vs. 9.2 puntos, p T2 = 0.045; 0.75 vs. 9.4 puntos, p T3 = 0.007), un peor ambiente familiar y social (24.25 vs. 14.5 puntos, p T1 < 0.0001; 25.25 vs. 15.8 puntos, p T2 = 0.004; 25.75 vs. 15 puntos, p T3 < 0.0001) y una peor capacidad de funcionamiento personal

(23.5 vs. 16 puntos, p T1 = 0.015; 25.25 vs. 14.1 puntos, p T2 < 0.0001; 25.75 vs. 13.4 puntos, p T3 = 0.013) en las pacientes con IU.

■ *Gastrointestinal*

El 59.43 % y 2.62 % de las pacientes con cáncer de cérvix tuvieron estreñimiento (FACT-Cx v4.0 Cx6) (64.29 % en el grupo de cirugía primaria sola) e incontinencia fecal, respectivamente. La correlación entre el estreñimiento y el estado físico general de salud fue positiva moderada (p = 0.34) (a mayor gravedad del estreñimiento, peor estado físico).

La prevalencia de fístulas genitales fue del 6.11 %. El 50 % de las pacientes afectas tuvo comorbilidades previas. No detectamos diferencias significativas en la prevalencia de fístulas respecto al estadio FIGO (p = 0.548) ni en las puntuaciones totales (p T1 = 0.473; p T2 = 0.827) ni de los dominios estado físico general de salud (p T1 = 0.994; p T2 = 0.13), ambiente familiar y social (p T1 = 0.172; p T2 = 0.428), estado emocional (p T1 = 0.41; p T2 = 0.787), capacidad de funcionamiento personal (p T1 = 0.542; p T2 = 0.16) o preocupaciones adicionales (p T1 = 0.779; p T2 = 0.642) del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre las participantes con y sin fístulas genitales.

■ *Sangrado o flujo vaginal maloliente*

El 49.06 % de las participantes se quejó de sangrado vaginal o flujo vaginal maloliente (FACT-Cx v4.0 Cx1 y 2). Estos síntomas fueron significativamente más frecuentes en los estadios localmente avanzados que en los precoces (p T1 = 0.027; p T2 = 0.028), salvo en T3-T4 (p = 0.479; p = 1); sin embargo, no detectamos diferencias significativas entre los estadios precoces y metastásicos (p T1 = 0.856; p T2 = 0.496) ni entre los estadios localmente avanzados y metastásicos (p T1 = 0.497; p T2 = 0.172).

La puntuación del sangrado o flujo vaginal maloliente tuvo una asociación positiva moderada con la puntuación total ($\rho = 0.26$), los dominios estado físico general de salud ($\rho = 0.43$), estado emocional ($\rho = 0.31$) y preocupaciones adicionales ($\rho = 0.42$) (a mayor sangrado o flujo vaginal maloliente, peor estado físico, peor estado emocional y mayor preocupación) y una asociación negativa moderada con los dominios ambiente familiar y social y capacidad de funcionamiento personal ($\rho = -0.27$) del cuestionario FACT-Cx v4.0 (a mayor sangrado o flujo vaginal maloliente, peores relaciones sociales y peor capacidad de funcionamiento personal). Las pacientes con sangrado vaginal o flujo vaginal maloliente registraron significativamente peores puntuaciones en los dominios estado físico general de salud (5 vs. 2 puntos, p T1 = 0.002), ambiente familiar y social (16.5 vs. 22 puntos, p T1 = 0.002), estado emocional (14 vs. 8 puntos, p T1 = 0.008), capacidad de funcionamiento personal (16 vs. 21 puntos, p T1 = 0.001) y preocupaciones adicionales (22.5 vs. 18 puntos, p T1 = 0.001); sin embargo, no detectamos diferencias significativas en la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre las pacientes con y sin sangrado o flujo vaginal maloliente ($p = 0.501$).

6.6.1.8 Modelo predictivo

Creamos un GLM con distribución gamma para predecir la CdV de las supervivientes de cáncer de cérvix a través de la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0 en T1 (distribución de probabilidad continua). Se eligió T1 porque era el momento en el que se concentraba la mayoría de los registros. Los predictores fueron: dolor, apetito, sangrado vaginal o flujo vaginal maloliente y dominio relaciones sociales del cuestionario WHOQOL-BREF. El modelo se caracterizó por su validez interna, su solidez, ausencia de multicolinealidad (VIF 1.1-1.28) y por una capacidad predictiva del 75 % (índice C = 0.75) (Tabla 32).

Predictores	β_n	EE	z-valor	Pr(> z)	IC 95 %	VIF
β_0	28.25	3.87	7.3	< 0.0001	(20.67, 35.83)	-
Dolor	6.82	1.11	6.14	< 0.0001	(4.64, 9)	1.19
Apetito	4.98	0.97	5.11	< 0.0001	(3.07, 6.89)	1.1
Sangrado o flujo vaginal maloliente	4.67	1.1	4.24	< 0.0001	(2.51, 6.83)	1.28
WHOQOL-BREF Relaciones sociales	0.347	0.04	7.81	< 0.0001	(0.26, 0.43)	1.15
Residuos: Mín 1Q Me 3Q Máx -34.36 -7.14 0.94 7.45 39.83 Residuos del modelo nulo (sin predictores): 46767 con 105 GL Residuos del modelo completo: 217650 con 101 GL AIC: 855.01 Número de repeticiones según el método de Fisher: 2						
Bootstrapping R = 5000 IC 95 % <i>boot normal</i> (16.86, 38.67)						
Estimación <i>Bootstrap</i>	Original (t0)	Sesgo	EE			
t1	28.25	0.49	5.56			
t2	6.82	-0.14	1.21			
t3	4.98	-0.08	1.17			
t4	4.67	-0.001	1.23			
t5	0.35	-0.003	0.05			

Tabla 32. Resumen y validación interna del modelo predictivo de la calidad de vida de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: AIC, Akaike *information criterion*; β_0 , Intercepto; β_n , Coeficientes de regresión; EE, Error estandarizado; GL, Grado de libertad; IC, Intervalo de confianza; IMC, Índice de masa corporal; Me, Mediana; NA, *Not available*; Pr(>|z|): p-valor; Q, Cuartil; R, Número de repeticiones; VIF, Factor de inflación de la varianza; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*; χ^2 , Estadístico de la razón de verosimilitud (para testar la influencia conjunta de todos los predictores simultáneamente); Z, Estadístico de Wald El sesgo es la diferencia entre la media de las estimaciones *bootstrap* (tn) y el valor del estadístico en el conjunto de datos originales (t0)

6.6.2 Casos vs. controles (cuestionario WHOQOL-BREF)

En los casos de cáncer de cérvix, la CdV fue óptima, excepto para los dominios ambiente en T1-4, relaciones sociales en T2-3 y salud física en T4, en los que fue moderada. La CdV fue óptima en los controles, independientemente de la sintomatología que presentaran (Tabla 33).

WHOQOL-BREF	Casos (M _e , [RIC])	Controles (M _e , [RIC])	Controles sanos (M _e , [RIC])	Controles asintomáticos (M _e , [RIC])	Controles sintomáticos (M _e , [RIC])
Salud física T1	66 [44]	69 [25]	69 [25]	69 [23.25]	69 [25]
Salud psicológica T1	69 [25]	69 [19]	69 [19]	72.5 [25]	69 [19]
Relaciones sociales T1	69 [50]	69 [31]	69 [31]	75 [29.5]	69 [31]
Ambiente T1	56 [17.25]	63 [19]	63 [19]	69 [23.5]	63 [19]
Percepción CdV T1	4 [3]	3 [1]	3 [1]	3.5 [1]	3 [1]
Salud física T2	63 [43]	69 [25]	69 [25]	69 [23.25]	69 [25]
Salud psicológica T2	63 [31]	69 [19]	69 [19]	72.5 [25]	69 [19]
Relaciones sociales T2	69 [50]	69 [31]	69 [31]	75 [29.5]	69 [31]
Ambiente T2	50 [12]	63 [19]	63 [19]	69 [23.5]	63 [19]
Percepción CdV T2	3 [2.75]	3 [1]	3 [1]	3.5 [1]	3 [1]
Salud física T3	63 [35.5]	69 [25]	69 [25]	69 [23.25]	69 [25]
Salud psicológica T3	69 [31]	69 [19]	69 [19]	72.5 [25]	69 [19]
Relaciones sociales T3	50 [48.5]	69 [31]	69 [31]	75 [29.5]	69 [31]
Ambiente T3	50 [12]	63 [19]	63 [19]	69 [23.5]	63 [19]
Percepción CdV T3	3 [2]	3 [1]	3 [1]	3.5 [1]	3 [1]
Salud física T4	56 [37.5]	69 [25]	69 [25]	69 [23.25]	69 [25]
Salud psicológica T4	62.5 [31]	69 [19]	69 [19]	72.5 [25]	69 [19]
Relaciones sociales T4	84.5 [28]	69 [31]	69 [31]	75 [29.5]	69 [31]
Ambiente T4	53 [15]	63 [19]	63 [19]	69 [23.5]	63 [19]
Percepción CdV T4	4 [0]	3 [1]	3 [1]	3.5 [1]	3 [1]
Salud física T5	75 [19]	3 [1]	3 [1]	3.5 [1]	3 [1]
Salud psicológica T5	72 [9]	69 [25]	69 [25]	69 [23.25]	69 [25]
Relaciones sociales T5	75 [25]	69 [19]	69 [19]	72.5 [25]	69 [19]
Ambiente T5	53 [3]	69 [31]	69 [31]	75 [29.5]	69 [31]

Percepción T5	CdV	3 [1]	3 [1]	3 [1]	3.5 [1]	3 [1]
---------------	-----	-------	-------	-------	---------	-------

Tabla 33. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en los casos de cáncer de cérvix y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-5, Primer-quinto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

En las Tablas 34 y 35, se exponen los contrastes de hipótesis respecto a las variables sociodemográficas entre los casos de cáncer de cérvix, incluidos los grupos de modalidades terapéuticas y los controles.

Variables sociodemográficas	Controles	Controles sanos	Controles asintomáticos	Controles sintomáticos	Casos vs. controles (p)
Edad, años (Me, RIC)	42, 10.67	42, 15	45, 10.75	42, 15	<p>Casos vs. controles sanos $p < 0.0001$</p> <p>Casos vs. controles asintomáticos $p < 0.0001$</p> <p>Casos vs. controles sintomáticos $p < 0.0001$</p>
Nacionalidad, N (%)					
- Española	182 (98.38)	46 (100)	24 (98.24)	112 (96.15)	Casos vs. controles sanos $p = 0.045$
- Rumana	0	0	0	0	
- Colombiana	1 (0.54)	0	0	1 (3.85)	Casos vs. controles asintomáticos $p = 0.02$
- Boliviana	0	0	0	0	
- Ecuatoriana	1 (0.54)	0	1 (0.88)	0	Casos vs. controles sintomáticos $p = 0.405$
- Nicaragüense	1 (0.54)	0	1 (0.88)	0	
- Peruana	0	0	0	0	
- Argentina	0	0	0	0	
- Búlgara	0	0	0	0	
- Ucraniana	0	0	0	0	
- Rusa	0	0	0	0	
- China	0	0	0	0	
- Japonesa	0	0	0	0	
- NA	0	0	0	0	

Ambiente, N (%) - Rural - Urbano	60, 32.43 125, 67.57	17, 36.96 29, 63.04	7, 26.92 19, 73.08	36, 31.86 77, 68.14	Casos vs. controles sanos p = 0.039 Casos vs. controles asintomáticos p = 0.01 Casos vs. controles sintomáticos p < 0.0001
Estrato social, N (%) - Bajo - Medio - Alto - NA	9, 4.86 172, 92.98 2, 1.08 2, 1.08	2, 4.35 44, 95.65 0 0	0 26, 100 0 0	7, 6.19 102, 90.27 2, 1.77 2, 1.77	Casos vs. controles sanos p = 0.036 Casos vs. controles asintomáticos p = 0.034 Casos vs. controles sintomáticos p = 0.006
Nivel educativo, N (%) - Analfabetismo - Primario - Secundario - Universitario - NA	0 71, 38.38 70, 37.84 43, 23.24 1, 0.54	0 18, 39.13 22, 47.83 6, 13.04 0	0 9, 34.62 7, 26.92 10, 38.46 0	0 44, 38.94 41, 36.28 27, 23.9 1, 0.88	Casos vs. controles sanos p < 0.0001 Casos vs. controles asintomáticos p < 0.0001 Casos vs. controles sintomáticos p < 0.0001

Ocupación, N (%) - Ama de casa - Trabajadora fuera de casa - Inválida - Estudiante - Otra - NA	59, 31.9 112, 60.54 9, 4.86 0 3, 1.62 2, 1.08	15, 32.61 29, 63.05 0 0 1, 2.17 1, 2.17	8, 30.77 17, 65.38 0 0 1, 3.85 0	36, 31.86 66, 58.42 0 9, 7.96 1, 0.88 1, 0.88	Casos vs. controles sanos $p = 0.415$ Casos vs. controles asintomáticos $p = 0.353$ Casos vs. controles sintomáticos $p = 0.071$
Religión, N (%) - Católica - Otra - NA	146, 78.92 29, 15.66 10, 5.42	35, 76.09 8, 17.39 3, 6.52	20, 76.92 5, 19.23 1, 3.85	91, 80.53 16, 14.16 6, 5.31	Casos vs. controles sanos $p = 0.635$ Casos vs. controles asintomáticos $p = 0.816$ Casos vs. controles sintomáticos $p = 0.201$
Estado civil, N (%) - Soltera - Pareja de hecho - Casada - Separada - Divorciada - Viuda - NA	49, 26.49 14, 7.57 98, 52.97 6, 3.24 12, 6.49 5, 2.7 1, 0.54	7, 15.22 3, 6.52 30, 65.22 3, 6.52 2, 4.35 1, 2.17 0	8, 30.76 2, 7.69 12, 46.15 1, 3.85 1, 3.85 1, 3.85 1, 3.85	34, 30.09 9, 7.96 56, 49.57 2, 1.77 9, 7.96 2, 1.77 1, 0.88	Casos vs. controles sanos $p = 0.098$ Casos vs. controles asintomáticos $p = 0.042$ Casos vs. controles sintomáticos $p < 0.0001$
Estado menopáusico, N (%) - Sí - No	34, 18.38 151, 81.62	9, 19.57 37, 80.43	8, 30.77 18, 69.23	17, 15.04 96, 84.96	Casos vs. controles sanos $p < 0.0001$ Casos vs. controles asintomáticos $p = 0.076$ Casos vs. controles sintomáticos $p < 0.0001$
Actividad sexual, N (%) - Sí - No	164, 88.65 21, 11.35	38, 82.61 8, 17.39	19, 73.08 7, 26.92	99, 87.61 14, 12.39	Casos vs. controles sanos $p = 0.003$

										Casos vs. controles asintomáticos $p = 0.111$ Casos vs. controles sintomáticos $p < 0.0001$
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 34. Variables sociodemográficas del grupo control y su comparación con los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: Me, Mediana; N, Tamaño muestral; NA, *Not available*; RIC, Rango intercuartílico

Modalidad terapéutica	Edad	Nacionalidad	Ambiente	Estrato social	Nivel educativo	Ocupación	Religión	Estado civil	Estado menopáusico	Actividad sexual
Cirugía primaria sola vs. controles sanos	0.126	0.084	0.022	0.446	[^] 0.0001	0.609	0.416	0.461	0.376	0.596
Cirugía primaria sola vs. controles asintomáticos	0.861	0.682	0.056	0.303	[^] 0.0001	0.73	0.798	0.503	0.532	0.687
Cirugía primaria sola vs. controles sintomáticos	0.126	0.084	0.022	0.446	[^] 0.0001	0.609	0.461	0.461	0.376	0.14
Cirugía primaria + RT adyuvante vs. controles sanos	0.038	0.653	0.313	0.006	0.021	0.794	0.179	0.001	0.015	0.013
Cirugía primaria + RT adyuvante vs. controles	0.051	0.514	0.243	0.001	0.002	0.839	0.362	0.004	0.174	0.102

asintomáticos										
Cirugía primaria + RT adyuvante vs. controles sintomáticos	0.013	0.653	0.313	0.01	0.026	0.794	0.179	< 0.0001	0.001	0.0004
QRTc sola vs. controles sanos	0.052	< 0.0001	0.979	0.833	0.053	0.057	0.22	0.114	0.036	0.01
QRTc sola vs. controles asintomáticos	0.049	-	0.027	-	-	-	-	-	-	0.054
QRTc sola vs. controles sintomáticos	0.043	-	0.016	-	-	-	-	-	-	0.001
Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. controles sanos	0.124	0.023	0.015	0.044	0.835	-	0.529	0.761	0.105	0.011
Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. controles asintomáticos	0.307	0.313	0.004	0.011	0.451	-	0.502	0.904	0.641	0.101
Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. controles sintomáticos	0.011	0.021	0.001	0.061	0.645	-	0.672	0.949	-	0.0002
CR vs. controles sanos	0.225	0.012	0.089	0.014	0.223	-	0.693	0.977	0.273	0.028

CR vs. controles asintomáticos	0.506	0.219	-	0.003	0.102	-	0.79	0.89	0.949	0.175
CR vs. controles sintomáticos	0.017	0.008	-	0.022	0.142	-	0.469	0.703	0.061	0.001
QT paliativa vs. controles sanos	< 0.0001	0.009	0.002	0.044	0.137	-	0.605	0.893	0.012	0.002
QT paliativa vs. controles asintomáticos	0.008	0.162	0.001	0.011	0.079	-	0.575	1	0.245	0.034
QT paliativa vs. controles sintomáticos	< 0.0001	0.002	< 0.0001	0.061	0.089	-	0.756	0.832	< 0.0001	< 0.0001
No cirugía vs. controles sanos	0.011	-	0.808	0.216	0.009	0.034	0.515	0.003	0.03	0.032
No cirugía vs. controles asintomáticos	0.045	0.533	0.333	0.123	0.004	0.037	0.647	0.006	0.628	0.264
No cirugía vs. controles sintomáticos	0.001	0.1	0.438	0.188	0.002	0.008	0.25	0.0001	0.03	0.001
Cirugía vs. controles sanos	0.063	0.092	0.073	0.095	< 0.0001	0.632	0.612	0.457	0.122	0.058
Cirugía vs. controles asintomáticos	0.3	0.654	0.018	0.058	< 0.0001	0.89	0.778	0.162	0.908	0.481

Cirugía vs. controles sintomáticos	0.001	0.111	0.002	0.051	< 0.0001	0.879	0.23	0.018	0.003	0.001
Cirugía primaria sola no complicada vs. controles sanos	0.878	0.076	0.213	0.307	< 0.0001	0.519	0.587	0.083	0.913	0.851
Cirugía primaria sola no complicada vs. controles asintomáticos	0.856	0.622	0.065	0.18	0.0002	0.72	0.715	0.626	0.402	0.361
Cirugía primaria no complicada vs. controles sintomáticos	0.23	0.148	0.05	0.294	< 0.0001	0.836	0.308	0.651	0.466	0.707
Cirugía primaria sola complicada vs. controles sanos	0.128	0.167	0.394	0.505	< 0.0001	0.426	0.987	0.114	0.321	0.274
Cirugía primaria sola complicada vs. controles asintomáticos	0.27	0.93	0.137	1	< 0.0001	0.356	0.92	0.059	0.99	0.801
Cirugía primaria sola complicada vs. controles sintomáticos	0.02	0.452	0.145	0.594	0.0003	0.258	0.795	0.015	0.079	0.05
No RT vs. controles sanos	0.078	0.107	0.276	0.434	< 0.0001	0.57	0.526	0.247	0.316	0.267
No RT vs.	0.304	0.304	0.074	0.245	< 0.0001	0.453	0.69	0.086	0.777	0.989

controles asintomáticos										
No RT vs. controles sintomáticos	0.001	0.166	0.036	0.378	< 0.0001	0.21	0.191	0.006	0.035	0.017
RT vs. controles sanos	< 0.0001	0.023	0.014	0.005	< 0.0001	0.314	0.874	0.08	< 0.0001	< 0.0001
RT vs. controles asintomáticos	< 0.0001	0.294	0.004	0.006	< 0.0001	0.284	1	0.049	0.01	0.007
RT vs. controles sintomáticos	< 0.0001	0.008	< 0.0001	0.0004	< 0.0001	0.072	0.464	0.001	< 0.0001	< 0.0001
No QT vs. controles sanos	0.047	0.15	0.478	0.222	< 0.0001	0.285	< 0.0001	0.023	0.056	0.195
No QT vs. controles asintomáticos	0.163	0.888	0.135	0.135	< 0.0001	0.238	0.715	0.014	0.655	0.873
No QT vs. controles sintomáticos	< 0.0001	0.276	0.094	0.149	< 0.0001	0.066	0.197	< 0.0001	0.001	0.007
QT vs. controles sanos	< 0.0001	0.02	0.004	0.005	0.005	0.774	0.748	0.454	< 0.0001	< 0.0001
QT vs. controles asintomáticos	0.0002	0.247	0.001	0.007	0.007	0.567	0.896	0.2	0.013	0.003
QT vs. controles sintomáticos	< 0.0001	0.005	< 0.0001	0.001	0.001	0.324	0.23	0.032	< 0.0001	< 0.0001

Toxicidad RT/QT vs. controles sanos	< 0.0001	0.02	0.009	0.003	< 0.0001	0.619	1	0.355	< 0.0001	< 0.0001
Toxicidad RT/QT vs. controles asintomáticos	< 0.0001	0.243	0.003	0.005	< 0.0001	0.526	0.896	0.156	0.012	0.004
Toxicidad RT/QT vs. controles sintomáticos	< 0.0001	0.004	< 0.0001	0.0003	< 0.0001	0.221	0.603	0.018	< 0.0001	< 0.0001

Tabla 35. Comparación de las variables sociodemográficas entre los grupos de modalidades terapéuticas del cáncer de cérvix y los controles

Abreviaturas: CR, Cirugía de rescate; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia

Se muestran los *p*-valores

Una vez evaluados los potenciales factores de confusión, comparamos la CdV entre los casos de cáncer de cérvix y los controles (Tabla 36). El ambiente obtuvo significativamente peores puntuaciones en los casos respecto a los controles en general (56 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001; 50 vs. 63 puntos, p T2 < 0.0001; 50 vs. 63 puntos, p T3 < 0.0001) y específicamente frente a los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos (56 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001. 56 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001. 56 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001, respectivamente; 50 vs. 63 puntos, p T2 < 0.0001. 50 vs. 69 puntos, p T2 < 0.0001. 50 vs. 63 puntos, p T2 < 0.0001, respectivamente; 50 vs. 63 puntos, p T3 = 0.003. 50 vs. 69 puntos, p T3 < 0.0001. 50 vs. 63 puntos, p T3 = 0.003, respectivamente); sin embargo, en el dominio ambiente en T4 sólo hubo diferencias significativas entre los casos y los controles asintomáticos (53 vs. 69

puntos, $p = 0.014$). La salud física en T2 (63 vs. 69 puntos, $p = 0.039$) y las relaciones sociales en T3 (50 vs. 75 puntos, $p = 0.017$) también fueron peores en los casos que en los controles asintomáticos.

WHOQOLF-BREF	Casos vs. controles (p)	Casos vs. controles sanos (p)	Casos vs. controles asintomáticos (p)	Casos vs. controles sintomáticos (p)
Salud física T1	0.36	0.535	0.136	0.646
Salud psicológica T1	0.542	0.406	0.534	0.492
Relaciones sociales T1	0.802	0.812	0.346	0.553
Ambiente T1	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Percepción CdV T1	0.704	0.604	0.683	0.665
Salud física T2	0.062	0.179	0.039	0.162
Salud psicológica T2	0.436	0.869	0.104	0.554
Relaciones sociales T2	0.353	0.523	0.106	0.608
Ambiente T2	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Percepción CdV T2	0.245	0.56	0.203	0.323
Salud física T3	0.267	0.358	0.05	0.432
Salud psicológica T3	0.194	0.444	0.065	0.265
Relaciones sociales T3	0.113	0.114	0.017	0.209
Ambiente T3	< 0.0001	0.003	< 0.0001	0.003
Percepción CdV T3	0.067	0.161	0.084	0.101
Salud física T4	0.295	0.355	0.234	0.356
Salud psicológica T4	0.785	1	0.542	0.801
Relaciones sociales T4	0.145	0.278	0.578	0.124
Ambiente T4	0.05	0.092	0.014	0.084
Percepción CdV T4	0.152	0.117	0.409	0.152
Salud física T5	0.62	0.62	0.928	0.62
Salud psicológica T5	0.652	0.652	0.928	0.652
Relaciones sociales T5	0.578	0.578	0.821	0.578
Ambiente T5	0.314	0.314	0.15	0.314
Percepción CdV T5	0.938	0.938	0.887	0.938

Tabla 36. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre los casos de cáncer de cérvix y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; T1-5, Primer-quinto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

6.6.2.1 Cirugía

La CdV fue óptima en el grupo quirúrgico, salvo en las relaciones sociales en T2-3 y el ambiente en T1-3, en los que fue moderada, y en la salud física y ambiente en T4, en los que fue deficiente. En el grupo de cirugía primaria sola la CdV fue óptima, salvo para el ambiente en T1-T3, las relaciones sociales en T2-3, la salud física y psicológica en T4, en los que fue moderada y para el ambiente en T4, en el que fue deficiente. En el grupo de cirugía primaria sola complicada la CdV fue óptima, excepto para el ambiente en T1-3, las relaciones sociales en T2-3 y la salud psicológica en T4, en los que fue moderada, y para la salud física y ambiente en T4, en los que fue deficiente. En el grupo de cirugía primaria sola no complicada la CdV fue óptima, salvo para el ambiente en T1-3, la salud física, psicológica y las relaciones sociales en T3 y la salud física en T4, en los que fue moderada, y en el ambiente en T4, en el que fue deficiente (Tabla 37).

WHOQOL-BREF Cirugía	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	72 [39.5]	69 [32]	75 [48.75]	56 [14.5]	4 [3]
T2	63 [37]	63 [25]	56 [45.5]	53 [5]	4 [1.25]
T3	63 [19]	69 [31]	56 [50]	50 [25]	3 [2]
T4	31 [15.5]	44 [12.5]	100 [15.5]	38 [15.5]	4 [0]
WHOQOL-BREF Cirugía primaria sola	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])

T1	81 [25]	75 [31]	75 [44]	56 [13]	4 [2]
T2	81 [25]	75 [21.5]	56 [44]	56 [6]	4 [2]
T3	62.5 [27.25]	62.5 [26.5]	50 [45]	53 [12]	2.5 [2.5]
T4	40.5 [15.5]	56.5 [12.5]	84.5 [15.5]	31.5 [6.5]	4 [0]
WHOQOL-BREF Cirugía primaria sola no complicada	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	88 [16]	72 [30.25]	75 [58.25]	56 [6]	4 [3]
T2	81 [32.75]	72 [26.75]	75 [31.25]	56 [1.5]	4 [1.5]
T3	56 [28.5]	56 [28]	44 [62.5]	44 [15.5]	2 [3]
T4	56 [0]	69 [0]	69 [0]	38 [0]	4 [0]
WHOQOL-BREF Cirugía primaria sola complicada	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	75 [28.5]	75 [28]	69 [47]	56 [10]	4 [1.5]
T2	63 [15.5]	75 [18]	50 [37]	56 [6]	3 [2]
T3	69 [19]	69 [15.5]	56 [12.5]	56 [9.5]	3 [1]
T4	25 [0]	44 [0]	100 [0]	25 [0]	4 [0]

Tabla 37. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo quirúrgico

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

El grupo quirúrgico tuvo un peor dominio ambiente en comparación con los controles sanos (56 vs. 63 puntos, p T1 = 0.0002; 53 vs. 63 puntos, p T2 = 0.001; 50 vs. 63 puntos, p T3 = 0.005; 38 vs. 63 puntos, p T4 = 0.039), asintomáticos (56 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001; 53 vs. 69 puntos, p T2 = 0.0002; 50 vs. 69 puntos, p T3 = 0.002; 38 vs. 69 puntos, p T4 = 0.039) y sintomáticos (56 vs. 63 puntos, p T1 = 0.0002; 53 vs. 63 puntos, p T2 = 0.001; 50 vs. 63 puntos, p T3 = 0.005; 38 vs. 63 puntos, p T4 = 0.039). La salud física fue significativamente peor en el grupo quirúrgico que en los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos (31 vs. 69 puntos, p T4 = 0.016. 31 vs. 69 puntos, p T4 = 0.012. 31 vs. 69 puntos, p T4 = 0.016, respectivamente) (Tabla 38).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. cirugía (p)	Controles asintomáticos vs. cirugía (p)	Controles sintomáticos vs. cirugía (p)
T1	Salud física	0.543	0.555	0.543
	Salud psicológica	0.226	0.964	0.226
	Relaciones sociales	0.303	0.77	0.303
	Ambiente	0.0002	< 0.0001	0.0002
	Percepción CdV	0.174	0.817	0.174
T2	Salud física	0.425	0.134	0.425
	Salud psicológica	0.596	0.226	0.596
	Relaciones sociales	0.295	0.098	0.295
	Ambiente	0.001	0.0002	0.001
	Percepción CdV	0.466	0.917	0.466
T3	Salud física	0.322	0.112	0.322
	Salud psicológica	0.547	0.215	0.547
	Relaciones sociales	0.575	0.244	0.575
	Ambiente	0.005	0.002	0.005
	Percepción CdV	0.362	0.266	0.362
T4	Salud física	0.016	0.012	0.016
	Salud psicológica	0.134	0.07	0.134
	Relaciones sociales	0.065	0.191	0.065
	Ambiente	0.039	0.039	0.039
	Percepción CdV	0.132	0.315	0.132

Tabla 38. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo quirúrgico y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

Respecto a las comparaciones de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria sola y los controles (Tabla 39), la salud física fue significativamente mejor en el grupo de cirugía primaria sola que en los controles sanos y sintomáticos (81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.017. 81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.003, respectivamente) y peor que en los controles asintomáticos (40.5 vs. 69 puntos, p T4 = 0.048). La salud psicológica obtuvo mejores puntuaciones en el grupo de cirugía primaria sola que en los controles sanos y sintomáticos (75 vs. 69 puntos, p T1 = 0.018. 75 vs. 69 puntos, p T1 = 0.008, respectivamente). Las relaciones sociales fueron significativamente mejores en los controles asintomáticos que en el grupo de cirugía primaria sola (75 vs. 56 puntos, p T2 = 0.046). El dominio ambiente obtuvo peores puntuaciones en el grupo de cirugía primaria sola en comparación con los controles sanos (56 vs. 63 puntos, p T2 = 0.03; 31.5 vs. 63 puntos, p T4 = 0.032), asintomáticos (56 vs. 69 puntos, p T1 = 0.002; 56 vs. 69 puntos, p T2 = 0.001; 53 vs. 69 puntos, p T3 = 0.018; 31.5 vs. 69 puntos, p T4 = 0.031) y sintomáticos (31.5 vs. 63 puntos, p T4 = 0.032). Por último, el grupo de cirugía primaria sola tuvo una mejor percepción de la CdV que los controles sanos y sintomáticos (4 vs. 3 puntos, p T1 = 0.014. 4 vs. 3 puntos, p T1 = 0.008, respectivamente), salvo en T3 respecto a los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos (2.5 vs. 3 puntos, p = 0.041. 2.5 vs. 3.5 puntos, p = 0.035. 2.5 vs. 3 puntos, p = 0.036, respectivamente).

T	Domínios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. cirugía primaria sola (p)	Controles asintomáticos vs. cirugía primaria sola (p)	Controles sintomáticos vs. cirugía primaria sola (p)
T1	Salud física	0.017	0.321	0.003
	Salud psicológica	0.018	0.217	0.008
	Relaciones sociales	0.243	0.924	0.143
	Ambiente	0.086	0.002	0.14
	Percepción CdV	0.014	0.193	0.008
T2	Salud física	0.305	0.966	0.177
	Salud psicológica	0.238	0.787	0.218
	Relaciones sociales	0.203	0.046	0.376
	Ambiente	0.03	0.001	0.062
	Percepción CdV	0.383	0.901	0.431
T3	Salud física	0.801	0.45	0.949
	Salud psicológica	0.678	0.25	0.52
	Relaciones sociales	0.162	0.071	0.127
	Ambiente	0.102	0.018	0.06
	Percepción CdV	0.041	0.035	0.036
T4	Salud física	0.091	0.048	0.083
	Salud psicológica	0.494	0.223	0.387
	Relaciones sociales	0.252	0.527	0.228
	Ambiente	0.032	0.031	0.032
	Percepción CdV	-	-	-

Tabla 39. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria sola y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

Al comparar con los controles, el grupo de cirugía primaria sola no complicada obtuvo puntuaciones significativamente mejores en la salud física que los controles sanos y sintomáticos (88 vs. 69 puntos, p T1 = 0.006. 88 vs. 69 puntos, p T1 = 0.006, respectivamente); sin embargo, las puntuaciones del dominio ambiente fueron peores en el grupo de cirugía primaria no complicada que en los controles sanos (56 vs. 63 puntos, p T1 = 0.046; 44 vs. 63 puntos, p T3 = 0.008), asintomáticos (56 vs. 69 puntos, p T1 = 0.004; 56 vs. 69 puntos, p T2 = 0.009; 44 vs. 69 puntos, p T3 = 0.003) y sintomáticos (56 vs. 63 puntos, p = 0.046; 44 vs. 63 puntos, p T3 = 0.008) (Tabla 40).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. cirugía primaria sola no complicada (p)	Controles asintomáticos vs. cirugía primaria sola no complicada (p)	Controles sintomáticos vs. cirugía primaria sola no complicada (p)
T1	Salud física	0.006	0.202	0.006
	Salud psicológica	0.131	0.559	0.131
	Relaciones sociales	0.291	0.866	0.291
	Ambiente	0.046	0.004	0.046
	Percepción CdV	0.258	0.692	0.258
T2	Salud física	0.106	0.476	0.106
	Salud psicológica	0.291	0.7	0.291

	Relaciones sociales	0.987	0.483	0.987
	Ambiente	0.106	0.009	0.106
	Percepción CdV	0.098	0.365	0.098
T3	Salud física	0.759	0.45	0.759
	Salud psicológica	0.435	0.281	0.435
	Relaciones sociales	0.116	0.087	0.116
	Ambiente	0.008	0.003	0.008
	Percepción CdV	0.099	0.107	0.099

Tabla 40. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria sola no complicada y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; T1-3, Primer-tercer cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

En cuanto a la comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF con el grupo de cirugía primaria sola complicada (Tabla 41), la salud psicológica en T1 fue significativamente peor en los controles sanos y sintomáticos (75 vs. 69 puntos, $p = 0.027$). El dominio ambiente fue significativamente mejor en los controles asintomáticos (69 vs. 56 puntos, $p T1 = 0.01$; 69 vs. 56 puntos, $p T2 = 0.011$, respectivamente); sin embargo, la percepción de la CdV fue mejor en el grupo de cirugía primaria sola complicada en comparación con los controles sanos y sintomáticos (4 vs. 3 puntos, $p T1 = 0.012$. 4 vs. 3 puntos, $p T1 = 0.012$, respectivamente).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. cirugía primaria sola complicada (p)	Controles asintomáticos vs. cirugía primaria sola complicada (p)	Controles sintomáticos vs. cirugía primaria sola complicada (p)
---	----------------------	--	--	---

T1	Salud física	0.247	0.925	0.247
	Salud psicológica	0.027	0.167	0.027
	Relaciones sociales	0.531	0.615	0.531
	Ambiente	0.29	0.01	0.29
	Percepción CdV	0.012	0.147	0.012
T2	Salud física	0.837	0.399	0.837
	Salud psicológica	0.469	0.968	0.469
	Relaciones sociales	0.051	0.05	0.051
	Ambiente	0.058	0.011	0.058
	Percepción CdV	0.554	0.412	0.554
T3	Salud física	0.901	0.789	0.901
	Salud psicológica	1	0.729	1
	Relaciones sociales	0.73	0.277	0.73
	Ambiente	0.95	0.539	0.95
	Percepción CdV	0.395	0.299	0.395

Tabla 41. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria sola complicada y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; T1-3, Primer-tercer cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

6.6.2.2 No cirugía

La CdV en el grupo no quirúrgico del cáncer fue moderada respecto a la salud física en T3, la salud psicológica en T3 y el

ambiente y óptima en relación a la salud física, la salud psicológica en T1, T2 y T4 y relaciones sociales (Tabla 42).

WHOQOL-BREF No cirugía	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	78 [30.5]	81 [23.5]	69 [46.75]	56 [11.5]	4 [1.5]
T2	69 [28]	75 [22]	69 [53.5]	56 [9.5]	3 [2.5]
T3	50 [35.25]	56.5 [34.75]	62.5 [39.25]	50 [9]	2 [0]
T4	75 [19]	68.5 [12.5]	62.5 [31.5]	56.5 [6.5]	3 [1]

Tabla 42. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo no quirúrgico

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

El grupo no quirúrgico tuvo una mejor salud psicológica que los controles sanos y sintomáticos (81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.001. 81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.001, respectivamente); sin embargo, el dominio ambiente fue significativamente mejor en los controles sanos (63 vs. 50 puntos, p T3 = 0.019), asintomáticos (69 vs. 56 puntos, p T1 = 0.002; 69 vs. 56 puntos, p T2 = 0.005; 69 vs. 50 puntos, p T3 = 0.006) y sintomáticos (63 vs. 50 puntos, p T3 = 0.019). La percepción de la CdV fue significativamente mejor en los controles sanos (3 vs. 2 puntos, p T3 = 0.006), asintomáticos (3.5 vs. 2 puntos, p T3 = 0.009) y sintomáticos (3 vs. 2 puntos, p T3 = 0.006) (Tabla 43).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. no cirugía (p)	Controles asintomáticos vs. no cirugía (p)	Controles sintomáticos vs. no cirugía (p)
T1	Salud física	0.199	0.934	0.199

	Salud psicológica	0.001	0.181	0.001
	Relaciones sociales	0.58	0.189	0.58
	Ambiente	0.052	0.002	0.052
	Percepción CdV	0.17	0.646	0.17
T2	Salud física	0.852	0.633	0.852
	Salud psicológica	0.364	0.967	0.364
	Relaciones sociales	0.641	0.723	0.641
	Ambiente	0.064	0.005	0.064
	Percepción CdV	0.395	0.291	0.395
T3	Salud física	0.203	0.114	0.203
	Salud psicológica	0.123	0.054	0.123
	Relaciones sociales	0.602	0.351	0.602
	Ambiente	0.019	0.006	0.019
	Percepción CdV	0.006	0.009	0.006
T4	Salud física	0.62	1	0.62
	Salud psicológica	0.858	0.892	0.858
	Relaciones sociales	0.932	0.718	0.932
	Ambiente	0.582	0.261	0.582
	Percepción CdV	0.574	0.474	0.574
T5	Salud física	0.62	1	0.62
	Salud psicológica	0.652	0.928	0.652
	Relaciones sociales	0.578	0.821	0.578
	Ambiente	0.314	0.15	0.314
	Percepción CdV	0.938	0.887	0.938

Tabla 43. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo no quirúrgico y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; T1-5, Primer-quinto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

6.6.2.3 Cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante

La CdV del grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante fue moderada respecto a la salud física, salud psicológica, las relaciones sociales y el ambiente, excepto en T2 en los 2 últimos dominios, en los que fue deficiente (Tabla 44).

WHOQOL-BREF Cirugía primaria + RT adyuvante	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	53 [15.25]	53 [16]	43.5 [79.75]	47 [17]	3.5 [3.25]
T2	50.5 [31.25]	44 [15.75]	28 [24.75]	34.5 [26.75]	4 [0.75]

Tabla 44. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; T1-2, Primer-segundo cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

Respecto al grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, los controles sanos y sintomáticos tuvieron mejores puntuaciones en la salud física (69 vs. 53 puntos, p T1 = 0.039. 69 vs. 53 puntos, p T1 = 0.044, respectivamente). El dominio ambiente fue mejor en

los controles sanos (63 vs. 47 puntos, p T1 = 0.022), asintomáticos (69 vs. 47 puntos, p T1 = 0.002) y sintomáticos (63 vs. 47 puntos, p T1 = 0.016; 63 vs. 34.5 puntos, p T2 = 0.034) (Tabla 45).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. cirugía primaria + RT adyuvante (p)	Controles asintomáticos vs. cirugía primaria + RT adyuvante (p)	Controles sintomáticos vs. cirugía primaria + RT adyuvante (p)
T1	Salud física	0.039	0.065	0.044
	Salud psicológica	0.208	0.102	0.104
	Relaciones sociales	0.463	0.264	0.543
	Ambiente	0.022	0.002	0.016
	Percepción CdV	0.948	0.782	0.965
T2	Salud física	0.349	0.285	0.33
	Salud psicológica	0.355	0.309	0.18
	Relaciones sociales	0.144	0.096	0.141
	Ambiente	0.116	0.055	0.034
	Percepción CdV	0.582	1	0.716

Tabla 45. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; RT, Radioterapia; T1-2, Primer-segundo cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

6.6.2.4 Cirugía asociada con radioterapia y/o quimioterapia

En el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante la CdV fue óptima en la salud física en T3, la salud psicológica y las relaciones sociales, excepto en el ambiente y la salud física en T1 y T2, en los que fue moderada, y deficiente en la salud física y psicológica en T4 (Tabla 46).

WHOQOL-BREF Cirugía primaria + RT + QT Adyuvante	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	53.5 [44]	66 [27.25]	69 [6]	53 [6]	3 [1.75]
T2	56 [31]	63 [7]	69 [19]	50 [6]	4 [1]
T3	63 [19]	69 [12]	94 [19]	50 [32.5]	4 [2]
T4	31 [0]	44 [0]	100 [0]	56 [0]	4 [0]

Tabla 46. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life- Brief Version*

El grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante obtuvo, en comparación con los controles asintomáticos, peores puntuaciones en la salud física (31 vs. 69 puntos, p T4 = 0.025) y el ambiente (53 vs. 69 puntos, p T1 = 0.025) (Tabla 47).

T	Dominios WHOQOL- BREF	Controles sanos vs. cirugía primaria + RT + QT adyuvante	Controles asintomáticos vs. cirugía primaria + RT + QT adyuvante (p)	Controles sintomáticos vs. cirugía primaria + RT + QT adyuvante (p)

		(p)		
T1	Salud física	0.714	0.394	0.73
	Salud psicológica	0.302	0.135	0.405
	Relaciones sociales	0.502	0.285	0.604
	Ambiente	0.137	0.025	0.211
	Percepción CdV	0.463	0.238	0.377
T2	Salud física	0.304	0.135	0.304
	Salud psicológica	0.504	0.23	0.458
	Relaciones sociales	0.949	0.48	0.989
	Ambiente	0.381	0.128	0.611
	Percepción CdV	0.515	0.968	0.601
T3	Salud física	0.697	0.496	0.755
	Salud psicológica	0.82	0.6	0.675
	Relaciones sociales	0.124	0.308	0.063
	Ambiente	0.477	0.226	0.228
	Percepción CdV	0.163	0.42	0.181
T4	Salud física	0.137	0.025	0.211
	Salud psicológica	0.381	0.128	0.611
	Relaciones sociales	0.477	0.226	0.228
	Ambiente	-	-	-
	Percepción CdV	-	-	-

Tabla 47. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

En el grupo de cirugía de rescate la CdV fue deficiente respecto al dominio salud física en T4, moderada en la salud física en T1-3, la salud psicológica en T1, 2 y 4 y el ambiente y óptima en la salud psicológica en T3 y en las relaciones sociales (Tabla 48).

WHOQOL-BREF CR	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	44 [23.25]	59.5 [11.5]	94 [14.25]	50 [21.75]	4 [1.5]
T2	44 [6]	56 [7]	100 [0]	50 [19]	4 [0]
T3	56 [20.5]	81 [29.3]	94 [15.5]	50 [15.35]	4 [0.5]
T4	31 [0]	44 [0]	100 [0]	56 [0]	4 [0]

Tabla 48. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de cirugía de rescate

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; CR, Cirugía de rescate; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

Al comparar el grupo de cirugía de rescate con los controles, hallamos significativamente mejores puntuaciones para los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos en los dominios salud física (69 vs. 44 puntos, p T2 = 0.03. 69 vs. 44 puntos, p T2 = 0.048. 69 vs. 44 puntos, p T2 = 0.03, respectivamente; 69 vs. 31 puntos, p T4 = 0.013. 69 vs. 31 puntos, p T4 = 0.002. 69 vs. 31 puntos, p T4 = 0.021, respectivamente) y ambiente (63 vs. 50 puntos, p T1 = 0.013. 69 vs. 50 puntos, p T1 = 0.002. 63 vs. 50 puntos, p T1 = 0.021, respectivamente; 63 vs. 50 puntos, p T2 =

0.006. 69 vs. 50 puntos, p T2 = 0.002. 63 vs. 50 puntos, p T2 = 0.01, respectivamente; 63 vs. 50 puntos, p T3 = 0.022. 69 vs. 50 puntos, p T3 = 0.005. 63 vs. 50 puntos, p T3 = 0.008, respectivamente). El dominio salud psicológica fue significativamente mejor en los controles sanos (69 vs. 56 puntos, p T2 = 0.043; 69 vs. 44 puntos, p T4 = 0.006), asintomáticos (72.5 vs. 59.5 puntos, p T1 = 0.044; 72.5 vs. 56 puntos, p T2 = 0.018; 72.5 vs. 44 puntos, p T4 = 0.002) y sintomáticos (69 vs. 56 puntos, p T2 = 0.033; 69 vs. 44 puntos, p T4 = 0.01); sin embargo, estos 3 últimos grupos tuvieron puntuaciones más bajas en las relaciones sociales (69 vs. 100 puntos, p T4 = 0.022. 75 vs. 100 puntos, p T4 = 0.005. 69 vs. 100 puntos, p T4 = 0.008, respectivamente). Por último, los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos tuvieron una peor percepción de la CdV (3 vs. 4 puntos, p T3 = 0.01. 3.5 vs. 4 puntos, p T3 = 0.047. 3 vs. 4 puntos, p T3 = 0.013, respectivamente) (Tabla 49).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. CR (p)	Controles asintomáticos vs. CR (p)	Controles sintomáticos vs. CR (p)
T1	Salud física	0.463	0.242	0.512
	Salud psicológica	0.056	0.044	0.073
	Relaciones sociales	0.121	0.118	0.119
	Ambiente	0.013	0.002	0.021
	Percepción CdV	1	0.619	0.909
T2	Salud física	0.03	0.048	0.03
	Salud psicológica	0.043	0.018	0.033
	Relaciones sociales	0.712	0.371	0.613
	Ambiente	0.006	0.002	0.01

	Percepción CdV	0.173	0.532	0.225
T3	Salud física	0.521	0.53	0.551
	Salud psicológica	0.94	0.646	0.749
	Relaciones sociales	0.453	0.746	0.209
	Ambiente	0.022	0.005	0.008
	Percepción CdV	0.01	0.047	0.013
T4	Salud física	0.013	0.002	0.021
	Salud psicológica	0.006	0.002	0.01
	Relaciones sociales	0.022	0.005	0.008
	Ambiente	-	-	-
	Percepción CdV	-	-	-

Tabla 49. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía de rescate y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; CR, Cirugía de rescate; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, World Health Organization Quality of Life-Brief Version

6.6.2.5 Quimiorradioterapia concomitante sola

La CdV del grupo de quimiorradioterapia concomitante sola fue moderada respecto a la salud física en T1, las relaciones sociales en T1 y el ambiente en T1, y óptima en la salud física en T2, la salud psicológica, las relaciones sociales en T2 y el ambiente en T2 (Tabla 50).

WHOQOL-BREF QRTc sola	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
-----------------------	--------------------------	-------------------------------	---------------------------------	----------------------	----------------------------

T1	56.5 [18.5]	69 [19]	53 [28]	53 [3]	4 [0]
T2	81 [0]	94 [0]	69 [0]	63 [0]	3 [0]

Tabla 50. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; RIC, Rango intercuartílico; T1-2, Primer-segundo cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. QRTc sola (p)	Controles asintomáticos vs. QRTc sola (p)	Controles sintomáticos vs. QRTc sola (p)
T1	Salud física	0.451	0.418	0.539
	Salud psicológica	0.413	0.604	0.358
	Relaciones sociales	0.795	0.557	0.698
	Ambiente	0.295	0.15	0.4
	Percepción CdV	0.161	0.413	0.223
T2	Salud física	0.388	0.604	0.388
	Salud psicológica	0.107	0.119	0.101
	Relaciones sociales	0.94	0.646	0.749
	Ambiente	0.941	0.696	0.927
	Percepción CdV	-	-	-
T3	Salud física	0.795	0.557	0.698
	Salud psicológica	0.941	0.696	0.927
	Relaciones sociales	-	-	-
	Ambiente	-	-	-
	Percepción CdV	-	-	-

Tabla 51. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; T1-3, Primer-tercer cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

6.6.2.6 Quimioterapia paliativa

El grupo de quimioterapia paliativa tuvo una CdV deficiente respecto a la salud física en T3 y T4, la salud psicológica en T3 y el ambiente en T3, moderada en la salud física en T1, T2 y T4, la salud psicológica en T1, T2 y T4 y en el ambiente en T1, T2 y T4, y óptima en las relaciones sociales (Tabla 52).

WHOQOL-BREF QT paliativa	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	47 [30.75]	56.5 [22]	72 [31]	44 [10.5]	3.5 [2.75]
T2	44 [31]	56 [13]	69 [44]	50 [6]	4 [1]
T3	22 [0]	22.4 [0]	100 [0]	25.3 [0]	5 [0]
T4	31 [0]	44 [0]	100 [0]	56 [0]	4 [0]

Tabla 52. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de quimioterapia paliativa

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

El grupo de quimioterapia paliativa obtuvo significativamente peores puntuaciones en la salud física en comparación con los controles asintomáticos y sintomáticos (47 vs. 69 puntos, p T1 = 0.024. 47 vs. 69 puntos, p T1 = 0.048, respectivamente) y en el dominio ambiente respecto a los controles sanos (44 vs. 63 puntos, p T1 = 0.001; 50 vs. 63 puntos, p T2 = 0.042), asintomáticos (44 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001; 50 vs. 69 puntos, p T2 = 0.014) y sintomáticos (44 vs. 63 puntos, p T1 = 0.001). El dominio salud psicológica registró significativamente peores puntuaciones en comparación con los controles asintomáticos (56 vs. 72.5 puntos, p T2 = 0.031) (Tabla 53).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. QT paliativa (p)	Controles asintomáticos vs. QT paliativa (p)	Controles sintomáticos vs. QT paliativa (p)
T1	Salud física	0.05	0.024	0.048
	Salud psicológica	0.201	0.152	0.247
	Relaciones sociales	0.214	0.632	0.139
	Ambiente	0.001	< 0.0001	0.001
	Percepción CdV	0.704	0.426	0.607
T2	Salud física	0.203	0.152	0.203
	Salud psicológica	0.162	0.031	0.105
	Relaciones sociales	0.654	0.402	0.568
	Ambiente	0.042	0.014	0.075
	Percepción CdV	0.285	0.664	0.341

Tabla 53. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de quimioterapia paliativa y los controles

6.6.2.7 Radioterapia

El grupo de radioterapia tuvo una CdV moderada respecto a la salud física en T1, T2, T4 y T5, la salud psicológica en T1, T2 y T4, las relaciones sociales en T3 y T4 y el ambiente, y óptima en la salud física y la salud psicológica en T3 y las relaciones sociales en T1, T2 y T4 (Tabla 54).

WHOQOL-BREF RT	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, RIC)	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	50 [40.5]	56 [22]	69 [50]	50 [12]	3 [3]
T2	47 [40.25]	59.5 [32.5]	62.5 [44]	50 [13.5]	3 [3]
T3	63 [28]	69 [34]	50 [40.5]	50 [12]	4 [2.5]
T4	56 [25]	56 [25]	75 [34.5]	56 [3]	4 [1.5]
T5	56 [0]	63 [0]	50 [0]	50 [0]	1 [0]
WHOQOL-BREF RT paliativa	Salud física (Me, RIC)	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, RIC)	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	50 [0]	69 [0]	100 [0]	50 [0]	1 [0]

Tabla 54. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de radioterapia

En comparación con los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos, el grupo de radioterapia tuvo significativamente una peor salud física (50 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0001. 50 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0002. 50 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0001, respectivamente; 47 vs. 69 puntos, p T2 = 0.002. 47 vs. 69 puntos, p T2 = 0.001. 47 vs. 69 puntos, p

T2 = 0.002, respectivamente), una peor salud psicológica (56 vs. 69 puntos, p T1 = 0.025. 56 vs. 72.5 puntos, p T1 = 0.015. 56 vs. 69 puntos, p T1 = 0.025, respectivamente. Radioterapia vs. controles asintomáticos: 59.5 vs. 72.5 puntos, p T2 = 0.023) y un peor ambiente (50 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001. 50 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001. 50 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001, respectivamente; 50 vs. 63 puntos, p T2 = 0.0002. 50 vs. 69 puntos, p T2 = 0.001. 50 vs. 63 puntos, p T2 = 0.0002, respectivamente; 50 vs. 63 puntos, p T3 = 0.028. 50 vs. 69 puntos, p T3 = 0.015. 50 vs. 63 puntos, p T3 = 0.028, respectivamente. Radioterapia vs. controles asintomáticos: 56 vs. 69 puntos, p T4 = 0.002). En comparación con los controles asintomáticos, las relaciones sociales fueron peores en el grupo de radioterapia (69 vs. 75 puntos, p T1 = 0.035; 62.5 vs. 75 puntos, p T2 = 0.043). Respecto a los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos, la percepción de la CdV fue significativamente peor en el grupo de radioterapia (2.83 vs. 3.43 puntos, p T2 = 0.031. 2.83 vs. 3.62 puntos, p T2 = 0.049. 2.83 vs. 3.43 puntos, p T2 = 0.031, respectivamente) (Tabla 55).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. RT (p)	Controles asintomáticos vs. RT (p)	Controles sintomáticos vs. RT (p)
T1	Salud física	0.0001	0.0002	0.0001
	Salud psicológica	0.025	0.015	0.025
	Relaciones sociales	0.409	0.035	0.409
	Ambiente	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
	Percepción CdV	0.125	0.148	0.125
T2	Salud física	0.002	0.001	0.002
	Salud psicológica	0.054	0.023	0.054
	Relaciones sociales	0.236	0.043	0.236

	Ambiente	0.0002	0.001	0.0002
	Percepción CdV	0.031	0.049	0.031
T3	Salud física	0.364	0.096	0.364
	Salud psicológica	0.449	0.123	0.449
	Relaciones sociales	0.32	0.103	0.32
	Ambiente	0.028	0.015	0.028
	Percepción CdV	0.972	0.703	0.972
T4	Salud física	0.346	0.373	0.346
	Salud psicológica	0.762	0.745	0.762
	Relaciones sociales	0.698	0.905	0.698
	Ambiente	0.273	0.002	0.273
	Percepción CdV	0.595	0.849	0.595

Tabla 55. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de radioterapia y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, World Health Organization Quality of Life-Brief Version

6.6.2.8 No radioterapia

La CdV del grupo sin radioterapia fue deficiente respecto al ambiente en T4, moderada respecto a la salud física en T3 y T4, las relaciones sociales en T3 y el ambiente en T1-3 y T5, y óptima en la salud física en T1, T2 y T5, la salud psicológica y las relaciones sociales en T4 y T5 (Tabla 56).

WHOQOL-BREF No RT	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	81 [28.5]	81 [28]	69 [50]	56 [13]	4 [3]
T2	69 [26.75]	75 [25]	69 [50]	56 [6]	4 [2.25]
T3	56 [37.5]	69 [28]	50 [50]	50 [12]	2 [0]
T4	56 [34.5]	69 [18.5]	94 [15.5]	38 [19]	4 [0]
T5	94 [0]	81 [0]	100 [0]	56 [0]	5 [0]

Tabla 56. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo sin radioterapia

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; T1-5, Primer-quinto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

El grupo sin radioterapia tuvo significativamente una mejor salud física y psicológica que los controles sanos (81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.004. 81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0004, respectivamente) y sintomáticos (81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.004. 81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0004, respectivamente); sin embargo, el dominio ambiente fue mejor en los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos (63 vs. 56 puntos, p T1 = 0.011. 69 vs. 56 puntos, p T1 = 0.0004. 63 vs. 56 puntos, p T1 = 0.011, respectivamente; 63 vs. 56 puntos, p T2 = 0.002. 69 vs. 56 puntos, p T2 = 0.0001. 63 vs. 56 puntos, p T2 = 0.002, respectivamente; 63 vs. 50 puntos, p T3 = 0.003. 69 vs. 50 puntos, p T3 = 0.001. 63 vs. 50 puntos, p T3 = 0.003, respectivamente. No radioterapia vs. controles asintomáticos: 69 vs. 38 puntos, p T4 = 0.047). La percepción de la CdV en T1 fue significativamente peor en los controles sanos y sintomáticos que en el grupo sin radioterapia (3 vs. 4 puntos, p T1 = 0.024, respectivamente). Por el contrario, la percepción de la CdV en T3 fue significativamente mejor en los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos que en el grupo sin radioterapia (3 vs. 2 puntos, p T3 = 0.006. 3.5 vs. 2 puntos, p T3 = 0.013. 3 vs. 2 puntos, p T3 = 0.006, respectivamente) (Tabla 57).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. no RT (p)	Controles asintomáticos vs. no RT (p)	Controles sintomáticos vs. no RT (p)
T1	Salud física	0.004	0.447	0.004
	Salud psicológica	0.0004	0.133	0.0004
	Relaciones sociales	0.549	0.546	0.549
	Ambiente	0.011	0.0004	0.011
	Percepción CdV	0.024	0.427	0.024
T2	Salud física	0.418	0.741	0.418
	Salud psicológica	0.252	0.943	0.252
	Relaciones sociales	0.776	0.277	0.776
	Ambiente	0.002	0.0001	0.002
	Percepción CdV	0.581	0.891	0.851
T3	Salud física	0.473	0.215	0.473
	Salud psicológica	0.253	0.096	0.253
	Relaciones sociales	0.184	0.09	0.184
	Ambiente	0.003	0.001	0.003
	Percepción CdV	0.006	0.013	0.006
T4	Salud física	0.586	0.386	0.586
	Salud psicológica	0.935	0.587	0.935
	Relaciones sociales	0.092	0.277	0.092
	Ambiente	0.091	0.047	0.091
	Percepción CdV	0.132	0.315	0.132

Tabla 57. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo sin radioterapia y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

6.6.2.9 Quimioterapia

La CdV del grupo de quimioterapia fue moderada respecto a la salud física en T1, T2 y T4, la salud psicológica en T1 y T2, las relaciones sociales en T3 y el ambiente, mientras que fue óptima en cuanto a la salud física en T3 y la salud psicológica en T3 y T2 y T4 (Tabla 58).

WHOQOL-BREF QT	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	44 [42.25]	56 [29.5]	69 [35.5]	47 [12]	3 [3]
T2	44 [44]	56 [19]	69 [31]	50 [12]	3 [3]
T3	63 [32.5]	69 [32.5]	59.5 [48.25]	53 [12]	4 [2.5]
T4	56 [25]	69 [25]	87.5 [12.5]	56 [0]	4.5 [0.5]

Tabla 58. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de quimioterapia

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

El grupo de quimioterapia tuvo significativamente una peor salud física que los controles sanos (44 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001; 44 vs. 69 puntos, p T2 = 0.001), asintomáticos (44 vs. 69 puntos, p T1 = 0.001; 44 vs. 69 puntos, p T2 = 0.002) y sintomáticos (44 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001; 44 vs. 69 puntos, p T2 = 0.001), una peor salud psicológica en comparación con los controles sanos (56 vs. 69 puntos, p T1 = 0.023; 56 vs. 69 puntos,

p T2 = 0.041), asintomáticos (56 vs. 69 puntos, p T1 = 0.017; 56 vs. 69 puntos, p T2 = 0.025) y sintomáticos (56 vs. 69 puntos, p T1 = 0.023; 56 vs. 69 puntos, p T2 = 0.041) y un peor ambiente en comparación con los controles sanos (47 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001; 50 vs. 63 puntos, p T2 = 0.0002; 53 vs. 63 puntos, p T3 = 0.042), asintomáticos (47 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001; 50 vs. 69 puntos, p T2 = 0.0003; 53 vs. 69 puntos, p T3 = 0.01) y sintomáticos (47 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001; 50 vs. 63 puntos, p T2 = 0.0002; 53 vs. 63 puntos, p T3 = 0.042). La percepción de la CdV fue significativamente peor en el grupo de quimioterapia respecto a los controles sanos (2.8 vs. 3.43 puntos, p T1 = 0.036; 2.88 vs. 3.43 puntos, p T2 = 0.048) y sintomáticos (2.8 vs. 3.44 puntos, p T1 = 0.036; 2.88 vs. 3.43 puntos, p T2 = 0.048) (Tabla 59).

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. QT (p)	Controles asintomáticos vs. QT (p)	Controles sintomáticos vs. QT (p)
T1	Salud física	< 0.0001	0.001	< 0.0001
	Salud psicológica	0.023	0.017	0.023
	Relaciones sociales	0.849	0.249	0.849
	Ambiente	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
	Percepción CdV	0.036	0.072	0.036
T2	Salud física	0.001	0.002	0.001
	Salud psicológica	0.041	0.025	0.041
	Relaciones sociales	0.348	0.095	0.348
	Ambiente	0.0002	0.0003	0.0002
	Percepción CdV	0.048	0.062	0.048
T3	Salud física	0.476	0.166	0.476

	Salud psicológica	0.66	0.271	0.66
	Relaciones sociales	0.409	0.17	0.409
	Ambiente	0.042	0.01	0.042
	Percepción CdV	0.64	0.976	0.64
T4	Salud física	0.597	0.472	0.597
	Salud psicológica	0.822	0.964	0.822
	Relaciones sociales	0.133	0.276	0.133
	Ambiente	0.503	0.233	0.503
	Percepción CdV	0.066	0.152	0.066

Tabla 59. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de quimioterapia y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; QT, Quimioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, World Health Organization Quality of Life-Brief Version

6.6.2.10 No quimioterapia

El grupo sin quimioterapia tuvo una CdV moderada respecto a la salud física en T3 y T4, las relaciones sociales en T3 y el ambiente y óptima en la salud física en T1, T2 y T5, la salud psicológica, las relaciones sociales en T1, T2, T4 y T5 y el ambiente (Tabla 60).

WHOQOL-BREF No QT	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	81 [32]	75 [25]	69 [63]	56 [13]	4 [3]
T2	69 [26.75]	75 [25]	62.5 [50]	56 [6]	4 [2.25]
T3	56 [34.25]	62.5 [28]	50 [47]	50 [12]	2 [1.5]
T4	56 [17.25]	62.5 [19]	81.5 [36]	44 [18.5]	4 [0.5]

T5	75 [19]	72 [9]	75 [25]	53 [3]	3 [2]
----	---------	--------	---------	--------	-------

Tabla 60. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo sin quimioterapia

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; T1-5, Primer-quinto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

En comparación con los controles sanos y sintomáticos, el grupo sin quimioterapia tuvo significativamente una mejor salud física (81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0002. 81 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0002, respectivamente) y psicológica (75 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0004. 75 vs. 69 puntos, p T1 = 0.0004, respectivamente) y una mejor percepción de su CdV en T1 (4 vs. 3 puntos, p = 0.028. 4 vs. 3 puntos, p = 0.028, respectivamente). El dominio ambiente fue significativamente mejor en los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos (63 vs. 56 puntos, p T1 = 0.003. 69 vs. 56 puntos, p T1 = 0.0002. 63 vs. 56 puntos, p T1 = 0.003, respectivamente; 63 vs. 56 puntos, p T2 = 0.001. 69 vs. 56 puntos, p T2 = 0.0001. 63 vs. 56 puntos, p T2 = 0.001, respectivamente; 63 vs. 50 puntos, p T3 = 0.002. 69 vs. 50 puntos, p T3 = 0.001. 63 vs. 50 puntos, p T3 = 0.002, respectivamente). El ambiente en T4 también fue significativamente mejor en los controles asintomáticos (69 vs. 44 puntos, p = 0.023). La percepción de la CdV en T3 fue significativamente peor en el grupo sin quimioterapia que en los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos (2 vs. 3 puntos, p = 0.002. 2 vs. 3.5 puntos, p = 0.007; 2 vs. 3 puntos, p = 0.002, respectivamente) (Tabla 61).

T	Domínios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. no QT (p)	Controles asintomáticos vs. no QT (p)	Controles sintomáticos vs. no QT (p)
T1	Salud física	0.0002	0.796	0.0002
	Salud psicológica	0.0004	0.352	0.0004

	Relaciones sociales	0.771	0.447	0.771
	Ambiente	0.003	0.0002	0.003
	Percepción CdV	0.028	0.479	0.028
T2	Salud física	0.494	0.63	0.494
	Salud psicológica	0.325	0.84	0.325
	Relaciones sociales	0.458	0.166	0.458
	Ambiente	0.001	0.0001	0.001
	Percepción CdV	0.827	0.706	0.827
T3	Salud física	0.365	0.151	0.365
	Salud psicológica	0.154	0.058	0.154
	Relaciones sociales	0.14	0.067	0.14
	Ambiente	0.002	0.001	0.002
	Percepción CdV	0.002	0.007	0.002
T4	Salud física	0.362	0.185	0.362
	Salud psicológica	0.618	0.338	0.618
	Relaciones sociales	0.462	0.877	0.462
	Ambiente	0.053	0.023	0.053
	Percepción CdV	0.641	0.974	0.641
T5	Salud física	0.62	1	0.62
	Salud psicológica	0.652	0.928	0.652
	Relaciones sociales	0.578	0.821	0.578
	Ambiente	0.314	0.15	0.314
	Percepción CdV	0.938	0.887	0.938

Tabla 61. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo sin quimioterapia y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; QT, Quimioterapia; T1-5, Primer-quinto cuestionario; WHOQOL-BREF, World Health Organization Quality of Life-Brief Version

6.6.2.11 Toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia

En el grupo que presentó toxicidad inducida por la radioterapia/quimioterapia la CdV fue óptima, excepto para la salud física en T1, T2, T4 y T5, la salud psicológica en T1, T2 y T4, las relaciones sociales en T3 y T5 y el ambiente en T1-4, en los que fue moderada. El grupo sin toxicidad tuvo una CdV moderada respecto a la salud física y el ambiente, y óptima en cuanto a la salud psicológica y las relaciones sociales (Tabla 62).

WHOQOL-BREF No toxicidad RT/QT	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	50 [0]	69 [0]	100 [0]	50 [0]	1 [0]
WHOQOL-BREF Toxicidad RT/QT	Salud física (Me, [RIC])	Salud psicológica (Me, [RIC])	Relaciones sociales (Me, [RIC])	Ambiente (Me, [RIC])	Percepción CdV (Me, [RIC])
T1	44 [44]	56 [25]	69 [37]	50 [12]	3 [3]
T2	44 [42.25]	59.5 [28]	69 [31]	50 [16.5]	3 [3]
T3	63 [28]	69 [34]	50 [40.5]	50 [12]	4 [2.5]
T4	56 [25]	56 [25]	75 [34.5]	56 [3]	4 [1.5]
T5	56 [0]	63 [0]	50 [0]	50 [0]	1 [0]

Tabla 62. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo sin y con toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; Me, Mediana; QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; T1-5, Primer-quinto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life- Brief Version*

En comparación con los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos, las participantes que experimentaron toxicidad por radioterapia/quimioterapia tuvieron significativamente una peor salud física (44 vs. 69 puntos, p T1 = 0.001. 44 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001. 44 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001, respectivamente; 44 vs. 69 puntos, p T2 = 0.008. 44 vs. 69 puntos, p T2 = 0.002. 44 vs. 69 puntos, p T2 = 0.003, respectivamente) y un peor dominio ambiente (50 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001. 50 vs. 69 puntos, p T1 < 0.0001. 50 vs. 63 puntos, p T1 < 0.0001; 50 vs. 63 puntos, p T2 = 0.002. 50 vs. 69 puntos, p T2 < 0.0001. 50 vs. 63 puntos, p T2 = 0.002, respectivamente. Toxicidad vs. controles asintomáticos: 50 vs. 69 puntos, p T3 = 0.015). La salud psicológica obtuvo significativamente peores puntuaciones en el grupo con toxicidad respecto a los controles asintomáticos (56 vs. 72.5 puntos, p T1 = 0.01; 59.5 vs. 72.5 puntos, p = 0.023) y sintomáticos (56 vs. 69 puntos, p T1 = 0.026) (Tabla 63). No pudimos establecer comparaciones con el grupo sin toxicidad debido a la presencia de 1 solo dato.

T	Dominios WHOQOL-BREF	Controles sanos vs. toxicidad RT/QT (p)	Controles asintomáticos vs. toxicidad RT/QT (p)	Controles sintomáticos vs. toxicidad RT/QT (p)
T1	Salud física	0.001	< 0.0001	< 0.0001
	Salud psicológica	0.157	0.01	0.026
	Relaciones sociales	0.618	0.142	0.74
	Ambiente	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

	Percepción CdV	0.361	0.14	0.168
T2	Salud física	0.008	0.002	0.003
	Salud psicológica	0.228	0.023	0.077
	Relaciones sociales	0.472	0.088	0.688
	Ambiente	0.002	< 0.0001	0.002
	Percepción CdV	0.138	0.054	0.057
T3	Salud física	0.433	0.096	0.507
	Salud psicológica	0.683	0.123	0.518
	Relaciones sociales	0.348	0.103	0.449
	Ambiente	0.184	0.015	0.063
	Percepción CdV	0.865	0.703	0.931
T4	Salud física	0.388	0.373	0.395
	Salud psicológica	0.916	0.745	0.752
	Relaciones sociales	0.863	0.905	0.662
	Ambiente	0.252	0.096	0.375
	Percepción CdV	0.568	0.849	0.575

Tabla 63. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo con toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia y los controles

Abreviaturas: CdV, Calidad de vida; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario; WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

6.7 Problemas psicosociales

6.7.1 Prevalencia

El 13.54 % de las pacientes con cáncer de cérvix tuvo depresión previa a la aparición de la neoplasia, mientras que el 30.13 % desarrolló ansiedad/depresión *de novo* (12.63 % depresión, 6.06 % ansiedad y 6.57 % trastorno mixto ansioso-depresivo).

La prevalencia de depresión fue del 18 % tras cirugía, del 7.45 % tras radioterapia y del 8.7 % tras quimioterapia. La ansiedad tuvo una prevalencia del 14 % tras cirugía, del 6.83 % tras radioterapia y del 7.97 % tras quimioterapia. La prevalencia de depresión y ansiedad tras cirugía primaria sola fue del 16.33 % y 8.16 %, respectivamente; del 15.38 % tras cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante; del 11.54 % tras cirugía de rescate y del 5.71 % y 8.57 %, respectivamente, tras quimioterapia paliativa. El 18.52 % del grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante padeció un trastorno mixto ansioso-depresivo y el 33.33 % desarrolló una depresión y un trastorno mixto ansioso-depresivo en el grupo de quimiorradioterapia concomitante. No objetivamos diferencias significativas en las puntuaciones del estado emocional del cuestionario FACT-Cx v4.0 ($p > 0.05$) (Tabla 26) ni en la prevalencia de ansiedad/depresión entre los grupos de tratamiento oncológico, excepto entre las pacientes sometidas a quimiorradioterapia concomitante con respuesta completa y aquellas con enfermedad progresiva (36.99 % vs. 4.35 %, $p = 0.003$).

Dieciocho pacientes nulíparas fueron menores de 40 años y sólo 1 desarrolló ansiedad por no poder cumplir sus deseos genésicos como consecuencia del tratamiento oncológico.

Por último, el 92.75 % de las pacientes diagnosticadas de estas patologías psiquiátricas recibió tratamiento farmacológico, psicoterapia o ambos.

Hallamos diferencias significativas en la edad al diagnóstico del cáncer de cérvix ($p = 0.027$), el nivel educativo ($p = 0.01$), las comorbilidades ($p = 0.007$) y la invasión parametrial ($p = 0.023$) entre las

pacientes con cáncer de cérvix que desarrollaron ansiedad/depresión y aquellas que no presentaron dichas patologías psiquiátricas. La correlación entre las comorbilidades y la depresión fue positiva moderada ($p = 0.3$).

No hallamos diferencias significativas en la puntuación del estado emocional entre las participantes premenopáusicas a las que se les realizó preservación ovárica y aquellas en las que no se llevó a cabo ($p = 0.667$).

6.7.2 Modelos predictivos

Predictores	β_n	EE	z-valor	Pr(> z)	IC 95 %	VIF
β_0	-1.26	0.41	-3.05	0.002	(-2.11, -0.48)	-
Comorbilidades	0.87	0.39	2.23	0.026	(0.39, 2.34)	1.14
Depresión Previa	1.34	0.49	2.71	0.007	(-0.52, -0.13)	1.22
Estadio FIGO	-0.31	0.1	-3.16	0.002	(0.02, 0.49)	2.68
EBRT	1.32	0.59	2.24	0.025	(0.22, 2.54)	2.54
IU	0.25	0.12	2.1	0.036	(0.11, 1.66)	1.06

Residuos
Mín. 1Q Me 3Q Máx.
-1.54 -0.79 -0.53 0.89 2.24
Residuos del modelo nulo (sin predictores): 223.42 con 184 GL
Residuos del modelo completo: 186.22 con 184 GL
AIC: 198.22
Número de iteraciones según el método de Fisher: 5

Test de Hosmer-Lemeshow
 $p = 0.871$ ($\chi^2 = 3.854$, GL = 8)

Grupo	Ansiedad/depresión = 1 (sí)		Ansiedad/depresión = 0 (no)	
	Observada	Esperada	Observada	Esperada
1	19	18.19	0	0.81
2	17	17.39	2	1.61
3	18	19.87	5	3.13
4	13	12.39	2	2.61
5	18	16.15	3	4.85
6	9	10.07	5	3.93
7	14	14.15	8	7.85
8	8	8.39	7	6.61

9	9	8.8	10	10.2
10	6	5.6	12	12.4
Bootstrapping R = 5000 IC 95 % boot normal (-0.11, 0.35)				
Estimación <i>bootstrap</i>	Original (t0)	Sesgo	EE	
t1	0.23	-0.001	0.06	
t2	0.27	0.004	0.11	
t3	-0.04	0.004	0.01	
t4	0.05	0.01	0.02	
t5	0.19	-0.01	0.08	
t6	0.15	-0.01	0.07	

Tabla 64. Resumen y validación interna del primer modelo predictivo de la aparición de ansiedad/depresión en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: AIC, Akaike *information criterion*; β_0 , Intercepto; β_n , Coeficientes de regresión; EBRT, *External beam radiation therapy*; EE, Error estandarizado; FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; GL, Grados de libertad; IC, Intervalo de confianza; IMC, Índice de masa corporal; IU, Incontinencia urinaria; M_e, Mediana; NA, *Not available*; Pr(>|z|): *p*-valor; Q, Cuartil; R, Número de repeticiones; VIF, Factor de inflación de la varianza; χ^2 , Estadístico de la razón de verosimilitud (para testar la influencia conjunta de todos los predictores simultáneamente); Z, Estadístico de Wald

El sesgo es la diferencia entre la media de las estimaciones *bootstrap* (tn) y el valor del estadístico en el conjunto de datos originales (t0)

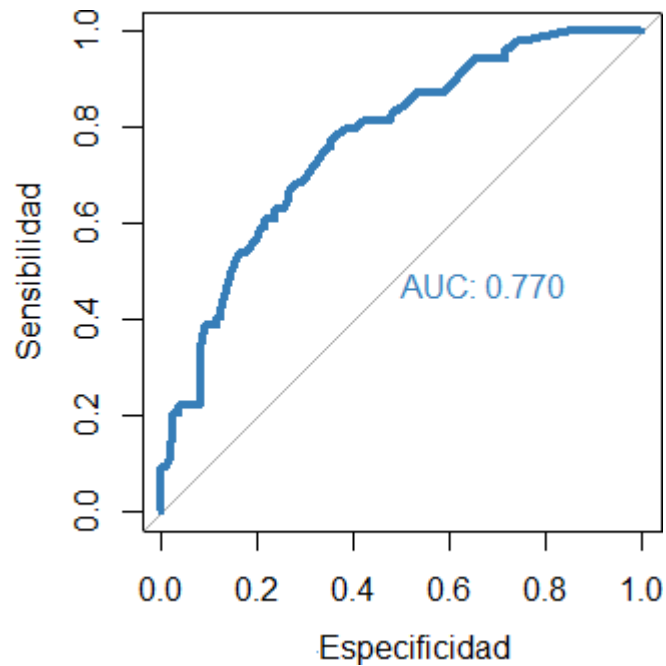


Figura 7. Capacidad predictiva y precisión del primer modelo de patología psiquiátrica (ansiedad/depresión)

Abreviaturas: AUC, Area under the curve

Creamos un segundo GLM binario con predictores clínicos y relacionados con la CdV. Este modelo se caracterizó por un ajuste correcto (HLGOF, $p = 0.316$), validación interna, ausencia de multicolinealidad (VIF = 1.09-1.58) y una capacidad predictiva del 84 % (índice C = 0.84) (Tabla 65). Este modelo tuvo un mejor ajuste que el primero, dado que el valor del AIC fue menor (106.77 vs. 198.22).

Predictores	B_n	EE	z-valor	Pr(> z)	IC 95 %	VIF
β_0	-0.64	0.91	-0.71	0.481	-2.52, 1.13	-
Comorbilidades	1.08	0.54	1.99	0.046	0.03, 2.18	1.09
Depresión previa	2.04	0.75	2.74	0.006	0.65, 3.62	1.23
Estadio FIGO	-0.29	0.11	-2.53	0.011	-0.53, -0.08	1.58
FACT-Cx v4.0 FWB	-0.1	0.04	-2.57	0.01	-0.18, -0.03	1.42

FACT-Cx v4.0 AC	0.07	0.03	2.49	0.013	0.02, 0.13	1.15
Residuos Mín. 1Q Me 3Q Máx. -2.15 -0.66 -0.41 0.69 2.49 Residuos del modelo nulo (sin predictores): 132.24 con 104 GL Residuos del modelo completo: 94.77 con 99 GL 158 observaciones censuradas por NA AIC: 106.77 Número de iteraciones según el método de Fisher: 5						
Test de Hosmer-Lemeshow <i>p</i> = 0.316 ($\chi^2 = 9.318$, GL = 8)						
Grupo	Ansiedad/depresión = 1 (sí)		Ansiedad/depresión = 0 (no)			
	Observada	Esperada	Observada	Esperada		
1	10	10.71	1	0.29		
2	8	9.36	2	0.64		
3	11	9.88	0	1.12		
4	10	8.6	0	1.4		
5	10	8.87	1	2.13		
6	7	7.24	3	2.76		
7	5	6.04	5	3.96		
8	6	5.49	5	5.51		
9	3	3.27	7	6.73		
10	1	1.55	10	9.45		
Bootstrapping R = 5000 IC 95 % <i>boot</i> normal (0.003, 0.59)						
Estimación <i>Bootstrap</i>	Original (t0)		Sesgo	EE		
t1	0.3		0.003	0.15		
t2	0.38		0.002	0.14		
t3	-0.03		0.002	0.01		
t4	0.17		-0.004	0.1		
t5	-0.01		-0.003	0.01		
t6	0.01		-0.002	0.004		

Tabla 65. Resumen y validación interna del segundo modelo predictivo de la aparición de ansiedad/depresión en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: AC, *Additional concerns*; AIC, *Akaike information criterion*; β_0 , Intercepto; β_n , Coeficientes de regresión; EE, Error estandarizado; FACT-Cx, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix*; FWB, *Functional well-being*; FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; GL, Grados de libertad; IC, Intervalo de confianza; IMC, Índice de masa corporal; Me, Mediana; NA, *Not available*; Pr(>|z|): *p*-valor; Q, Cuartil; R, Número de repeticiones; VIF, Factor de inflación de la varianza; χ^2 , Estadístico de la razón de verosimilitud (para testar la influencia conjunta de todos los predictores simultáneamente); Z, Estadístico de Wald
El sesgo es la diferencia entre la media de las estimaciones *bootstrap* (tn) y el valor del estadístico en el conjunto de datos originales (t0)

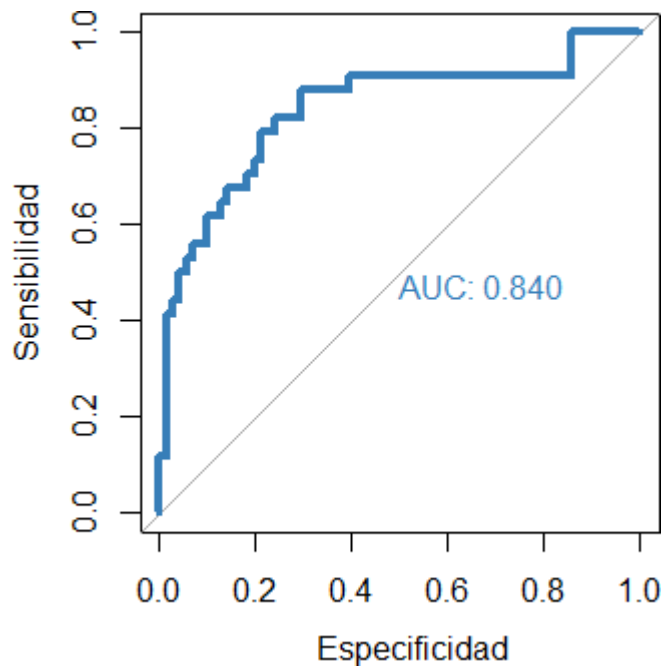


Figura 8. Capacidad predictiva y precisión del segundo modelo de patología psiquiátrica (ansiedad/depresión)

Abreviaturas: AUC, *Area under de curve*

6.8 Función sexual

6.8.1 Casos

6.8.1.1 *Cumplimentación de cuestionarios*

La tasa de cumplimentación de al menos 1 cuestionario FSFI en las pacientes con cáncer de cérvix fue del 81.25 %.

6.8.1.2 Evolución longitudinal de la actividad y función sexual

El 47.12 % de nuestras participantes tuvo actividad sexual. La prevalencia de actividad sexual respecto a la modalidad terapéutica empleada fue la siguiente: 77.42 % tras cirugía primaria sola (66.67 % en el grupo con complicaciones quirúrgicas vs. 83.33 % en el grupo sin complicaciones, $p = 0.284$), 33.33 % tras cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, 60 % tras cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante, 100 % tras quimiorradioterapia concomitante, 44.44 % tras cirugía de rescate, 40 % tras quimioterapia paliativa, 0 % tras radioterapia paliativa, 54.55 % en el grupo no quirúrgico, 63 % en el grupo quirúrgico, 100 % en el grupo de radioterapia, 100 % tras quimioterapia y 34.69 % tras toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia. Hallamos diferencias significativas en la actividad sexual entre los grupos quirúrgico y de radioterapia/quimioterapia (63 % vs. 100 %; $p = 0.0003$).

No registramos cambios significativos en la actividad sexual a lo largo del seguimiento en los casos de cáncer de cérvix ($p = 0.565$) ni específicamente en los grupos de cirugía primaria sola ($p = 0.05$), radioterapia ($p = 0.264$) y quimioterapia ($p = 0.264$).

FSFI Casos de cáncer de cérvix	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	2.1 [2.4]	3.6 [1.95]	4.05 [1.2]	4.8 [2.3]	5.2 [2]	4.2 [2.4]	11.3 [24.35]
T2	2.4 [2.4]	4.2 [2.48]	4.2 [2.4]	4.8 [2.9]	4.8 [3.2]	4.4 [2.4]	11.1 [24.6]
T3	2.4 [1.8]	4.5 [2.1]	3.6 [2.25]	4.8 [1.55]	4.8 [1.2]	3.6 [3.6]	17.8 [24.35]
T4	2.4	3.3	4.8	5.2	4.4	4.8	22.3

	[2.1]	[1.2]	[1.35]	[1.8]	[1]	[1]	[24]
T5	3 [1.8]	5.7 [0]	6 [0]	6 [0]	5.6 [0]	5.6 [0]	17.45 [16.25]

Tabla 66. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; M_e, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-5, Primer- quinto cuestionario

No se identificaron cambios significativos en las puntuaciones totales del cuestionario FSFI en las participantes que completaron el cuestionario basal ($p = 0.564$) ni en aquellas que sólo respondieron los cuestionarios postratamiento ($p = 0.773$). Tampoco se objetivaron cambios significativos en el deseo sexual a lo largo del seguimiento ($p = 0.117$).

6.8.1.3 *Disfunción sexual*

▪ *Prevalencia*

El 60.58 % de las supervivientes de cáncer de cérvix encuestadas fue diagnosticado de disfunción sexual; de ellas, el 84.62 % presentó disfunción sexual en términos de la puntuación total del cuestionario FSFI, el 93.27 % ausencia de deseo sexual o deseo sexual hipoactivo, el 28.85 % dispareunia, el 34.62 % trastornos de la excitación sexual, el 27.88 % disminución de la lubricación, el 22.12 % anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo y, por último, el 19.23 % insatisfacción sexual.

La prevalencia de disfunción sexual por grupos de modalidad terapéutica fue la siguiente: 80.65 % tras cirugía primaria sola, 100 % tras cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, 100 % tras cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante, 100 % tras

quimiorradioterapia concomitante, 100 % tras cirugía de rescate, 100 % tras quimioterapia paliativa, 100 % tras radioterapia paliativa, 100 % tras radioterapia y 100 % tras quimioterapia.

▪ *Variables sociodemográficas, clínicas y calidad de vida*

No objetivamos diferencias significativas en la edad ($p = 0.052$), el nivel educativo ($p = 0.336$), el estadio FIGO ($p = 0.524$), la preservación ovárica ($p = 0.601$), la puntuación de la sensación de acortamiento vaginal del cuestionario FACT-Cx v4.0 (Cx4) ($p = 0.76$) ni en el uso de EBRT ($p = 0.337$) o BT ($p = 0.381$) entre las participantes con y sin disfunción sexual; sin embargo, encontramos diferencias estadísticas en el estado menopáusico ($p = 0.007$). La edad tuvo una asociación negativa moderada con la puntuación total del FSFI ($\rho T1 = -0.43$). Las dosis de EBRT y BT vaginal se correlacionaron débilmente con las puntuaciones totales del cuestionario FSFI ($\rho T1 = -0.1$ y $\rho T1 = 0.01$, respectivamente).

Encontramos diferencias significativas en la edad ($p < 0.0001$) y el estado menopáusico ($p < 0.0001$) entre las participantes sexualmente activas e inactivas, mientras que en el estado civil ($p = 0.211$), la ansiedad/depresión ($p = 0.181$) o el dominio emocional del cuestionario FACT-Cx v4.0 ($p = 0.15$) no objetivamos diferencias. Tampoco hallamos diferencias significativas en la actividad sexual entre las pacientes con y sin IU ($p T1-2 = 0.459$; $p T3 = 0.058$). Las comorbilidades tuvieron una asociación negativa débil con la actividad sexual ($\rho = -0.11$).

La correlación entre las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 y la puntuación total del cuestionario FSFI en T1 fue la siguiente: fatiga ($\rho = -0.45$) (a mayor fatiga, peor función sexual), puntuación total ($\rho = 0.28$) (a mejor función sexual, mejor CdV), estado físico general de salud ($\rho = -0.34$) (a peor estado físico, peor función sexual), ambiente familiar y social ($\rho = 0.5$) (a mejores relaciones sociales, mejor función sexual), estado

emocional ($\rho = -0.14$) (a peor estado emocional, peor función sexual), capacidad de funcionamiento personal ($\rho = 0.51$) (a mayor funcionamiento personal, mejor función sexual) y preocupaciones adicionales ($\rho = 0.06$).

- *Cirugía. Cirugía primaria sola vs. cirugía combinada con otras modalidades terapéuticas. Cirugía vs. no cirugía*

FSFI Cirugía primaria sola	Deseo (M _e , [RIC])	Excitación (M _e , [RIC])	Lubricación (M _e , [RIC])	Orgasmo (M _e , [RIC])	Satisfacción (M _e , [RIC])	Dispareunia (M _e , [RIC])	Total (M _e , [RIC])
T1	3.6 [2.1]	3.9 [2.1]	4.2 [1.5]	4.8 [2.8]	5.2 [2]	5.2 [2]	22.6 [23.45]
T2	3.6 [2.25]	4.5 [2.25]	3.6 [2.7]	5.2 [2.9]	5.2 [2.3]	4.8 [2.2]	18.5 [26.45]
T3	2.2 [1.05]	5.1 [1.95]	3.6 [1.05]	5.2 [1]	4.8 [1.8]	3.6 [1.2]	16.7 [20.5]
T4	3.3 [1.5]	3.3 [0]	3 [0]	2.4 [0]	4.8 [0]	4 [0]	22.3 [0]
FSFI Cirugía primaria radical sola	Deseo (M _e , [RIC])	Excitación (M _e , [RIC])	Lubricación (M _e , [RIC])	Orgasmo (M _e , [RIC])	Satisfacción (M _e , [RIC])	Dispareunia (M _e , [RIC])	Total (M _e , [RIC])
T1	2.4 [1.95]	3.45 [0.98]	3.9 [0.83]	3.8 [1.25]	4.6 [0.2]	3.8 [2]	19.2 [21.68]
T2	2.4 [1.2]	1.5 [0.6]	3 [0.75]	2.4 [0.4]	2.4 [0.4]	2.4 [2.2]	2.4 [12.4]
T3	2.4 [1.35]	2.4 [1.2]	3.3 [1.2]	3.2 [0.1]	2.4 [1.6]	2 [2]	15.35 [7.88]
T4	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]

FSFI HR B sola	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	3.6 [0.3]	3.9 [0.68]	4.95 [1.35]	3.8 [1.05]	4.8 [0.3]	5.6 [1.7]	25.1 [4.27]
T2	1.8 [0.6]	1.35 [0.15]	3.6 [0.6]	2.8 [0.4]	2 [0.4]	3.8 [2.2]	15.35 [1.15]
T3	2.7 [0.3]	3.3 [1.5]	4.65 [1.35]	3.25 [0.5]	3.2 [0.8]	2.8 [0.8]	19.9 [3.2]
FSFI HR C2 sola	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.8, [0.6]	2.7 [0]	2.7 [0]	2 [0]	4 [0]	4 [0]	19.2 [21.68]
FSFI HTE sola	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	3.6 [2.4]	4.2 [2.03]	4.2 [1.95]	5.4 [2.1]	5.2 [1.8]	4.6 [2.2]	22.3 [28.8]
T2	3.6 [1.2]	5.4 [1.5]	3.6 [3.15]	6 [2]	5.2 [1.4]	4.8 [1.8]	17.2 [23.8]
T3	1.5 [0.75]	5.7 [0]	3.6 [0]	5.2 [0]	4.8 [0]	2 [0]	12.45 [11.25]
T4	1.8 [0]	-	-	-	-	-	1.8 [0]

Tabla 67. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de cirugía primaria sola

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; HR, Histerectomía radical; HTE, Histerectomía total extrafascial; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

- *Técnica y vía de abordaje quirúrgico*

El 100 % de las participantes sometidas a una histerectomía radical tipo C2 sola, el 5 % de las sometidas a una histerectomía radical tipo B sola, el 90.48 % de las tratadas mediante histerectomía total extrafascial sola

y el 66.67 % de las sometidas a una traquelectomía radical fueron diagnosticadas de disfunción sexual.

Durante el análisis de los potenciales factores de confusión, no hallamos diferencias significativas en la edad ($p = 0.753$), el estado menopáusico ($p = 0.794$) o la actividad sexual ($p = 0.831$) entre el grupo sometido a cirugía primaria radical sola y el que se trató mediante histerectomía total extrafascial sola. Tampoco encontramos diferencias significativas en la edad ($p = 0.393$), el estado menopáusico ($p = 0.302$) ni en la preservación ovárica ($p = 0.813$) entre las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo C2 sola y aquellas tratadas mediante una cirugía menos radical. Las pacientes sometidas a una traquelectomía radical fueron significativamente más jóvenes que aquellas tratadas mediante una histerectomía radical ($p < 0.0001$); sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la actividad sexual ($p = 0.22$) ni en el estado menopáusico ($p = 0.251$).

No hallamos diferencias significativas en la puntuación total del cuestionario FSFI entre los grupos de traquelectomía radical y de histerectomía radical tipo C2 sola (p T1 = 0.4), entre los grupos de traquelectomía radical y de histerectomía sola (p T1 = 0.06; p T2 = 0.375; p T3 = 0.598) ni entre los grupos de traquelectomía radical y de histerectomía radical sola con preservación ovárica (p T1 = 0.27; p T2 = 0.147)

La correlación entre la puntuación de la sensación de acortamiento vaginal y la puntuación total del cuestionario FSFI fue negativa débil ($\rho = -0.19$) (a mayor sensación de acortamiento vaginal, peor función sexual). Todas las encuestadas sometidas a una cirugía radical tuvieron una sensación de acortamiento vaginal, mientras que no hubo ningún caso en las tratadas mediante una histerectomía total extrafascial.

El 100 % de las encuestadas tratadas mediante una cirugía radical obtuvo puntuaciones en el dominio lubricación en rango de disfunción sexual, mientras que no hubo ningún caso en el grupo de histerectomía total extrafascial sola.

El deseo sexual y el orgasmo tuvieron puntuaciones significativamente mejores en el grupo de histerectomía total extrafascial en comparación con el grupo de cirugía radical sola (3.6 vs. 2.4 puntos, p T2 = 0.032. 6 vs. 2.4 puntos, p T2 = 0.045, respectivamente), mientras que no observamos diferencias significativas en los otros dominios (Tabla 68) ni en las puntuaciones totales del cuestionario FSFI entre los grupos de histerectomía radical tipo B sola y de histerectomía total extrafascial sola (p T1 = 0.974), entre los grupos de histerectomía radical tipo B sola y de histerectomía radical tipo C2 sola (p T1 = 0.275), entre los grupos de histerectomía total extrafascial sola y de histerectomía radical tipo C2 sola (p T1 = 0.271), entre los grupos con y sin preservación nerviosa (p T1 = 0.195) ni entre las participantes premenopáusicas con y sin preservación ovárica (p T1 = 0.06; p T2 = 0.375; p T3 = 0.598).

FSFI Cirugía primaria radical sola vs. HTE sola	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.089	0.122	0.09	0.059	0.262	0.524	0.162
T2	0.032	0.076	0.883	0.045	0.2	1	0.108
T3	0.425	0.33	0.76	0.23	0.37	1	0.709

Tabla 68. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria radical sola y el de histerectomía total extrafascial sola

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; HR, Histerectomía radical; HTE, Histerectomía total extrafascial; T1-3, Primer-tercer cuestionario

No detectamos diferencias significativas en la edad ($p = 0.227$), el estado menopáusico ($p = 0.501$) ni en la sensación de acortamiento vaginal ($p = 0.42$) entre el grupo de histerectomía radical tipo B laparotómica y laparoscópica. No hallamos diferencias significativas en las puntuaciones

totales del cuestionario FSFI entre la laparoscopia y la laparotomía (p T1 = 0.688; p T2 = 0.144), la laparoscopia y la vía vaginal asistida por laparoscopia (p T1 = 1) ni entre la laparotomía y la vía vaginal asistida por laparoscopia (p T1 = 0.844). Tampoco las puntuaciones de los dominios del cuestionario FSFI fueron estadísticamente diferentes entre la laparotomía y la laparoscopia (deseo: p T1 = 0.406; excitación: p T1 = 0.237; lubricación: p T1 = 0.13; satisfacción: p T1 = 0.383; dispareunia: p T1 = 0.139).

FSFI Cirugía primaria sola no complicada	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	3.6 [0.6]	3.75 [1.8]	4.5 [1.88]	4.6 [2.85]	5.2 [2]	5.2 [1.9]	26 [9.4]
T2	3.9 [1.2]	4.5 [2.48]	4.5 [2.7]	5.2 [2.4]	5.2 [2.7]	5 [1.4]	25.8 [14.8]
T3	2.4 [1.2]	5.1 [1.95]	3.6 [1.05]	5.2 [1]	4.8 [1.8]	3.6 [1.2]	16.7 [20.5]
T4	4.8 [0]	3.3 [0]	3 [0]	2.4 [0]	4.8 [0]	4 [0]	22.3 [0]
FSFI Cirugía primaria sola complicada	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	2.4 [2.1]	3.75 [1.8]	3.9 [1.5]	5 [2.5]	5 [1.8]	4.4 [3]	20.5 [28.4]
T2	2.4 [1.2]	3.3 [2.1]	2.4 [1.05]	3.2 [1.6]	4 [2]	3.2 [1]	2.4 [15]
T3	1.8 [0.9]	4.8 [0]	6 [0]	3.3 [0]	4 [0]	2 [0]	23.1 [0]
T4	1.8 [0]	-	-	-	-	-	-

Tabla 69. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos de cirugía primaria sola no complicada y complicada

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

Las participantes del grupo de cirugía primaria sola no complicada tuvieron un menor deseo sexual que aquellas con cirugía primaria sola complicada (2.4 vs. 3.9 puntos, p T2 = 0.001) (Tabla 70).

FSFI Cirugía primaria sola no complicada vs. cirugía primaria sola complicada	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.069	0.912	0.596	0.918	0.764	0.37	0.508
T2	0.001	0.534	0.153	0.662	0.345	0.051	0.4
T3	0.337	-	-	-	-	-	0.461

Tabla 70. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola no complicada y complicada

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-3, Primer-tercer cuestionario

FSFI Cirugía primaria + RT adyuvante	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.2 [1.2]	3.3 [1.8]	3.9 [1.2]	4.4 [2]	4.8 [3.6]	2.8 [1.6]	1 [14]
T2	2.4 [1.8]	3.3 [1.5]	4.5 [2.1]	7 [7]	4.8 [3.6]	4 [0.4]	2.4 [5]
T3	1.2 [1.2]	2.7 [2.85]	2.4 [2.7]	3.8 [4.7]	3.6 [4.5]	1.2 [2.7]	2.4 [17.7]
T4	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]

Tabla 71. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

En comparación con el grupo de cirugía primaria sola, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante tuvo un menor deseo sexual (1.2 vs. 3.6 puntos, p T1 = 0.009), una dispareunia más grave (2.8 vs. 5.2 puntos, p T1 = 0.031) y puntuaciones totales del cuestionario FSFI más bajas (1 vs. 22.6 puntos, p T1 = 0.031) (Tabla 72).

FSFI Cirugía primaria sola vs. cirugía primaria + RT adyuvante	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.009	0.285	0.818	0.488	0.407	0.031	0.031
T2	0.138	-	-	-	-	-	0.122

Tabla 72. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola y el de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; RT, Radioterapia; T1-2, Primer-segundo cuestionario

FSFI Cirugía primaria + RT + QT adyuvante	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
---	-------------------------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------

T1	1.8 [1.75]	4.2 [0.9]	3.75 [0.68]	5.2 [1]	4.8 [0.9]	3.4 [1.2]	1.8 [19.98]
T2	2.4 [1.2]	3.3 [1.35]	5.1 [0.9]	5.2 [1.2]	6 [2]	4 [1]	2.4 [13.8]
T3	2.4 [2.4]	3.3 [1.13]	4.5 [0.98]	4.8 [0.5]	4.8 [0.9]	3.4 [1.5]	21 [12.9]
T4	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]

Tabla 73. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

El grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante obtuvo valores más bajos en el deseo sexual (1.8 vs. 3.6 puntos, p T1 = 0.014) y en la puntuación total del cuestionario FSFI (1.8 vs. 22.6 puntos, p T1 = 0.037) (Tabla 74).

FSFI Cirugía primaria sola vs. cirugía primaria + RT + QT adyuvante	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.014	0.867	0.273	0.602	0.727	0.128	0.037
T2	0.284	0.519	0.165	0.883	0.502	0.168	0.156
T3	1	0.721	0.857	0.708	1	1	0.917

Tabla 74. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola y el de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; RT, Radioterapia; T1-3 Primer-tercer cuestionario; QT, Quimioterapia; T1-3, Primer-tercer cuestionario

FSFI QRTc sola	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]
T2	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]
FSFI CR	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.8 [1.5]	4.8 [0.6]	3.9 [0.9]	5.8 [0.2]	5.8 [0.2]	4.6 [1]	1.8 [18.9]
T2	2.4 [2.4]	3.3 [1.35]	5.1 [0.9]	5.2 [1.2]	6 [1.4]	4 [1]	16.2 [24.8]
T3	3.6 [1.2]	3.6 [1.05]	5.4 [1.05]	4.8 [0.2]	4.8 [0.6]	3.6 [1.4]	26.9 [4.55]
T4	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]

Tabla 75. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola y cirugía de rescate

Abreviaturas: CR, Cirugía de rescate; FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

FSFI Cirugía primaria sola vs. QRTc sola	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.088	-	-	-	-	-	0.09
FSFI Cirugía primaria sola vs. CR	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.164	0.441	0.273	0.602	0.834	0.349	0.156
T2	0.43	0.39	0.542	0.391	0.829	0.071	0.419
T3	0.579	0.666	0.934	0.539	0.91	0.92	0.33

Tabla 76. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos de cirugía primaria sola, de quimiorradioterapia concomitante sola y de cirugía de rescate

Abreviaturas: CR, Cirugía de rescate; FSFI, *Female Sexual Function Index*; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; T1-3, Primer-tercer cuestionario

FSFI QT paliativa	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.2 [1.2]	3.3 [1.8]	3.9 [0.45]	4.8 [0.8]	4.8 [1.8]	3.6 [1]	1.2 [12.23]
T2	1.2 [1.2]	5.1 [0]	6 [0]	5.6 [0]	6 [0]	4 [0]	1.2 [1.2]
T3	1.2 [0]	3 [0]	3.6 [0]	4.8 [0]	4.8 [0]	3.6 [0]	21 [0]
T4	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]

Tabla 77. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de quimioterapia paliativa

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

El grupo de quimioterapia paliativa obtuvo valores del deseo sexual (1.2 vs. 3.6 puntos, p T1 = 0.002) y puntuaciones totales del cuestionario FSFI (1.2 vs. 22.6 puntos, p T1 = 0.005) significativamente menores que el grupo de cirugía primaria sola (Tabla 78).

FSFI Cirugía primaria sola vs. QT paliativa	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.002	0.659	0.192	1	0.414	0.072	0.005
T2	0.222	-	-	-	-	-	0.106

Tabla 78. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola y el de quimioterapia paliativa

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; QT, Quimioterapia; T1-2, Primer-segundo cuestionario

FSFI No cirugía	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.8 [2.4]	3.6 [2.55]	3.6 [1.5]	4.8 [1.8]	5.2 [1.6]	5.2 [2.4]	14 [25.7]
T2	3.6 [2.1]	4.8 [1.73]	4.2 [1.65]	4.8 [1.4]	5.4 [1.2]	5.6 [1.4]	25.1 [26.5]
T3	1.8 [1.65]	4.5 [1.2]	4.5 [0.6]	5.2 [0.6]	4.8 [0.4]	6 [0.4]	26.3 [8.95]
T4	2.1 [0.9]	3 [0]	4.8 [0]	5.2 [0]	4.4 [0]	4.8 [0]	13.2 [12.2]
T5	3 [1.8]	5.7 [0]	6 [0]	6 [0]	5.6 [0]	5.6 [0]	17.45 [16.25]
FSFI Cirugía	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	2.8 [2.4]	3.9 [1.8]	4.2 [1.35]	4.8 [2.3]	5.2 [2]	4 [2.4]	20.9 [25.4]
T2	3 [1.95]	4.2 [2.4]	4.2 [2.4]	4.8 [2.8]	4.8 [3.2]	4 [2]	16.35 [24.05]
T3	2.4 [1.5]	4.2 [2.48]	3.6 [2.33]	4.4 [1.88]	4.6 [2]	3 [1.6]	21 [12.3]
T4	1.8 [0]	3.3 [0]	3 [0]	2.4 [0]	4.8 [0]	4 [0]	11.75 [10.55]

Tabla 79. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos no quirúrgico y quirúrgico

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; T1-5, Primer-quinto cuestionario

La dispareunia fue más grave en el grupo no quirúrgico en comparación con el quirúrgico (5.2 vs. 4 puntos, p T1 = 0.026; 5.6 vs. 4 puntos, p T2 = 0.033) (Tabla 80).

FSFI Cirugía vs. no cirugía	Deseo (ρ)	Excitación (ρ)	Lubricación (ρ)	Orgasmo (ρ)	Satisfacción (ρ)	Dispareunia (ρ)	Total (ρ)
T1	0.291	0.529	0.555	0.659	0.968	0.238	0.508
T2	0.636	0.209	0.977	0.747	0.422	0.026	0.4
T3	0.395	0.555	0.71	0.094	0.338	0.033	0.461
T4	1	-	-	-	-	-	1

Tabla 80. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos quirúrgico y no quirúrgico

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

■ *Radioterapia vs. no radioterapia*

FSFI RT paliativa	Deseo (M_e , [RIC])	Excitación (M_e , [RIC])	Lubricación (M_e , [RIC])	Orgasmo (M_e , [RIC])	Satisfacción (M_e , [RIC])	Dispareunia (M_e , [RIC])	Total (M_e , [RIC])
T1	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]
FSFI No RT	Deseo (M_e , [RIC])	Excitación (M_e , [RIC])	Lubricación (M_e , [RIC])	Orgasmo (M_e , [RIC])	Satisfacción (M_e , [RIC])	Dispareunia (M_e , [RIC])	Total (M_e , [RIC])
T1	3.6 [1.8]	3.75 [2.33]	4.2 [1.8]	4.8 [2.7]	5.2 [2]	5.2 [2.4]	21.4 [28.5]
T2	3.6 [1.95]	4.8 [2.25]	4.2 [3.4]	4.8 [2.8]	5.2 [2.6]	5.2 [2.4]	21.75 [24.8]
T3	2.4 [1.65]	4.8 [1.5]	4.5 [1.5]	5.2 [1.35]	4.8 [0.8]	4.4 [2.8]	23.4 [20.33]
T4	3 [1.5]	3.15 [0.15]	3.9 [0.9]	3.8 [1.4]	4.6 [0.2]	4.2 [0.4]	23.75 [1.46]
T5	4.8 [0]	5.7 [0]	6 [0]	6 [0]	5.6 [0]	5.6 [0]	33.7 [0]

FSFI RT	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.2 [1.4]	3.3 [3]	3.9 [1.35]	4.4 [2.8]	4.8 [3.6]	3.6 [2]	1.2 [20.1]
T2	1.5 [1.8]	3.3 [2.25]	4.2 [3.45]	4 [4.2]	4.4 [4.8]	3.6 [2]	2.1 [14.33]
T3	2 [1.8]	4.05 [3.68]	3.3 [3.98]	4.6 [3.7]	4.8 [4.2]	3 [3]	12.7 [20.55]
T4	1.2 [1.2]	5.4 [0]	5.7 [0]	6 [0]	2.8 [1.6]	6 [0]	1.2 [14.15]
T5	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]

Tabla 81. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos sin radioterapia, con radioterapia y de radioterapia paliativa

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; T1-5, Primer-quinto cuestionario

Las supervivientes irradiadas tuvieron un menor deseo sexual (1.2 vs. 3.6 puntos, p T1 < 0.0001; 1.5 vs. 3.6 puntos, p T2 = 0.0003), una dispareunia más grave (3.6 vs. 5.2 puntos, p T1 = 0.008; 3.6 vs. 5.2 puntos, p T2 = 0.023) y una peor puntuación total del cuestionario FSFI que las no irradiadas (1.2 vs. 21.4 puntos, p T1 = 0.0001; 2.1 vs. 21.75 puntos, p T2 = 0.0002) (Tabla 82).

FSFI RT vs. no RT	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.199	0.318	0.488	0.631	0.008	0.0001
T2	0.0003	0.079	0.839	0.173	0.546	0.023	0.0002
T3	0.558	0.486	0.35	0.558	1	0.292	0.273
T4	0.376	-	-	-	-	-	0.767

Tabla 82. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos con y sin radioterapia

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

■ *Quimioterapia vs. no quimioterapia*

FSFI No QT	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	3 [1.8]	3.6 [1.95]	4.2 [1.8]	4.8 [2.7]	5.2 [1.9]	5 [2.4]	21.15 [27.32]
T2	3.6 [2.1]	4.65 [2.18]	4.2 [2.4]	5 [2.8]	5.2 [2.3]	5 [2.5]	18.95 [27.05]
T3	2.4 [1.8]	4.8 [1.5]	4.5 [1.5]	5.2 [1.35]	4.8 [0.8]	4.4 [2.8]	23.4 [20.33]
T4	2.4 [1.8]	3.15 [0.15]	3.9 [0.9]	3.8 [1.4]	4.6 [0.2]	4.4 [0.4]	22.3 [12]
T5	3 [1.8]	5.6 [0]	6 [0]	6 [0]	5.6 [0]	5.6 [0]	17.45 [16.25]
FSFI QT	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.2 [1.2]	3.3 [1.65]	3.9 [1.35]	4.8 [1.4]	4.8 [1.8]	4 [1.6]	1.2 [17.43]
T2	1.8 [1.8]	3 [1.95]	4.2 [1.65]	3.6 [2.5]	4.2 [2.7]	3.8 [1.4]	2.4 [15]
T3	2.2 [1.8]	4.05 [2.03]	3.3 [3.08]	4.6 [1.1]	4.8 [1.5]	3 [2.7]	15.35 [14.15]
T4	2.4 [1.2]	5.4 [0]	5.7 [0]	6 [0]	2.8 [0]	6 [0]	15.35 [14.15]

Tabla 83. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos sin y con quimioterapia

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico; QT, Quimioterapia; T1-5, Primer-quinto cuestionario

El grupo sometido a quimioterapia registró significativamente menores puntuaciones del deseo sexual (1.2 vs. 3 puntos, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 3.6 puntos, p T2 = 0.003) y orgasmo (3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.026), una dispareunia más grave (4 vs. 5 puntos, p T1 = 0.03; 3.8 vs. 5 puntos, p T2 = 0.042; 3 vs. 4.4 puntos, p T3 = 0.001) y menores puntuaciones totales del cuestionario FSFI que el grupo sin quimioterapia (1.2 vs. 21.15 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 18.95 puntos, p T2 = 0.004) (Tabla 84).

FSFI No QT vs. QT	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.708	0.233	0.865	0.183	0.03	< 0.0001
T2	0.003	0.053	0.647	0.026	0.17	0.042	0.004
T3	0.857	0.488	0.35	0.627	0.716	0.001	0.273

Tabla 84. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos sin y con quimioterapia

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; QT, Quimioterapia; T1-3, Primer-tercer cuestionario

▪ *Toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia*

FSFI No toxicidad RT/QT	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]
FSFI Toxicidad RT/QT	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T1	1.2 [1.2]	3.3 [1.5]	3.9 [1.5]	4.4 [1.6]	4.8 [2]	3.6 [1.6]	1.2 [17.8]
T2	1.8 [1.8]	3.3 [2.1]	4.2 [1.8]	4 [2.4]	4.4 [2.6]	3.6 [1.6]	2.4 [14.78]
T3	2 [1.8]	4.05 [2.03]	3.3 [3.08]	4.6 [1.1]	4.8 [1.5]	3 [2.7]	12.7 [20.55]
T4	1.2 [1.2]	5.4 [0]	5.7 [0]	6 [0]	2.8 [0]	6 [0]	1.2 [14.15]
T5	1.2 [0]	-	-	-	-	-	1.2 [0]

Tabla 85. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos sin y con toxicidad inducida por la radioterapia/quimioterapia

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; QT, Quimioterapia; RIC, Rango intercuartílico; RT, Radioterapia; T1-5, Primer-quinto cuestionario

La correlación entre la fatiga inducida por el tratamiento oncológico (FACT-Cx v4.0 GP1) y la puntuación total del cuestionario FSFI fue negativa moderada ($\rho = -0.45$) (a mayor fatiga, peor función sexual).

Las puntuaciones del cuestionario FSFI fueron significativamente peores en las participantes con IU en los siguientes dominios: excitación (2.4 vs. 5.1 puntos, p T1 = 0.036; 2.4 vs. 5.4 puntos, p T2 = 0.036),

lubricación en T2 (3.06 vs. 5.2 puntos, $p = 0.035$), orgasmo (3.6 vs. 6 puntos, $p T1 = 0.031$; 2.8 vs. 6 puntos, $p T2 = 0.036$), satisfacción (2.72 vs. 5.6 puntos, $p T1 = 0.01$; 2.8 vs. 5.07 puntos, $p T2 = 0.041$), dispareunia en T2 (2.4 vs. 5.2 puntos, $p = 0.036$) y puntuación total en T3 (12.57 vs. 24.55 puntos, $p = 0.041$); sin embargo, no observamos diferencias significativas en el deseo sexual ($p T1 = 0.296$; $p T2 = 0.16$; $p T3 = 0.336$), la lubricación en T1 y T3 ($p T1 = 0.099$ y $p T3 = 1$), el orgasmo en T3 ($p = 0.226$), la dispareunia en T1 y T3 ($p T1 = 0.051$ y $p T3 = 0.384$) y la puntuación total en T1 y T2 ($p T1 = 0.163$; $p T2 = 0.155$).

No identificamos diferencias significativas en las puntuaciones del cuestionario FSFI entre las participantes con y sin fístulas genitales (deseo: $p T1 = 0.223$; $p T2 = 0.347$. Excitación: $p T1 = 0.8$. Lubricación: $p T1 = 0.374$. Orgasmo: $p T1 = 0.767$. Satisfacción: $p T1 = 0.543$. Dispareunia: $p T1 = 0.4$. Puntuación total: $p T1 = 0.488$; $p T2 = 0.347$).

No detectamos diferencias significativas en la actividad sexual ($p T1 = 0.171$; $p T2 = 0.284$; $p T3 = 0.532$; $p T4 = 0.414$) ni en la puntuación total del cuestionario FSFI ($p T1 = 0.118$; $p T2 = 0.265$; $p T3 = 0.954$; $p T4 = 0.354$) entre las pacientes con y sin sangrado vaginal/flujo vaginal maloliente.

Finalmente, no identificamos diferencias significativas en las puntuaciones totales del cuestionario FSFI entre las participantes con y sin recurrencias del cáncer de cérvix ($p T1 = 0.064$; $p T2 = 0.2$; $p T3 = 1$) ni entre aquellas con y sin enfermedad a distancia ($p T1 = 0.064$; $p T2 = 0.2$; $p T3 = 1$).

No pudimos comparar los grupos con y sin toxicidad por no disponer de datos en este último.

■ *Otras comparaciones*

FSFI Cirugía primaria + RT adyuvante vs. cirugía primaria + RT + QT adyuvante	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.6	0.656	0.314	0.27	0.359	0.37	0.849
T2	0.299	-	-	-	-	-	0.208
FSFI Cirugía primaria + RT adyuvante vs. QRTc sola	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.301	-	-	-	-	-	0.303
FSFI Cirugía primaria + RT adyuvante vs. CR	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.386	0.236	0.8	0.2	1	0.236	0.477
T2	0.467	-	-	-	-	-	0.333
FSFI Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. CR	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.634	0.617	1	0.475	0.475	0.475	0.666
T2	0.634	1	1	1	1	1	0.734
T3	0.661	0.716	0.716	0.693	0.693	0.716	0.568
FSFI Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. QT paliativa	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)

T1	0.415	0.772	0.659	0.533	0.86	0.696	0.442
T2	0.407	-	-	-	-	-	0.246
FSFI CR vs. QRTc sola	Deseo (ρ)	Excitación (ρ)	Lubricación (ρ)	Orgasmo (ρ)	Satisfacción (ρ)	Dispareunia (ρ)	Total (ρ)
T1	0.34	-	-	-	-	-	0.34
FSFI QT paliativa vs. QRTc sola	Deseo (ρ)	Excitación (ρ)	Lubricación (ρ)	Orgasmo (ρ)	Satisfacción (ρ)	Dispareunia (ρ)	Total (ρ)
T1	0.48	-	-	-	-	-	0.481
FSFI QT paliativa vs. CR	Deseo (ρ)	Excitación (ρ)	Lubricación (ρ)	Orgasmo (ρ)	Satisfacción (ρ)	Dispareunia (ρ)	Total (ρ)
T1	0.237	0.554	1	0.236	0.236	0.554	0.361
T2	0.922	0.637	0.637	0.637	1	1	0.326

Tabla 86. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre otras combinaciones de modalidades terapéuticas del cáncer de cérvix

Abreviaturas: CR, Cirugía de rescate; FSFI, *Female Sexual Function Index*; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia; T1-3, Primer-tercer cuestionario

6.8.1.4 Modelo predictivo

Elaboramos un GLM con distribución beta para predecir la función sexual a través de la puntuación total del cuestionario FSFI en T1 (distribución de probabilidad continua) de las supervivientes de cáncer de cérvix. El modelo se caracterizó por su validez interna, su solidez, ausencia de multicolinealidad (VIF 1.05-1.26) y por una capacidad predictiva del 78 % (índice C = 0.78) (Tabla 87).

Predictores	β_n	EE	z-valor	Pr(> z)	IC 95 %	VIF
β_0	15.02	7.13	2.11	0.04	(1.04, 29.01)	-
Percepción de acortamiento vaginal FACT-Cx v4.0 (Cx4)	-1.72	0.96	-1.8	0.077	(-3.6, 0.15)	1.05
Edad	-0.42	0.11	-4	0.0002	(-0.63, -0.22)	1.26
FACT-Cx v4.0 FWB	0.84	0.19	4.49	< 0.0001	(0.47, 1.2)	1.05
Seguimiento	4.04	1.6	2.52	0.015	(0.89, 7.18)	1.19
Preservación ovárica	-12.07	4.53	-2.67	0.01	(-20.95, -3.2)	1.06
Residuos: Mín 1Q Me 3Q Máx -22.95 -6.24 0.61 6.99 18.36 Residuos del modelo nulo (sin predictores): 9785.1 con 60 GL Residuos del modelo completo: 4881.6 con 55 GL AIC: 454.43 Número de iteraciones según el método de Fisher: 2						
Bootstrapping R = 5000 IC 95 % <i>boot normal</i> (-1.31, 31.32)						
Estimación <i>bootstrap</i>		Original (t0)		Sesgo		EE
t1		15.02		0.02		8.32
t2		-1.72		-0.09		0.89
t3		-0.42		-0.004		0.12
t4		0.84		0.02		0.18
t5		4.04		-0.06		1.57
t6		-12.07		-0.002		5.95

Tabla 87. Resumen y validación interna del modelo predictivo de la función sexual de los casos de cáncer de cérvix

Abreviaturas: AIC, Akaike *information criterion*; β_0 , Intercepción; β_n , Coeficientes de regresión; EE, Error estandarizado; FACT, *Functional Assessment of Cancer Therapy*; FWB, *Functional well-being* (capacidad de funcionamiento personal); GL, Grados de libertad; IC, Intervalo de confianza; Me, Mediana; NA, *Not available*; Pr(>|z|): p-valor; Q, Cuartil; R, Número de repeticiones; VIF, Factor de inflación de la varianza; χ^2 , Estadístico de la razón de verosimilitud (para testar la influencia conjunta de todos los predictores simultáneamente); Z, Estadístico de Wald

El sesgo es la diferencia entre la media de las estimaciones *bootstrap* (tn) y el valor del estadístico en el conjunto de datos originales (t0)

6.8.2 Casos vs. controles

El 89.19 % del grupo control fue sexualmente activo y, concretamente, el 84.78 % de los controles sanos, el 96.15 % de los asintomáticos y el 89.38 % de los sintomáticos. En la Tabla 88 se muestran las puntuaciones del cuestionario FSFI de los controles.

FSFI Controles	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T	3.6 [3]	0 [6]	6 [6]	4 [6]	5.2 [2.4]	4.8 [3.3]	20.5 [27.25]
FSFI Controles sanos	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T	5 [5]	3 [1]	5 [3]	4 [2]	4 [5]	4 [3]	28 [9]
FSFI Controles asintomáticos	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T	5 [5]	4 [2]	4 [4.5]	4 [5]	2 [6.4]	5 [5.2]	27.5 [26]
FSFI Controles sintomáticos	Deseo (Me, [RIC])	Excitación (Me, [RIC])	Lubricación (Me, [RIC])	Orgasmo (Me, [RIC])	Satisfacción (Me, [RIC])	Dispareunia (Me, [RIC])	Total (Me, [RIC])
T	5 [5]	3 [1]	5 [3]	4 [2]	4 [5]	4 [3]	28 [9]

Tabla 88. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo control

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; Me, Mediana; RIC, Rango intercuartílico

El diagnóstico de disfunción sexual se realizó en el 64.32 % de los controles y concretamente en el 63.04 % de los controles sanos, el 61.54 % de los asintomáticos y el 65.49 % de los sintomáticos. El 35.68 % presentó disfunción sexual en términos de la puntuación total del

cuestionario FSFI, el 31.35 % ausencia de deseo sexual o deseo sexual hipoactivo, el 30.27 % dispareunia, el 44.86 % trastornos de la excitación sexual, el 22.7 % disminución de la lubricación, el 33.51 % anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo y, por último, el 32.43 % insatisfacción sexual.

La proporción de mujeres sexualmente activas fue significativamente menor en los casos de cáncer de cérvix en comparación con los controles en general (47.12 % vs. 88.65 %, $p < 0.0001$) y específicamente respecto a los controles sanos (47.12 % vs. 82.61 %, $p = 0.003$) y sintomáticos (47.12 % vs. 87.61 %, $p < 0.0001$) (Tabla 34). En comparación con los controles, los casos de cáncer de cérvix obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas del deseo sexual (2.1 vs. 3.6 puntos, p T1 < 0.0001 ; 2.4 vs. 3.6 puntos, p T2 < 0.0001 ; 2.4 vs. 3.6 puntos, p T3 < 0.0001 ; 2.4 vs. 3.6 puntos, p T4 = 0.038) y peores puntuaciones totales del cuestionario FSFI (11.3 vs. 20.5 puntos, p T1 < 0.0001 ; 11.1 vs. 20.5 puntos, p T2 < 0.0001 ; 17.8 vs. 20.5 puntos, p T3 < 0.0001) (Tabla 88).

FSFI Casos vs. controles	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.079	0.097	0.851	0.892	0.763	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.3934	0.2	0.962	0.97	0.801	< 0.0001
T3	< 0.0001	0.777	0.351	0.762	0.591	0.425	< 0.0001
T4	0.038	0.605	0.901	0.718	0.24	0.618	0.05

Tabla 88. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los casos de cáncer de cérvix y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

En la Tabla 35, se muestran las diferencias en el estado menopáusico, el estado civil y la actividad sexual entre los grupos de modalidades terapéuticas y los controles.

6.8.2.1 Cirugía

Respecto a los controles, el grupo quirúrgico tuvo significativamente un menor deseo sexual (controles sanos: 2.8 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001. Controles asintomáticos: 2.8 vs. 5 puntos, p T1 = 0.002; 3 vs. 5 puntos, p T2 = 0.008; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.009. Controles sintomáticos: 2.8 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001), una mayor facilidad para lograr la excitación (controles sanos: 3.9 vs. 3 puntos, p T1 = 0.014. Controles sintomáticos: 3.9 vs. 3 puntos, p T1 = 0.014, salvo frente a los controles asintomáticos [3.9 vs. 4 puntos, p T1 = 0.033]), una menor dificultad para alcanzar el orgasmo (controles sanos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.017. Controles asintomáticos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.03. Controles sintomáticos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.017) y menores puntuaciones totales del cuestionario FSFI (controles sanos: 20.9 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 16.35 vs. 28 puntos, p T2 = 0.0001; 21 vs. 28 puntos, p T3 = 0.01. Controles asintomáticos: 20.9 vs. 27.5 puntos, p T1 = 0.044. Controles sintomáticos: 20.9 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 16.35 vs. 28 puntos, p T2 = 0.0001; 21 vs. 28 puntos, p T3 = 0.01) (Tabla 89).

FSFI Cirugía vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.014	0.066	0.017	0.357	0.776	< 0.0001

T2	< 0.0001	0.099	0.176	0.069	0.772	0.599	0.0001
T3	0.001	0.431	0.147	0.489	0.873	0.098	0.01
T4	-	-	-	-	-	-	0.085
FSFI Cirugía vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.002	0.033	0.962	0.03	0.103	0.161	0.044
T2	0.008	0.126	0.973	0.052	0.192	0.824	0.101
T3	0.009	0.361	0.879	0.419	0.393	0.329	0.13
T4	0.117	-	-	-	-	-	0.193
FSFI Cirugía vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.014	0.066	0.017	0.357	0.776	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.099	0.176	0.069	0.772	0.599	0.0001
T3	0.001	0.431	0.147	0.489	0.873	0.098	0.01
T4	-	-	-	-	-	-	0.085

Tabla 89. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo quirúrgico y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

En comparación con los controles sintomáticos, las puntuaciones del deseo sexual (2.2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.01) y totales del cuestionario FSFI (22.6 vs. 28 puntos, p T1 = 0.04; 18.5 vs. 28 puntos, p T2 = 0.047) fueron significativamente peores en el grupo de cirugía primaria sola (Tabla 90).

FSFI Cirugía primaria sola vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.281	0.792	0.83	0.716	0.882	0.874	0.069
T2	0.41	0.688	0.851	0.553	0.991	0.602	0.054
T3	0.055	0.676	0.66	0.794	0.833	0.214	0.087

FSFI Cirugía primaria sola vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.349	0.949	0.636	0.664	0.688	0.089	0.273
T2	0.612	0.577	0.865	0.47	0.74	0.286	0.353
T3	0.087	0.531	0.784	0.783	1	0.651	0.26
FSFI Cirugía primaria sola vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.089	0.434	0.385	0.629	0.468	0.267	0.04
T2	0.238	0.839	0.474	0.427	0.696	0.722	0.047
T3	0.01	0.693	0.417	0.724	0.919	0.334	0.068

Tabla 90. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-3, Primer-tercer cuestionario

Respecto a los controles, el grupo de cirugía primaria sola complicada tuvo significativamente un menor deseo sexual (controles sanos: 2.4 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 5 puntos, p T2 = 0.022; 1.8 vs. 5 puntos, p T3 = 0.013. Controles asintomáticos: 2.4 vs. 5 puntos, p T1 = 0.0001; 1.8 vs. 5 puntos, p T3 = 0.025. Controles sintomáticos: 2.4 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 5 puntos, p T2 = 0.022; 1.8 vs. 5 puntos, p T3 = 0.013), una menor dificultad para lograr la excitación (controles sanos: 3.3 vs. 3 puntos, p T2 = 0.009. Controles sintomáticos: 3.3 vs. 3 puntos, p T2 = 0.009, salvo frente a los controles asintomáticos [3.3 vs. 4 puntos, p T2 = 0.019]) y peores puntuaciones totales del cuestionario FSFI (controles sanos: 20.5 vs. 28 puntos, p T1 = 0.001. Controles sintomáticos: 20.5 vs. 28 puntos, p T1 = 0.001) (Tabla 91).

FSFI Cirugía primaria sola complicada vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.692	0.203	0.069	0.603	0.174	0.001
T2	0.022	0.009	0.419	0.191	0.465	0.067	0.167
T3	0.013	0.19	0.621	0.09	0.779	0.079	0.455
FSFI Cirugía primaria sola complicada vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.0001	0.554	1	0.061	0.253	0.161	0.06
T2	0.073	0.019	0.97	0.071	0.203	0.098	0.553
T3	0.025	0.251	0.906	0.051	0.46	0.095	0.576
FSFI Cirugía primaria sola complicada vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.692	0.203	0.069	0.603	0.174	0.001
T2	0.022	0.009	0.419	0.191	0.465	0.067	0.167
T3	0.013	0.19	0.621	0.09	0.779	0.079	0.455

Tabla 91. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola complicada y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-3, Primer-tercer cuestionario

En comparación con los controles, el grupo de cirugía primaria sola no complicada tuvo significativamente un menor deseo sexual (controles sanos: 3.6 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3.9 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001. Controles asintomáticos: 3.6 vs. 5 puntos, p T1 = 0.002; 3.9 vs. 5 puntos, p T2 = 0.008; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.009. Controles sintomáticos: 3.6 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3.9 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001), una mayor facilidad para lograr la excitación (controles sanos: 3.75 vs. 3 puntos, p T1 = 0.014. Controles sintomáticos: 3.75 vs. 3 puntos, p T1 = 0.014), una menor

dificultad para alcanzar el orgasmo (controles sanos: 4.6 vs. 4 puntos, p T1 = 0.017. Controles asintomáticos: 4.6 vs. 4 puntos, p T1 = 0.03. Controles sintomáticos: 4.6 vs. 4 puntos, p T1 = 0.017) y menores puntuaciones totales del cuestionario FSFI (controles sanos: 26 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 25.8 vs. 28 puntos, p T2 = 0.0001; 16.7 vs. 28 puntos, p T3 = 0.01. Controles sintomáticos: 26 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 25.8 vs. 28 puntos, p T2 = 0.0001; 16.7 vs. 28 puntos, p T3 = 0.01), salvo frente a los controles asintomáticos (28 vs. 27.5 puntos, p T1 = 0.044) (Tabla 92).

FSFI Cirugía primaria sola no complicada vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.014	0.066	0.017	0.357	0.776	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.099	0.176	0.069	0.772	0.599	0.0001
T3	0.001	0.431	0.147	0.489	0.873	0.098	0.01
FSFI Cirugía primaria sola no complicada vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.002	0.061	0.962	0.03	0.103	0.648	0.044
T2	0.008	0.11	0.973	0.052	0.192	0.824	0.101
T3	0.009	0.361	0.879	0.419	0.393	0.329	0.13
FSFI Cirugía primaria sola no	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)

complicada vs. controles sintomáticos							
T1	< 0.0001	0.014	0.066	0.017	0.357	0.776	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.099	0.176	0.069	0.772	0.599	0.0001
T3	0.001	0.431	0.147	0.489	0.873	0.098	0.01

Tabla 92. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola no complicada y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-3, Primer-tercer cuestionario

6.8.2.2 No cirugía

Respecto a los controles, el grupo no quirúrgico tuvo significativamente peores puntuaciones en el deseo sexual (controles sanos: 1.8 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.022; 1.8 vs. 5 puntos, p T3 = 0.013. Controles asintomáticos: 1.8 vs. 5 puntos, p T1 = 0.001; 3.6 vs. 5 puntos, p T3 = 0.025. Controles sintomáticos: 1.8 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.022; 1.8 vs. 5 puntos, p T3 = 0.013), mejores puntuaciones en la excitación (controles sanos: 4.8 vs. 3 puntos, p T2 = 0.009. Controles asintomáticos: 4.8 vs. 4 puntos, p T2 = 0.011. Controles sintomáticos: 4.8 vs. 3 puntos, p T2 = 0.009) y peores puntuaciones totales del cuestionario FSFI (controles sanos: 14 vs. 28 puntos, p T1 = 0.001. Controles sintomáticos: 14 vs. 28 puntos, p T1 = 0.01) (Tabla 93).

FSFI No cirugía vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.692	0.203	0.069	0.603	0.174	0.001
T2	0.022	0.009	0.419	0.109	0.465	0.067	0.167
T3	0.013	0.19	0.621	0.09	0.779	0.079	0.455
T4	0.147	-	-	-	-	-	0.157
FSFI No cirugía vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.001	0.397	1	0.061	0.253	0.648	0.06
T2	0.073	0.011	0.97	0.071	0.203	0.098	0.553
T3	0.025	0.251	0.906	0.051	0.46	0.095	0.576
T4	0.176	-	-	-	-	-	0.267
FSFI No cirugía vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.692	0.203	0.069	0.603	0.174	0.001
T2	0.022	0.009	0.419	0.109	0.465	0.067	0.167
T3	0.013	0.19	0.621	0.09	0.779	0.079	0.455
T4	0.147	-	-	-	-	-	0.157

Tabla 93. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo no quirúrgico y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

6.8.2.3 Cirugía asociada con radioterapia y/o quimioterapia

En comparación con los controles, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante obtuvo valores significativamente peores en el deseo sexual (controles sanos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 5 puntos, p T2 = 0.04. Controles asintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 = 0.003. Controles sintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 5 puntos, p T2 = 0.024) y en la puntuación total del cuestionario FSFI

(controles sanos: 1 vs. 28 puntos, p T1 = 0.001; 2.4 vs. 28 puntos, p T2 = 0.013. Controles asintomáticos: 1 vs. 27.5 puntos, p T1 = 0.005; 2.4 vs. 27.5 puntos, p T2 = 0.032. Controles sintomáticos: 1 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 28 puntos, p T2 = 0.013) (Tabla 94).

FSFI Cirugía primaria + RT adyuvante vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.28	0.979	0.549	0.369	0.124	0.001
T2	0.04	-	-	-	-	-	0.013
FSFI Cirugía primaria + RT adyuvante vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.003	0.348	0.875	0.555	0.38	0.347	0.005
T2	0.058	-	-	-	-	-	0.032
FSFI Cirugía primaria + RT adyuvante vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.159	0.659	0.436	0.299	0.158	< 0.0001
T2	0.024	-	-	-	-	-	0.013

Tabla 94. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; RT, Radioterapia; T1-2, Primer-segundo cuestionario

Respecto a los controles, el grupo de cirugía asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante tuvo valores significativamente más bajos en el deseo sexual (controles sanos: 1.8 vs. 5 puntos, p T1 = 0.001; 2.4 vs. 5 puntos, p T2 = 0.016; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.04. Controles

asintomáticos: 1.8 vs. 5 puntos, p T1 = 0.006; 2.4 vs. 5 puntos, p T2 = 0.043. Controles sintomáticos: 1.8 vs. 5 puntos, p T1 = 0.001; 2.4 vs. 5 puntos, p T2 = 0.016; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.04) y en la puntuación total del cuestionario FSFI (controles sanos: 1.8 vs. 28 puntos, p T1 = 0.001; 2.4 vs. 28 puntos, p T2 = 0.005. Controles asintomáticos: 1.8 vs. 27.5 puntos, p T1 = 0.029. Controles sintomáticos: 1.8 vs. 28 puntos, p T1 = 0.001; 2.4 vs. 28 puntos, p T2 = 0.005) (Tabla 95).

FSFI Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.001	0.214	0.191	0.084	0.932	0.513	0.001
T2	0.016	0.76	0.733	0.212	0.597	0.433	0.005
T3	0.04	0.983	0.408	0.433	0.923	0.633	0.159
FSFI Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.006	0.184	0.79	0.059	0.529	0.773	0.029
T2	0.043	0.703	0.555	0.164	0.459	0.546	0.193
T3	0.065	0.871	0.973	0.399	0.467	0.923	0.37
FSFI Cirugía primaria + RT + QT adyuvante vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.001	0.214	0.191	0.084	0.932	0.513	0.001
T2	0.016	0.76	0.733	0.212	0.597	0.433	0.005
T3	0.04	0.983	0.408	0.433	0.923	0.633	0.159

Tabla 95. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; RT, Radioterapia, QT, Quimioterapia; T1-3, Primer-tercer cuestionario

En comparación con los controles sanos y sintomáticos, el grupo de cirugía de rescate registró puntuaciones del deseo sexual (1.8 vs. 5 puntos, p T1 = 0.011. 1.8 vs. 5 puntos, p T1 = 0.011, respectivamente) y totales (1.8 vs. 28 puntos, p T1 = 0.017. 1.8 vs. 28 puntos, p T1 = 0.017, respectivamente) del cuestionario FSFI significativamente peores. Los controles asintomáticos tuvieron estadísticamente mejores puntuaciones en el deseo sexual (5 vs. 1.8 puntos, p = 0.022) y peores en el orgasmo (4 vs. 5.8 puntos, p T1 = 0.028) (Tabla 96).

FSFI CR vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.011	0.051	0.508	0.05	0.463	0.879	0.017
T2	0.107	0.76	0.733	0.212	0.597	0.433	0.216
T3	0.166	0.549	0.71	0.25	0.645	0.98	0.794
FSFI CR vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.022	0.063	1	0.028	0.437	0.814	0.125
T2	0.154	0.703	0.555	0.164	0.459	0.546	0.583
T3	0.204	0.593	0.906	0.189	0.436	0.821	0.908
FSFI CR vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.011	0.051	0.508	0.05	0.463	0.879	0.017
T2	0.107	0.76	0.733	0.212	0.597	0.433	0.216
T3	0.166	0.549	0.71	0.25	0.645	0.98	0.794

Tabla 96. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía de rescate y los controles

Abreviaturas: CR, Cirugía de rescate; FSFI, *Female Sexual Function Index*; T1-3, Primer-tercer cuestionario

6.8.2.4 Quimiorradioterapia concomitante sola

Frente a los controles sanos y sintomáticos, el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola tuvo significativamente una peor puntuación total del cuestionario FSFI (1.2 vs. 28 puntos, p T1 = 0.021. 1.2 vs. 28 puntos, p T1 = 0.021, respectivamente) (Tabla 97).

FSFI QRTc sola vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.05	-	-	-	-	-	0.021
T2	0.165	-	-	-	-	-	0.104
FSFI QRTc sola vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.056	-	-	-	-	-	0.091
T2	0.179	-	-	-	-	-	0.237
FSFI QRTc sola vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.05	-	-	-	-	-	0.021
T2	0.165	-	-	-	-	-	0.104

Tabla 97. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; QRTc, Quimiorradioterapia concomitante; T1-2, Primer-segundo cuestionario

6.8.2.5 Radioterapia

En comparación con los controles, el grupo de radioterapia registró valores significativamente más bajos en el deseo sexual (controles sanos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.5 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.0002. Controles asintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.5 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.002. Controles sintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.5 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.0002), la lubricación (controles sanos: 3.9 vs. 5 puntos, p T1 = 0.023. Controles sintomáticos: 3.9 vs. 5 puntos, p T1 = 0.023) y la puntuación total del cuestionario FSFI (controles sanos: 1.2 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 2.1 vs. 28 puntos, p T2 < 0.0001; 12.7 vs. 28 puntos, p T3 = 0.001. Controles asintomáticos: 1.2 vs. 27.5 puntos, p T1 = 0.0001; 2.1 vs. 27.5 puntos, p T2 = 0.001. Controles sintomáticos: 1.2 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 2.1 vs. 28 puntos, p T2 < 0.0001; 12.7 vs. 28 puntos, p T3 = 0.001) (Tabla 98).

FSFI RT vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.49	0.023	0.137	0.763	0.185	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.902	0.263	0.727	0.922	0.241	< 0.0001
T3	0.0002	0.376	0.115	0.421	0.848	0.322	0.001
T4	0.058	-	-	0.14	0.551	-	0.114

FSFI RT vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.431	0.597	0.111	0.248	0.446	0.0001
T2	< 0.0001	0.781	0.943	0.417	0.317	0.446	0.001
T3	0.002	0.315	0.758	0.339	0.37	0.686	0.067
T4	0.073	-	-	-	-	-	0.114
FSFI RT vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.49	0.023	0.137	0.763	0.185	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.902	0.263	0.727	0.922	0.241	< 0.0001
T3	< 0.0001	0.49	0.023	0.137	0.763	0.185	< 0.0001
T4	0.058	-	-	0.14	0.551	-	0.114

Tabla 98. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de radioterapia y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

6.8.2.6 No radioterapia

Respecto a los controles, el grupo sin radioterapia tuvo valores significativamente más bajos en el deseo sexual (controles sanos: 3.6 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.004; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001. Controles asintomáticos: 3.6 vs. 5 puntos, p T1 = 0.005; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.009. Controles sintomáticos: 3.6 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.004; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001) y la puntuación total del cuestionario FSFI (controles sanos: 21.4 vs. 28 puntos, p T1 = 0.002. Controles sintomáticos: 21.4 vs. 28 puntos, p T1 = 0.02) y más altos en la excitación (controles sanos: 4.8 vs. 3 puntos, p T2 = 0.006. Controles asintomáticos: 4.8 vs. 4 puntos, p T2 = 0.022.

Controles sintomáticos: 4.8 vs. 3 puntos, p T2 = 0.006) y el orgasmo (controles sanos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.012; 4.8 vs. 4 puntos, p T2 = 0.02. Controles asintomáticos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.024; 4.8 vs. 4 puntos, p T2 = 0.022. Controles sintomáticos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.012; 4.8 vs. 4 puntos, p T2 = 0.021) (Tabla 99).

FSFI No RT vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.095	0.085	0.012	0.379	0.098	0.002
T2	0.004	0.006	0.117	0.021	0.492	0.129	0.077
T3	0.001	0.061	0.469	0.08	0.08	0.806	0.066
T4	0.212	0.747	0.508	-	-	0.994	0.405
FSFI No RT vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.005	0.159	0.924	0.024	0.107	0.168	0.223
T2	0.05	0.021	0.915	0.022	0.137	0.203	0.613
T3	0.009	0.07	0.867	0.063	0.342	0.711	0.248
T4	0.262	0.811	1	0.584	0.593	0.888	0.405
FSFI No RT vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.095	0.085	0.012	0.379	0.098	0.002
T2	0.004	0.006	0.117	0.021	0.492	0.129	0.077
T3	0.001	0.061	0.469	0.08	0.869	0.806	0.066
T4	0.212	0.747	0.508	-	-	0.994	0.405

Tabla 99. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo sin radioterapia y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; RT, Radioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

6.8.2.7 Quimioterapia

Frente a los controles, el grupo de quimioterapia tuvo significativamente un menor deseo sexual (controles sanos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2.2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001. Controles asintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2.2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.004. Controles sintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2.2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001), una menor lubricación (controles sanos: 3.9 vs. 5 puntos, p T1 = 0.03. Controles sintomáticos: 3.9 vs. 5 puntos, p T1 = 0.03) y una menor puntuación total del cuestionario FSFI (controles sanos: 1.2 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 28 puntos, p T2 < 0.0001; 15.35 vs. 28 puntos, p T3 = 0.001. Controles asintomáticos: 1.2 vs. 27.5 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 27.5 puntos, p T2 = 0.002. Controles sintomáticos: 1.2 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 28 puntos, p T2 < 0.0001; 15.35 vs. 28 puntos, p T3 = 0.001) (Tabla 100).

FSFI QT vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.182	0.03	0.124	0.959	0.25	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.692	0.182	0.766	0.809	0.245	< 0.0001
T3	0.001	0.376	0.115	0.421	0.848	0.322	0.001
T4	0.18	-	0.931	-	0.551	-	0.431
FSFI QT vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.229	0.343	0.101	0.339	0.448	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.921	0.892	0.759	0.354	0.442	0.002
T3	0.004	0.361	0.758	0.339	0.37	0.686	0.067
T4	0.208	-	-	-	-	-	0.595
FSFI QT vs. controles	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)

sintomáticos							
T1	< 0.0001	0.182	0.03	0.124	0.959	0.25	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.692	0.182	0.766	0.809	0.245	< 0.0001
T3	0.001	0.376	0.115	0.421	0.848	0.322	0.001
T4	0.18	-	0.931	-	0.551	-	0.431

Tabla 100. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de quimioterapia y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; QT, Quimioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

Respecto a los controles, el grupo de quimioterapia paliativa tuvo significativamente peores valores en el deseo sexual (controles sanos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 = 0.0002; 1.2 vs. 5 puntos, p T2 = 0.045). Controles asintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 = 0.001. Controles sintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 = 0.0002; 1.2 vs. 5 puntos, p T2 = 0.045) y la puntuación total del cuestionario FSFI (controles sanos: 1.2 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 1.2 vs. 28 puntos, p T2 = 0.028. Controles asintomáticos: 1.2 vs. 27.5 puntos, p T1 = 0.004. Controles sintomáticos: 1.2 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 1.2 vs. 28 puntos, p T2 = 0.028) (Tabla 101).

FSFI QT paliativa vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.0002	0.995	0.131	0.354	0.891	0.323	< 0.0001
T2	0.045	-	-	-	-	-	0.028
FSFI QT paliativa vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.001	0.939	0.638	0.299	0.64	0.497	0.004
T2	0.069	-	-	-	-	-	0.193
FSFI QT paliativa vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)

T1	0.0002	0.995	0.131	0.354	0.891	0.323	< 0.0001
T2	0.045	-	-	-	-	-	0.028

Tabla 101. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de quimioterapia paliativa y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; QT, Quimioterapia; T1-2, Primer-segundo cuestionario

6.8.2.8 No quimioterapia

En comparación con los controles, el grupo sin quimioterapia obtuvo significativamente peores valores en el deseo sexual (controles sanos: 3 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.001; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001. Controles asintomáticos: 3 vs. 5 puntos, p T1 = 0.002; 3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.023; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.005. Controles sintomáticos: 3 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 3.6 vs. 5 puntos, p T2 = 0.001; 2.4 vs. 5 puntos, p T3 = 0.001) y la puntuación total del cuestionario FSFI (controles sanos: 21.15 vs. 28 puntos, p T1 = 0.0004; 18.95 vs. 28 puntos, p T2 = 0.018. Controles sintomáticos: 21.15 vs. 28 puntos, p T1 = 0.0004; 18.95 vs. 28 puntos, p T2 = 0.018) y mejores puntuaciones en la excitación (controles sanos: 4.65 vs. 3 puntos, p T2 = Controles asintomáticos: 4.65 vs. 4 puntos, p T2 = 0.017. Controles sintomáticos: 4.65 vs. 3 puntos, p T2 = 0.003) y el orgasmo (controles sanos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.012; 5 vs. 4 puntos, p T2 = 0.011. Controles asintomáticos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.025; 5 vs. 4 puntos, p T2 = 0.014. Controles sintomáticos: 4.8 vs. 4 puntos, p T1 = 0.012; 5 vs. 4 puntos, p T2 = 0.011) (Tabla 102).

FSFI No QT vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.093	0.085	0.012	0.257	0.18	0.0004
T2	0.001	0.003	0.13	0.011	0.423	0.197	0.018
T3	0.001	0.061	0.469	0.08	0.869	0.806	0.066
T4	0.077	0.747	0.508	0.826	0.933	0.994	0.106
T5	0.289	-	-	-	-	-	0.987
FSFI No QT vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	0.002	0.073	0.885	0.025	0.086	0.234	0.142
T2	0.023	0.017	0.95	0.014	0.125	0.261	0.393
T3	0.005	0.096	0.867	0.063	0.342	0.711	0.248
T4	0.105	0.811	1	0.584	0.593	0.888	0.202
T5	0.328	-	-	-	-	-	0.885
FSFI No QT vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.093	0.085	0.012	0.257	0.18	0.0004
T2	0.001	0.003	0.13	0.011	0.423	0.197	0.018
T3	0.001	0.061	0.469	0.08	0.869	0.806	0.066
T4	0.077	0.747	0.508	0.826	0.933	0.994	0.106
T5	0.289	-	-	-	-	-	0.987

Tabla 102. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo sin quimioterapia y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; QT, Quimioterapia; T1-5, Primer-quinto cuestionario

6.8.2.9 Toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia

Frente a los controles, el grupo de toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia tuvo significativamente un menor deseo sexual (controles sanos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.0002. Controles asintomáticos: 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2 vs. 5 puntos, p

T3 = 0.002. Controles sintomáticos 1.2 vs. 5 puntos, p T1 < 0.0001; 1.8 vs. 5 puntos, p T2 < 0.0001; 2 vs. 5 puntos, p T3 = 0.0002), una menor lubricación (controles sanos: 3.9 vs. 5 puntos, p T1 = 0.015. Controles sintomáticos: 3.9 vs. 5 puntos, p T1 = 0.015) y una menor puntuación total del cuestionario FSFI (controles sanos: 1.2 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 28 puntos, p T2 < 0.0001; 12.7 vs. 28 puntos, p T3 = 0.001. Controles asintomáticos: 1.2 vs. 27.5 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 27.5 puntos, p T2 = 0.001. Controles sintomáticos: 1.2 vs. 28 puntos, p T1 < 0.0001; 2.4 vs. 28 puntos, p T2 < 0.0001; 12.7 vs. 28 puntos, p T3 = 0.001) (Tabla 103).

No pudimos comparar el grupo sin toxicidad por no disponer de datos.

FSFI Toxicidad RT/QT vs. controles sanos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.367	0.015	0.266	0.962	0.124	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.902	0.25	0.985	0.939	0.245	< 0.0001
T3	0.0002	0.376	0.115	0.421	0.848	0.322	0.001
T4	0.058	-	-	-	-	-	0.114
FSFI Toxicidad RT/QT vs. controles asintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.411	0.497	0.208	0.962	0.328	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.781	0.943	0.613	0.344	0.446	0.001
T3	0.002	0.315	0.758	0.339	0.37	0.686	0.067
T4	0.073	-	-	-	-	-	0.262
FSFI Toxicidad RT/QT vs. controles sintomáticos	Deseo (p)	Excitación (p)	Lubricación (p)	Orgasmo (p)	Satisfacción (p)	Dispareunia (p)	Total (p)
T1	< 0.0001	0.367	0.015	0.266	0.962	0.124	< 0.0001
T2	< 0.0001	0.902	0.25	0.985	0.939	0.245	< 0.0001
T3	0.0002	0.376	0.115	0.421	0.848	0.322	0.001
T4	0.058	-	-	-	-	-	0.114

Tabla 103. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia y los controles

Abreviaturas: FSFI, *Female Sexual Function Index*; RT, Radioterapia; QT, Quimioterapia; T1-4, Primer-cuarto cuestionario

6.9 Imagen corporal

No identificamos cambios significativos a lo largo del seguimiento en la puntuación de la imagen corporal del FACT-Cx v4.0 (B4 y C7) de las participantes con cáncer de cérvix ($p = 0.184$).

No detectamos diferencias significativas en la imagen corporal entre los estadios precoces y localmente avanzados ($p T1 = 0.378$), entre los estadios precoces y metastásicos ($p T1 = 0.435$) ni entre los estadios localmente avanzados y metastásicos ($p T1 = 0.498$).

La asociación de la puntuación de la imagen corporal con las variables de estudio fue la siguiente: puntuación basal del estado funcional según el ECOG ($\rho = 0.37$) (a mejor estado funcional, peor imagen corporal), puntuación total del cuestionario FSFI ($\rho = -0.27$) (a mejor imagen corporal, peor función sexual) e IU ($\rho = -0.13$) (a mayor gravedad de la IU, peor imagen corporal). La imagen corporal fue significativamente mejor en las pacientes sin IU en T2 (3 vs. 2 puntos, $p = 0.039$); sin embargo, no identificamos diferencias significativas en T1 ($p = 0.083$) ni en T3 ($p = 0.245$). Tampoco objetivamos diferencias significativas en la imagen corporal entre las pacientes con ansiedad/depresión y sin ellas ($p T1-3 = 0.07$).

Respecto a la modalidad terapéutica, no identificamos diferencias significativas en la imagen corporal entre los grupos quirúrgico y no quirúrgico ($p T2 = 0.992$; $p T3 = 0.207$; $p T4 = 0.139$), salvo en T1 (2 vs. 3 puntos, $p T1 = 0.016$), ni entre los grupos con y sin radioterapia ($p T1 = 0.549$; $p T2 = 0.726$; $p T3 = 0.073$; $p T4 = 0.5$). Las pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una mejor imagen corporal en T3 que aquellas que no la recibieron (3 vs. 2 puntos, $p = 0.022$); sin embargo, no hallamos

diferencias en T1-2 (p T1 = 0.084; p T2 = 0.718). Tampoco la imagen corporal fue estadísticamente diferente entre el grupo de cirugía primaria sola y el de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante (p T1 = 0.28; p T2 = 0.6).

No encontramos diferencias en la imagen corporal entre los diferentes abordajes quirúrgicos (p = 0.793), entre el grupo de histerectomía sola y el de preservación de la fertilidad (p T1 = 0.414; p T2 = 0.692; p T3 = 0.082) ni entre las pacientes premenopáusicas histerectomizadas con o sin preservación ovárica asociada (p T1 = 0.414; p T2 = 0.692; p T3 = 0.082).

7. Discusión

7.1 Supervivencia

7.1.1 Mortalidad por cáncer de cérvix en Sevilla

El SIIE (ARIADNA) del ISCIII registró en 2019 en la provincia de Sevilla, ámbito donde se desarrolló este estudio, 16-30 muertes por cáncer de cérvix y una tasa cruda de mortalidad del 2.35-2.71 por 1000 mujeres. Al finalizar el período de seguimiento de nuestra muestra (2010- 2019, con el primer caso diagnosticado en 1996), el 26.2 % de las pacientes había fallecido debido al cáncer de cérvix, con una tasa cruda de mortalidad del 2.62 por 1000 mujeres para dicho período.¹ Observamos una reducción de la probabilidad de supervivencia del 26.7 % en los primeros 6 años y, a partir de ese momento, continuó descendiendo paulatinamente hasta el intervalo entre 14 y 19 años, decreciendo un 20 % en total y, por último, estabilizándose en un 25 % de probabilidad de supervivencia hasta el fin del seguimiento a los 23 años. Portelauer *et al.*¹² incluyeron 528 pacientes con cáncer de cérvix en estadios FIGO I-IV entre 1996 y 2009, informando una tasa de mortalidad cáncer específica del 12.5 %, que resultó ser la mitad de la observada en nuestro estudio, probablemente porque el grupo mayoritario fue el diagnosticado en estadios localmente avanzados (66.81 %), mientras que en el estudio de Portelauer *et al.*¹² fue el compuesto por estadios precoces (55.1 %). Además, la tasa de linfadenopatías metastásicas, uno de los principales factores pronóstico, fue del 26.3 % en el estudio de Portelauer *et al.*¹² y del 40.61 % en nuestro estudio.

7.1.2 Estadio FIGO

Clásicamente el estadio FIGO ha sido considerado el principal factor pronóstico del cáncer de cérvix.³⁴

Se estima que más del 35 % de los cánceres de cérvix se diagnostica en estadios localmente avanzados, con una tasa de SG a 5 años del 60 %.^{3,4} En nuestro estudio el 67 % de los cánceres se diagnosticó en estadios localmente avanzados, con una tasa de SG a 5 años del 33.33 %. Esta alta prevalencia de estadios localmente avanzados podría deberse a: 1) la ausencia de un cribado poblacional de cáncer de cérvix; 2) la mitad de nuestra muestra procedía del ámbito rural, donde suelen existir mayores tasas de analfabetismo, más dificultades económicas y menos servicios de planificación familiar y ginecología en comparación con las zonas urbanas,²³⁻²⁵ lo que determina tasas de cobertura del cribado más bajas, con la consecuente mayor probabilidad de diagnóstico del cáncer de cérvix en estadios más avanzados y su asociación a una mayor mortalidad;²¹ sin embargo, no detectamos diferencias significativas en la procedencia (rural/urbana) entre los estadios FIGO.

La SG a 5 años fue significativamente más prolongada en los estadios precoces y localmente avanzados en comparación con los estadios metastásicos. La SLE fue estadísticamente superior en los estadios precoces respecto a los localmente avanzados.

7.1.3 Recurrencias

Las recurrencias habitualmente ocurren en los primeros 2 años desde el diagnóstico del cáncer de cérvix.⁶ En nuestro estudio, la Me fue de 36 meses.

Dependiendo del estadio, las tasas de recurrencias oscilan del 25 % al 61 %.⁷ Las tasas de recurrencia pélvica tras cirugía en estadios FIGO I-II se sitúan entre el 15 % y el 30 %, ^{8,120} y en el 10 %, 17 %, 23 %, 42 % y 74 % para los estadios FIGO IB, IIA, IIB, III y IVA tras radioterapia, respectivamente.²⁴⁵ Aunque el empleo de la quimiorradioterapia concomitante ha incrementado significativamente la supervivencia de las pacientes en estadios localmente avanzados,⁷⁰¹⁻⁷⁰³ del 24.9 % al 43 % de las pacientes recurre.⁷⁰¹⁻⁷⁰⁵ El 13.97 % de nuestra muestra y, específicamente, el 10.91 % y el 15.03 % de las pacientes en estadios precoces y localmente avanzados, respectivamente, recurrieron a lo largo del seguimiento.

7.1.4 Supervivencia libre de enfermedad

La asociación hallada entre la SLE y la SG fue fuertemente positiva, en concordancia con estudios previos.^{8,188-190} El punto de corte del ILE a partir del cual hallamos diferencias significativas en las funciones de SG se situó en 26 meses. Existen estudios que detectaron diferencias significativas en la SG entre el ILR ganglionar inferiores y superiores a 24,¹⁰² 18¹⁰³ y 9-12 meses.¹⁰⁴

El valor terapéutico de la linfadenectomía pélvica es controvertido. Suprasert *et al.*⁶⁶ sugirieron que el número de ganglios linfáticos extirpados no constituye un factor pronóstico independiente. Por el contrario, Chen *et al.*⁶⁷ y Wang *et al.*⁶⁸ hallaron que la SG a 5 años es significativamente superior en aquellas pacientes en estadios precoces sin linfadenopatías pélvicas metastásicas con más de 10 ganglios linfáticos pélvicos extraídos. No hallamos diferencias significativas en la SLE entre las pacientes diagnosticadas en estadios precoces sin linfadenopatías pélvicas metastásicas y con extirpación de 10 o menos ganglios linfáticos pélvicos y aquellas con más de 10 ganglios extraídos.

7.1.5 Enfermedad a distancia

La enfermedad metastásica,⁴¹ su localización y el número de metástasis se caracterizan por un pronóstico diferente;^{99,100} sin embargo, no observamos diferencias significativas en la SG entre las localizaciones de las metástasis.

7.1.6 Genotipo del virus del papiloma humano

La infección por múltiples genotipos del VPH de alto riesgo oncogénico se asocia con un peor pronóstico en comparación con el genotipo único de alto riesgo.⁹⁸ Por el contrario, hallamos que la SG y la SLE eran significativamente superiores en las pacientes infectadas por genotipos múltiples del VPH de alto riesgo oncogénico frente a las infectadas por un genotipo único, sin que identificásemos diferencias en los factores de confusión.

El genotipo 16 se asocia con un mejor pronóstico en pacientes en estadios FIGO III-IV.^{95,96} Por el contrario, el genotipo 18 se asocia con una mayor probabilidad de recurrencia y mortalidad en pacientes en estadios FIGO I-IIA sometidas a cirugía primaria;⁹⁷ sin embargo, no detectamos diferencias significativas en la SG entre las pacientes infectadas por el genotipo 16 y aquellas infectadas por el genotipo 18.

7.1.7 Radicalidad y vía de abordaje quirúrgico

7.1.7.1 Radicalidad

Actualmente se acepta que la histerectomía radical tipo B tiene los mismos resultados oncológicos que la histerectomía radical clásica tipo C2.¹²³ No hallamos diferencias significativas en la SG entre las pacientes en estadios precoces sometidas a una histerectomía radical y aquellas tratadas mediante una histerectomía total extrafascial ni entre las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo B y las tratadas mediante una histerectomía radical tipo C2; sin embargo, la SLE fue significativamente superior en el grupo sometido a una histerectomía radical tipo C2 en comparación con el tipo B, a pesar de que no encontramos diferencias en los factores de confusión entre los grupos.

La SG y la SLE tras cirugía de rescate no son superiores cuando se realiza una histerectomía radical en comparación con una histerectomía total extrafascial;¹⁸³ sin embargo, Pervin *et al.*¹⁸⁴ concluyeron que la histerectomía radical, a pesar de su mayor morbilidad, logra un mejor control de la enfermedad residual en comparación con la histerectomía total extrafascial. No encontramos diferencias significativas en la SG ni en la SLE entre pacientes con enfermedad cervical residual sometidas a una histerectomía radical y aquellas tratadas mediante una histerectomía total extrafascial de rescate ni en la SLE en pacientes con linfadenopatías metastásicas y sin enfermedad a distancia en la PET-CT tratadas mediante una histerectomía radical tipo C2 y aquellas sometidas a una histerectomía total extrafascial de rescate.

7.1.7.2 Vía de abordaje quirúrgico

De acuerdo con la evidencia científica actual,¹⁵⁶⁻¹⁶⁰ no parece apropiado considerar la cirugía mínimamente invasiva como una técnica estándar en el cáncer de cérvix en estadios precoces, aunque no existen datos absolutos para abandonar su uso. No hallamos diferencias significativas en las tasas de SG entre los abordajes laparotómico y laparoscópico para la histerectomía radical tipo B ni para la histerectomía total extrafascial. Tampoco hallamos diferencias significativas en la SLE para la histerectomía total extrafascial; sin embargo, la SLE fue significativamente superior para la histerectomía radical tipo B laparotómica, no hallando diferencias significativas en los factores de confusión entre los grupos.

7.1.8 Respuesta terapéutica

El resultado oncológico es más favorable en aquellas pacientes diagnosticadas en estadios precoces con alto riesgo de recurrencia que completan al menos 3-4 ciclos de quimioterapia¹⁹⁵ (NE1++, GR A del SIGN *grading system*).^{119,138} En nuestro estudio las pacientes tratadas con quimiorradioterapia concomitante y menos de 3 ciclos de quimioterapia tuvieron una SLE significativamente menor que aquellas que recibieron 3 o más.

Shim *et al.*¹⁷⁵ y Shi *et al.*¹⁷⁶ concluyeron que, aunque la histerectomía de rescate no mejora la SG en pacientes en estadios localmente avanzados, sí parece reducir el riesgo de recurrencia. No detectamos diferencias significativas en la tasa de respuesta terapéutica completa entre las pacientes tratadas con quimiorradioterapia concomitante sola y aquellas a las que se añadió una histerectomía de rescate. La SG y SLE a 5 años no fueron estadísticamente diferentes entre las pacientes en estadios

localmente avanzados tratadas con quimiorradioterapia concomitante con respuesta radiológica completa y aquellas a las que se asoció cirugía de rescate con resultado de respuesta patológica completa. No detectamos diferencias significativas en la SLE a 5 años entre las pacientes diagnosticadas en estadios localmente avanzados con respuesta radiológica completa y aquellas con respuesta radiológica parcial que asociaron cirugía de rescate.

El tumor residual constituye un factor predictor de supervivencia.¹⁷⁷ No identificamos diferencias significativas en la SG ni en la SLE a 5 años entre aquellas pacientes con tumor residual y aquellas con respuesta patológica completa en la pieza de histerectomía de rescate.

7.1.9 Modelos predictivos

El primer nomograma de SG a 3 y 5 años en pacientes con cáncer de cérvix en estadios FIGO I-IV fue elaborado por Polterauer *et al.*¹² con una capacidad predictiva del 72 %. El modelo de Yuan *et al.*⁷⁰⁶ para la SG en estadios IB-IIA tuvo como predictores las linfadenopatías metastásicas, la invasión estromal profunda y el alto grado histológico. Creamos un modelo predictivo de SG en pacientes con cáncer de cérvix en estadios FIGO I-IV compuesto por las siguientes variables explicativas: cirugía primaria, diámetro tumoral máximo y respuesta terapéutica. Un mayor diámetro tumoral máximo y una pobre respuesta terapéutica constituyen factores de riesgo de mortalidad, mientras que la cirugía primaria actúa como factor protector. Este modelo comparte con el de Polterauer *et al.*¹² el predictor diámetro tumoral máximo, pero con una capacidad predictiva superior (87 %).

Pocos modelos predictivos de supervivencia en cáncer de cérvix han sido validados externamente.^{18,19,706,707} El modelo de Kim *et al.*¹⁸, con una capacidad predictiva del 88 %, incluyó 275 pacientes con cáncer de cérvix en estadios FIGO I-IIA procedentes de una única institución.

Elaboramos un modelo predictivo de SLE, con una capacidad predictiva del 78 %, en base a las siguientes variables explicativas: diámetro tumoral máximo, hallazgos PET-CT y dosis semanal de cisplatino, constituyendo factores de riesgo un mayor diámetro tumoral máximo y los hallazgos patológicos en la PET-CT, mientras que una mayor dosis de cisplatino funcionó como un factor protector de recurrencia. Compartió con los modelos anteriores el hallazgo de linfadenopatías metastásicas en la PET-CT como un predictor de mal pronóstico.

7.2 Efectos adversos del tratamiento oncológico

7.2.1 Complicaciones quirúrgicas

El 54 % de nuestras pacientes quirúrgicas presentó complicaciones quirúrgicas; sin embargo, respondieron haber experimentado efectos adversos inducido por el tratamiento oncológico sólo el 9.38 % de las encuestadas en el grupo de cirugía primaria sola y el 17.28 % en el grupo quirúrgico, lo que demuestra la dicotomía existente entre los síntomas autoinformados y los signos objetivados por los profesionales sanitarios.

370,438,513,514,613

7.2.1.1 Intraoperatorias

La prevalencia de complicaciones intraoperatorias oscila entre el 3.3 %²⁹⁰ y el 6.4 %, ²⁸⁹ constituyendo la hemorragia la complicación intraoperatoria más importante, con tasas de transfusión del 35 % y 43 %

para las histerectomías radicales tipos II y III, respectivamente.²⁹¹ La prevalencia de complicaciones intraoperatorias en nuestro estudio fue del 10 %, prevaleciendo las urológicas. La tasa de transfusión sanguínea para el grupo de cirugía primaria fue tan solo del 2.04 %.

7.2.1.2 Posoperatorias

La prevalencia global de complicaciones posoperatorias es del 9.8 %.²⁹⁰ Las principales complicaciones posoperatorias descritas en la literatura científica son las disfunciones vesicales,^{289,293,300} intestinales^{294,300} y sexuales.²⁹⁵ En nuestra muestra la prevalencia de complicaciones posoperatorias fue del 48 %, siendo más frecuentes las urológicas y las múltiples y específicamente tras la histerectomía radical tipo B, las más prevalentes fueron las complicaciones neurológicas. Esta alta tasa de complicaciones posoperatorias en comparación con la hallada por Machida *et al.*²⁹⁰ no está motivada por la inclusión en nuestro estudio de las complicaciones asociadas con cirugía de rescate, ya que estas sólo representaron el 12.5 % de las complicaciones posoperatorias. Además, el estudio de Machida *et al.*²⁹⁰ no consideró la técnica, la vía de abordaje quirúrgico ni la gravedad de las complicaciones posoperatorias.

7.2.1.3 Gravedad

La tasa de mortalidad tras una histerectomía radical es del 0.5 %.²⁸⁸ La prevalencia de complicaciones posoperatorias graves alcanza el 12.5 %.²⁸⁹ En nuestro estudio hubo una tasa del 16 % de complicaciones quirúrgicas grado III-IV. Ninguna paciente de nuestra muestra murió como consecuencia de la aparición de complicaciones quirúrgicas.

7.2.1.4 Urológicas

Le Borgne *et al.*³⁰¹ encontraron que tanto la IU como la disfunción del vaciado vesical permanecen estables o aumentan hasta 15 años después del tratamiento quirúrgico, con prevalencias del 14.6 % y 12.9 %, respectivamente. La prevalencia de IU tras una histerectomía radical es del 28 %³⁰² y del 21 %, 24 % y 21 % para la vejiga hiperactiva, la IUM y la IUE, respectivamente.³⁰³ Zullo *et al.*²⁹⁷ encontraron prevalencias de IU a las 6 semanas tras la cirugía que oscilan entre el 48 % y el 53 %, disminuyendo al 30 % a los 3 meses y permaneciendo relativamente constantes a partir de entonces. En nuestro estudio, las prevalencias de IU *de novo* tras la cirugía primaria sola laparotómica y laparoscópica fueron del 14.29 % y 11.11 % a los 6 meses de la cirugía, respectivamente, sin variar la gravedad de la misma a lo largo del seguimiento.

Otros trastornos urológicos menos prevalentes tras una histerectomía radical incluyen la hidronefrosis, las fístulas urogenitales y la cistotomía. La prevalencia de lesión ureteral es del 1.3 %, ³⁰⁴ en concordancia con nuestros resultados (2 %). A pesar de las estrechas relaciones anatómicas entre el útero y la vejiga, la cistotomía ocurre infrecuentemente, con una prevalencia del 1.5 % tras una histerectomía radical;³⁰⁴ sin embargo, la prevalencia de cistotomía secundaria a cirugía de rescate fue del 11.54 % en nuestro estudio. La prevalencia de fístulas vesicovaginales y ureterovaginales secundarias a cirugía es del 2.6 % y 2.4 %, respectivamente.³⁰⁶ No hubo ninguna fístula genital tras cirugía primaria sola en nuestro estudio.

7.2.1.5 Intestinales

El estreñimiento afecta al 75 % de las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo C2.³⁰² Sood *et al.*³⁰⁷ encontraron que, 18 meses

tras la cirugía, el 18.2 % de las pacientes desarrolla estreñimiento, el 54.5 % incontinencia anal a gases y el 18.2 % incontinencia fecal, no hallando un cambio significativo en las prevalencias de estreñimiento e incontinencia fecal a lo largo del seguimiento. En nuestro estudio, el 63 %, 16 %, 4 % y 2 % de las pacientes sometidas a cirugía radical, histerectomía radical tipo B, tipo C2 e histerectomía total extrafascial, respectivamente, presentaron estreñimiento, sin detectarse ningún caso de incontinencia fecal tras cirugía primaria sola.

7.2.1.6 Neurológicas periféricas

La lesión neurológica periférica más común durante la linfadenectomía pélvica es la del nervio obturador, con una prevalencia del 0.5 %, ³²⁷ mientras que en nuestro estudio fue del 11 %.

7.2.1.7 Radicalidad y vía de abordaje quirúrgico

Los avances quirúrgicos en materia de cirugía mínimamente invasiva ³⁵⁵ y de adecuación de la radicalidad quirúrgica, ^{291,356} incluida la preservación nerviosa, ^{167,292,347} han logrado el mayor impacto en la reducción de las complicaciones posoperatorias tardías, especialmente urológicas. ^{291,347} Los procedimientos quirúrgicos con preservación nerviosa presentan menos complicaciones intraoperatorias, ³⁴⁷ pero no se diferencian de las cirugías radicales convencionales en las complicaciones posoperatorias precoces, a diferencia de los hallazgos de van Gent *et al.* ³⁵⁹.

Las tasas de morbilidad urológica tardía son significativamente más bajas para la histerectomía radical tipo II que para la histerectomía radical tipo III. ³⁵⁷ Cuando se compara la prevalencia de estas complicaciones entre la histerectomía radical tipo III y la histerectomía radical tipo I, estas diferencias son aún más evidentes. ³⁵⁸ Además, se ha encontrado una

relación entre la gravedad de la disfunción vesical y la radicalidad quirúrgica.²⁹⁶ Por el contrario, Ditto *et al.*³⁴⁵ no encontraron diferencias significativas en las tasas de disfunción vesical respecto a la radicalidad quirúrgica. Actualmente, se acepta que la histerectomía radical tipo B tiene los mismos resultados oncológicos que la histerectomía radical clásica tipo C2, pero con una disminución significativa de la morbilidad.¹²³ No hallamos diferencias significativas en la prevalencia y la gravedad de las complicaciones entre las diferentes técnicas quirúrgicas en el grupo de cirugía primaria sola.

Respecto a la vía de abordaje, Hwang *et al.*³⁶⁰ identificaron una mayor prevalencia de complicaciones urológicas intraoperatorias durante la histerectomía radical laparoscópica en comparación con la laparotómica, mientras que Lu *et al.*³⁶¹ no objetivaron diferencias significativas. Hallamos diferencias significativas en las complicaciones intraoperatorias entre las vías laparoscópica y laparotómica de la histerectomía radical tipo B.

7.2.1.8 Calidad de vida

Una CdV preoperatoria deficiente, especialmente en la capacidad de funcionamiento personal, constituye un predictor del riesgo quirúrgico;²⁸⁷ sin embargo, no hallamos diferencias significativas en la CdV basal entre las participantes con y sin complicaciones quirúrgicas.

7.2.1.9 Modelos predictivos

Balaya *et al.*²⁸⁹ hallaron que la obesidad, la invasión parametrial, la BT preoperatoria y la práctica de cirugías en centros con escasa experiencia en cirugía oncológica constituyen predictores de complicaciones posoperatorias graves. Los predictores independientes en

nuestro estudio fueron el antecedente de cesárea y la realización de una linfadenectomía pélvica.

7.2.2 Toxicidad rádica

7.2.2.1 Prevalencia y gravedad

En los últimos años se ha detectado un aumento en la prevalencia de toxicidad rádica debido a una mejora de la supervivencia.^{383,384} El 72.05 % de nuestra muestra desarrolló toxicidad rádica, siendo el 65.22 % de carácter agudo y el 40.99 % crónico; sin embargo, tan solo el 34 % respondió haber experimentado toxicidad rádica, lo que nuevamente demuestra la dicotomía existente entre los síntomas autoinformados y los signos objetivados por los profesionales sanitarios.^{370,438,513,514,613}

El riesgo de desarrollar toxicidad rádica de bajo grado es del 28 %, ³⁷⁸ con un incremento del 17.4 % a los 5 años.³⁷⁹ En nuestro estudio, el 90.06 % de las pacientes desarrolló toxicidad grado 1-2.

Las pacientes que sobreviven 3 años después del tratamiento tienen una probabilidad de desarrollar toxicidad grave del 1.3 % al 14.5 %, ^{32,378,380-382} y del 9.3 %, 11.1 %, 13 % y 14.4 % a los 5, 10, 15 y 20 años, respectivamente.³⁷⁹⁻³⁸¹ En nuestro estudio, el 53.03 % de la toxicidad crónica fue grado 3-4 y no hubo ninguna muerte relacionada, al igual que en el estudio de Laan *et al.*⁴¹⁹

7.2.2.2 Tipos

□ Urológica

La toxicidad urológica constituye la principal queja de las pacientes que reciben radioterapia,³⁹³ con una prevalencia que varía del 5 % al 74 %, ^{394,395} aunque estudios más recientes informan tasas del 3.26 %.³⁷⁷ En nuestro estudio, el 58.39 % de las pacientes presentó toxicidad rádica urológica.

En las pacientes sometidas a quimiorradioterapia mediante IMRT y BT vaginal, la frecuencia acumulada a 5 años para la toxicidad urológica tardía grave es del 9.2 %.³⁸² El 13.04 % de las pacientes de nuestro estudio desarrolló toxicidad urológica grave.

La cistitis hemorrágica representa la complicación tardía más común, con una prevalencia del 6.7 % y una probabilidad de presentar al menos 1 episodio de hematuria del 5.8 %, 7.4 % y 9.6 % a los 5, 10 y 20 años, respectivamente.⁴⁰⁰ La prevalencia de cistitis hemorrágica en nuestro estudio fue del 2.48 %.

□ Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad urológica incluyen el estadio tumoral, la dosis total de radiación y el fraccionamiento, la cirugía previa, la edad avanzada y los procesos inflamatorios crónicos locales.³⁹⁴

Las pacientes que reciben radioterapia adyuvante tienen una mayor prevalencia de IU que aquellas sometidas a cirugía primaria sola.^{398,399} Por el contrario, Li *et al.*³⁷⁷ no observaron diferencias significativas respecto a las complicaciones urológicas entre la histerectomía radical asociada con radioterapia adyuvante y la radioterapia sola. En nuestro estudio, la prevalencia de IU fue del 8 % y del 38.46 % en los grupos de cirugía

primaria sola y cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, respectivamente, aunque hubo significativamente una mayor paridad en el segundo grupo, lo que pudo actuar como factor de confusión.

La hidronefrosis aparece principalmente a partir de los 5 años del fin de la radioterapia, con prevalencias del 1 %, 1.2 %, 2.2 %, 2.5 % y 3.3 % a los 5, 10, 15, 20 y 25 años, respectivamente.³⁷⁹ La prevalencia de hidronefrosis secundaria a radioterapia en nuestro estudio fue del 2.48 %.

□ *Intestinal*

La diarrea y la incontinencia fecal constituyen los síntomas intestinales más frecuentes en pacientes irradiadas⁴²¹ y hasta el 90 % de las supervivientes puede experimentar cambios permanentes en sus hábitos intestinales.⁴¹⁶ En nuestro estudio, la prevalencia de incontinencia fecal fue del 2.62 % y, específicamente, del 15.38 % en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, 7.41 % en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante y 3.85 % en el grupo de cirugía de rescate.

La prevalencia de toxicidad intestinal tardía grave en las pacientes tratadas con radioterapia adyuvante y BT vaginal es del 16.4 %, según Chen *et al.*⁴¹⁸, y del 3 % al 28 %, según Stanic *et al.*⁴¹⁷ Sturdza *et al.*²⁰⁸ hallaron una prevalencia de tan solo el 6 %, probablemente por el empleo de técnicas más avanzadas de radioterapia guiada por la imagen. En pacientes sometidas a quimiorradioterapia mediante IMRT y BT vaginal, la frecuencia acumulada a 5 años de toxicidad gastrointestinal grave oscila del 9.2 % al 13 %.^{382,419} En nuestro estudio, la prevalencia de toxicidad crónica gastrointestinal grave fue del 3.73 %.

□ Factores de riesgo

La dosis pélvica superior a 54 Gy constituye un factor de riesgo para la toxicidad intestinal tardía.⁴¹⁸ Sólo el 1 % de las pacientes sometidas a dosis de 45-50 Gy desarrolla enteritis crónica, aumentando al 5 % cuando la dosis recibida por el intestino es superior a 70 Gy.⁴⁸⁰ El uso de 3DCRT (comparada con la IMRT),^{376,482} quimiorradioterapia concomitante,²⁰⁶ sobreimpresión parametrial,⁴⁸³ radioterapia de campo extendido²¹⁴ y el antecedente de toxicidad intestinal aguda⁴¹⁹ han sido descritos como factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad intestinal crónica.

Laan *et al.*⁴¹⁹ sugirieron otros factores de riesgo, tales como: el tabaquismo, la edad superior a 60 años,³² la cirugía mayor abdominal previa,⁴⁷⁹ la hipertensión, la diabetes,⁷⁰⁸ la delgadez o la pérdida de peso igual o superior al 5 %⁴⁸⁴ y el bajo nivel socioeconómico. En nuestro estudio, sorprendentemente la presencia de comorbilidades previas desempeñó un papel protector (probablemente por una menor dosis empleada), mientras que una peor salud física constituyó un factor de riesgo.

□ Vaginal

La prevalencia de toxicidad vaginal grave es del 3.6 %.⁴⁵¹ En nuestro estudio, la toxicidad vaginal crónica grado 4 tuvo una prevalencia del 17.39 %.

Las fístulas genitales se desarrollan más frecuentemente después de la quimiorradioterapia, con tasas del 22 % al 48 %.⁴⁰² En nuestro estudio la prevalencia de fístulas genitales secundarias a radioterapia fue del 5.59 %.

7.2.3 Toxicidad inducida por quimioterapia

El esquema quimioterápico de elección en primera línea consiste en cisplatino a dosis de 40 mg/m² semanal durante 6 semanas (NE 1++ del SIGN *grading system*).^{117,119,134,138} En nuestro estudio el 97.96 % y el 25.71 % de los esquemas de quimiorradioterapia concomitante y paliativa, respectivamente, se basaron en el empleo de cisplatino.

7.2.3.1 Tipos

La toxicidad inducida por quimioterapia puede llegar a ser frecuente,⁴⁹⁰ especialmente cuando se emplean combinaciones de agentes quimioterápicos.^{269,271,491-494} En nuestro estudio, el 67.39 % de las pacientes sometidas a quimioterapia desarrolló toxicidad, siendo el 52.17 % de carácter agudo y el 2.9 % crónico; sin embargo, respondieron haber experimentado efectos adversos inducidos por la quimioterapia sólo el 26.09 %. No detectamos diferencias significativas en términos de toxicidad grave entre los esquemas de quimiorradioterapia concomitante basados en un solo agente y los dobletes.

7.2.3.2 Predictores

Desafortunadamente, la toxicidad inducida por quimioterapia es difícil de predecir. Se han investigado posibles asociaciones con factores clínicos basales, la edad⁵⁰¹ o el tipo de agente quimioterápico.⁵⁰²⁻⁵⁰⁴ En nuestro estudio la toxicidad hematológica aguda tuvo una asociación positiva moderada con el uso de agentes quimioterápicos en segunda línea y del doblete cisplatino-paclitaxel. No hallamos diferencias en las tasas globales de toxicidad entre la quimiorradioterapia concomitante y paliativa; sin embargo, la gravedad fue significativamente mayor entre las pacientes sometidas a quimioterapia paliativa tras quimiorradioterapia concomitante

y, específicamente, respecto a la toxicidad neurológica, auditiva, cardiovascular, musculoesquelética y dermatológica aguda. El uso de quimioterapia paliativa constituyó un factor de riesgo de toxicidad en nuestro modelo predictivo, mientras que la presencia de comorbilidades actuó como factor protector (probablemente por el uso de agentes menos citotóxicos y menores dosis).

Se ha demostrado que la CdV de las pacientes con cáncer ginecológico constituye un predictor de la toxicidad inducida por quimioterapia,^{505,506} encontrando las asociaciones más fuertes con la salud física y la capacidad de funcionamiento personal; sin embargo, hallamos una asociación débil entre el estado funcional basal según el ECOG y el desarrollo de toxicidad hematológica aguda y negativa moderada en el caso de la toxicidad gastrointestinal aguda.

7.3 Calidad de vida

7.3.1 Casos

7.3.1.1 *Cumplimentación de cuestionarios*

Las pacientes con cáncer de cérvix tienen una capacidad disminuida para compartir sus problemas.⁵¹¹ En estudios con una frecuencia de estadios FIGO III-IV del 30.4 % al 41.5 % y un período de seguimiento de 2 a 3 años se observó una reducción de la tasa de respuesta a cuestionarios de CdV del 48.3 %, ⁶⁴⁷ 22.6 %⁶²⁰ y 39.1 %.⁵⁴⁶ En nuestro estudio, la tasa de cumplimentación de al menos 1 cuestionario FACT-Cx v4.0 fue del 82.81 %, descendiendo considerablemente desde T1 a T2, T3, T4 y T5 un 34.91 %, 71.7 %, 96.23 % y 99.06 %, respectivamente. En cualquier caso, registramos una alta tasa de

cumplimentación, en concordancia con la informada por Vistad *et al.*⁴⁶² y Bergmark *et al.*³³⁰ e incluso superior a la de otros estudios,^{331,466,531,567,709} lo que puede indicar que las supervivientes apreciaron los esfuerzos realizados por los profesionales sanitarios para sacar a relucir sus propias experiencias y necesidades insatisfechas.

Ni el estadio ni las complicaciones quirúrgicas afectaron a la tasa de participación. No pudimos estudiar el efecto de la toxicidad inducida por la radioterapia/quimioterapia en las tasas de respuesta.

Hallamos diferencias significativas en el número de cuestionarios contestados en función de la respuesta terapéutica, con una mayor tasa de cumplimentación en las pacientes con respuestas completas en comparación con aquellas que respondieron parcialmente al tratamiento o progresaron. Es posible que algunas supervivientes, cuya CdV se haya visto gravemente afectada, se negasen a participar en el estudio y que las supervivientes más “sanas” permaneciesen en el estudio.

Las pacientes con recurrencias cumplieron un mayor número de cuestionarios, por lo que también es posible que las supervivientes más “sanas” tengan una mayor probabilidad de ausentarse de las visitas de seguimiento y, por tanto, de abandonar el estudio. Esto podría explicar por qué nuestros casos de cáncer de cérvix y controles acabaron teniendo una CdV similar en algunos momentos.

7.3.1.2 Variables sociodemográficas, clínicas y función sexual

■ *Variables sociodemográficas*

Factores asociados independientemente con un empeoramiento de la CdV incluyen el desempleo,^{522,524} las dificultades económicas,⁵²⁵ las malas condiciones del lugar de residencia,⁵²⁶ el bajo nivel educativo⁵²⁷ y el escaso apoyo social.^{515,522,527}

Según Ashing-Giwa *et al.*⁵²², las pacientes mayores tienen un funcionamiento social más deficiente que las jóvenes. Para las pacientes en edad adulta joven la ocupación y el nivel educativo se asocian positivamente con la CdV. Para las pacientes en la edad adulta la CdV se correlaciona negativamente con la edad; sin embargo, tener pareja y creencias religiosas se asocia positivamente con la CdV.⁵²³ En nuestro estudio la asociación de la edad con la CdV fue débil. Las viudas tuvieron una peor CdV en comparación con el resto de los estados civiles. La CdV no se vio influenciada por el nivel educativo o la ocupación.

▪ *Variables clínicas*

Las comorbilidades⁵²⁷ y la presencia de ansiedad/depresión se asocian con un deterioro de la CdV.^{302,527,566} Por el contrario, Bae *et al.*⁵⁷⁰ no encontraron una relación entre la depresión y la CdV. No hallamos diferencias significativas en la CdV entre las participantes con y sin depresión/ansiedad ni entre aquellas con y sin comorbilidades, salvo una peor salud física en las primeras.

Para las pacientes de mediana edad el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y un menor estadio tumoral se relacionan positivamente con la CdV.⁵²² El estadio afecta a diferentes dominios de la CdV.⁴⁶⁴ De hecho, Klee *et al.*⁵¹¹ informaron que las pacientes en estadio FIGO IV tienen las puntuaciones medias más bajas para los dominios físico y psicológico, mientras que aquellas con estadio FIGO III se caracterizan por tener la puntuación media más baja para la capacidad de funcionamiento personal. La detección precoz del cáncer de cérvix previene de obtener puntuaciones más bajas de la CdV.^{528,599} En cambio, Pasek *et al.*⁴⁶³ y Greenwald *et al.*⁵²⁵ concluyeron que el estadio del cáncer de cérvix no predice la CdV. En nuestro estudio el estadio FIGO tuvo una asociación positiva moderada con la salud física, siendo esta significativamente peor en los estadios localmente avanzados que en los precoces y metastásicos.

Kim *et al.*⁵⁴⁵ hallaron que la queja más frecuente en los cuestionarios autoadministrados de pacientes en estadios metastásicos es el dolor, con una prevalencia del 81 %. La prevalencia de dolor en nuestro estudio fue del 72.22 % en los estadios más avanzados, en contraste con un 27.78 % en los estadios más precoces. Klee *et al.*⁵¹¹ informaron que las pacientes en estadio FIGO III tienen la puntuación media más alta para el dolor; sin embargo, no detectamos diferencias significativas en las puntuaciones del dolor entre los estadios.

Kim *et al.*⁵⁴⁵ hallaron que otra de las quejas más frecuentes de pacientes en estadios metastásicos es la fatiga, con una prevalencia del 69 %. La prevalencia de fatiga en nuestro estudio fue del 30.91 % en los estadios más precoces y del 23.91 % en los estadios más avanzados, sin que existiesen diferencias significativas en las puntuaciones de esta entre los estadios.

▪ *Función sexual*

La disfunción sexual es el trastorno que ejerce el mayor impacto negativo en la CdV,^{10,331,515,551-553} especialmente en las supervivientes más jóvenes,⁴⁶⁰ constituyendo, además, la principal causa de angustia tras la cirugía del cáncer de cérvix en estadio precoz.^{330,331}

La dispareunia y el deseo sexual hipoactivo se asocian significativamente con una peor CdV global y en los dominios físico, social^{515,572,710} y psicológico.^{398,455,572} En nuestro estudio, la función sexual tuvo una asociación positiva moderada-fuerte con la CdV.

7.3.1.3 Evolución longitudinal de la calidad de vida

Ferrandina *et al.*³⁴⁴ encontraron que las puntuaciones de la salud global tras cirugía mejoran a lo largo del seguimiento, llegando incluso a

ser mejores al año en comparación con las puntuaciones basales; sin embargo, no detectamos cambios significativos de la CdV durante el seguimiento de las pacientes sometidas a cirugía.

Entre las dimensiones de la CdV, Pasek *et al.*⁴⁶³ hallaron que la salud física tiene la puntuación más baja, mientras que el dominio social alcanza la más alta, pero con una tendencia decreciente a lo largo del seguimiento de las pacientes irradiadas; sin embargo, la CdV mejora,^{455,533} llegando incluso a alcanzar a los 6 meses puntuaciones medias de salud global más altas que las basales.^{344,532,538} La experiencia de efectos adversos también mejora con el tiempo; sin embargo, no hallamos cambios significativos a lo largo del seguimiento en la experiencia de efectos adversos ni en los dominios de la CdV, salvo un empeoramiento de la misma en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante, en la línea del estudio de Cella *et al.*⁵¹²

7.3.1.4 Impacto de la modalidad terapéutica

La CdV de las pacientes con cáncer de cérvix está determinada en gran medida por el tipo de tratamiento oncológico,^{301,462,512,515,521,525,527,528,532} constituyendo este un importante predictor de la CdV a largo plazo.^{462,533}

▪ *Cirugía*

• *Radicalidad*

Cuanto más radical es la histerectomía, más significativo resulta el empeoramiento de la salud física y del funcionamiento global.³⁵⁶ En cambio, Ditto *et al.*³⁴⁵ y Derks *et al.*⁵³⁴ afirmaron que la CdV no está influenciada por la radicalidad quirúrgica. Van Gent *et al.*³⁵⁹ informaron acerca de una mejoría de la CdV gracias a la preservación nerviosa. No encontramos diferencias significativas en la CdV entre los grupos de cirugía primaria

radical sola y de histerectomía total extrafascial sola ni entre las participantes que habían sido intervenidas mediante histerectomía radical con y sin preservación nerviosa.

La preservación de la fertilidad no mejora la CdV en las pacientes sometidas a preservación ovárica.³⁵¹ Li *et al.*⁵³⁵ no encontraron diferencias notables en la CdV entre las pacientes sometidas a ooforectomía bilateral asociada con la histerectomía radical y los controles con preservación ovárica, salvo por un peor bienestar psicológico en el grupo con preservación ovárica. No detectamos diferencias significativas en la CdV entre la realización o no de la preservación de la fertilidad y función ovárica.

- *Vía de abordaje quirúrgico*

Xiao *et al.*³³² no identificaron una relación entre la CdV a largo plazo y la vía de abordaje quirúrgico en pacientes tratadas con histerectomía radical sola. Por el contrario, Baffert *et al.*⁵³⁶ hallaron que las puntuaciones de la salud global, la satisfacción con la CdV y el bienestar físico y funcional son significativamente mejores en el grupo de histerectomía radical de rescate laparoscópica frente al grupo de laparotomía hasta 6 meses tras la cirugía. En nuestro estudio hallamos que la salud física era estadísticamente peor en el grupo de cirugía primaria sola laparoscópica, a pesar de que no hubo diferencias significativas en las comorbilidades ni en las complicaciones quirúrgicas.

- *Complicaciones*

Doll *et al.*⁵³⁷ concluyeron que las pacientes con cáncer ginecológico que experimentan complicaciones posoperatorias no parecen tener diferencias en la mayoría de los parámetros de CdV en comparación con

las que no las desarrollan. En este sentido, no encontramos diferencias en la CdV entre las participantes sometidas a cirugía primaria sola con y sin complicaciones quirúrgicas ni entre aquellas con complicaciones quirúrgicas grado III-IV, grado I-II de Clavien-Dindo y sin complicaciones quirúrgicas.

Sood *et al.*³⁰⁷ encontraron una prevalencia de estreñimiento del 18.2 % a los 18 meses de la histerectomía radical. El 64.29 % de nuestras pacientes sometidas a cirugía primaria sola desarrolló estreñimiento, con prevalencias del 27.59 %, 8.51 % y 35.14 % para las histerectomías radicales tipos B, C2 e histerectomía total extrafascial, respectivamente. Estos datos deben interpretarse con precaución, ya que no dispusimos de los datos basales. A mayor gravedad del estreñimiento, peor fue la salud física.

Sood *et al.*³⁰⁷ informaron una prevalencia del 54.5 % para la incontinencia anal a gases y del 18.2 % para la incontinencia fecal a los 18 meses de la histerectomía radical. En nuestro estudio la prevalencia de incontinencia fecal fue del 5 % en las pacientes tratadas mediante multimodalidad terapéutica que incluía cirugía.

▪ *Quimiorradioterapia*

La quimiorradioterapia tiene un impacto negativo en el estado nutricional, la capacidad de funcionamiento personal y la CdV a largo plazo,^{344,541} siendo persistente el efecto negativo sobre la salud física y el funcionamiento psicosocial.⁵³¹ En comparación con las participantes no irradiadas de nuestro estudio, las irradiadas tuvieron una peor salud física y una peor capacidad de funcionamiento personal. Lo mismo ocurrió con las participantes sometidas a quimioterapia, aunque estos resultados pueden estar influenciados por una edad superior, una mayor frecuencia de estado menopáusico y un peor estado funcional basal en el grupo de quimioterapia.

- *Toxicidad rádica*

Es especialmente evidente el impacto negativo de la toxicidad intestinal rádica en la CdV⁵³⁹ a largo plazo⁵¹⁴ en hasta el 50 % de las supervivientes,⁴¹⁶ siendo el efecto moderado-grave en el 20-40 % de ellas.^{424,539}

A pesar de que la rectorragia representa uno de los síntomas más comunes, ocasiona menos angustia que otros síntomas intestinales y sólo el 6 % percibe un efecto deletéreo en su CdV.⁴²⁴ La urgencia defecatoria, la incontinencia fecal y el tenesmo rectal constituyen los síntomas que provocan más ansiedad.^{424,539} En nuestro estudio la correlación de la puntuación de la toxicidad rádica con los dominios emocional y preocupaciones adicionales del cuestionario FACT-Cx v4.0 fue positiva débil y moderada, respectivamente, mientras que la asociación fue negativa fuerte con la capacidad de funcionamiento personal. Concretamente en caso de toxicidad gastrointestinal aguda, la asociación con el dominio capacidad de funcionamiento personal fue negativa moderada.

- *Toxicidad inducida por quimioterapia*

Las pacientes que reciben quimioterapia frecuentemente sufren toxicidad gastrointestinal aguda consistente en náuseas, vómitos y pérdida del apetito.³⁹⁸ Las participantes sometidas a quimioterapia tuvieron significativamente una mayor experiencia de efectos adversos en comparación con las que no se trataron con esta modalidad. La toxicidad hematológica tuvo una correlación positiva moderada con el dominio preocupaciones adicionales, mientras que la toxicidad gastrointestinal aguda tuvo una asociación positiva débil con la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0.

▪ *Radioterapia vs. otras modalidades terapéuticas*

Algunos estudios muestran una mayor prevalencia de secuelas tardías después de la radioterapia que tras la cirugía, principalmente disfunción vesical,¹⁹⁵ disuria e IU.³⁸⁷ El 31.44 % de nuestras pacientes desarrolló IU *de novo*. El 28.57 % de las pacientes sometidas a cirugía primaria sola y el 26.08 % de las pacientes irradiadas estuvieron afectas de IU.

La mayoría de estudios coincide en que la radioterapia se asocia más frecuentemente con una peor CdV en comparación con la cirugía o la quimioterapia.^{455,460,461}

▪ *Monoterapia (cirugía) vs. terapia multimodal*

Varios estudios concluyen que las pacientes tratadas con regímenes multimodales tienen una CdV significativamente peor que aquellas que reciben monoterapia.^{343,354,541,621}

Li *et al.*⁴⁶⁵ evidenciaron un peor funcionamiento físico y personal, más fatiga, menos apetito y más dificultades económicas en las pacientes que reciben quimiorradioterapia en comparación con aquellas sometidas a cirugía, mientras que otros autores no hallaron tales diferencias.^{387,543} Al comparar con el grupo de cirugía primaria sola, hallamos que el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante tenía un peor estado físico, probablemente también determinado por una edad significativamente superior en este último. Sorprendentemente, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante obtuvo mejores puntuaciones en los dominios ambiente familiar y social y capacidad de funcionamiento personal en comparación con el de cirugía primaria sola, a pesar de tener un peor estado funcional basal. Además, los grupos de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia

adyuvante y de cirugía de rescate se caracterizaron por mejores puntuaciones totales del cuestionario FACT-Cx v4.0. Observamos una mayor prevalencia de pérdida del apetito en las pacientes sometidas a cirugía en comparación con las pacientes irradiadas o tratadas con quimioterapia; sin embargo, identificamos una mayor prevalencia de fatiga entre las participantes sometidas a radioterapia o quimioterapia que en las tratadas mediante cirugía primaria sola.

7.3.1.5 Síntomas autoinformados en pacientes en estadios metastásicos o con recurrencias

Respondieron haber experimentado efectos adversos inducidos por el tratamiento oncológico (FACT-Cx v4.0 GP5) un porcentaje muy por debajo de lo que objetivaron los profesionales sanitarios de nuestro centro mediante medidas estandarizadas, quizá debido a un sesgo de memoria o a la dicotomía existente entre los síntomas autoinformados y los signos objetivados por los profesionales sanitarios.^{370,438,513,514,613}

▪ *Dolor*

Bates *et al.*⁵⁴⁴ informaron que el 67 % de las pacientes se queja de dolor, constituyendo la salud física el dominio de la CdV más afectado por el dolor;^{466,522} sin embargo, de acuerdo con la evaluación de los profesionales sanitarios, el dolor tuvo una prevalencia del 96 %. En nuestro estudio la prevalencia de dolor fue del 50.94 %, relacionándose con una peor salud física, una peor capacidad de funcionamiento personal y más preocupaciones en relación con el proceso oncológico.

■ *Fatiga*

Cull *et al.*⁵³⁰ encontraron que el 33 % de las pacientes tratadas con cirugía o radioterapia se queja de fatiga crónica 2 años después del tratamiento. La prevalencia de fatiga autoinformada en nuestra muestra fue del 83.02 %; sin embargo, según el RTOG fue del 34.78 %.

La salud física está afectada en pacientes con fatiga.^{465,466,522} En nuestro estudio las pacientes con fatiga tuvieron significativamente peores puntuaciones en los dominios salud física, ambiente familiar y social y capacidad de funcionamiento personal; sin embargo, no registramos diferencias significativas entre las participantes con y sin fatiga en las puntuaciones totales de la CdV ni en el dominio emocional del cuestionario FACT-Cx v4.0.

■ *Incontinencia urinaria*

La IU empeora la CdV,⁵¹⁴ limita la actividad física y produce aislamiento social.⁵⁶²⁻⁵⁶⁴ En nuestro estudio la IU produjo un deterioro de la salud física, las relaciones sociales y la capacidad de funcionamiento personal. A mayor gravedad de la toxicidad urológica, la salud física y la capacidad de funcionamiento personal empeoraron.

Las fístulas genitales también afectan la CdV;^{292,380} sin embargo, no identificamos diferencias significativas en la CdV ni en sus dominios entre las pacientes con y sin fístulas genitales.

■ *Gastrointestinales*

Kim *et al.*⁵⁴⁵ hallaron que el estreñimiento representa uno de los síntomas predominantes, con una prevalencia del 50 %. El 59.43 % de nuestra muestra se quejó de estreñimiento.

▪ *Sangrado o flujo vaginal maloliente*

Bates *et al.*⁵⁴⁴ encontraron que el 45 % de las pacientes con cáncer de cérvix se queja de sangrado y el 38 % de flujo vaginal maloliente, siendo estas cifras concordantes con nuestra prevalencia del 49.06 %.

El cáncer de cérvix tiene un impacto debilitante en la vida social y con un estigma por constituir una infección de transmisión sexual asociado con la promiscuidad y “falta de higiene”, que impide que las pacientes reanuden sus relaciones sociales.^{339,515,571} Nuestras participantes con sangrado o flujo vaginal maloliente tuvieron un peor estado físico y emocional, peores relaciones sociales, una capacidad de funcionamiento personal más mermada y más preocupaciones en relación con el cáncer que aquellas sin estos síntomas; sin embargo, no detectamos diferencias significativas en las puntuaciones totales de la CdV en el cuestionario FACT-Cx v4.0.

▪ *Ansiedad, depresión y pérdida del apetito*

El bienestar emocional se altera por el miedo a la recurrencia.^{549,711} La salud física y psicológica y el apetito se deterioran en pacientes con recurrencias locorregionales y a distancia.⁴⁶⁴ Por el contrario, no objetivamos diferencias significativas en la CdV (incluido el dominio psicológico) ni en el apetito entre los estadios FIGO ni entre las pacientes con y sin recurrencias.

Las participantes con pérdida del apetito obtuvieron significativamente peores puntuaciones totales y en el dominio ambiente familiar y social del cuestionario FACT-Cx v4.0. No hallamos diferencias significativas en la salud física y psicológica y capacidad de funcionamiento personal entre las participantes con y sin pérdida del apetito.

7.3.1.6 Modelos predictivos

Hasta la fecha sólo se ha publicado un modelo predictivo de CdV tras el tratamiento del cáncer de cérvix validado internamente,⁴⁴⁹ cuyos predictores son la edad, el estado civil, el sangrado o flujo vaginal maloliente, la dispareunia, el dolor abdominal, la pérdida de peso, la paridad, la continencia urinaria y fecal, el estadio FIGO, el tipo de tratamiento oncológico, el linfedema y la neuropatía periférica. Por su parte, Osann *et al.*⁵²⁷ hallaron como predictores de una pobre CdV el tratamiento con radioterapia o quimioterapia, las comorbilidades, los problemas ginecológicos persistentes, el escaso apoyo social, la depresión, la somatización, el estilo de afrontamiento inadaptable, el insomnio y el bajo nivel educativo. Por otra parte, Ashing-Giwa *et al.*⁵²² crearon un modelo con una capacidad predictiva del 58 % y las siguientes variables explicativas: radioterapia, comorbilidades, limitaciones en el rol, estado de salud percibido, bienestar psicológico, imagen corporal, función sexual, relación médico-paciente y apoyo social. Construimos un modelo predictivo de CdV de las supervivientes de cáncer de cérvix validado internamente y con una capacidad predictiva del 75 %. Los predictores fueron el dolor, el apetito, el sangrado o el flujo vaginal maloliente y el dominio relaciones sociales del cuestionario WHOQOL-BREF.

7.3.2 Casos vs. controles

En comparación con la población general femenina, las pacientes con cáncer de cérvix tienen una peor CdV,^{301,547} salud física y mental,^{301,567} y relaciones sociales más deterioradas;^{515,531} sin embargo, Miller *et al.*⁶²¹ no hallaron diferencias significativas en la salud física entre las supervivientes de cáncer de cérvix a partir de los 6 meses del tratamiento y las mujeres de la población general. Además, Greenwald *et al.*⁵²⁵ encontraron que el

cáncer de cérvix no empeora la CdV en las supervivientes a largo plazo en los tramos de edad más avanzados en comparación con la población general. La CdV fue moderada-óptima para la mayoría de los dominios en los casos de cáncer de cérvix de nuestro estudio y óptima en los controles, independientemente de la sintomatología que presentaran. En general, detectamos un peor dominio ambiente en los casos respecto a los controles, probablemente por diferencias significativas en la procedencia, y peor salud física y peores relaciones sociales en determinados momentos en comparación con los controles asintomáticos.

7.3.2.1 Cirugía

La mayoría de las supervivientes sometidas a cirugía del cáncer de cérvix tiene una CdV óptima.³⁴⁵ La CdV a largo plazo de las pacientes tratadas mediante cirugía puede incluso volver a ser como la de las mujeres sin historia de cáncer,^{302,398} tanto a nivel físico como emocional.⁴⁶⁶ En las pacientes diagnosticadas en estadios precoces y tras cirugía primaria sola los dominios ambiente y salud física son peores en comparación con los controles.⁴⁶² Nuestros resultados revelaron que la salud física y psicológica eran significativamente mejores en el grupo de cirugía primaria sola en comparación con los controles sanos y sintomáticos y peores que en los asintomáticos; el grupo no quirúrgico también se caracterizó por una mejor salud psicológica que los controles sanos y sintomáticos. Las relaciones sociales fueron mejores en los controles asintomáticos. El dominio ambiente estuvo más deteriorado en el grupo de cirugía primaria sola. Por último, el grupo de cirugía primaria sola tuvo una mejor percepción de la CdV que los controles sanos y sintomáticos, incluso en aquellas participantes que habían experimentado complicaciones quirúrgicas.

7.3.2.2 Radioterapia

La radioterapia se asocia más frecuentemente con secuelas físicas⁴⁶⁶ y una peor CdV a largo plazo en comparación con la población general femenina;^{459,462,511} sin embargo, Pasek *et al.*⁴⁶³ informaron que las pacientes con cáncer de cérvix irradiadas evalúan su CdV global como “bastante buena” en todas las fases de la terapia, independientemente de los efectos adversos, la edad y el estadio tumoral. De hecho, la CdV a largo plazo de las supervivientes libres de enfermedad puede ser comparable a la de los controles sanos⁴⁶⁶ a los 5 años del diagnóstico del cáncer de cérvix⁵³² e incluso mejor en las supervivientes más jóvenes.⁵⁴⁹ Nuestras participantes que recibieron radioterapia o quimioterapia tuvieron una peor salud física y un peor ambiente que los controles; sin embargo, tuvieron una mejor salud psicológica que los controles sanos y sintomáticos. La percepción de la CdV fue peor en las participantes tratadas con radioterapia o quimioterapia en comparación con los controles. Estos resultados pueden estar influenciados por diferencias en los factores de confusión entre los grupos.

7.3.2.3 Quimioterapia

No existen estudios que comparen la CdV de pacientes con cáncer de cérvix sometidas a quimioterapia con la de los controles. En nuestra investigación el grupo con quimioterapia tuvo una peor salud física y psicológica y un peor ambiente que los controles. La percepción de la CdV fue peor en el grupo con quimioterapia respecto a los controles sanos y sintomáticos.

El grupo de quimioterapia paliativa obtuvo peores puntuaciones en la salud física en comparación con los controles asintomáticos y sintomáticos y en el dominio ambiente respecto a los controles. Además,

el dominio salud psicológica registró peores puntuaciones en comparación con los controles asintomáticos.

7.3.2.4 Multimodalidad terapéutica

No existen estudios que comparen la CdV de las pacientes con cáncer de cérvix sometidas a multimodalidad terapéutica con la de los controles. Respecto al grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, los controles sanos y sintomáticos tuvieron mejores puntuaciones de salud física y ambiente.

El grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante obtuvo, en comparación con los controles asintomáticos, peores puntuaciones de salud física y ambiente.

Al comparar el grupo de cirugía de rescate con los controles, hallamos mejores puntuaciones para los últimos en la salud física, psicológica y el ambiente; sin embargo, los controles tuvieron puntuaciones más bajas en las relaciones sociales y una peor percepción de la CdV, lo que podría demostrar el valor que tiene el apoyo social en la CdV de las supervivientes de cáncer de cérvix.^{515,522,527}

Por último, no detectamos diferencias significativas en la CdV entre las participantes que recibieron quimiorradioterapia y los controles.

7.3.2.5 Toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia

En nuestro estudio las pacientes que desarrollaron toxicidad tuvieron una peor salud física y psicológica y un peor dominio ambiente que el grupo control, aunque hubo diferencias en factores de confusión entre ambos grupos, por lo que estos resultados deben ser interpretados con precaución. No pudimos establecer comparaciones con el grupo sin toxicidad.

7.4 Problemas psicosociales

7.4.1 Prevalencia de los trastornos de salud mental

La depresión y la ansiedad constituyen los trastornos psicológicos más comunes en las supervivientes de cáncer de cérvix,⁷¹² con prevalencias del 52.2 % y 65.6 %, respectivamente, según Yang *et al.*⁵⁷⁶ Yang *et al.*⁵⁷⁶ y Lau *et al.*⁵⁸⁰ comunicaron prevalencias de trastorno mixto ansioso-depresivo del 45.5 % y 33 %, respectivamente. Respecto a la depresión a largo plazo, la prevalencia es del 4.21 % a 5 años.⁵⁷⁹ En nuestro estudio la prevalencia de depresión, ansiedad y trastorno mixto ansioso-depresivo fue del 12.63 %, 6.06 % y 6.57 %, respectivamente.

7.4.1.1 Cirugía

La prevalencia de depresión y ansiedad es del 44.9 % y 36.1 % tras cirugía, respectivamente.⁷¹² Cull *et al.*⁵³⁰ informaron que el 33 % de las pacientes sometidas a cirugía o radioterapia están deprimidas a las 96 semanas del final del tratamiento oncológico. En nuestro estudio la prevalencia de depresión y ansiedad tras cirugía fue del 18 % y 14 %, respectivamente.

7.4.1.2 Otros tratamientos

Según Li *et al.*⁵⁸³, el 68 % de las pacientes con cáncer de cérvix presenta algún tipo de trastorno psiquiátrico durante la radioterapia. En nuestro estudio, la prevalencia de depresión y ansiedad tras radioterapia fue del 7.45 % y 6.83 %, respectivamente.

Los problemas psicosociales son frecuentes en las pacientes con cáncer de cérvix,⁵⁷⁸ presumiblemente debido a la necesidad de terapias multimodales, incluidas las cirugías radicales.¹⁷⁸ Se ha constatado un aumento en la prevalencia de depresión especialmente en pacientes sometidas a radioterapia y cirugía asociada con radioterapia;⁵⁸² sin embargo, hallamos prevalencias similares de depresión tras cirugía primaria sola y cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante (16.33 % y 15.38 %, respectivamente). La prevalencia de depresión en pacientes tratadas con quimiorradioterapia concomitante es del 70 %, ⁵⁸⁴ mientras que en nuestro estudio fue del 33 %. Distefano *et al.*⁵⁴² hallaron que las pacientes en estadios localmente avanzados que habían recibido quimiorradioterapia preoperatoria tienen una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad que las pacientes en estadios precoces sometidas a histerectomía radical sola. En nuestro estudio la prevalencia de ansiedad para los grupos de cirugía primaria sola y de cirugía de rescate fue del 8.16 % y 11.54 %, respectivamente.

Shyu *et al.*⁵⁷⁹ y Kobayashi *et al.*³⁸⁶ no hallaron diferencias significativas en la prevalencia de depresión respecto a la modalidad terapéutica. En nuestro estudio, el uso de EBRT constituyó un predictor de ansiedad/depresión; sin embargo, no objetivamos diferencias significativas en las puntuaciones del estado emocional del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre los diferentes grupos de modalidades terapéuticas. La prevalencia de ansiedad/depresión tampoco fue estadísticamente diferente entre las modalidades terapéuticas, excepto en las pacientes sometidas a quimiorradioterapia concomitante con respuesta completa, que tuvieron una prevalencia significativamente mayor que aquellas con enfermedad progresiva, aunque pudo deberse a diferencias estadísticas en el seguimiento.

7.4.2 Predictores

Distefano *et al.*⁵⁴² y Kobayashi *et al.*³⁸⁶ encontraron niveles más altos de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados o metastásicos en comparación con los estadios precoces, al contrario de lo que ocurrió en nuestro estudio. Por el contrario, Bae *et al.*⁵⁷⁰ no encontraron que el estadio fuera una variable significativa.

Las principales causas de los trastornos psiquiátricos de las supervivientes de cáncer de cérvix son los problemas físicos derivados de los efectos adversos del tratamiento oncológico,^{560,570,576} asociados, a su vez, con comorbilidades.^{579,580,712} El estrés psicológico se asocia, además, con la incapacidad funcional.^{530,580,585} En nuestro estudio las comorbilidades y la incapacidad funcional constituyeron predictores de ansiedad/depresión.

Por una parte, algunos estudios informan que las complicaciones quirúrgicas tienen un impacto prácticamente nulo en la aparición de patología psiquiátrica.^{530,542} En cambio, otras investigaciones sí encontraron una asociación.^{537,570,576} No detectamos diferencias significativas en el estado emocional de las participantes que presentaron complicaciones quirúrgicas en comparación con las que no las tuvieron.

La IU produce depresión,⁵⁶¹⁻⁵⁶⁴ lo que estuvo en concordancia con nuestros resultados.

Las pacientes premenopáusicas en estadios precoces tienen niveles más altos de ansiedad;⁵⁶⁰ sin embargo, Li *et al.*⁵³⁵ encontraron un peor bienestar psicológico en el grupo de preservación ovárica. No hallamos diferencias significativas en el estado emocional entre las participantes premenopáusicas a las que se les realizó preservación ovárica y aquellas en las que no se llevó a cabo. El estado menopáusico no constituyó un predictor de ansiedad/depresión en nuestro estudio.

La ausencia de pareja también constituyó un factor de riesgo para la aparición de trastornos psiquiátricos;⁵⁶⁷ sin embargo, no hallamos diferencias significativas en el estado civil entre las supervivientes con y sin

depresión.

La depresión y ansiedad se asocian con un deterioro de la función sexual⁵⁸² e inactividad sexual;^{542,580} sin embargo, no detectamos diferencias significativas en la presencia de ansiedad/depresión ni en el estado emocional entre las participantes sexualmente activas e inactivas.

7.5 Función sexual

7.5.1 Casos

7.5.1.1 *Actividad sexual*

Las principales razones para evitar el sexo en las supervivientes de cáncer de cérvix son el temor a la recurrencia, el dolor y la coitorragia.⁶⁰³ La depresión^{542,580} y la edad avanzada⁴⁶⁰ también se han relacionado con la disminución de la actividad sexual. En nuestro estudio las supervivientes más jóvenes y premenopáusicas fueron significativamente más propensas a tener actividad sexual. No hallamos diferencias significativas en la actividad sexual entre las participantes con y sin sangrado vaginal, entre las que tuvieron o no recurrencias ni entre las que sufrieron o no depresión; las puntuaciones del dominio emocional del cuestionario FACT-Cx v4.0 fueron estadísticamente similares entre las participantes sexualmente activas e inactivas.

Yavas *et al.*⁴⁶⁴ encontraron que las puntuaciones de la actividad sexual son significativamente más altas para las mujeres casadas, tanto al inicio como tras la radioterapia; sin embargo, no hallamos diferencias significativas en la prevalencia de inactividad sexual ni de disfunción sexual respecto al estado civil.

El 47.12 % de nuestras participantes tuvo actividad sexual. Existen múltiples factores que influyen en la actividad sexual, por lo que se debe tener precaución al interpretar la ausencia de relaciones sexuales después del tratamiento oncológico.¹²⁹

Jensen *et al.*⁴⁵² hallaron que aproximadamente el 45 % de las pacientes irradiadas nunca u ocasionalmente tiene actividad sexual. A pesar de la disfunción sexual y los efectos adversos vaginales, el 63 % de las mujeres sexualmente activas antes del cáncer permanece con actividad sexual después del tratamiento oncológico, aunque con una frecuencia considerablemente menor. Los efectos adversos de la quimiorradioterapia conducen a una disminución de la actividad sexual.⁴⁴⁶

La actividad sexual está disminuida en las supervivientes irradiadas frente a aquellas tratadas mediante cirugía o quimioterapia.³⁹⁸ La actividad sexual es mayor después de la histerectomía radical sola que tras radioterapia. En nuestro estudio, la prevalencia de actividad sexual respecto a la modalidad terapéutica empleada fue la siguiente: 77.42 % tras cirugía primaria sola, 33.33 % tras cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, 60 % tras cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante, 100 % tras quimiorradioterapia concurrente, 44.44 % tras cirugía de rescate, 63 % en el grupo quirúrgico, 100 % en el grupo con radioterapia, 100 % tras quimioterapia y 34.69 % tras toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia. Hallamos, por tanto, diferencias significativas en la actividad sexual entre los grupos quirúrgico, de radioterapia y de quimioterapia, resultando significativamente menor en el primero de ellos respecto a los otros.

7.5.1.2 Evolución longitudinal de la actividad y función sexual

Un mayor tiempo de seguimiento tiene un efecto positivo en la actividad,⁴⁶⁰ satisfacción y función sexual.^{301,464} Weijmar Schultz *et al.*⁴⁶⁷

informaron que la satisfacción sexual se mantiene sin cambios 1 año tras la cirugía o radioterapia. Según Bergmark *et al.*¹²⁹, el 68 % de las supervivientes tiene relaciones sexuales regulares 5 años después del tratamiento. En comparación con las supervivientes en el período de 2 a 5 años desde el final del tratamiento oncológico, aquellas que sobreviven 6 a 10 años presentan una disminución significativa de la actividad sexual.³³¹ El 63 % y el 91 % de las mujeres sexualmente activas antes de la radioterapia y la cirugía, respectivamente, permanecen sexualmente activas a los 12 meses del tratamiento oncológico, aunque con una disminución significativa en la frecuencia de las relaciones sexuales.^{334,452} No hallamos cambios significativos en la actividad ni en la función sexual a lo largo del seguimiento.

Para las pacientes tratadas únicamente con cirugía radical la función sexual disminuye inicialmente, pero regresa a los valores basales en 1-2 años tras la cirugía, recuperando el 92.4 % de las supervivientes la actividad sexual.¹²⁹ Jensen *et al.*³³⁴ hallaron que el 91 % de las supervivientes sometidas a una histerectomía radical recupera su actividad sexual a los 12 meses, aunque con una menor frecuencia. No hallamos diferencias significativas en la actividad ni en la función sexual a lo largo del seguimiento en las participantes sometidas a cirugía primaria sola.

Algunos estudios sugieren que la disfunción sexual persiste a largo plazo tras la radioterapia,⁵⁵¹ mientras que otros afirman que la satisfacción y la función sexual mejoran significativamente,^{301,464} incluso siendo mejores al año del fin de la radioterapia en comparación con los valores basales.³⁴⁴ En nuestro estudio, no identificamos cambios significativos en la actividad ni en la función sexual a lo largo del seguimiento de las participantes irradiadas.

7.5.1.3 Disfunción sexual

Los efectos adversos del tratamiento oncológico tienen un impacto negativo en la función sexual,^{340,603} que puede alterarse por síntomas, tales como el sangrado, el flujo vaginal maloliente, el dolor, la fatiga, la angustia^{343,602,713} o la IU.^{343,548,561-564} Algunos de estos síntomas están relacionados con el aislamiento social que, a su vez, tiene un impacto negativo en la función sexual.^{515,572,710} Hallamos una asociación negativa moderada entre la fatiga y la función sexual. Por otra parte, no identificamos diferencias significativas en la actividad sexual entre las pacientes que tuvieron o no IU.

Las supervivientes premenopáusicas tienen más problemas sexuales que las posmenopáusicas.⁴⁶¹ En nuestro estudio las participantes premenopáusicas, a pesar de ser sexualmente activas con una mayor frecuencia, tuvieron significativamente una menor probabilidad de disfunción sexual que las posmenopáusicas.

Según Zhou *et al.*⁴⁵⁰, las supervivientes de cáncer de cérvix con empleos más cualificados tienen una mejor función sexual, lo que probablemente está relacionado con un mejor nivel educativo y un menor requerimiento de radioterapia; sin embargo, no hallamos diferencias significativas en el nivel educativo entre las participantes con y sin disfunción sexual.

Hasta la fecha, no se ha publicado ningún modelo predictivo de la función sexual en supervivientes de cáncer de cérvix. Creamos un modelo con una capacidad predictiva del 78 % validado internamente en el que los factores de riesgo de una peor función sexual fueron la puntuación de la sensación de acortamiento vaginal del cuestionario FACT-Cx (Cx4), la edad y la preservación ovárica. Por el contrario, los factores protectores fueron el dominio capacidad de funcionamiento personal del cuestionario FACT-Cx v4.0 y la duración del seguimiento.

Aproximadamente entre el 40 % y 100 % de las supervivientes de cáncer de cérvix desarrolla disfunción sexual después del diagnóstico y

tratamiento oncológico,^{450,531} en concordancia con nuestros resultados (60.58 %).

▪ *Cirugía*

• *Técnica y vía de abordaje quirúrgico*

El impacto de la cirugía del cáncer de cérvix en la función sexual está fuertemente influenciado por la radicalidad quirúrgica. Wang *et al.*³³³ encontraron que las pacientes sometidas a una histerectomía radical tienen tasas de disfunción sexual preoperatorias, al año y a los 2 años de la cirugía del 50.5 %, 86.9 % y 92.3 %, respectivamente. Plotti *et al.*³⁵² llevaron a cabo un estudio sobre la función sexual de las supervivientes de cáncer de cérvix sometidas a una histerectomía radical clásica. A los 24 meses de seguimiento las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo II tuvieron una mayor actividad, mejor función y mayor satisfacción sexual que las que se trataron mediante una histerectomía radical tipo III. Hubo una menor prevalencia de disfunción sexual en las pacientes sometidas a una histerectomía radical tipo II en comparación con las que se tratan mediante una histerectomía radical tipo III. Estos hallazgos también se encontraron en otros estudios.^{123,167,347-350} En nuestro estudio el deseo sexual y el orgasmo tuvieron puntuaciones significativamente mejores en el grupo de histerectomía total extrafascial en comparación con el grupo de cirugía radical sola, mientras que no observamos diferencias significativas en los otros dominios ni en las puntuaciones totales del cuestionario FSFI entre los grupos de histerectomía radical tipo B y de histerectomía total extrafascial sola, entre los grupos de histerectomía radical tipo B y de histerectomía radical tipo C2 sola ni entre los grupos de histerectomía total extrafascial y de histerectomía radical tipo C2 sola.

No se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de disfunción sexual entre las pacientes a las que se les realiza preservación nerviosa y aquellas no sometidas a dicho procedimiento;^{347,349} sin embargo, Bogani *et al.*³⁵⁰ hallaron que las puntuaciones totales y en materia de lubricación y satisfacción sexual posoperatoria del cuestionario FSFI son significativamente mejores en el grupo de preservación nerviosa. No encontramos diferencias en la función sexual entre las participantes sometidas o no a preservación nerviosa.

Bergmark *et al.*¹²⁹ informaron que el 26 % de las supervivientes de cáncer de cérvix se queja de sequedad y acortamiento vaginal 5 años después de la histerectomía radical, ocasionando deseo sexual hipoactivo y disminución de la actividad sexual.³³⁴ El 100 % de nuestras participantes sometidas a una cirugía radical obtuvo puntuaciones de lubricación en rango de disfunción sexual y sensación de vagina corta, mientras que no hubo ningún caso en el grupo de histerectomía total extrafascial.

La función sexual femenina está determinada, entre otros, por factores orgánicos y neurológicos^{336,337} que podrían explicar el detrimento de la función sexual de las pacientes sometidas a una histerectomía radical.^{338,344} La sexualidad se ha asociado directamente con la presencia de útero, ovarios, vagina y vulva.³³⁹ La ooforectomía bilateral tiene efectos negativos sobre la sexualidad posoperatoria,³³⁹ mientras que la preservación de la fertilidad no mejora la función sexual;^{338,343,351} de hecho, la función sexual de las pacientes sometidas a una traquelectomía radical nunca alcanza la de los controles sanos.⁷¹⁴ Carter *et al.*³⁴³ evaluaron los trastornos sexuales de las pacientes en estadios precoces sometidas a una traquelectomía radical frente a una histerectomía radical. Aunque la muestra total puntuó en rango de disfunción sexual durante 2 años, sorprendentemente el grupo de histerectomía radical obtuvo puntuaciones medias más altas en el orgasmo al año de la cirugía, aunque estas diferencias desaparecieron a los 2 años; sin embargo, no identificaron diferencias significativas en la función sexual entre las 2 técnicas quirúrgicas. En nuestro estudio las pacientes sometidas a una traquelectomía radical fueron significativamente más jóvenes que las

sometidas a una histerectomía radical; sin embargo, no encontramos diferencias estadísticas en la actividad sexual ni en el estado menopáusico. No hallamos diferencias significativas en la puntuación total del cuestionario FSFI entre los grupos de traquelectomía radical y de histerectomía radical tipo C2 sola, entre los grupos de traquelectomía radical y de histerectomía sola ni entre los grupos de traquelectomía radical y de histerectomía radical sola con preservación ovárica.

No se ha identificado una relación entre la función sexual a largo plazo y la vía de abordaje de la histerectomía radical,^{332,336} lo que estuvo en concordancia con nuestros resultados.

- *Factores de riesgo*

Entre las principales alteraciones fisiológicas y psicológicas ocasionadas por la cirugía pélvica están la sequedad,^{340,341} el acortamiento³⁰⁸ y la falta de elasticidad vaginal,^{331,334} la disminución de la libido,³⁴² los cambios en la sensibilidad de los órganos genitales,^{336,337} el dolor, la insatisfacción sexual, la menopausia precoz, la pérdida de la feminidad y la esterilidad.³⁰⁷

La edad avanzada,^{460,599} la ausencia de preservación ovárica,³³⁹ el acortamiento vaginal, el estadio más avanzado,⁵⁹⁹ la radioterapia adyuvante y el bajo nivel educativo constituyen factores de riesgo de disfunción sexual en sometidas a una histerectomía radical.³³³ En nuestro estudio no objetivamos diferencias significativas en la edad, el nivel educativo, el estadio FIGO ni en la preservación ovárica entre las participantes con y sin disfunción sexual, salvo en el estado menopáusico; sin embargo, la edad y la ausencia de preservación ovárica constituyeron factores de riesgo de empeoramiento de la función sexual en nuestro modelo predictivo. En comparación con el grupo de cirugía primaria sola, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante tuvo significativamente un menor deseo sexual, una dispareunia más grave y puntuaciones totales del cuestionario FSFI más bajas. En la línea de los

resultados del estudio de Schover *et al.*³³⁵, no detectamos diferencias significativas en la sensación de acortamiento vaginal entre las participantes con y sin disfunción sexual; sin embargo, en nuestro modelo la sensación de acortamiento vaginal constituyó un factor de riesgo de empeoramiento de la función sexual.

▪ *Radioterapia y quimioterapia*

La radioterapia puede asociarse con efectos adversos tardíos, tales como: insuficiencia ovárica, sequedad, disminución de la elasticidad, acortamiento y estenosis vaginal.⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶

La toxicidad vaginal puede tener un efecto devastador sobre la función sexual,^{454,455} sin que se haya encontrado una relación entre los parámetros del histograma dosis-volumen, la toxicidad vaginal y la función sexual.⁶⁰¹ Nuestros resultados revelaron una correlación negativa débil entre la dosis de radioterapia y la función sexual.

Más del 25 % de las pacientes irradiadas evalúa negativamente su función sexual.⁴⁴⁷ Jensen *et al.*⁴⁵² hallaron que aproximadamente el 85 % de las pacientes irradiadas tuvo deseo sexual hipoactivo, el 35 % falta de lubricación moderada-grave, el 55 % dispareunia leve-grave y el 30 % insatisfacción sexual. El 50 % de las pacientes informó de un acortamiento vaginal. Por el contrario, Pasek *et al.*⁴⁶³ encontraron que las pacientes irradiadas califican sus relaciones sexuales como satisfactorias durante todas las fases del tratamiento radioterápico, a pesar de estar insatisfechas con su actividad sexual a los 5-6 meses después de la terapia. En nuestro estudio, el 100 % de las participantes irradiadas tuvo disfunción sexual y un menor deseo sexual, una dispareunia más grave y puntuaciones totales del cuestionario FSFI más bajas que las no irradiadas. El 6.83 % tuvo diagnóstico de cleisis vaginal.

- *Radioterapia vs. cirugía*

Se ha registrado una peor función sexual en las pacientes irradiadas en comparación con aquellas sometidas a cirugía primaria sola^{465,531} respecto al deseo sexual, la dispareunia, la satisfacción sexual, la lubricación, el orgasmo,⁴⁶⁶ la disfunción sexual y el acortamiento vaginal;⁴⁶⁰ sin embargo, Hsu *et al.*³⁸⁷ concluyeron que las pacientes con cáncer de cérvix en estadios precoces sometidas a cirugía o radioterapia no muestran diferencias significativas en la función sexual. En nuestro estudio la prevalencia de disfunción sexual fue del 80.65 % en el grupo de cirugía primaria sola y del 100 % en el grupo de radioterapia.

- *Radioterapia en multimodalidad terapéutica vs. cirugía sola*

La combinación de radioterapia con otras modalidades terapéuticas da como resultado secuelas más graves y prolongadas en la función sexual respecto a la cirugía primaria sola.^{338,354,460,461,466} La disfunción sexual aparece en casi la mitad de las pacientes con cáncer de cérvix en estadios precoces tratadas con cirugía y radioterapia.⁴⁶⁸ En nuestro estudio la prevalencia de disfunción sexual fue del 80.65 % tras cirugía primaria sola y del 100 % tras cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante, tras cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante y tras quimiorradioterapia concomitante. El grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante tuvo significativamente un menor deseo y una peor función sexual en comparación con el grupo de cirugía primaria sola.

- *Quimiorradioterapia vs. radioterapia sola*

Según Gondi *et al.*⁴⁵³, la probabilidad a 3 años de desarrollar toxicidad vaginal tardía grave en pacientes tratadas con quimiorradioterapia es mayor que la de aquellas tratadas con radioterapia sola. La quimiorradioterapia concomitante produce una prevalencia de problemas sexuales a largo plazo del 70 % en comparación con el 5-45 % correspondiente a las pacientes que reciben radioterapia sola. En nuestro estudio el 100 % de las participantes sometidas a quimiorradioterapia concomitante y el 100 % de las irradiadas padecieron disfunción sexual.

- *Quimioterapia vs. no quimioterapia*

La quimioterapia puede causar insuficiencia ovárica, sequedad vaginal, neuropatía periférica, fatiga y náuseas que pueden interferir en la función sexual,^{450,500} conduciendo frecuentemente a dispareunia, anorgasmia, deseo sexual hipoactivo e insatisfacción sexual.⁴⁴⁶ El grupo sometido a quimioterapia registró significativamente menores puntuaciones del deseo sexual y del orgasmo, una dispareunia más grave y menores puntuaciones totales del cuestionario FSFI que el grupo sin quimioterapia. El grupo de quimioterapia estuvo compuesto significativamente por más mujeres postmenopáusicas, lo que pudo actuar como factor de confusión.

7.5.2 Controles

7.5.2.1 *Disfunción sexual*

▪ *Prevalencia*

La tasa de disfunción sexual en mujeres sin cáncer varía ampliamente del 22 % al 88 % (Anexo 6),^{597,715-721} lo que podría reflejar la influencia de factores médicos, psicológicos, socioeconómicos, religiosos, culturales y raciales,^{590-595,713} así como de la definición de disfunción sexual, tipos de pruebas diagnósticas y cuestionarios empleados;⁷¹⁶ todos estos factores hacen que la prevalencia real de disfunción sexual sea difícil de determinar.^{591,722-726}

El mayor estudio sobre la prevalencia de disfunción sexual en mujeres con/sin relaciones sexuales es el estudio PRESIDE,⁷²⁷ que halló que el 43 % de las mujeres presenta un trastorno sexual que ocasiona angustia en el 22 % de los casos. El deseo sexual hipoactivo supone el trastorno más frecuente, con una prevalencia del 39 %, causando angustia en el 10-14 % de los casos. El 26 % de las mujeres experimenta trastornos de la excitación y el 21 % tiene dificultades para alcanzar el orgasmo, ocasionando ansiedad en el 5 % de las mujeres. El 5 % de las mujeres presenta deseo sexual hipoactivo asociado con un trastorno de la excitación o anorgasmia y el 2 % de las mujeres sufre hasta 3 tipos de trastornos sexuales (deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación y anorgasmia). La dispareunia ha sido poco estudiada, aunque se han informado tasas del 14-16 % para todas las edades.^{593,728} En nuestro estudio el 64.32 % de los controles presentó disfunción sexual. El 35.68 % se diagnosticó de disfunción sexual en términos de la puntuación total del cuestionario FSFI; el 31.35 % tuvo ausencia de deseo sexual o deseo sexual hipoactivo, el 30.27 % dispareunia, el 44.86 % trastornos de la excitación sexual, el 22.7 % disminución de la lubricación, el 33.51 %

anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo y, por último, el 32.43 % insatisfacción sexual.

▪ *Factores de riesgo*

La disfunción sexual de las mujeres sanas y supervivientes de cáncer parece estar relacionada con factores similares, tales como: la edad,^{605,729,730} el estado menopáusico,⁷³¹ el estado civil,^{129,598,732} las comorbilidades,⁵⁴⁷ la depresión⁷³³ o el nivel educativo.³³³ Hallamos que la edad avanzada y el estado menopáusico están relacionados con una peor función sexual de los controles (Anexo 6).⁷²¹ La edad y el estado menopáusico tuvieron un impacto negativo en la actividad y función sexual tanto de los casos de cáncer de cérvix como de los controles.

▪ *Casos vs. controles*

Según Bergmark *et al.*¹²⁹, las supervivientes de cáncer de cérvix, comparadas con controles apareados por edad, tienen una menor probabilidad de tener pareja, mientras que Lindau *et al.*⁵⁹⁸ encontraron probabilidades similares tanto de tener pareja como de ser sexualmente activas, salvo que los problemas sexuales son más prevalentes en las supervivientes de cáncer de cérvix. Hallamos diferencias significativas en el estado civil entre los casos de cáncer de cérvix y los controles asintomáticos y sintomáticos. A pesar de que encontramos diferencias en la edad y estado menopáusico, la frecuencia de disfunción sexual fue similar entre los casos y los controles; sin embargo, la prevalencia de actividad sexual fue aproximadamente el doble en los controles.

Las supervivientes de cáncer de cérvix presentan una disfunción sexual permanente, además de cambios vaginales que ocasionan dispareunia e insatisfacción sexual significativamente más frecuentes que en la población general femenina.⁵³¹ Bergmark *et al.*¹²⁹ encontraron una

prevalencia de dispareunia 5 años después del tratamiento significativamente mayor para todos los grupos terapéuticos de pacientes con cáncer de cérvix en comparación con los controles sanos. Por el contrario, otros estudios no hallaron diferencias significativas en la función sexual entre los controles sanos y las supervivientes de cáncer de cérvix sin recurrencias.^{334,608} Wenzel *et al.*⁵⁴⁹, en un estudio de casos y controles con supervivientes de cáncer de cérvix tras 4-11 años desde el diagnóstico y sin recurrencia posterior o segunda neoplasia maligna, no observaron diferencias significativas en el deseo sexual 5 años después del tratamiento; sin embargo, las puntuaciones medias para la dispareunia, la sequedad vaginal y el sangrado vaginal en el intervalo de 5-10 años tras el tratamiento fueron significativamente peores en comparación con los controles. En nuestro estudio el 60.58 % de las supervivientes de cáncer de cérvix encuestadas, el 64.32 % de los controles en general, el 63.04 % de los controles sanos, el 61.54 % de los asintomáticos y el 65.49 % de los controles sintomáticos tuvieron disfunción sexual. Los casos de cáncer de cérvix tuvieron un menor deseo sexual y una peor función sexual que los controles de nuestro estudio, aunque las mujeres del grupo control fueron significativamente más jóvenes, premenopáusicas y sexualmente activas, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela.

- *Cirugía*

La histerectomía radical compromete intensamente la función sexual de las supervivientes de cáncer de cérvix en comparación con los controles sanos de la misma edad.^{336,355} Bergmark *et al.*¹²⁹ encontraron diferencias significativas en la lubricación, longitud y elasticidad vaginal en comparación con los controles; sin embargo, el orgasmo fue similar.

Plotti *et al.*³⁵² hallaron una peor función sexual en las supervivientes de cáncer de cérvix a los 12 meses de una histerectomía radical en comparación con los controles; sin embargo, la actividad sexual no era estadísticamente diferente entre las supervivientes de cáncer de cérvix y las mujeres con enfermedad ginecológica benigna. Por el contrario, Weijmar Schultz *et al.*⁴⁶⁷ informaron que la satisfacción sexual 1 año después de la cirugía o la radioterapia es similar a la de los controles sanos. Frumovitz *et al.*⁴⁶⁶ hallaron que las supervivientes tras 7 años de la cirugía tienen una función sexual similar a la de los controles. Jensen *et al.*³³⁴ exploraron el impacto de la histerectomía radical en la función sexual de las supervivientes de cáncer de cérvix en estadios precoces en comparación con las mujeres sanas de la misma edad. Las supervivientes de cáncer de cérvix experimentan más dificultad para alcanzar el orgasmo durante los primeros 6 meses, una dispareunia más grave durante los primeros 3 meses y una mayor insatisfacción sexual durante las 5 primeras semanas tras la histerectomía radical. Se informó de una falta de deseo sexual permanente y de una disminución de la lubricación durante los primeros 2 años después de la histerectomía radical, lo que lleva a una menor actividad sexual y una mayor insatisfacción. En nuestro estudio no detectamos diferencias significativas en la edad, el estado menopáusico ni en la actividad sexual entre el grupo de cirugía primaria sola y los controles. En comparación con los controles sintomáticos, los valores del deseo sexual y las puntuaciones totales del cuestionario FSFI fueron significativamente más bajos en el grupo de cirugía primaria sola.

- *Radioterapia*

Las supervivientes de cáncer de cérvix irradiadas tienen una peor función sexual, una menor lubricación y un menor deseo sexual que la población general femenina.^{452,462} En nuestro estudio, en comparación con los controles, el grupo de radioterapia registró valores significativamente más bajos del deseo sexual, la lubricación y la puntuación total del

cuestionario FSFI. La lubricación fue significativamente menor respecto a los controles sanos y sintomáticos. Hallamos diferencias estadísticas en la edad, el nivel educativo, el estado menopáusico y la actividad sexual frente a los controles sanos, asintomáticos y sintomáticos; el estado civil fue estadísticamente diferente respecto a los controles asintomáticos y sintomáticos. Dada la existencia de estas diferencias en los factores de confusión, debemos interpretar nuestros resultados con cautela.

7.6 Imagen corporal

Unos de los determinantes cruciales de la CdV y del bienestar social que más preocupan a las pacientes con cáncer ginecológico, especialmente a aquellas con cáncer de cérvix, es el daño a la imagen corporal^{353,399,449,461} y la feminidad.⁵⁴⁸

7.6.1 Factores de riesgo

El empeoramiento de la imagen corporal está relacionado con el estadio,⁴⁶⁴ la experiencia de la enfermedad y el tratamiento oncológico;^{340,449,461} sin embargo, no detectamos diferencias significativas en la imagen corporal del FACT-Cx v4.0 entre los estadios.

En comparación con las supervivientes de cáncer de cérvix del período de 2 a 5 años, aquellas que sobrevivieron 6 a 10 años experimentaron un empeoramiento significativo de la imagen corporal.³³¹ Por el contrario, no identificamos cambios significativos en la imagen corporal a lo largo del seguimiento.

7.6.1.1 Cirugía

La autoidentidad y la feminidad se asocian directamente con el útero, los ovarios, la vagina y la vulva.³³⁹ De hecho, una imagen corporal negativa es más común en pacientes en estadios precoces tratadas con cirugía que en irradiadas;³⁸⁷ El grupo no quirúrgico tuvo una mejor imagen corporal; sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la imagen corporal entre el grupo de histerectomía sola y el de preservación de la fertilidad, entre las pacientes premenopáusicas histerectomizadas con o sin preservación ovárica asociada ni entre los grupos quirúrgico y no quirúrgico.

La imagen corporal mejora tras cirugía primaria sola, aunque a los 12 meses de una histerectomía radical clásica continúa siendo peor que la de los controles sanos.³⁵²

En concordancia con nuestros resultados, no se ha identificado una relación entre la imagen corporal y la vía de abordaje de la histerectomía radical.^{332,336}

7.6.1.2 Radioterapia y quimioterapia

Las pacientes irradiadas ven deteriorada su imagen corporal en el 33 % de los casos,⁴⁴⁷ regresando ésta muy lentamente hasta casi alcanzar los valores basales 1 año después del tratamiento.³⁴⁴ No identificamos diferencias significativas en la imagen corporal entre los grupos con y sin radioterapia ni entre el grupo de cirugía primaria sola y el de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante.

La quimioterapia también puede causar cambios en la imagen corporal,⁴⁴⁶ pero esta suele ser mejor en las pacientes tratadas con quimiorradioterapia⁴⁶⁴ que en las sometidas a radioterapia sola/adyuvante o cirugía.^{354,465} Hallamos que las pacientes que recibieron quimioterapia tenían una mejor imagen corporal a largo plazo que aquellas que no la

recibieron.

7.7 Limitaciones y fortalezas

Este estudio no está exento de limitaciones que expondremos a continuación:

Primero. Los casos de cáncer de cérvix fueron reclutados mediante muestreo por conveniencia, pudiendo esta técnica limitar la generalización de los resultados. Cabe mencionar que este estudio se realizó en un servicio de salud pública, con la mitad de los casos procedentes del ámbito rural; en este contexto, las dificultades para acceder a la atención sanitaria²¹⁻²⁵ pudieron ocasionar un retraso en el diagnóstico (66.81 % de estadios localmente avanzados) y tratamiento, lo que pudo contribuir a un deterioro de la CdV. Un nivel educativo más bajo, presumiblemente en las pacientes procedentes del ámbito rural, podría haber interferido en la cumplimentación de cuestionarios.

Segundo. Existe un número significativo de variables con una gran cantidad de NAs debido, en parte, al componente retrospectivo del estudio, lo que limitó el análisis de ciertos factores de confusión y pudo reducir la capacidad predictiva de los modelos; sin embargo, considerando el alto número de variables incluidas, la cantidad de NAs no resultaría tan alta. El escaso tamaño muestral en algunos grupos terapéuticos y el problema de las comparaciones múltiples podrían limitar la creación de modelos multivariantes complejos.

Tercero. La población de estudio es heterogénea respecto a la edad, el estadio FIGO, las modalidades terapéuticas empleadas y el tiempo de seguimiento. La M_e del intervalo de tiempo desde el final del tratamiento oncológico hasta la cumplimentación del primer cuestionario fue de 24 meses, pudiendo este hecho generar un sesgo de memoria.

Cuarto. La tasa de respuesta a los cuestionarios basales, tanto de CdV como de función sexual, fue muy baja, probablemente debido al estrés

que genera el diagnóstico del cáncer de cérvix y el período crítico pretratamiento,^{581,734} por lo que no pudimos excluir diferencias basales en estos parámetros ni compararlos con los valores postratamiento.

Pearman⁵⁷³ informó que la CdV de las pacientes con cáncer ginecológico es peor en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento oncológico.

La tasa de participación en los cuestionarios postratamiento fue disminuyendo considerablemente a lo largo del tiempo, especialmente en pacientes con una respuesta terapéutica parcial o enfermedad progresiva y en aquellas que no recurrieron, lo que genera un sesgo de pérdidas de seguimiento y consecuentemente una limitación de la utilidad y representatividad de los datos longitudinales, una subestimación de la toxicidad a largo plazo y una afectación de la validez y generalización de las conclusiones. Además, pudo existir un sesgo de información determinado por la imposibilidad de abstraer información sobre la CdV y función sexual de las mujeres que no aceptaron participar o que no pudieron ser reclutadas.

Es probable que los efectos adversos del tratamiento oncológico se notifiquen con una mayor frecuencia en las supervivientes más sintomáticas y que las pacientes con recurrencias o enfermedad progresiva tengan menos probabilidades de informarlos por no centrarse en estos síntomas, sino más bien en aquellos relacionados con la progresión del cáncer.

Las evaluaciones fueron periódicas y coincidentes con las visitas de seguimiento establecidas en el protocolo para el proceso oncológico, por lo que los abandonos pudieron no ser aleatorios. No realizamos un análisis que contemplara el abandono no aleatorio,⁷³⁵ a diferencia de otros estudios.^{334,452}

Quinto. Existe controversia sobre lo que constituye un efecto clínicamente significativo, de modo que la relevancia clínica no siempre equivale a significación estadística;⁶²² de ahí que se defina el concepto de diferencia mínimamente importante como el mínimo cambio en un resultado

autoinformado percibido como beneficioso o que produzca un cambio en el tratamiento.^{657,658}

Sexto. El cuestionario FACT-G es una medida de CdV comúnmente utilizada en Ginecología oncológica; sin embargo, la capacidad de esta herramienta para evaluar el impacto de las complicaciones quirúrgicas en la CdV nunca ha sido probado. Parece que el FACT-G tiene un nivel de sensibilidad aceptable en caso de complicaciones quirúrgicas graves, pero no en las leves.⁵³⁷ En la era actual del énfasis en la experiencia del paciente, deberíamos disponer de medidas de CdV diseñadas para la población quirúrgica que permitan obtener datos completos de la misma. El hecho de que pocos estudios con una metodología correcta empleen el cuestionario FACT-Cx podría resultar problemático a la hora de comparar nuestros resultados.⁴⁶²

El empleo de cuestionarios autoadministrados podría representar un método menos eficaz para obtener una información totalmente veraz. Cabe destacar que la metodología de los instrumentos de medición puede ser compleja, de manera que los cuestionarios pueden contener docenas de preguntas que desbordarían considerablemente a pacientes frágiles, influyendo en los resultados.⁶²²

Por último, hallamos diferencias significativas en ciertas variables demográficas entre los casos y los controles y no apareamos por edad u otras variables sociodemográficas, como en otros estudios.^{535,618} Dada la escasez de tamaño muestral en los grupos específicos de patología ginecológica benigna y la complejidad de los contrastes de hipótesis, no realizamos comparaciones entre los casos de cáncer de cérvix y los controles por motivos específicos de consulta.

A pesar de las limitaciones anteriormente reseñadas e inherentes al diseño del estudio, opinamos que nuestra investigación goza de una serie de fortalezas, tales como:

Primero. La inclusión de casos de cáncer de cérvix procedentes, en su mayoría, de una única institución, lo que proporcionaría datos más homogéneos respecto al protocolo terapéutico.

Segundo. La recopilación de los datos por parte de un único investigador, eliminando la variabilidad interobservador en el registro de los mismos.

Tercero. Su componente prospectivo, que permitió la evaluación de cambios longitudinales en la CdV y función sexual.

Cuarto. Seguimiento superior a 5 años en el 34 % de los casos, reduciendo la pérdida de información derivada de la manifestación tardía de ciertas toxicidades.

Quinto. El empleo de métodos de cuantificación de los efectos adversos del tratamiento oncológico incluyendo aquellos efectos leves-moderados y medidas de resultado, tanto autoinformadas como estandarizadas, válidas y fiables, además de la inclusión de la edad, las comorbilidades, el estadio de la enfermedad, la modalidad terapéutica y la duración del seguimiento en el análisis prospectivo y multivariante de la CdV y función sexual.

Sexto. Una alta tasa de cumplimentación de al menos 1 cuestionario, en concordancia con la informada por Vistad *et al.*⁴⁶² y Bergmark *et al.*³³⁰ e incluso superior a la de otros estudios.^{331,466,531,567,709}

Séptimo. La evaluación de múltiples aspectos de la CdV, empleando cuestionarios validados de síntomas autoinformados, que añaden robustez a la expresión de las experiencias personales.

Por último, la aleatorización del grupo control. Dado que los casos de cáncer de cérvix y controles comparten factores de riesgo de disfunción sexual, comparamos dicha función con controles con patología ginecológica benigna tanto asintomáticos como sintomáticos.

8. Conclusiones

- La supervivencia, los efectos adversos del tratamiento oncológico, la CdV y la función sexual de las pacientes con cáncer de cérvix pueden explicarse mediante modelos predictivos sólidos, con un ajuste óptimo y validación interna.
- El 54 % de las pacientes presentó complicaciones quirúrgicas, siendo las urológicas las más frecuentes. El 72.05 % desarrolló toxicidad rádica, constituyendo la toxicidad aguda intestinal, el dolor abdominal y la toxicidad aguda urológica grado 2 del RTOG las más prevalentes, mientras que respecto a la toxicidad crónica prevaleció la toxicidad vaginal grado 4. El 67.39 % desarrolló toxicidad inducida por quimioterapia, siendo la toxicidad hematológica aguda grado 3 seguida de la gastrointestinal aguda grado 1 según los CTCAE 4.0 las más frecuentes.
- La CdV no experimentó cambios significativos durante el seguimiento, salvo un empeoramiento en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante. No hallamos cambios significativos en la actividad sexual ni en la función sexual.
- No detectamos diferencias significativas en la CdV entre las pacientes quirúrgicas y no quirúrgicas. La salud física fue significativamente peor en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante en comparación con el de cirugía primaria sola. Por el contrario, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante obtuvo significativamente mejores valores en los dominios ambiente familiar y social, capacidad de funcionamiento personal y en la puntuación total del cuestionario FACT-Cx v4.0. El grupo quirúrgico tuvo significativamente más inactividad sexual que el grupo no quirúrgico, mientras que las pacientes irradiadas y aquellas que recibieron quimioterapia tuvieron un menor deseo sexual, una dispareunia más grave y una peor función sexual. En comparación con el grupo

de cirugía primaria sola, el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante tuvo un menor deseo sexual, una dispareunia más grave y unas puntuaciones totales del cuestionario FSFI más bajas. El grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante obtuvo significativamente valores más bajos en el deseo sexual y en la puntuación total del cuestionario FSFI.

- La salud física y la percepción de la CdV fueron significativamente peores en el grupo quirúrgico que en los controles; sin embargo, los dominios salud física, salud psicológica y percepción de la CdV fueron mejores en el grupo de cirugía primaria sola que en los controles sanos y sintomáticos. El grupo sometido a radioterapia o quimioterapia tuvo una peor salud física y psicológica y una peor percepción de la CdV en comparación con los controles. Por último, los casos de cáncer de cérvix tuvieron una menor actividad sexual, un menor deseo sexual y una peor función sexual que los controles; sin embargo, la prevalencia de disfunción sexual fue similar.

9. Líneas de desarrollo

Las medidas de CdV deberían integrarse en ensayos clínicos en fase III^{269,512} y no como un resultado *a posteriori*,¹¹ empleando cuestionarios de síntomas autoinformados en lugar de medidas estandarizadas exclusivamente.

Nuestros modelos predictivos, una vez validados externamente, podrían ser útiles para identificar aquellos factores físicos, emocionales y sociales que deberían priorizarse de cara a seleccionar subpoblaciones vulnerables en riesgo de tener una pobre CdV y para implementar planes más integrales de atención a la CdV de las supervivientes de cáncer de cérvix; de este modo, se podría mejorar la selección de pacientes de cara a un tratamiento oncológico más adecuado, predecir los resultados clínicos después de cualquier terapia, decidir las intensidades de las terapias y la frecuencia necesaria de las visitas de seguimiento y realizar intervenciones funcionales pre y postratamiento precoces.

Se ha estudiado el impacto de programas de apoyo psicológico en supervivientes de cáncer en general⁷³⁶⁻⁷³⁸ y de cáncer ginecológico,⁷³⁹⁻⁷⁴² pero dado que el cáncer de cérvix ha demostrado tener un mayor impacto en la CdV y en la salud mental en comparación con otros cánceres ginecológicos,^{399,567,578,743} se requieren más estudios al respecto.

Dado que los casos de cáncer de cérvix y los controles comparten algunos factores de riesgo de disfunción sexual,^{129,333,547,578,598,605,729-733} se necesitan más estudios que comparen con controles no sanos y por tipos de patologías ginecológicas benignas más frecuentes.

10. Lista de tablas

Tabla 1. Estadificación del cáncer de cérvix de acuerdo con los criterios unificados del American Joint Committee on Cancer (AJCC), la Union for International Cancer Control (UICC) y la FIGO de 2009.....	31
Tabla 2. Riesgo relativo de progresión tumoral a 3 años en función de la invasión estromal, la invasión linfovascular y el tamaño tumoral clínico...	44
Tabla 3. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de pacientes con cáncer de cérvix en estadio IB pN- tratadas con cirugía radical según el grupo de riesgo de recurrencia del nomograma de Delgado ⁸	45
Tabla 4. Criterios de Sedlis de riesgo de recurrencia y tipo de histerectomía radical recomendada.....	46
Tabla 5. Opciones terapéuticas de la recurrencia o persistencia del cáncer de cérvix según el tipo de tratamiento primario	51
Tabla 6. Variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas en los casos de cáncer de cérvix.....	149
Tabla 7. Variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas en el grupo quirúrgico de los casos de cáncer de cérvix.....	160
Tabla 8. Variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas en los casos de cáncer de cérvix tratados con radioterapia o quimioterapia.....	167
Tabla 9. Tabla de supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix	170
Tabla 10. Ratio y probabilidad de supervivencia global por intervalo de seguimiento.....	170
Tabla 11. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad por grupos de estadio FIGO.....	171
Tabla 12. Ratio y probabilidad de supervivencia global por grupos de estadio FIGO e intervalo de seguimiento.....	172
Tabla 13. Comparación entre las técnicas y vías de abordaje quirúrgico respecto a los factores de confusión de la supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix.....	174

Tabla 14. Comparación entre las técnicas quirúrgicas de la histerectomía y las vías de abordaje quirúrgico de la histerectomía radical tipo B respecto a los factores de confusión de la supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix.....	175
Tabla 15. Resumen del modelo de regresión de Cox de la supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix.....	177
Tabla 16. Tabla de supervivencia libre de enfermedad de los casos de cáncer de cérvix.....	180
Tabla 17. Resumen del modelo de regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad de los casos de cáncer de cérvix.....	184
Tabla 18. Complicaciones quirúrgicas según el intervalo de tiempo desde la cirugía hasta su diagnóstico y conforme a la clasificación de Clavien-Dindo.....	186
Tabla 19. Resumen y validación interna del modelo predictivo de las complicaciones quirúrgicas en los casos de cáncer de cérvix.....	193
Tabla 20. Toxicidad rádica según el RTOG en los casos de cáncer de cérvix.....	196
Tabla 21. Resumen y validación interna del modelo predictivo de la toxicidad rádica en los casos de cáncer de cérvix.....	198
Tabla 22. Toxicidad inducida por quimioterapia según los CTCAE 4.0 en los casos de cáncer de cérvix.....	202
Tabla 23. Resumen y validación interna del modelo predictivo de la toxicidad inducida por quimioterapia en los casos de cáncer de cérvix.	204
Tabla 24. Puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 en las participantes de los grupos quirúrgico y no quirúrgico de cáncer de cérvix.....	212
Tabla 25. Comparación de los factores de confusión de la calidad de vida entre los grupos de distintas modalidades terapéuticas del cáncer de cérvix.....	214
Tabla 26. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre el grupo de cirugía primaria sola y el resto de modalidades terapéuticas del cáncer de cérvix y entre los grupos quirúrgico y no quirúrgico.....	215

Tabla 27. Puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 de los grupos sin y con radioterapia.....	218
Tabla 28. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre los grupos sin y con radioterapia	218
Tabla 29. Puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 de los grupos sin y con quimioterapia.....	219
Tabla 30. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 entre los grupos sin y con quimioterapia.....	220
Tabla 31. Puntuaciones del cuestionario FACT-Cx v4.0 de los grupos sin y con toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia.....	221
Tabla 32. Resumen y validación interna del modelo predictivo de la calidad de vida de los casos de cáncer de cérvix.....	228
Tabla 33. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en los casos de cáncer de cérvix y los controles.....	230
Tabla 34. Variables sociodemográficas del grupo control y su comparación con los casos de cáncer de cérvix.....	233
Tabla 35. Comparación de las variables sociodemográficas entre los grupos de modalidades terapéuticas del cáncer de cérvix y los controles	238
Tabla 36. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre los casos de cáncer de cérvix y los controles.....	240
Tabla 37. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo quirúrgico.....	241
Tabla 38. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo quirúrgico y los controles.....	243
Tabla 39. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria sola y los controles.....	245
Tabla 40. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria sola no complicada y los controles.....	246

Tabla 41. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria sola complicada y los controles	247
Tabla 42. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo no quirúrgico.....	248
Tabla 43. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo no quirúrgico y los controles.....	250
Tabla 44. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante.....	250
Tabla 45. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante y los controles.....	251
Tabla 46. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante...	252
Tabla 47. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante y los controles.....	254
Tabla 48. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de cirugía de rescate.....	254
Tabla 49. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de cirugía de rescate y los controles.....	256
Tabla 50. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola.....	257
Tabla 51. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola y los controles.....	258
Tabla 52. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de quimioterapia paliativa.....	258
Tabla 53. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de quimioterapia paliativa y los controles.....	259

Tabla 54. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de radioterapia.....	260
Tabla 55. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de radioterapia y los controles.....	262
Tabla 56. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo sin radioterapia.....	263
Tabla 57. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo sin radioterapia y los controles.....	265
Tabla 58. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo de quimioterapia.....	265
Tabla 59. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo de quimioterapia y los controles.....	267
Tabla 60. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo sin quimioterapia.....	268
Tabla 61. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo sin quimioterapia y los controles.....	270
Tabla 62. Puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF en el grupo sin y con toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia.....	271
Tabla 63. Comparación de las puntuaciones del cuestionario WHOQOL-BREF entre el grupo con toxicidad inducida por radioterapia/ quimioterapia y los controles.....	272
Tabla 64. Resumen y validación interna del primer modelo predictivo de la aparición de ansiedad/depresión en los casos de cáncer de cérvix.....	275
Tabla 65. Resumen y validación interna del segundo modelo predictivo de la aparición de ansiedad/depresión en los casos de cáncer de cérvix...	277
Tabla 66. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los casos de cáncer de cérvix.....	280
Tabla 67. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de cirugía primaria sola.....	283

Tabla 68. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria radical sola y el de histerectomía total extrafascial sola.....	285
Tabla 69. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos de cirugía primaria sola no complicada y complicada.....	287
Tabla 70. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos de cirugía primaria sola no complicada y complicada.....	287
Tabla 71. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante.....	288
Tabla 72. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola y el de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante.....	288
Tabla 73. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante.....	289
Tabla 74. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola y el de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante.....	289
Tabla 75. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola y cirugía de rescate.....	290
Tabla 76. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos de cirugía primaria sola, de quimiorradioterapia concomitante sola y de cirugía de rescate.....	291
Tabla 77. Puntuaciones del cuestionario FSFI en el grupo de quimioterapia paliativa.....	291
Tabla 78. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola y el de quimioterapia paliativa.....	292
Tabla 79. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos no quirúrgico y quirúrgico.....	292
Tabla 80. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos quirúrgico y no quirúrgico.....	293

Tabla 81. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos sin radioterapia, con radioterapia y de radioterapia paliativa.....	294
Tabla 82. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos con y sin radioterapia.....	295
Tabla 83. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos sin y con quimioterapia.....	296
Tabla 84. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los grupos sin y con quimioterapia.....	296
Tabla 85. Puntuaciones del cuestionario FSFI en los grupos sin y con toxicidad inducida por la radioterapia/quimioterapia.....	297
Tabla 86. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre otras combinaciones de modalidades terapéuticas del cáncer de cérvix..	300
Tabla 87. Resumen y validación interna del modelo predictivo de la función sexual de los casos de cáncer de cérvix.....	301
Tabla 88. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre los casos de cáncer de cérvix y los controles.....	302
Tabla 89. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo quirúrgico y los controles.....	305
Tabla 90. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola y los controles.....	306
Tabla 91. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola complicada y los controles.....	307
Tabla 92. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria sola no complicada y los controles.....	309
Tabla 93. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo no quirúrgico y los controles.....	310
Tabla 94. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia adyuvante y los controles.....	311

Tabla 95. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía primaria asociada con radioterapia y quimioterapia adyuvante y los controles.....	312
Tabla 96. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de cirugía de rescate y los controles.....	313
Tabla 97. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de quimiorradioterapia concomitante sola y los controles.....	315
Tabla 98. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de radioterapia y los controles.....	316
Tabla 99. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo sin radioterapia y los controles.....	317
Tabla 100. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de quimioterapia y los controles.....	319
Tabla 101. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de quimioterapia paliativa y los controles.....	320
Tabla 102. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo sin quimioterapia y los controles.....	321
Tabla 103. Comparación de las puntuaciones del cuestionario FSFI entre el grupo de toxicidad inducida por radioterapia/quimioterapia y los controles.....	323

11. Lista de figuras

Figura 1. Flujograma del estudio.....	107
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los casos de cáncer de cérvix.....	169
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad de los casos de cáncer de cérvix.....	179
Figura 4. Capacidad predictiva y precisión del modelo de complicaciones quirúrgicas.....	193
Figura 5. Capacidad predictiva y precisión del modelo de toxicidad rádica	199
Figura 6. Capacidad predictiva y precisión del modelo de toxicidad inducida por quimioterapia.....	204
Figura 7. Capacidad predictiva y precisión del primer modelo de patología psiquiátrica (ansiedad/depresión).....	276
Figura 8. Capacidad predictiva y precisión del segundo modelo de patología psiquiátrica (ansiedad/depresión).....	278

12. Siglas, acrónimos y símbolos

ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*
AIC, *Akaike information criterion*
AJCC, *American Joint Committee on Cancer*
ANOVA, *Analysis of variance*
AUC, *Area under the curve*
 β_0 , *Intercepto*
 β_n , *Coeficiente de regresión*
BT, *Braquiterapia*
CdV, *Calidad de vida*
CSV, *Comma-separated values*
CTCAE, *Common terminology criteria for adverse events*
CTV, *Clinical target volume*
D2cc, *Dosis a un volumen de 2 cc*
EBRT, *External beam radiation therapy*
EBSCO, *Elton B. Stephens Company*
ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*
EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
EQD2, *Equivalent dose in 2-Gy fractions*
ESGO, *European Society of Gynaecological Oncology*
ESMO, *European Society for Medical Oncology*
FACT, *Functional Assessment of Cancer Therapy*
FACT-Cx v4.0, *FACT-Cérvix versión 4.0*
FACT-G, *FACT-General*
FIGO, *Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia*
FISH, *Fluorescence in situ hybridization*
FSFI, *Female Sexual Function Index*
G-CSF, *Granulocyte colony-stimulating factor*
GLM, *Generalized linear model*
GOG, *Gynecologic Oncology Group*
GR, *Grado de recomendación*
Gy, *Gray*
HDR-IGBT, *High-dose rate image-guided brachytherapy*

HDV, Histograma dosis-volumen
HLGOF, Hosmer-Lemeshow *goodness of fit*
HR, *Hazard ratio*
Índice C, Índice de concordancia de Harrell
IC, Intervalo de confianza
ICD, *International Classification of Diseases*
ICRU, *International Commission on Radiation Units and Measurements*
IGABT, *Image-guided adaptive brachytherapy*
ILE, Intervalo libre de enfermedad
ILR, Intervalo libre de recurrencia
IMC, Índice de masa corporal
IMRT, *Intensity-modulated radiation therapy*
ISC III, Instituto de Salud Carlos III
ISL, *International Society of Lymphology*
IU, Incontinencia urinaria
IUE, Incontinencia urinaria de esfuerzo
IUM, Incontinencia urinaria mixta
IUU, Incontinencia urinaria de urgencia
LACC, *Laparoscopic Approach to Cervical Cancer*
LHR, *Likelihood ratio*
Lymph-ICF-LL, *Lymphoedema Functioning, Disability, and Health Questionnaire for Lower Limb Lymphoedema*
 \bar{X} , Media aritmética
 M_e , Mediana
MESH, *Medical Subject Headings*
N, Tamaño muestral
NA, *Not available*
NCI SEER, *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results*
NE, Nivel de evidencia
OARs, *Organs at risk*
OR, *Odds ratio*

ρ , Coeficiente de correlación de Spearman
PCR, *Polymerase chain reaction*
PERCIST, *PET Response Criteria in Solid Tumors*
PET-CT, *Positron emission tomography-computerized tomography*
PTV, *Planning target volume*
RIC, Rango intercuartílico
RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RM, Resonancia magnética
ROC, *Receiver operating characteristic*
RR, Riesgo relativo
RTOG, *Radiation Therapy Oncology Group*
SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
SBRT, *Stereotactic body radiation therapy*
SCC-Ag, *Squamous cell carcinoma antigen*
SCE, Supervivencia cáncer específica
SD, *Standard deviation*
SEGO, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SEOR, Sociedad Española de Oncología Radioterápica
SeqB, *Sequential boost*
SG, Supervivencia global
SIB, *Simultaneous integrated boost*
SIGN, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SIIE, Servicio Interactivo de Información Epidemiológica
SLE, Supervivencia libre de enfermedad
SLP, Supervivencia libre de progresión
SLR, Supervivencia libre de recurrencia
SNAP, *Studio Neo-Adjuvante Portio*
STROBE, *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*
3DCRT, *Three-dimensional conformal radiation therapy*
TNM, *Tumor-Node-Metastasis*

TRIPOD, *Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis*

UICC, *Union for International Cancer Control*

VIF, *Variance inflation factor*

VMAT, *Volumetric modulated arc therapy*

VPH, *Virus del papiloma humano*

WHOQOL-BREF, *World Health Organization Quality of Life-Brief Version*

13. Bibliografía

1. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid: ISCIII; c2019. Ariadna; [citado 4 mayo 2021]. Disponible en: <http://www.ariadna.cne.isciii.es>
2. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1840-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60919-2
3. Minig L, Patrono MG, Romero N, Rodríguez Moreno JF, García-Donas J. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIB. *World J Clin Oncol*. 2014 May;5(2):86-92. DOI: 10.5306/wjco.v5.i2.86
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21442
5. Wiebe E, Denny L, Thomas G. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2012 Oct;119(Suppl 2):S100-S9. DOI: 10.1016/S0020-7292(12)60023-X
6. Friedlander M, Grogan M; U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist*. 2002;7(4):342-7. Erratum in: *Oncologist* 2004;9(2):240.
7. Tempfer CB, Beckmann MW. State-of-the-art treatment and novel agents in local and distant recurrences of cervical cancer. *Oncol Res Treat*. 2016 Aug;39(9):525-33. DOI: 10.1159/000448529
8. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990 Sep;38(3):352-7. DOI: 10.1016/0090-8258(90)90072-s
9. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1991 Jun;67(11):2776-85. DOI: 10.1002/1097-0142(19910601)67:11<2776::aidncr2820671111>3.0.co;2-I
10. Kim MK, Sim JA, Yun YH, Bae DS, Nam JH, Park CT, et al. Health-related quality of life and sociodemographic characteristics as prognostic indicators of long-term survival in disease-free cervical cancer survivors. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 May;26(4):743-9. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000665
11. Chase DM, Huang HQ, Wenzel L, Cella D, McQuellon R, Long HJ, et al. Quality of life and survival in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):315-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.047
12. Polterauer S, Grimm C, Hofstetter G, Concin N, Natter C, Sturdza A, et al. Nomogram prediction for overall survival of patients diagnosed with cervical cancer. *Br J Cancer*. 2012 Sep;107(6):918-24. DOI: 10.1038/bjc.2012.340

13. Tseng JY, Yen MS, Twu NF, Lai CR, Horng HC, Tseng CC, et al. Prognostic nomogram for overall survival in stage IIB-IVA cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):174.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.09.028
14. Seo Y, Yoo SY, Kim MS, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Nomogram prediction of overall survival after curative irradiation for uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar;79(3):782-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.054
15. Shim SH, Lee SW, Park JY, Kim YS, Kim DY, Kim JH, et al. Risk assessment model for overall survival in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan;128(1):54-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.033
16. Lee HJ, Han S, Kim YS, Nam JH, Kim HJ, Kim JW, et al. Individualized prediction of overall survival after postoperative radiation therapy in patients with early-stage cervical cancer: a Korean Radiation Oncology Group study (KROG 13-03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov;87(4):659-64. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.020
17. Rose PG, Java J, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM, et al. Nomograms predicting progression-free survival, overall survival, and pelvic recurrence in locally advanced cervical cancer developed from an analysis of identifiable prognostic factors in patients from NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group randomized trials of chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*. 2015 Jul;33(19):2136-42. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.7122
18. Kim MK, Jo H, Kong HJ, Kim HC, Kim JW, Kim YM, et al. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Dec;20(9):1581-6.
19. Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):458-64. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.01.026
20. Je HU, Han S, Kim YS, Nam JH, Kim HJ, Kim JW, et al. A nomogram predicting the risks of distant metastasis following postoperative radiotherapy for uterine cervical carcinoma: a Korean Radiation Oncology Group study (KROG 12-08). *Radiother Oncol*. 2014 Jun;111(3):437-41. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.03.025
21. Mansori K, Khazaei S, Shadmani FK, Hanis SM, Jenabi E, Soheylizad M, et al. Global inequalities in cervical cancer incidence and mortality. *Middle East J Cancer*. 2018 May;9(3):235-42. DOI: 10.1007/s12664-018-0855-8
22. Singh GK, Azuine RE, Siahpush M. Global inequalities in cervical cancer incidence and mortality are linked to deprivation, low socioeconomic status, and human development. *Int J MCH AIDS*. 2012;1(1):17-30. DOI: 10.21106/ijma.12

23. Mapanga W, Girdler-Brown B, Feresu SA, Chipato T, Singh E. Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Nov;7(1):198. DOI: 10.1186/s13643-018-0874-7
24. Ilevbare OE, Adegoke AA, Onifade OJ. Adopting innovative approaches to cervical cancer screening among women in developing countries: evidence from Nigeria. *IJBHR*. 2019;(3-4):268.
25. McDaniel JT, Nuhu K, Ruíz J, Alorbi G. Social determinants of cancer incidence and mortality around the world: an ecological study. *Glob Health Promot*. 2019 Mar;26(1):41-9. DOI: 10.1177/175797591668691
26. Chen RJ, Lin YH, Chen CA, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. *Gynecol Oncol*. 1999 May;73(2):184-90. DOI: 10.1006/gyno.1999.5364
27. Sharma C, Deutsch I, Horowitz DP, Hershman DL, Lewin SN, Lu YS, et al. Patterns of care and treatment outcomes for elderly women with cervical cancer. *Cancer*. 2012 Jul;118(14):3618-26. DOI: 10.1002/cncr.26589
28. Roque DR, Cronin B, Robison K, Lopes V, Rizack T, Dizon DS. The effects of age on treatment and outcomes in women with stages IB1-IIB cervical cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Oct;4(4):374-81. DOI: 10.1016/j.jgo.2013.07.002
29. Nogueira-Rodrigues A, de Melo AC, Garces AH, Paulino E, Alves FV, Vilaca Mdo N, et al. Patterns of care and outcome of elderly women diagnosed with cervical cancer in the developing world. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Sep;26(7): 1246-51. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000756
30. Diver EJ, Hinchcliff EM, Gockley AA, Melamed A, Contrino L, Feldman S, et al. Assessment of treatment factors and clinical outcomes in cervical cancer in older women compared to women under 65 years old. *J Geriatr Oncol*. 2018 Sep;9(5):516-9. DOI: 10.1016/j.jgo.2018.02.004
31. Pfaendler KS, Chang J, Ziogas A, Bristow RE, Penner KR. Disparities in adherence to national comprehensive cancer network treatment guidelines and survival for stage IB-IIA cervical cancer in California. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):899-908. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002591
32. Wang W, Liu X, Meng Q, Zhang F, Hu K. Comparisons of survivals and toxicities between young and elderly patients with cervical cancer treated with definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 May;58(3):364-9. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.08.036
33. Obrzut B, Semczuk A, Naróg M, Obrzut M, Król P. Prognostic parameters for patients with cervical cancer FIGO stages IA2-IIB: a long-term follow-up. *Oncology*. 2017 May;93(2):106-14. DOI: 10.1159/000471766

34. Wang W, Liu X, Meng Q, Zhang F, Hu K. Nomograms predicting survival and patterns of failure in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a special focus on lymph nodes metastases. *PLoS One*. 2019 Apr;14(4):e0214498. DOI: 10.1371/journal.pone.0214498
35. Yan DD, Tang Q, Chen JH, Tu YQ, Lv XJ. Prognostic value of the 2018 FIGO staging system for cervical cancer patients with surgical risk factors. *Cancer Manag Res*. 2019 Jun;11:5473-80. DOI: 10.2147/CMAR.S203059
36. McComas KN, Torgeson AM, Ager BJ, Hellekson C, Burt LM, Maurer KA, et al. The variable impact of positive lymph nodes in cervical cancer: implications of the new FIGO staging system. *Gynecol Oncol*. 2020 Jan;156(1):85-92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.025
37. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):103-4. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012
38. Hellebrekers BW, Zwinderman AH, Kenter GG, Peters AA, Sniijders-Keilholz A, Graziosi GC, et al. Surgically treated early cervical cancer: prognostic factors and the significance of depth of tumor invasion. *Int J Gynecol Cancer*. 1999 May;9(3):212-9. DOI: 10.1046/j.1525-1438.1999.99023.x
39. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2006 Nov;95(Suppl 1):S43-S103. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1
40. Viale PH. The American Cancer Society's Facts & Figures: 2020 Edition. *J Adv Pract Oncol*. 2020 Mar;11(2):135-6. DOI: 10.6004/jadpro.2020.11.2.1
41. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Apr;133(1):117-23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.042
42. Bendifallah S, de Foucher T, Bricou A, Ouldamer L, Lavoue V, Varinot J, et al. Cervical cancer recurrence: proposal for a classification based on anatomical dissemination pathways and prognosis. *Surg Oncol*. 2019 Sep;30:40-6. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.05.004
43. Fagundes H, Pérez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(2):197-204. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90671-4
44. 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 Apr;145(1):129-35. DOI: 10.1002/ijgo.12749. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Nov;147(2):279-80.

45. Benito V, Carballo S, Silva P, Esparza M, Arencibia O, Federico M, et al. Should the presence of metastatic para-aortic lymph nodes in locally advanced cervical cancer lead to more aggressive treatment strategies? *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 May-Jun;24(4):609-16. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.01.016
46. Queiroz ACM, Fabri V, Mantoan H, Sanches SM, Guimarães APG, Ribeiro ARG, et al. Risk factors for pelvic and distant recurrence in locally advanced cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Apr;235:6-12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.028
47. Kilic C, Cakir C, Yuksel D, Tokgozoglu N, Comert GK, Karalok A, et al. Which factors predict parametrial involvement in early stage cervical cancer? A Turkish multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Dec;243:63-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.033
48. Hsu HC, Tai YJ, Chen YL, Chiang YC, Chen CA, Cheng WF. Factors predicting parametrial invasion in patients with early-stage cervical carcinomas. *PLoS One*. 2018 Oct;13(10):e0204950. DOI: 10.1371/journal.pone.0204950
49. Matsuo K, Shimada M, Nakamura K, Takei Y, Ushijima K, Sumi T, et al. Predictors for pathological parametrial invasion in clinical stage IIB cervical cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Aug;45(8):1417-24. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.02.019
50. Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC, Mantoan H, Duque MR, Badiglian-Filho L, et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):16-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.514
51. Yu F, Chen Y, Huang L, Nie G. Risk factors of node metastasis in cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(5):662-5.
52. Dabi Y, Willecocq C, Ballester M, Carcopino X, Bendifallah S, Ouldamer L, et al. Identification of a low risk population for parametrial invasion in patients with early-stage cervical cancer. *J Transl Med*. 2018 Jun;16(1):163-71. DOI: 10.1186/s12967-018-1531-6
53. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M, Skapa P, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2009 May;113(2):181-4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.02.005
54. Shim SH, Kim DY, Lee SJ, Kim SN, Kang SB, Lee SW, et al. Prediction model for para-aortic lymph node metastasis in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Jan;144(1):40-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.011
55. Milam MR, Frumovitz M, dos Reis R, Broaddus RR, Bassett RL, Ramírez PT. Preoperative lymph-vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):12-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.04.010

56. Matsuo K, Shimada M, Saito T, Takehara K, Tokunaga H, Watanabe Y, et al. Risk stratification models for para-aortic lymph node metastasis and recurrence in stage IB-IIA cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2018 Jan;29(1):e11. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e11
57. Twu NF, Ou YC, Liao CI, Chang WY, Yang LY, Tang YH, et al. Prognostic factors and adjuvant therapy on survival in early-stage cervical adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma after primary radical surgery: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Surg Oncol.* 2016 Sep;25(3):229-35. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.05.028
58. Escande A, Gouy S, Mazon R, Bentivegna E, Bacorro W, Maroun P, et al. Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: clinical results and prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 2017 Mar;144(3):541-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.12.026
59. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer.* 2000 Jul;10(4):305-12. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2000.010004305.x
60. Liu SC, Huang EY, Hu CF, Ou YC, ChangChien CC, Wang CJ, et al. Pretreatment factors associated with recurrence for patients with cervical cancer international federation of gynecology and obstetrics stage IB1 disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2016 Nov;81(4):339-45. DOI: 10.1159/000441784
61. Hanprasertpong J, Jiamset I. Late recurrence of early stage cervical cancer more than 3 years after radical hysterectomy with pelvic node dissection. *Oncol Res Treat.* 2017 Apr;40(5):270-6. DOI: 10.1159/000464408
62. Taarnhoj GA, Christensen IJ, Lajer H, Fuglsang K, Jeppesen MM, Kahr HS, et al. Risk of recurrence, prognosis, and follow-up for Danish women with cervical cancer in 2005-2013: a national cohort study. *Cancer.* 2018 Mar;124(5):943-51. DOI: 10.1002/cncr.31165
63. Hosaka M, Watari H, Mitamura T, Konno Y, Odagiri T, Kato T, et al. Survival and prognosticators of node-positive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol.* 2011 Feb;16(1):33-8. DOI: 10.1007/s10147-010-0123-0
64. Kwon J, Eom KY, Kim YS, Park W, Chun M, Lee J, et al. The prognostic impact of the number of metastatic lymph nodes and a new prognostic scoring system for recurrence in early-stage cervical cancer with high risk factors: a multicenter cohort study (KROG 15-04). *Cancer Res Treat.* 2018 Jul;50(3):964-74. DOI: 10.4143/crt.2017.346
65. Bogani G, Vinti D, Murgia F, Chiappa V, Leone Roberti Maggiore U, Martinelli F, et al. Burden of lymphatic disease predicts efficacy of adjuvant radiation and

- chemotherapy in FIGO 2018 stage IIICp cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Nov;29(9):1355-60. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000669
66. Suprasert P, Charoenkwan K, Khunamornpong S. Pelvic node removal and disease-free survival in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Gynecol Obstet*. 2012 Jan;116(1):43-6. DOI: 10.1016/j.ijgo.2011.08.001
 67. Chen Y, Zhang L, Tian J, Ren X, Hao Q. Combining the negative lymph nodes count with the ratio of positive and removed lymph nodes can better predict the postoperative survival in cervical cancer patients. *Cancer Cell Int*. 2013 Feb;13(1):6. DOI: 10.1186/1475-2867-13-6
 68. Wang R, Tao X, Wu X, Jiang H, Xia H. Number of removed pelvic lymph nodes as a prognostic marker in FIGO Stage IB1 cervical cancer with negative lymph nodes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 May-Jun;27(4):946-52. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.002
 69. Dabi Y, Simon V, Carcopino X, Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, et al. Therapeutic value of surgical paraaortic staging in locally advanced cervical cancer: a multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN study group. *J Transl Med*. 2018 Nov;16(1):326. DOI: 10.1186/s12967-018-1703-4
 70. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008 May;112(9):1954-63. DOI: 10.1002/cncr.23400
 71. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martínez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol*. 2013 Aug;31(24):3026-33. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3520
 72. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 May;105(2):304-11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.12.012
 73. Park SH, Cheon H, Chong GO, Jeong SY, Lee JE, Kang MK, et al. Prognostic significance of residual lymph node status after definitive chemoradiotherapy in patients with node-positive cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2018 Mar;148(3):449-55. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.01.005
 74. Delomenie M, Bonsang-Kitzis H, Bats AS, Ngo C, Balaya V, Xuan HTN, et al. The clinical implication of lymph nodes micrometastases and isolated tumor cells in patients with cervical cancer: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Oct;241:71-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.08.010

75. Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RCM, Gebrim LH, Oliani AH. Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral recurrence. *Int J Gynecol Obstet.* 2016 Apr;133(1):69-75. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.08.019
76. Guani B, Mathevet P, Dorez M, Magaud L, Buenerd A, Lecuru F. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Mar;29(3):447-52. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000089
77. Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Jan;125(2):292-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.034
78. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy AS, Herrington CS, Kim KR, et al. Tumours of the uterine cervix. Squamous cell tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* 4th ed. Lyon: International Agency of Research on Cancer (IARC) 2014;169-206 p.
79. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Mar;135:103-14. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.006
80. Matsuo K, Mandetbaum RS, Machida H, Purushotham S, Grubbs BH, Roman LD, et al. Association of tumor differentiation grade and survival of women with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol.* 2018 Nov;29(6):e91. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e91
81. Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol Oncol.* 2014 Mar;132(3):618-23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.043
82. Lee YJ, Kim DY, Lee SW, Park JY, Suh DS, Kim JH, et al. A postoperative scoring system for distant recurrence in node-positive cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection with para-aortic lymph node sampling or dissection. *Gynecol Oncol.* 2017 Mar;144(3):536-40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.001
83. Chandeying N, Hanprasertpong J. The prognostic impact of histological type on clinical outcomes of early-stage cervical cancer patients whom have been treated

- with radical surgery. *Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;37(3):347-54. DOI: 10.1080/01443615.2016.1245279
84. Yin ZM, Yu AJ, Wu MJ, Zhu JQ, Zhang X, Chen JH, et al. Prognostic factors and treatment comparison in small cell neuroendocrine cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(3):259-63. DOI: 10.12892/ejgo24632014
 85. Roma AA, Mistretta TA, De Vivar AD, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, et al. New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol.* 2016 Apr;141(1):36-42. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.02.028
 86. Parra-Herrán C, Taljaard M, Djordjevic B, Reyes MC, Schwartz L, Schoolmeester JK, et al. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists. *Mod Pathol.* 2016 Aug;29(8):879-92. DOI: 10.1038/modpathol.2016.86
 87. Rutgers JK, Roma AA, Park KJ, Zaino RJ, Johnson A, Alvarado I, et al. Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: reproducibility and review of criteria. *Mod Pathol.* 2016 Sep;29(9):1083-94. DOI: 10.1038/modpathol.2016.94
 88. Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, Ansink AC. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan;(1):CD006248. DOI: 10.1002/14651858.CD006248.pub2
 89. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer.* 2010 Jun;102(12):1692-8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605705
 90. Ryu SY, Kim MH, Nam BH, Lee TS, Song ES, Park CY, et al. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Br J Cancer.* 2014 Jan;110(2):278-85. DOI: 10.1038/bjc.2013.716
 91. Couvreur K, Naert E, De Jaeghere E, Tummers P, Makar A, De Visschere P, et al. Neo-adjuvant treatment of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix results in significantly different pathological complete response rates. *BMC Cancer.* 2018 Nov;18(1):1101. DOI: 10.1186/s12885-018-5007-0
 92. Guo J, Zhang Y, Chen X, Sun L, Chen K, Sheng X. Surgical and oncologic outcomes of radical abdominal trachelectomy versus hysterectomy for stage IA2-IB1 cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Mar-Apr;26(3):484-91. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.06.006
 93. Zhang D, Ma X. Prognostic factors and outcomes of early-stage small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: 37 cases from a single center. *Peer J.* 2019 May;7:e6868. DOI: 10.7717/peerj.6868

94. Xu F, Ma J, Yi H, Hu H, Fan L, Wu P, et al. Clinicopathological aspects of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a multicenter retrospective study and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018 Oct;50(3):1113-22. DOI: 10.1159/000494538
95. Kim JY, Nam BH, Lee JA. Is human papillomavirus genotype an influencing factor on radiotherapy outcome? Ambiguity caused by an association of HPV 18 genotype and adenocarcinoma histology. *J Gynecol Oncol*. 2011 Mar;22(1):32-8. DOI: 10.3802/jgo.2011.22.1.32
96. Onuki M, Matsumoto K, Tenjimbayashi Y, Tasaka N, Akiyama A, Sakurai M, et al. Human papillomavirus genotype and prognosis of cervical cancer: favorable survival of patients with HPV16-positive tumors. *Papillomavirus Res*. 2018 Dec;6:41-5. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.005
97. Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chao A, Yang JE, et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. *J Clin Oncol*. 2007 Aug;25(24):3628-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.2995
98. Nogueira Dias Genta ML, Sadalla JC, De Carvalho JPM, Carvalho JP, Martins TR, Levi JE, et al. Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival. *PLoS One*. 2017 Aug;12(8):e0182854. DOI: 10.1371/journal.pone.0182854
99. Yin Z, Tang H, Li L, Ni J, Yuan S, Lou H, et al. Impact of sites versus number of metastases on survival of patients with organ metastasis from newly diagnosed cervical cancer. *Cancer Manag Res*. 2019 Aug;11:7759-66. DOI: 10.2147/CMAR.S203037
100. Zhang Y, Zhou X, Wang X, Wang X, Guo Y. Prognosis for different patterns of distant metastases in patients with uterine cervical cancer: a population-based analysis. *J Cancer*. 2020 Jan;11(6):1532-41. DOI: 10.7150/jca.37390
101. Zhou S, Peng F. Patterns of metastases in cervical cancer: a population-based study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020 Jul;13(7):1615-23.
102. Ho KC, Wang CC, Qiu JT, Lai CH, Hong JH, Huang YT, et al. Identification of prognostic factors in patients with cervical cancer and supraclavicular lymph node recurrence. *Gynecol Oncol*. 2011 Nov;123(2):253-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.07.020
103. Jeon W, Koh HK, Kim HJ, Wu HG, Kim JH, Chung HH. Salvage radiotherapy for lymph node recurrence after radical surgery in cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012 Jul;23(3):168-74. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.3.168
104. Uno T, Kanazawa A, Nemoto MW, Harada R, Kobayashi H, Saito M, et al. Radiation therapy for extrapelvic lymph node recurrence after curative

- treatment for cervical cancer. *Anticancer Res.* 2019 Feb;39(2):891-6. DOI: 10.21873/anticancerres.13190
105. Cho WK, Park W, Kim H, Kim YI, Yang K, Cha H. Para-aortic lymph node recurrence after curative radiotherapy for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Sep;29(7):1116-20. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000615
106. Mileskin L, Paramanathan A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P, Narayan K. Smokers with cervix cancer have more uterine corpus invasive disease and an increased risk of recurrence after treatment with chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Sep;24(7):1286-91. DOI: 10.1097/IGC.000000000000170
107. Jiang J, Pang H, Liu B, Nasca PC, Zhang B, Wu Y, et al. Effects of active, passive, and combined smoking on cervical cancer mortality: a nationwide proportional mortality study in Chinese urban women. *Cancer Causes Control.* 2015 Jul;26(7):983-91. DOI: 10.1007/s10552-015-0580-x
108. Mayadev J, Lim J, Durbin-Johnson B, Valicenti R, Álvarez E. Smoking decreases survival in locally advanced cervical cancer treated with radiation. *Am J Clin Oncol.* 2018 Mar;41(3):295-301. DOI: 10.1097/COC.000000000000268
109. Mayadev J, Valicenti R, Álvarez EA, Lim J, Li CS. Alcohol abuse decreases pelvic control and survival in cervical cancer: an opportunity of lifestyle intervention for outcome improvement. *Am J Clin Oncol.* 2017 Oct;40(5):451-7. DOI: 10.1097/COC.000000000000187
110. Sánchez M, Castro ED, Luvían MJ, Jiménez LR, Aguilar P, Isla OD, et al. Deterioration of nutritional status of patients with locally advanced cervical cancer during treatment with concomitant chemoradiotherapy. *J Hum Nutr Diet.* 2019 Aug;32(4):480-91. DOI: 10.1111/jhn.12649
111. Lee J, Chang CL, Lin JB, Wu MH, Sun FJ, Jan YT, et al. Skeletal muscle loss is an imaging biomarker of outcome after definitive chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2018 Oct;24(20):5028-36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0788
112. Iglesias DA, Westin SN, Rallapalli V, Huang M, Fellman B, Urbauer D, et al. The effect of body mass index on surgical outcomes and survival following pelvic exenteration. *Gynecol Oncol.* 2012 May;125(2):336-42. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.010
113. Sánchez-Periut E, Muro-Toledo G, Losada-Guerra J, Reyes-Almeida L. La nefrostomía percutánea en el carcinoma cérvico-uterino avanzado con uropatía obstructiva. [Percutaneous nephrostomy in advanced cervical cancer with obstructive uropathy]. *Rev Mex Urol.* 2016 Abr;76(4):207-12. Spanish. DOI: 10.1016/j.uromx.2016.04.002

114. Lapitan MC, Buckley BS. Impact of palliative urinary diversion by percutaneous nephrostomy drainage and ureteral stenting among patients with advanced cervical cancer and obstructive uropathy: a prospective cohort. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Aug;37(8):1061-70. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01486.x
115. McGregor BA, Antoni MH. Psychological intervention and health outcomes among women treated for breast cancer: a review of stress pathways and biological mediators. *Brain Behav Immun.* 2009 Feb;23(2):159-66. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.08.002
116. Andersen BL, Thornton LM, Shapiro CL, Farrar WB, Mundy BL, Yang HC, et al. Biobehavioral, immune, and health benefits following recurrence for psychological intervention participants. *Clin Cancer Res.* 2010 Jun;16(12):3270-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0278
117. Oncoguía Cáncer de Cuello Uterino [Internet]. Madrid: SEGO; 2018. [citado 5 abr 2022]. [37 p.] Disponible en: https://sego.es/Guias_de_Asistencia_Practica#oncologia
118. Abu-Rustum NR, Hoskins WJ. Radical abdominal hysterectomy. *Surg Clin North Am.* 2001 Aug;81(4):815-28. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70167-5
119. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, González-Martín A, Colombo N, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul;28(Suppl 4):iv72-iv83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
120. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997 Aug;350(9077):535-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02250-2
121. Bucapacidrke TW. Treatment options in stage IB cervical cancer: radical hysterectomy and radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 1994 Jan;4(1):34- 40. DOI: 10.1053/SRAO00400034
122. Jewell EL, Smrka M, Broadwater G, Valea F, Davis DM, Nolte KC, et al. Utility scores and treatment preferences for clinical early-stage cervical cancer. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):582-6. DOI: 10.1016/j.jval.2010.11.017
123. Sun H, Cao D, Shen K, Yang J, Xiang Y, Feng F, et al. Piver type II vs. type III hysterectomy in the treatment of early-stage cervical cancer: midterm follow-up results of a randomized controlled trial. *Front Oncol.* 2018 Nov;8:568- 79. DOI: 10.3389/fonc.2018.00568
124. Zuo N, Hu H, Thapa N, Li Z, Jiang D, Meng X, et al. Vaginal cuff length during radical hysterectomy is a prognostic factor for stage IB-IIA cervical cancer:

a retrospective study. *Cancer Manag Res.* 2018 Nov;10:5927-35.

DOI:10.2147/CMAR.S175726

125. Kim K, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Ryu SY, Cho SY, et al. Vaginal and pelvic recurrence rates based on vaginal cuff length in patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomies. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Sep;37(9):824-7. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.06.010
126. Azaïs H, Ghesquière L, Petitnicolas C, Borghesi Y, Tresch-Bruneel E, Córdoba A, et al. Pretherapeutic staging of locally advanced cervical cancer: inframesenteric paraaortic lymphadenectomy accuracy to detect paraaortic metastases in comparison with infrarenal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2017 Nov;147(2):340-4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.09.012
127. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec;380(9859):2095-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
128. Grangé C, Bonal M, Huyghe É, Lèguevaque P, Cances-Lauwers V, Motton S. Qualité de vie sexuelle et cancer du col localement avancé [Sexual function and quality of life in locally advanced cervical cancer]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013 Feb;41(2):116-22. French. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2012.12.011
129. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999 May;340(18):1383-9. DOI: 10.1056/NEJM199905063401802
130. Butler-Manuel SA, Summerville K, Ford A, Blake P, Riley AJ, Sultan AH, et al. Self-assessment of morbidity following radical hysterectomy for cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 1999 Mar;19(2):180-3. DOI: 10.1080/01443619965552
131. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):192-200. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70084-X
132. Díaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov;111(2):255-60. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.014
133. Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, et al. Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asian Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *J Surg Oncol.* 2014 Sep;110(3):252-7. DOI: 10.1002/jso.23631

134. Cibula D, Pötter R, Chiva L, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fisherova D, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-55. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001216
135. Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, et al. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer*. 2013 Nov;109(11):2778-82. DOI: 10.1038/bjc.2013.656
136. Deng X, Zhang Y, Li D, Zhang X, Guo H, Wang F, et al. Abdominal radical trachelectomy guided by sentinel lymph node biopsy for stage IB1 cervical cancer with tumors > 2 cm. *Oncotarget*. 2017 Jan;8(2):3422-9. DOI: 10.18632/oncotarget.13788
137. Li X, Li J, Jiang Z, Xia L, Ju X, Chen X, et al. Oncological results and recurrent risk factors following abdominal radical trachelectomy: an updated series of 333 patients. *BJOG*. 2019 Aug;126(9):1169-74. DOI: 10.1111/1471-0528.15621
138. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jan;17(1):64-84. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0001
139. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Feb;287(2):245-50. DOI: 10.1007/s00404-012-2475-3
140. Perrone AM, Bovicelli A, D'Andrilli G, Borghese G, Giordano A, De Iaco P. Cervical cancer in pregnancy: analysis of the literature and innovative approaches. *J Cell Physiol*. 2019 Sep;234(9):14975-90. DOI: 10.1002/jcp.28340
141. Querleu D. A propos de hystérectomies élargies de Schauta-Amreich et Schauta-Stoeckel assistées par coelioscopie [Radical hysterectomies by the Schauta-Amreich and Schauta-Stoeckel techniques assisted by celioscopy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1991;20(5):747-8. French.
142. Mathevet P, Dargent, D. Hystérectomie élargie par voie basse ou opération de Schauta-Stoeckel [Radical vaginal hysterectomy or Schauta-Stoeckel procedure]. *EMC — Chirurgie*. 2005;2(6):630-43. French. DOI: 10.1016/j.emcchi.2005.09.007
143. Kucukmetin A, Biliatis I, Naik R, Bryant A. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy for the treatment of early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct;2013(10):CD006651. DOI: 10.1002/14651858.CD006651.pub3

144. Nam JH, Kim JH, Kim DY, Kim MK, Yoo HJ, Kim YM, et al. Comparative study of laparoscopic-vaginal radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Jan;92(1):277-83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.09.003
145. Zhang S, Ma L, Meng QW, Zhou D, Moyiding T. Comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36):e8005. DOI: 10.1097/MD.00000000000008005
146. Ramírez PT, Frumovitz M, Pareja R, López A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov;379(20):1895-904. DOI: 10.1056/NEJMoa1806395
147. Cao T, Feng Y, Huang Q, Wan T, Liu J. Prognostic and safety roles in laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy in cervical cancer: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech. -New Series-*. 2015 Dec;25(12):990-8. DOI: 10.1089/lap.2015.0390
148. Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2015 Nov;15:928. DOI: 10.1186/s12885-015-1818-4
149. Laterza RM, Uccella S, Casarin J, Morosi C, Serati M, Koelbl H, et al. Recurrence of early stage cervical cancer after laparoscopic versus open radical surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Mar;26(3):547-52. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000627
150. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown IJV, Micha JP, López KL, et al. Survival rate comparisons amongst cervical cancer patients treated with an open, robotic-assisted or laparoscopic radical hysterectomy: a five year experience. *Surg Oncol*. 2016 Mar;25(1):66-71. DOI: 10.1016/j.suronc.2015.09.004
151. Diver E, Hinchcliff E, Gockley A, Melamed A, Contrino L, Feldman S, et al. Minimally invasive radical hysterectomy for cervical cancer is associated with reduced morbidity and similar survival outcomes compared with laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Mar-Apr;24(3):402-6. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.12.005
152. Liu Z, Li X, Tian S, Zhu T, Yao Y, Tao Y. Superiority of robotic surgery for cervical cancer in comparison with traditional approaches: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Apr;40:145-54. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.02.062

153. Geetha P, Nair M. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review. *J Minimal Access Surg.* 2012 Jul;8(3):67-73. DOI: 10.4103/0972-9941.97584
154. Luo C, Liu M, Li X. Efficacy and safety outcomes of robotic radical hysterectomy in Chinese older women with cervical cancer compared with laparoscopic radical hysterectomy. *BMC Womens Health.* 2018 May;18(1):61-5. DOI: 10.1186/s12905-018-0544-x
155. Gallotta V, Conte C, Federico A, Vizzielli G, Gueli Alletti S, Tortorella L, et al. Robotic versus laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer: a case matched control study. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Jun;44(6):754-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.01.092
156. Melamed A, Rauh-Hain JA, Ramírez PT. Minimally invasive radical hysterectomy for cervical cancer: when adoption of a novel treatment precedes prospective, randomized evidence. *J Clin Oncol.* 2019 Nov;37(33):3069-74. DOI: 10.1200/JCO.19.01164
157. Kim JH, Kim K, Park SJ, Lee JY, Kim K, Lim MC, et al. Comparative effectiveness of abdominal versus laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer in the postdissemination era. *Cancer Res Treat.* 2019 Apr;51(2):788-96. DOI: 10.4143/crt.2018.120
158. Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, Moineddin R, Liu N, Dossa F, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Dec;221(6):619.e1-619.e24. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.009
159. Uppal S, Spencer R. Modify or abandon: minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Jun;29(5):843-4. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000574
160. Uppal S, Gehrig PA, Peng K, Bixel KL, Matsuo K, Vetter MH, et al. Recurrence rates in patients with cervical cancer treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: a multi-institutional retrospective review study. *J Clin Oncol.* 2020 Apr;38(10):1030-40. DOI: 10.1200/JCO.19.03012
161. Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, Staf C, Rådestad AF, Reynisson P, et al. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: results from a nationwide population-based cohort study. *Eur J Cancer.* 2019 Jul;116:169-77. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.016
162. Zhang S, Ding T, Cui Z, Lv Y, Jiang R. Efficacy of robotic radical hysterectomy for cervical cancer compared with that of open and laparoscopic surgery. A separate meta-analysis of high-quality studies. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jan;98(4):e14171. DOI: 10.1097/MD.00000000000014171

163. Guo J, Yang L, Cai J, Xu L, Min J, Shen Y, et al. Laparoscopic procedure compared with open radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy in early cervical cancer: a retrospective study. *Onco Targets Ther.* 2018;11:5903-8. DOI: 10.2147/OTT.S156064
164. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2007 Jun;4(6):353-61. DOI: 10.1038/ncponc0822
165. Lu Q, Zhang Z, Xiao M, Liu C, Zhan Z. The surgical morbidity and oncological outcome of total laparoscopic radical trachelectomy versus total laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer: a retrospective study with 11-year follow-up. *Onco Targets Ther.* 2019 Sep;12:7941-7. DOI: 10.2147/OTT.S224525
166. Kobayashi T. Abdominal radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for cancer of the cervix. Tokyo: Nanzando. 1961;178-87.
167. Ditto A, Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Martinelli F, Chiappa V, López C, et al. Oncologic effectiveness of nerve-sparing radical hysterectomy in cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2018 May;29(3):e41. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e41
168. Kim H, Kim T, Suh D, Kim S, Kim M, Jeong C, et al. Success factors of laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy for preserving bladder function in patients with cervical cancer: a protocol-based prospective cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2014 Dic;22(6):1987-95. DOI: 10.1245/s10434-014-4197-1
169. Todo Y, Kuwabara M, Watari H, Ebina Y, Takeda M, Kudo M, et al. Urodynamic study on postsurgical bladder function in cervical cancer treated with systematic nerve-sparing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Jan-Feb;16(1):369-75. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00345.x
170. Pahisa J, Martínez-Román S, Martínez-Zamora MA, Torné A, Caparrós X, Sanjuán A, et al. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 May-Jun;18(3):584-9. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01054.x
171. Signorelli M, Bogani G, Chiappa V, Ditto A, Scaffa C, Martinelli F, et al. Ovarian preservation in locally advanced cervical cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy and radical surgery. *Minerva Ginecol.* 2018 Aug;70(4):357-63. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04221-1
172. Matsuo K, Machida H, Shoupe D, Melamed A, Muderspach LI, Roman LD, et al. Ovarian conservation and overall survival in young women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2017 Jan;129(1):139-51. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001754

173. Yin L, Zhu J, Ke G, Lu S, Zhang W. Ovarian transposition before radiotherapy in cervical cancer patients: functional outcome and the adequate dose constraint. *Radiat Oncol.* 2019 Jun;14(1):100. DOI: 10.1186/s13014-019-1312-2
174. Cetina L, González-Enciso A, Cantú D, Coronel J, Pérez-Montiel D, Hinojosa J, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Ann Oncol.* 2013 Aug;24(8):2043-7. DOI: 10.1093/annonc/mdt142
175. Shim SH, Kim SN, Chae SH, Kim JE, Lee SJ. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2018 Mar;29(2):e25. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e25
176. Shi D, Liang Z, Zhang C, Zhang H, Liu X. The effect of surgery on the survival status of patients with locally advanced cervical cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018 Mar;18(1):308. DOI: 10.1186/s12885-018-4232-x
177. Hequet D, Marchand E, Place V, Fourchette V, De La Rochefordière A, Dridi S, et al. Evaluation and impact of residual disease in locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiation therapy: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Dec;39(12):1428-34. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.006
178. Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, Petrillo M, Salerno MG, Fagotti A, et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Oncol.* 2010 Dec;119(3):404-10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.08.004
179. Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, Mourregot A, Fabbro M, Saint-Aubert B, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep;114(3):404-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.05.043
180. Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, Querleu D, Soule-Tholy M, Hoff J, et al. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Feb;20(2):268-75. DOI: 10.1111/igc.0b013e3181c9e385
181. Touboul C, Uzan C, Mauguén A, Gouy S, Rey A, Pautier P, et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist.* 2010 Mar;15(4):405-15. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0295

182. Chereau E, De La Hosserye C, Ballester M, Rouzier R, Monnier L, Touboul E, et al. The role of completion surgery after concurrent radiochemotherapy in locally advanced stages IB2-IIB cervical cancer. *Anticancer Res.* 2013 Apr;33(4):1661-6.
183. Yang J, Shen K, Wang J, Yang J, Cao D. Extrafascial hysterectomy after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical adenocarcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2016 Jul;27(4):e40. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e40
184. Pervin S, Ruma FI, Rahman K, Ferdous J, Ara R, Abu Syed MM, et al. Adjuvant hysterectomy in patients with residual disease after radiation for locally advanced cervical cancer: a prospective longitudinal study. *J Glob Oncol.* 2019 Jan;5:1-7. DOI: 10.1200/JGO.18.00157
185. Sagi-Dain L, Abol-Fol S, Lavie O, Sagi S, Ben Arie A, Segev Y. Cervical cancer with intermediate risk factors: is there a role for adjuvant radiotherapy? A systematic review and a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2019 Jul;84(6):606-15. DOI: 10.1159/000501683
186. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer.* 1992 Jan;69(1):181-6. DOI: 10.1002/1097-0142(19920101)69:1<181::aid-cnrcr2820690130>3.0.co;2-b
187. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer.* 1996 Oct;78(7):1438-46. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19961001)78:7<1438::AID-CNCR10>3.0.CO;2-0
188. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1999 May;73(2):177-83. DOI: 10.1006/gyno.1999.5387
189. Rotman MZ, Sedlis A, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ, et al. Postoperative irradiation of women with stage IB-IIA cervical cancers with poor prognostic features: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2):S189.
190. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 May;65(1):169-76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.019
191. Song JH, Lee JH, Lee JH, Park JS, Hong SH, Jang HS, et al. High-dose-

- rate brachytherapy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Res Treat.* 2014 Jan;46(1):74-80. DOI: 10.4143/crt.2014.46.1.74
192. Cibula D, Abu-Rustum NR, Fischerova D, Pather S, Lavigne K, Slama J, et al. Surgical treatment of “intermediate risk” lymph node negative cervical cancer patients without adjuvant radiotherapy-A retrospective cohort study and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2018 Dec;151(3):438-43. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.018
193. Takeshima N, Umayahara K, Fujiwara K, Hirai Y, Takizawa K, Hasumi K. Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage IB-IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):618-22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.04.01
194. Li R, Shinde A, Chen YJ, Amini A, Lee S, Dellinger T, et al. Survival benefit of adjuvant brachytherapy after hysterectomy with positive surgical margins in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Oct;102(2):373-82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.076
195. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000 Apr;18(8):1606-13. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606
196. Serkies K, Jassem J. Systemic therapy for cervical carcinoma-current status. *Chin J Cancer Res.* 2018 Apr;30(2):209-21. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.04
197. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer-a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002 Jun;14(3):203-12. DOI: 10.1053/clon.2002.0076
198. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004 Mar;22(5):872-80. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.197
199. Ryu HS, Chun M, Chang KH, Chang HJ, Lee JP. Postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy improves survival rates for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2005 Feb;96(2):490-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.10.038

200. Lee KB, Shim SH, Lee JM. Comparison between adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy after radical surgery in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2018 Jul;29(4):e62. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e62
201. Mauro GP, Kleine RT, da Costa SCS, Carvalho HA. Vaginal cuff brachytherapy in the adjuvant setting for patients with high-risk early-stage cervical cancer. *Brachytherapy.* 2019;18(6):747-52. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.08.006
202. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JCA, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):116-23. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.07.012
203. Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M. Cervical cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009 May;20(Suppl 4):27-8. DOI: 10.1093/annonc/mdp119
204. Gong J, Zhang J. Interpretation of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer (Version 1. 2016). *Chinese Gen Pract.* 2016;19(27):3261-4. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.27.001
205. Viani GA, Manta GB, Stefano EJ, de Fendi LI. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy - a meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Apr;28(1):47. DOI: 10.1186/1756-9966-28-47
206. 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 Dec;26(35):5802-12. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4368
207. Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar;43(4):763-75. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00482-9
208. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016 Sep;120(3):428-33. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.03.011
209. Zhang Y, Yang Z, Zhou Y, Pan J, Liu Y. Efficacy of concurrent single-agent chemotherapy using radiotherapy in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jun;8(6):8661-73.

210. Sebastião AM, da Silva Rocha LS, Gimenez RD, de Barros LAB, Fukushima JT, da Silva SCS, et al. Carboplatin-based chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: an alternative to cisplatin-based regimen? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Jun;201:161-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.03.016
211. Fabri VA, Queiroz ACM, Mantoan H, Sanches SM, Guimarães APG, Ribeiro ARG, et al. The impact of addition of consolidation chemotherapy to standard cisplatin-based chemoradiotherapy in uterine cervical cancer: matter of distant relapse. *J Oncol.* 2019 Mar;2019:1217838. DOI: 10.1155/2019/1217838
212. Santini BA, Becerra SS, Bianchi GB, Gayan GP, Cárcamo IM, Seelmann GD, et al. Irradiación lumboaórtica en el cáncer cérvico uterino: análisis de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2010;75(6):355-61. DOI: 10.4067/S0717-75262010000600003
213. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, Horiot JC, Pourquier H, Delouche J, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol.* 1988 Feb;11(2):101-12. DOI: 10.1016/0167-8140(88)90245-9
214. Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clery M, Marcial V, Grigsby PW, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA.* 1995 Aug;274(5):387-93.
215. Lee J, Lin JB, Chang CL, Sun FJ, Wu MH, Jan YT, et al. Impact of para-aortic recurrence risk-guided intensity-modulated radiotherapy in locally advanced cervical cancer with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2018 Feb;148(2):291-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.12.003
216. Yoshida K, Kajiyama H, Yoshihara M, Ikeda Y, Yoshikawa N, Nishino K, et al. Does postoperative prophylactic irradiation of para-aortic lymph nodes reduce the risk of recurrence in uterine cervical cancer with positive pelvic lymph nodes? *Int J Clin Oncol.* 2019 May;24(5):567-74. DOI: 10.1007/s10147-018-1376-2
217. Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jul;41(4):817-22. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00132-1
218. Sapienza LG, Gomes MJL, Calsavara VF, Leitao JMM, Baiocchi G. Does para-aortic irradiation reduce the risk of distant metastasis in advanced cervical

- cancer? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Oncol.* 2017 Feb;144(2):312-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.044
219. Akbaba S, Oelmann-Avendano JT, Bostel T, Rief H, Nicolay NH, Debus J, et al. Percutaneous parametrial dose escalation in women with advanced cervical cancer: feasibility and efficacy in relation to long-term quality of life. *Radiol Oncol.* 2018 Sep;52(3):320-8. DOI: 10.2478/raon-2018-0029
220. Kim H, Kim YS, Joo JH, Eom KY, Park W, Kim JH, et al. Tumor boost using external beam radiation in cervical cancer patients unable to receive intracavitary brachytherapy outcome from a multicenter retrospective study (Korean Radiation Oncology Group 1419). *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Feb;28(2):371-8. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001155
221. Albuquerque K, Tumati V, Lea J, Ahn C, Richardson D, Miller D, et al. A phase II trial of stereotactic ablative radiation therapy as a boost for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Mar;106(3):464-71. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.042
222. Wujanto C, Choo BA, Tan D, Ilancheran A, Ng J, Low JJH, et al. Does external beam radiation boost to pelvic lymph nodes improve outcomes in patients with locally advanced cervical cancer? *BMC Cancer.* 2019 Apr;19(1):385-92. DOI: 10.1186/s12885-019-5594-4
223. Kim K, Cho SY, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, et al. Vaginal and pelvic recurrence rates based on vaginal cuff length in patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomies. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Sep;37(9):824-7. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.06.010
224. de Foucher T, Bendifallah S, Ouldamer L, Bricou A, Lavoue V, Varinot J, et al. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: retrospective multicentre study from the FRANCOGYN group. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Apr;45(4):659-65. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.11.014
225. Lee WM, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Lee ED, et al. Clinicopathologic factors for central recurrence in patients with locally advanced bulky cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol.* 2012 Apr;161(2):219-23. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.12.029
226. Gardner AB, Charo LM, Eskander RN, Mann AK, Kapp DS, Chan JK. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis.* 2020 Feb;37(1):107-13. DOI: 10.1007/s10585-019-10007-0
227. Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A. Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol.* 2012 Jun;21(2):e59-66. DOI: 10.1016/j.suronc.2011.12.008

228. Nishio S, Kitagawa R, Shibata T, Yoshikawa H, Konishi I, Ushijima K, et al. Prognostic factors from a randomized phase III trial of paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial: JCOG0505-S1. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Oct;78(4):785-90. DOI: 10.1007/s00280-016-3133-4
229. Boussios S, Seraj E, Zarkavelis G, Petrakis D, Kollas A, Kafantari A, et al. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: where do we stand? A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Dec;108:164-74. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.006
230. Graves S, Seagle BL, Strohl AE, Shahabi S, Nieves-Neira W. Survival after pelvic exenteration for cervical cancer: a national cancer database study. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Feb;27(2):390-5. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000884
231. Li L, Ma SQ, Tan XJ, Zhong S, Wu M. Pelvic exenteration for recurrent and persistent cervical cancer. *Chin Med J.* 2018 Jul;131(13):1541-8. DOI: 10.4103/0366-6999.235111
232. Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):604-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.001
233. Yoo HJ, Lim MC, Seo S-S, Kang S, Yoo CW, Kim JY, et al. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea. *J Gynecol Oncol.* 2012 Oct;23(4):242-50. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.242
234. Sardain H, Lavoue V, Redpath M, Bertheuil N, Foucher F, Levêque J. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Aug;41(8):975-85. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.235
235. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Ferrandina G, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Jun;24(5):916-22. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182a80aec
236. Venchiarutti RL, Solomon MJ, Koh CE, Young JM, Steffens D. Pushing the boundaries of pelvic exenteration by maintaining survival at the cost of morbidity. *Br J Surg.* 2019 Sep;106(10):1393-403. DOI: 10.1002/bjs.11203
237. Kulu Y, Mehrabi A, Khajeh E, Klose J, Greenwood J, Hackert T, et al. Promising long-term outcomes after pelvic exenteration. *Ann Surg Oncol.* 2019 May;26(5):1340-9. DOI: 10.1245/s10434-018-07090-0

238. Chen M, Pan L. [Current status and outcomes of pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: a systematic review]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014 Jun;49(6):460-5. Chinese.
239. Biete A, Oses G. Intraoperative radiation therapy in uterine cervical cancer: a review. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018 Nov-Dec;23(6):589-94. DOI: 10.1016/j.rpor.2018.07.005
240. Backes FJ, Billingsley CC, Martin DD, Tierney BJ, Eisenhauer EL, Cohn DE, et al. Does intra-operative radiation at the time of pelvic exenteration improve survival for patients with recurrent, previously irradiated cervical, vaginal, or vulvar cancer? *Gynecol Oncol*. 2014 Oct;135(1):95-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.093
241. Forner DM, Lampe B. Exenteration as a primary treatment for locally advanced cervical cancer: long-term results and prognostic factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Aug;205(2):148.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.057
242. Sardain H, Lavoué V, Laviolle B, Henno S, Foucher F, Levêque J. Prognostic factors for curative pelvic exenterations in patients with recurrent uterine cervical or vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9):1679-85. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000288
243. Huang M, Iglesias DA, Westin SN, Fellman B, Urbauer D, Schmeler KM, et al. Pelvic exenteration: impact of age on surgical and oncologic outcomes. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):114-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.11.014
244. de Gregorio N, de Gregorio A, Ebner F, Friedl TWP, Huober J, Hefty R, et al. Pelvic exenteration as ultimate ratio for gynecologic cancers: single-center analyses of 37 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jul;300(1):161-8. DOI: 10.1007/s00404-019-05154-4
245. Cardenes H, Pérez CA. Treatment of recurrent carcinoma of the cervix. In: Pérez CA, Brady LW (Eds.). *Principles and practice of radiation oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2012. 107-20 pp.
246. Eskander RN, Tewari KS. Chemotherapy in the treatment of metastatic, persistent, and recurrent cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gyn*. 2014 Aug;26(4):314-21. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000042
247. Ioffe YJ, Massad LS, Powell MA, Hagemann AR, Mutch DG, Thaker PH, et al. Survival of cervical cancer patients presenting with occult supraclavicular metastases detected by FDG-positron emission tomography/CT: impact of disease extent and treatment. *Gynecol Obstet Invest*. 2017 Apr;83(1):83-9. DOI: 10.1159/000458706
248. Kim JY, Kim JY, Kim JH, Yoon MS, Kim J, Kim YS. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with

- paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov;84(3):741-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.070
249. Cintra GF, Vieira MA, Andrade CEMDC, Simioni EB, Dos Reis R, Nunes JS, et al. Salvage laparoscopic lymphadenectomy combined to chemotherapy and/or radiation therapy for isolated para-aortic nodal recurrence of cervical cancer: morbidity and outcomes of a case series. *Gynecol Oncol.* 2015;137:75. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.01.181
250. Park HJ, Chang AR, Seo Y, Cho CK, Jang WI, Kim MS, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent or oligometastatic uterine cervix cancer: a cooperative study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 14- 11). *Anticancer Res.* 2015 Sep;35(9):5103-10.
251. Kubota H, Tsujino K, Sulaiman NS, Sekii S, Matsumoto Y, Ota Y, et al. Comparison of salvage therapies for isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical cancer after definitive treatment. *Radiat Oncol.* 2019 Dec;14(1):236. DOI: 10.1186/s13014-019-1442-6
252. Kang S, Nam BH, Park JY, Seo SS, Ryu SY, Kim JW, et al. Risk assessment tool for distant recurrence after platinum-based concurrent chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul;30(19):2369-74. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.5923
253. Xia W, Hongqin Y, Yanhua L, Fu Mao M. Comparison of simultaneous chemotherapy with synchronous chemotherapy and conventional pelvic radiotherapy in middle and advanced cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;29(6):386-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.10069801.2017.06.007
254. Zhuang J, Kang D. Effect of docetaxel combined with cisplatin chemotherapy with concurrent radiotherapy on short-term prognosis of patients with advanced cervical cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(5):4898-904.
255. Noegroho BS, Mustafa A. Predictive factor for successful retrograde ureteral stent insertion in obstructive uropathy due to advanced cervical cancer. *Urogynaecologia.* 2019;31(1):7-11. DOI: 10.4081/ujj.2019.221
256. Tan S, Tao Z, Zhao Y, Chen X, Wu B, Bian X, et al. Ureteral stent placement and percutaneous nephrostomy in the management of hydronephrosis secondary to cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Oct;241:99-103. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.08.020
257. van Aardt MC, van Aardt J, Mouton A. Impact of percutaneous nephrostomy in South African women with advanced cervical cancer and obstructive uropathy. *South Afr J Gynaecol Oncol.* 2017;9(1):6-10. DOI: 10.1080/20742835.2017.1352644

258. von Hornstein W. Palliativmedizinische Begleitung und Betreuung einer Patientin mit metastasiertem Gebärmutterhalskrebs — ganzheitlicher Behandlungsansatz [Palliative care and support in a patient with metastasized cervical cancer - A holistic treatment approach]. *Dtsch Zeitschrift für Onkol.* 2011;43(4):163-6. German. DOI: 10.1055/s-0030-1257696
259. Ngamprasert M, Utriyaprasit K, Sindhu S, Ratinthorn A, Viwatwongkasem C. The relationship among a palliative care service, patient's factors, and quality of life of post treatment cervical cancer patients: a causal model approach. *Siriraj Med J.* 2019;71(4):268-77.
260. Tapera O, Nyakabau AM. Limited knowledge and access to palliative care among women with cervical cancer: an opportunity for integrating oncology and palliative care in Zimbabwe. *BMC Palliat Care.* 2020 Feb;19(1):1-9. DOI: 10.1186/s12904-020-0523-5
261. Tapera O, Dreyer G, Kadzatsa W, Nyakabau AM, Stray-Pedersen B, Hendricks SJH. Determinants of access and utilization of cervical cancer treatment and palliative care services in Harare, Zimbabwe. *BMC Public Health.* 2019 Jul;19(1):1018. DOI: 10.1186/s12889-019-7355-3
262. Hata M, Omura M, Koike I, Tayama Y, Inoue T, Miyagi E, et al. The role of radiation therapy for uterine cervical cancer with distant metastasis. *Oncology.* 2012 Jun;83(2):67-74. DOI: 10.1159/000337985
263. M. Murillo González, M. Valentín Maganto. Tratamientos paliativos: metástasis cerebrales. En: A. Montero, M. Martín, editores. *Manual Práctico de Oncología Radioterápica (SEOR)*. Madrid; 2014. p. 290-1. ISBN: 978-84-16141-25-8
264. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE, Agarwala SS, Kirkwood JM. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(5-6):213-21. DOI: 10.1159/000091952
265. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, McRae DA, Lunsden M, Dieterich S, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine.* 2005 May;2(5):540-9. DOI: 10.3171/spi.2005.2.5.0540
266. Yamada Y, Lovelock DM, Bilsky MH. A review of image-guided intensity-modulated radiotherapy for spinal tumors. *Neurosurgery.* 2007 Aug;61(2):226-35; discussion 235. DOI: 10.1227/01.NEU.0000279970.10309.B5
267. Ryu S, Jin R, Jin JY, Chen Q, Rock J, Anderson J, et al. Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis. *J Pain Symptom Manag.* 2008 Mar;35(3):292-8. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.04.020
268. Choi HJ, Lee YY, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Bae JH, et al. Triplet chemotherapy vs doublet chemotherapy plus bevacizumab in metastatic,

- recurrent, and persistent cervical cancer. *Curr Probl Cancer*. 2020 Oct;44(5):100557. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2020.100557
269. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005 Jul;23(21):4626-33. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.021
270. Long HJ 3rd. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol*. 2007 Jul;25(20):2966-74. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.3781
271. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2004 Aug;22(15):3113-9. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.170
272. Song D, Kong W, Zhang T, Han C, Liu T, Jiao S, et al. A retrospective analysis of cisplatin/carboplatin plus paclitaxel in advanced or recurrent cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Apr;39(3):389-94. DOI: 10.1080/01443615.2017.1416595
273. Shimada M, Sato S, Oishi T, Itamochi H, Kigawa J, Takeshima N, et al. Feasibility study on combination chemotherapy using nogitecan hydrochloride (topotecan) and cisplatin for patients with metastatic, persistent, or recurrent uterine cervical cancer. *International J Clin Oncol*. 2016 Oct;21(5):969-74. DOI: 10.1007/s10147-016-0984-y
274. Kitagawa R, Shibata T, Kasamatsu T, Katsumata N, Kamura T, Ushijima K, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. 2015 Jul;33(19):2129-35. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391
275. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009 Oct;27(28):4649-55. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8909
276. Kuo DYS, Blank SV, Christos PJ, Kim M, Caputo TA, Pothuri B, et al. Paclitaxel plus oxaliplatin for recurrent or metastatic cervical cancer: a New York Cancer Consortium study. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):442-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.082
277. Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Nov-Dec;17(6):1194-204. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00900.x

278. Tewari KS, Sill MW, Huang H, Long HJ 3rd, Penson RT, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb;370(8):734-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748
279. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):44-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.09.006
280. Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, Penson RT, Long HJ, Poveda A, et al. Prospective validation of pooled prognostic factors in women with advanced cervical cancer treated with chemotherapy with/without bevacizumab: NRG Oncology/GOG study. *Clin Cancer Res*. 2015 Dec;21(24):5480-7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1346
281. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017 Oct;390(10103):1654-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0
282. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, et al. Systematic review and network meta-analysis of bevacizumab plus first-line topotecan-paclitaxel or cisplatin-paclitaxel versus non-bevacizumab-containing therapies in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jul;27(6):1237-46. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001000
283. Xiao Y, Cheng HJ, Wang L, Luo SX. Short-term curative effect and safety of bevacizumab combined with chemotherapy for treating recurrent and metastatic cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017;38(1):76-9.
284. Henretta MS, Scalici JM, Engelhard CL, Duska LR. The revolving door: hospital readmissions of gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol*. 2011 Sep;122(3):479-83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.011
285. Clark RM, Growdon WB, Wiechert A, Boruta D, Del Carmen M, Goodman AK, et al. Patient, treatment and discharge factors associated with hospital readmission within 30 days after surgical cytoreduction for epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):407-10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.034
286. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(14):1418-28. DOI: 10.1056/NEJMsa0803563
287. Doll KM, Snavely AC, Kalinowski A, Irwin DE, Bensen JT, Bae-Jump V, et al. Preoperative quality of life and surgical outcomes in gynecologic oncology patients: a new predictor of operative risk? *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):546-432

51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.04.002
288. Magrina JF, Goodrich MA, Podratz KC, Weaver AL. Modified radical hysterectomy: morbidity and mortality. *Gynecol Oncol.* 1995 Nov;59(2):277-82. DOI: 10.1006/gyno.1995.0022
289. Balaya V, Mathevet P, Magaud L, Delomenie M, Bonsang-Kitzis H, Ngô C, et al. Predictive factors of severe perioperative morbidity of radical hysterectomy with lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: a French prospective multicentric cohort of 248 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Apr;45(4):650-8. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.10.057
290. Machida H, Matsuo K, Furusawa A, Kita T, Kitagawa R, Mikami M. Profile of treatment-related complications in women with clinical stage IB-IIB cervical cancer: a nationwide cohort study in Japan. *PLoS One.* 2019 Jan;14(1):e0210125. DOI: 10.1371/journal.pone.0210125
291. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2001 Jan;80(1):3-12. DOI: 10.1006/gyno.2000.6010
292. Wit EM, Horenblas S. Urological complications after treatment of cervical cancer. *Nat Rev Urol.* 2014 Feb;11(2):110-7. DOI: 10.1038/nrurol.2013.323
293. Donovan KA, Boyington AR, Judson PL, Wyman JF. Bladder and bowel symptoms in cervical and endometrial cancer survivors. *Psychooncology.* 2014 Jun;23(6):672-8. DOI: 10.1002/pon.3461
294. Jackson KS, Naik R. Pelvic floor dysfunction and radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Jan-Feb;16(1):354-63. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00347.x
295. Plotti F, Nelaj E, Sansone M, Antonelli E, Altavilla T, Angioli R, et al. Sexual function after modified radical hysterectomy (Piver II/Type B) vs. classic radical hysterectomy (Piver III/Type C2) for early stage cervical cancer. A prospective study. *J Sex Med.* 2012 Mar;9(3):909-17. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02581.x
296. Samlal RAK, van der Velden J, Ketting BW, González González D, Ten Kate FJW, Hart AAM, et al. Disease-free interval and recurrence pattern after the Okabayashi variant of Wertheim's radical hysterectomy for stage IB and IIA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1996;6(2):120-7. DOI: 10.1046/j.1525-1438.1996.06020120.x
297. Zullo MA, Mancini N, Angioli R, Muzii L, Panici PB. Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 Dec;48(3):287-93. DOI: 10.1016/s1040-8428(03)00125-2

298. Charoenkwan K, Srisomboon J, Suprasert P, Tantipalakorn C, Kietpeerakool C. Nerve-sparing class III radical hysterectomy: a modified technique to spare the pelvic autonomic nerves without compromising radicality. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jul-Aug;16(4):1705-12. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00649.x
299. Kato K, Suzuka K, Osaki T, Tanaka N. Unilateral or bilateral nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique to preserve the pelvic autonomic nerves while increasing radicality. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Sep- Oct;17(5):1172-8. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01014.x
300. Plotti F, Angioli R, Zullo MA, Sansone M, Altavilla T, Antonelli E, et al. Update on urodynamic bladder dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Nov;80(2):323-9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.12.004
301. Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS, Guizard AV, Abeillard E, Caravati-Jouvencaux A, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2013 Apr;129(1):222-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.033
302. Plotti F, Terranova C, Capriglione S, Crispino S, Li Pomi A, de Cicco Nardone C, et al. Assessment of quality of life and urinary and sexual function after radical hysterectomy in long-term cervical cancer survivors. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):818-23. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001239
303. Benedetti-Panici P, Zullo MA, Plotti F, Mancini N, Muzii L, Angioli R. Long-term bladder function in patients with locally advanced cervical carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and type 3-4 radical hysterectomy. *Cancer*. 2004 May;100(10):2110-7. DOI: 10.1002/cncr.20235
304. Likic IS, Kadija S, Ladjevic NG, Stefanovic A, Jeremic K, Petkovic S, et al. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec;199(6):644.e1-3. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.034
305. Paick SH, Oh SJ, Song YS, Kim HH. The natural history of hydronephrosis after radical hysterectomy with no intraoperatively recognisable injury to the ureter: a prospective study. *BJU Int*. 2003 Nov;92(7):748-50. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04456.x
306. Karkhanis P, Patel A, Galaal K. Urinary tract fistulas in radical surgery for cervical cancer: the importance of early diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Oct;38(10):943-7. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.06.551
307. Sood AK, Nygaard I, Shahin MS, Sorosky JI, Lutgendorf SK, Rao SS. Anorectal dysfunction after surgical treatment for cervical cancer. *J Am Coll Surg*. 2002 Oct;195(4):513-9. DOI: 10.1016/S1072-7515(02)01311-X

308. Pieterse QD, Maas CP, ter Kuile MM, Lowik M, van Eijkeren MA, Trimbos JB, et al. An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, and sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1119-29. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00461.x
309. Brooks RA, Wright JD, Powell MA, Rader JS, Gao F, Mutch DG, et al. Long-term assessment of bladder and bowel dysfunction after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul;114(1):75-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.036
310. Fotiou S, Tserkezoglou A, Hatzieleftheriou G, Apostolikas N. Class III vs class II radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma: a comparison of morbidity and survival. *Int J Gynecol Cancer*. 1997;7:117-21. DOI: 10.1046/j.1525-1438.1997.00430.x
311. Barnes W, Waggoner S, Delgado G, Potkul R, Barter J, Maher K, et al. Manometric characterization of rectal dysfunction following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 1991 Aug;42(2):116-9. DOI: 10.1016/0090-8258(91)90329-4
312. Beesley V, Janda M, Battistutta D, Eakin E, Obermair A. Lymphedema after gynecological cancer treatment: prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer*. 2007 Jun;109(12):2607-14. DOI: 10.1002/cncr.22684
313. Ohba Y, Todo Y, Kobayashi N, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, et al. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2011 Jun;16(3):238-43. DOI: 10.1007/s10147-010-0171-5
314. Kim JH, Choi JH, Ki EY, Lee SJ, Yoon JH, Lee KH, et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 May;22(4):686-91. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182466950
315. Hareyama H, Hada K, Goto K, Watanabe S, Hakoyama M, Oku K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 May;25(4):751-7. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000405
316. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown JV 3rd, Micha JP, López KL, et al. Lower-extremity lymphedema following management for endometrial and cervical cancer. *Surg Oncol*. 2016 Sep;25(3):200-4. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.05.015
317. Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K, et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following

lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2017 Jul;17(1):50. DOI: 10.1186/s12905-017-0403-1

318. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Mar;25(3):521-5. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000341
319. Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG. Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol*. 2008 Apr;184(4):206-11. DOI: 10.1007/s00066-008-1728-3
320. Tam KF, Lam KW, Chan KK, Ngan HYS. Natural history of pelvic lymphocysts as observed by ultrasonography after bilateral pelvic lymphadenectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jul;32(1):87-90. DOI: 10.1002/uog.5345
321. Halaska MJ, Novackova M, Mala I, Pluta M, Chmel R, Stankusova H, et al. A prospective study of postoperative lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jul;20(5):900-4. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181da29d0
322. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Slama J, Weinberger V, Dusek L, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137(2):291-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.02.016
323. Grimm C, Polterauer S, Helmy-Bader S, Zikan M, Cibula D, Heitz F, et al. A collagen-fibrin patch for the prevention of symptomatic lymphoceles after pelvic lymphadenectomy in women with gynecologic malignancies: a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol*. 2018 Apr;149(1):140-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.01.012
324. Kondo E, Tabata T, Shiozaki T, Motohashi T, Tanida K, Okugawa T, et al. Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Sep;288(3):587-93. DOI: 10.1007/s00404-013-2769-0
325. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M, et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):259-67. DOI: 10.1245/s10434-011-1854-5

326. Frey MK, Ward NM, Caputo TA, Taylor J, Worley JMJ, Slomovitz BM. Lymphatic ascites following pelvic and paraaortic lymphadenectomy procedures for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2012 Apr;125(1):48-53. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.012
327. Kavoussi LR, Sosa E, Chandhoke P, Chodak G, Clayman RV, Hadley HR, et al. Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. *J Urol.* 1993 Feb;149(2):322-5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36069-x
328. Rothmund R, Huebner M, Kraemer B, Wallwiener D, Taran FA, Liske B. Laparoscopic transection and immediate repair of obturator nerve during pelvic lymphadenectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Nov-Dec;18(6):807-8. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.07.010
329. Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *J Sex Med.* 2005 May;2(3):317-30. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.20356.x
330. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Patient-rating of distressful symptoms after treatment for early cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 May;81(5):443-50. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2002.810512.x
331. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, van de Poll-Franse L, Kruitwagen R, van Ballegooijen M. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Apr;73(5):1501-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1905
332. Xiao M, Gao H, Bai H, Zhang Z. Quality of life and sexuality in disease-free survivors of cervical cancer after radical hysterectomy alone: a comparison between total laparoscopy and laparotomy. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(36):e4787. DOI: 10.1097/MD.0000000000004787
333. Wang X, Chen C, Liu P, Li W, Wang L, Liu Y. The morbidity of sexual dysfunction of 125 Chinese women following different types of radical hysterectomy for gynaecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Feb;297(2):459-66. DOI: 10.1007/s00404-017-4625-0
334. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Early-stage cervical carcinoma, radical hysterectomy, and sexual function. A longitudinal study. *Cancer.* 2004 Jan;100(1):97-106. DOI: 10.1002/cncr.11877
335. Schover LR, Fife M, Gershenson DM. Sexual dysfunction and treatment for early stage cervical cancer. *Cancer.* 1989 Jan;63(1):204-12. DOI: 10.1002/1097-0142(19890101)63:1<204::aid-cncr2820630133>3.0.co;2-u
336. Serati M, Salvatore S, Uccella S, Laterza RM, Cromi A, Ghezzi F, et al. Sexual function after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: is there

- a difference between laparoscopy and laparotomy? *J Sex Med.* 2009 Sep;6(9):2516-22. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01363.x
337. Ceccaroni M, Roviglione G, Spagnolo E, Casadio P, Clarizia R, Peiretti M, et al. Pelvic dysfunctions and quality of life after nerve-sparing radical hysterectomy: a multicenter comparative study. *Anticancer Res.* 2012 Feb;32(2):581-8.
338. Song T, Choi CH, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, et al. Sexual function after surgery for early-stage cervical cancer: is there a difference in it according to the extent of surgical radicality? *J Sex Med.* 2012 Jun;9(6):1697-704. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02723
339. Juraskova I, Butow P, Robertson R, Sharpe L, McLeod C, Hacker N. Post-treatment sexual adjustment following cervical and endometrial cancer: a qualitative insight. *Psychooncology.* 2003 Apr-May;12(3):267-79. DOI: 10.1002/pon.639
340. Burns M, Costello J, Ryan-Woolley B, Davidson S. Assessing the impact of late treatment effects in cervical cancer: an exploratory study of women's sexuality. *Eur J Cancer Care.* 2007;16(4):364-72. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00743.x
341. Pieterse QD, Ter Kuile MM, Deruiter MC, Trimbos JBMZ, Kenter G, Maas C. Vaginal blood flow after radical hysterectomy with and without nerve sparing. A preliminary report. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(3):576-83. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01046.x
342. Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life--the components and means for management. *Gynecol Oncol.* 2007;107(3):572-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.09.019
343. Carter J, Raviv L, Sonoda Y, Chi DS, Barakat RR, Brown CL, et al. A 2-year prospective study assessing the emotional, sexual, and quality of life concerns of women undergoing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for treatment of early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2010 Nov;119(2):358-65. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.016
344. Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol.* 2012 Mar;124(3):389-94. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.041
345. Ditto A, Martinelli F, Borreani C, Kusamura S, Hanozet F, Brunelli C, et al. Quality of life and sexual, bladder, and intestinal dysfunctions after class III nerve-sparing and class II radical hysterectomies: a questionnaire-based study. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Jul;19(5):953-7. DOI:10.1111/IGC.0b013e3181a2d171

346. Loizzi V, Cormio G, Lobascio PL, Marino F, De Fazio M, Falagario M, et al. Bowel dysfunction following nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a prospective study. *Oncology*. 2014 May;86(4):239-43. DOI: 10.1159/000362213
347. Kim HS, Kim K, Ryoo SB, Seo JH, Kim SY, Park JW, et al; FUSION Study Group. Conventional versus nerve-sparing radical surgery for cervical cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2015 Apr;26(2):100-10. DOI: 10.3802/jgo.2015.26.2.100
348. Wu J, Ye T, Lv J, He Z, Zhu J. Laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy vs laparoscopic radical hysterectomy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical efficacy and bladder dysfunction. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Mar-Apr;26(3):417-26.e6. DOI:10.1016/j.jmig.2018.10.012
349. Cibula D, Velechovska P, Slama J, Fischerova D, Pinkavova I, Pavlista D, et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):506-11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.061
350. Bogani G, Serati M, Nappi R, Cromi A, di Naro E, Ghezzi F. Nerve-sparing approach reduces sexual dysfunction in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy. *J Sex Med*. 2014 Dec;11(12):3012-20. DOI: 10.1111/jsm.12702
351. Chan JL, Letourneau J, Salem W, Cil AP, Chan SW, Chen L, et al. Sexual satisfaction and quality of life in survivors of localized cervical and ovarian cancers following fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol*. 2015 Oct;139(1):141-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.07.105
352. Plotti F, Sansone M, Di Donato V, Antonelli E, Altavilla T, Angioli R, et al. Quality of life and sexual function after type C2/type III radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: a prospective study. *J Sex Med*. 2011 Mar;8(3):894-904. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02133.x
353. Barnaś E, Skret-Magierlo J, Skret A, Bidzinski M. The quality of life of women treated for cervical cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2012 Feb;16(1):59-63. DOI: 10.1016/j.ejon.2011.03.001
354. Hawighorst-Knapstein S, Fusshoeller C, Franz C, Trautmann K, Schmidt M, Pilch H, et al. The impact of treatment for genital cancer on quality of life and body image--results of a prospective longitudinal 10-year study. *Gynecol Oncol*. 2004 Aug;94(2):398-403. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.04.025
355. Xiao M, Zhang Z. Total laparoscopic versus laparotomic radical hysterectomy and lymphadenectomy in cervical cancer: an observational study of 13-year experience. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(30):e1264. DOI: 10.1097/MD.0000000000001264

356. Selcuk S, Cam C, Asoglu MR, Kucukbas M, Arinkan A, Cikman MS, et al. Effect of simple and radical hysterectomy on quality of life — analysis of all aspects of pelvic floor dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;198:84-8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.008
357. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Zanaboni F, Solima E, Spatti G, et al. Type II versus type III nerve-sparing radical hysterectomy: comparison of lower urinary tract dysfunctions. *Gynecol Oncol.* 2006 Aug;102(2):256-62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.12.014
358. Landoni F, Maneo A, Zupardiel I, Zanagnolo V, Mangioni C. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Mar;38(3):203-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.12.017
359. van Gent MDJM, Romijn LM, van Santen KE, Trimbos JBMZ, de Kroon CD. Nerve-sparing radical hysterectomy versus conventional radical hysterectomy in early-stage cervical cancer. A systematic review and meta-analysis of survival and quality of life. *Maturitas.* 2016 Dec;94:30-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.08.005
360. Hwang JH. Urologic complication in laparoscopic radical hysterectomy: meta-analysis of 20 studies. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(17):3177-85. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.006
361. Lu Q, Zhang Z, Liu C. Urologic complications after laparoscopic radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer: a prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Nov-Dec;22(Suppl 6):S88. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.08.236
362. Harma M, Sel G, Harma MI, Açıkgöz B. Successful obturator nerve repairing: intraoperative sural nerve graft harvesting in endometrium cancer patient. *Int J Surg Case Rep.* 2014 Apr;5(6):345-6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.03.028
363. Ferrandina G, Ercoli A, Fagotti A, Fanfani F, Gallotta V, Margariti AP, et al. Completion surgery after concomitant chemoradiation in locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complications. *Ann Surg Oncol.* 2014 May;21(5):1692-9. DOI: 10.1245/s10434-013-3471-y
364. Le A, Wang Z, Yuan R, Xiao T, Zhuo R. Ultrasound urodynamic study of urinary tract dysfunction after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in women with cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(4):418-24.
365. Revenig LM, Canter DJ, Taylor MD, Tai C, Sweeney JF, Sarmiento JM, et al. Too frail for surgery? Initial results of a large multidisciplinary prospective study examining preoperative variables predictive of poor surgical outcomes. *J*

- Am Coll Surg. 2013 Oct;217(4):665-70.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.06.012
366. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ, Snijders C, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):345-52. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000628
367. Ashing-Giwa KT, Lim JW, Tang J. Surviving cervical cancer: does health-related quality of life influence survival? *Gynecol Oncol*. 2010 Jul;118(1):35-42. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.02.027
368. Ihemelandu CU, McQuellon R, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Predicting postoperative morbidity following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CS+HIPEC) with preoperative FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy) and patient-rated performance status. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3519-26. DOI: 10.1245/s10434-013-3049-8
369. Baker J, Janda M, Gebiski V, Forder P, Hogg R, Manolitsas T, et al. Lower preoperative quality of life increases postoperative risk of adverse events in women with endometrial cancer: results from the LACE trial. *Gynecol Oncol*. 2015 Apr;137(1):102-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.02.008
370. Vistad I, Cvancarova M, Fosså SD, Kristensen GB. Postradiotherapy morbidity in long-term survivors after locally advanced cervical cancer: how well do physicians' assessments agree with those of their patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug;71(5):1335-42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.030
371. Hui B, Zhang Y, Shi F, Wang J, Wang T, Wang J, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9):1648-52. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000292
372. Lv Y, Wang F, Yang L, Sun G. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy provides effective dosimetric outcomes for cervical cancer treatment with lower toxicities. *Cancer Radiother*. 2014 Dec;18(8):745-52. DOI: 10.1016/j.canrad.2014.08.005
373. Lan ML, Yu X, Xiao H, Zhou P, Hu N, Li J, et al. Clinical outcomes and toxicity of postoperative intensity-modulated versus three-dimensional conformal radiation therapy in patients with cervical cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016 Dec;12(4):430-6. DOI: 10.1111/ajco.12476
374. Mohanty SK, Chopra S, Mudaliar A, Kannan S, Mahantshetty U, Engineer R, et al. A comparative analysis of quality of life after postoperative intensity-

- modulated radiotherapy or three-dimensional conformal radiotherapy for cervical cancer. *Ind J Cancer*. 2018 Oct-Dec;55(4):327-35. DOI: 10.4103/ijc.IJC_453_17
375. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Šegedin B, et al; EMBRACE collaborative group. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016 Sep;120(3):412-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.06.006
376. Chen LA, Kim J, Boucher K, Terakedis B, Williams B, Nickman NA, et al. Toxicity and cost-effectiveness analysis of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for postoperative treatment of gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2015 Mar;136(3):521-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.039
377. Li F, Guo H, Qiu H, Liu S, Wang K, Yang C, et al. Urological complications after radical hysterectomy with postoperative radiotherapy and radiotherapy alone for cervical cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0173. DOI: 10.1097/MD.00000000000010173
378. Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, Chitapanarux I, Srisomboon J, Wanwilairat S, et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar;46(5):1185-91. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00383-1
379. McIntyre JF, Eifel PJ, Levenback C, Oswald MJ. Ureteral stricture as a late complication of radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1995 Feb;75(3):836-43. DOI: 10.1002/1097-0142(19950201)75:3<836::aid_cncr2820750315>3.0.co;2a
380. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul;32(5):1289-300. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00118-I
381. Takeshi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T, Teppei S, Tadayoshi M, Akira M, et al. Definitive radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy for stage III carcinoma of the uterine cervix: retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 May;41(2):319-27. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00053-4
382. Lei C, Ma S, Huang M, An J, Liang B, Dai J, et al. Long-term survival and late toxicity associated with pelvic intensity modulated radiation therapy (IMRT) for cervical cancer involving CT-based positive lymph nodes. *Front Oncol*. 2019 Jun;9:520. DOI: 10.3389/fonc.2019.00520

383. Maher EJ, Denton A. Survivorship, late effects and cancer of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Aug;20(6):479-87. DOI: 10.1016/j.clon.2008.04.009
384. Chopra S, Dora T, Chinnachamy AN, Thomas B, Kannan S, Engineer R, et al. Predictors of grade 3 or higher late bowel toxicity in patients undergoing pelvic radiation for cervical cancer: results from a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar;88(3):630-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.214
385. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol*. 2017 May;28(3):e34. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e34
386. Kobayashi M, Ohno T, Noguchi W, Matsuda A, Matsushima E, Kato S, et al. Psychological distress and quality of life in cervical cancer survivors after radiotherapy: do treatment modalities, disease stage, and self-esteem influence outcomes? *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Oct;19(7):1264-8. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a3e124
387. Hsu WC, Chung NN, Chen YC, Ting LL, Wang PM, Hsieh PC, et al. Comparison of surgery or radiotherapy on complications and quality of life in patients with the stage IB and IIA uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009 Oct;115(1):41-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.06.028
388. Sapienza LG, Jhingran A, Lin LL, Kollmeier MA, Calsavara VF, Gomes MJL, et al. Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2018 Dec;151(3):573- 8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.011
389. Tsai YL, Yu PC, Nien HH, Sung SY, Wu CJ, Kuan YH. Radiation dose in the uterine perforation by tandem in 3-dimensional cervical cancer brachytherapy. *Med Dosim*. 2019 Winter;44(4):e59-e63. DOI: 10.1016/j.meddos.2019.01.006
390. Ampil FL. Fever complicating brachytherapy application in patients with cancer of the cervix. *Radiat Med*. 1999 Jan-Feb;17(1):59-61.
391. Joswig EH, Joswig-Priewe H. [Prevention of thrombo-embolism during radiotherapy of carcinoma of the uterine cervix]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1973;33(12):988-93. German.
392. Jhingran A, Eifel PJ. Perioperative and postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO stage I-III carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar;46(5):1177-83. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00545-3

393. Elliott SP, Malaeb BS. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *World J Urol.* 2011 Feb;29(1):35-41. DOI: 10.1007/s00345-010-0603-x
394. Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschlager S, Wirth MP. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Onkologie.* 2003 Aug;26(4):334-40. DOI: 10.1159/000072091
395. Pisarska M, Sajdak S. Lower urinary tract function after postoperative radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(6):490-4.
396. Hamada K, Kihana T, Kataoka M, Yoshioka S, Nishio S, Matsuura S, et al. Urinary disturbance after therapy for cervical cancer: urodynamic evaluation and beta2-agonist medication. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1999;10(6):365-70. DOI: 10.1007/s001920050061
397. Chuang FC, Kuo HC. Management of lower urinary tract dysfunction after radical hysterectomy with or without radiotherapy for uterine cervical cancer. *J Formos Med Assoc.* 2009 Aug;108(8):619-26. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60382-x
398. Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study. *Psychooncology.* 2009 May;18(5):476-82. DOI: 10.1002/pon.1426
399. Mirabeau-Beale KL, Viswanathan AN. Quality of life (QOL) in women treated for gynecologic malignancies with radiation therapy: a literature review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol.* 2014 Aug;134(2):403-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.008
400. Levenback C, Burke TW, Morris M, Gershenson DM, Eifel PJ. Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage Ib cancer of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1994 Nov;55(2):206-10. DOI: 10.1006/gyno.1994.1278
401. Hazewinkel MH, Gietelink L, van der Velden J, Burger MPM, Stoker J, Roovers JPWR. Renal ultrasound to detect hydronephrosis: a need for routine imaging after radical hysterectomy? *Gynecol Oncol.* 2012 Jan;124(1):83-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.010
402. Biewenga P, Mutsaerts MAQ, Stalpers LJ, Buist MR, Schilthuis MS, van der Velden J. Can we predict vesicovaginal or rectovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Apr;20(3):471-5. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181d224c8
403. Alesawi AM, El-Hakim A, Zorn KC, Saad F. Radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014 Sep;8(3):235-40. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000073

404. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int.* 2012 Mar;109(5):691-4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10550.x
405. Zhu J, Xue B, Shan Y, Yang D, Zang Y. Transurethral coagulation for radiation-induced hemorrhagic cystitis using greenlight™ potassium-titanyl-phosphate laser. *Photomed Laser Surg.* 2013 Feb;31(2):78-81. DOI: 10.1089/pho.2012.3396
406. Gowda G, Vijayakumar R, Tigga M. Endovascular management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Indian J Palliat Care.* 2019 Jul-Sep;25(3):471-3. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_6_19
407. Raymond I, Vasdev N, Ferguson J, Haskin M, Davis L, Hasan TS. The clinical effectiveness of intravesical sodium hyaluronate (cystistat®) in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and recurrent urinary tract infections. *Curr Urol.* 2012 Sep;6(2):93-8. DOI: 10.1159/000343517
408. Marcu RD, Spinu AD, Mischianu DLD, Oprea IS, Diaconu CC, Socea B, et al. The efficiency of hyaluronic acid in the management of radiation induced cystitis. *Farmacia.* 2019;67(1):50-5. DOI: 10.31925/farmacia.2019.1.7
409. Patrick Selph J, Saidian A. The pharmacologic management of voiding dysfunction, stress incontinence and the overactive bladder in men and women who have had prior treatment for pelvic malignancies with surgery or radiation therapy. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2017;12(2):143-52.
410. Toia B, Pakzad M, Hamid R, Greenwell T, Ockrim J. Is botulinum toxin an effective treatment in patients following radiotherapy? *Neurourol Urodyn.* 2019;38:S65.
411. Dienstmann R, da Silva Pinto C, Pereira MT, Small IA, Ferreira CG. Palliative percutaneous nephrostomy in recurrent cervical cancer: a retrospective analysis of 50 consecutive cases. *J Pain Symptom Manag.* 2008 Aug;36(2):185-90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.09.010
412. Duan XH, Li FY, Han XW, Wu G, Zhang JH, Tian YD, et al. Clinical observation of double percutaneous nephrostomy combined with ureter occlusion stent for treating cervical cancer complicated with vesicovaginal fistula. *Cancer Biother Radiopharm.* 2020 Oct. DOI: 10.1089/cbr.2020.4016
413. Bacalbaşa N, Bălescu I. Segmentary ureteral resection followed by ureteroneocystostomy associated with radical hysterectomy and partial cystectomy in a patient with bulky residual disease after chemoradiation for invasive cervical cancer--a case report. *J Med Life.* 2014 Oct-Dec;7(4):558-62.
414. Duan X, Li F, Han X, Wu G, Zhang J, Li H, et al. The efficacy of double percutaneous nephrostomy combined with ureter occlusion stent in treating

- cervical cancer complicated with vesicovaginal fistula after radiotherapy. *Chinese J Radiol.* 2018;52(3):218-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.03.012
415. Fernandes A, Bhuvu NJ, Taylor A. Management of toxicities following pelvic irradiation for gynaecological cancers. *Curr Opin Oncol.* 2015 Sep;27(5):405-11. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000215
416. Olopade FA, Norman A, Blake P, Dearnaley DP, Harrington KJ, Khoo V, et al. A modified Inflammatory Bowel Disease questionnaire and the Vaizey incontinence questionnaire are simple ways to identify patients with significant gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Br J Cancer.* 2005 May;92(9):1663-70. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602552
417. Stanic S, Mayadev JS. Tolerance of the small bowel to therapeutic irradiation: a focus on late toxicity in patients receiving para-aortic nodal irradiation for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 May;23(4):592-7. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318286aa68
418. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Hung YC, Yeh LS, Shiau AC, et al. Radiation injury to intestine following hysterectomy and adjuvant radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):208-14. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.003
419. Laan JJ, van Lonkhuijzen LRCW, van Os RM, Tytgat KM, Dávila Fajardo R, Pieters BR, et al. Socioeconomic status as an independent risk factor for severe late bowel toxicity after primary radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Dec;147(3):684-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.013
420. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010 Feb;22(1):70-83. DOI: 10.1016/j.clon.2009.10.003
421. Hazewinkel MH, Sprangers MAG, van der Velden J, van der Vaart CH, Stalpers LJA, Burger MPM, et al. Long-term cervical cancer survivors suffer from pelvic floor symptoms: a cross-sectional matched cohort study. *Gynecol Oncol.* 2010 May;117(2):281-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.034
422. Placer C, Lizarazu A, Borda N, Elósegui JL, Navascués JME. Proctitis actínica, hemorrágica crónica y refractaria. Experiencia con formaldehído al 4 % [Radiation proctitis and chronic and refractory bleeding. Experience with 4% formaldehyde]. *Cir Esp.* 2013 Feb;91(2):111-4. Spanish. DOI: 10.1016/j.cireng.2012.05.005
423. Karamanolis G, Psatha P, Triantafyllou K. Endoscopic treatments for chronic radiation proctitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2013 Jul;5(7):308-12. DOI: 10.4253/wjge.v5.i7.308
424. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol.* 2007 Nov;8(11):1007-17. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70341-8

425. Wedlake LJ. Nutritional strategies to prevent gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy. *Proc Nutr Soc.* 2018 Nov;77(4):357-68. DOI: 10.1017/s0029665118000101
426. Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(6): e0178870. DOI: 10.1371/journal.pone.0178870
427. Thomsen M, Clarke S, Vitetta L. The role of adjuvant probiotics to attenuate intestinal inflammatory responses due to cancer treatments. *Benef Microbes.* 2018 Dec;9(6):899-916. DOI: 10.3920/bm2017.0172
428. Leiper K, Morris AI. Treatment of radiation proctitis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Nov;19(9):724-9. DOI: 10.1016/j.clon.2007.07.008
429. Haas EM, Bailey HR, Farragher I. Application of 10 percent formalin for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Dis Colon Rectum.* 2007 Feb;50(2):213-7. DOI: 10.1007/s10350-006-0707-y
430. Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003455. DOI: 10.1002/14651858.CD003455
431. Zhong QH, Liu ZZ, Yuan ZX, Ma TH, Huang XY, Wang HM, et al. Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hemorrhagic chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol.* 2019 Apr;25(13):1618-27. DOI: 10.3748/wjg.v25.i13.1618
432. Ma TH, Yuan ZX, Zhong QH, Wang HM, Qin QY, Chen XX, et al. Formalin irrigation for hemorrhagic chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar;21(12):3593-8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3593
433. Siow SL, Mahendran HA, Seo CJ. Complication and remission rates after endoscopic argon plasma coagulation in the treatment of haemorrhagic radiation proctitis. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Jan;32(1):131-4. DOI: 10.1007/s00384-016-2635-1
434. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med.* Spring 2002;29(1):4-30.
435. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May;(5):CD005005. DOI: 10.1002/14651858.CD005005.pub3
436. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Sep;72(1):134-43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.048

437. Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Radiation injury of the rectum: evaluation of surgical treatment. *Ann Surg.* 1981 Dec;194(6):716-24. DOI: 10.1097/00000658-198112000-00010
438. Kuku S, Fragkos C, McCormack M, Forbes A. Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynaecological cancers. *Br J Cancer.* 2013 Sep;109(6):1504-12. DOI: 10.1038/bjc.2013.491
439. Pricolo V, Shellito P. Surgery for radiation-injury to the large-intestine-variables influencing outcome. *Dis Colon Rectum.* 1994 Jul;37(7):675-84. DOI: 10.1007/BF02054411
440. Ayerdi J, Moinuddeen K, Loving A, Wiseman J, Deshmukh N. Diverting loop colostomy for the treatment of refractory gastrointestinal bleeding secondary to radiation proctitis. *Mil Med.* 2001 Dec;166(12):1091-3.
441. Yuan ZX, Ma TH, Wang HM, Zhong QH, Yu XH, Qin QY, et al. Colostomy is a simple and effective procedure for severe chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol.* 2016 Jun;22(24):5598-608. DOI: 10.3748/wjg.v22.i24.5598
442. Mäkelä J, Nevasaari K, Kairaluoma MI. Surgical treatment of intestinal radiation injury. *J Surg Oncol.* 1987 Oct;36(2):93-7. DOI: 10.1002/jso.2930360204
443. Obrink A, Bunne G. Gracilis interposition in fistulas following radiotherapy for cervical cancer: a retrospective study. *Urol Int.* 1978;33(5):370-6. DOI: 10.1159/000280225
444. Lalos O, Kjellberg L, Lalos A. Urinary, climacteric and sexual symptoms 1 year after treatment of cervical cancer without brachytherapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2009 Dec;30(4):269-74. DOI: 10.3109/01674820902789225
445. Undurraga M, Loubeyre P, Dubuisson JB, Schneider D, Petignat P. Early-stage cervical cancer: is surgery better than radiotherapy? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Mar;10(3):451-60. DOI: 10.1586/era.09.192
446. Pieterse QD, Kenter GG, Maas CP, de Kroon CD, Creutzberg CL, Trimbos JB, et al. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities: longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Nov;23(9):1717-25. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182a80a65
447. Buković D, Strinić T, Habek M, Hojsak I, Silovski H, Krhen I, et al. Sexual life after cervical carcinoma. *Coll Antropol.* 2003 Jun;27(1):173-80.

448. Barnaś E, Skręć-Magierło J, Skręć A, Bidziński M. The quality of life of women treated for cervical cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2012 Feb;16(1):59-63. DOI: 10.1016/j.ejon.2011.03.001
449. Kumar S, Rana ML, Verma K, Singh N, Sharma AK, Maria AK, et al. PrediQt-Cx: post treatment health related quality of life prediction model for cervical cancer patients. *PLoS One*. 2014 Feb;9(2):e89851. DOI: 10.1371/journal.pone.0089851
450. Zhou W, Yang X, Dai Y, Wu Q, He G, Yin G. Survey of cervical cancer survivors regarding quality of life and sexual function. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun;12(2):938-44. DOI: 10.4103/0973-1482.175427
451. Au SP, Grigsby PW. The irradiation tolerance dose of the proximal vagina. *Radiother Oncol*. 2003 Apr;67(1):77-85. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00384-5
452. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul;56(4):937-49. DOI: 10.1016/s0360-3016(03)00362-6. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(4):1321.
453. Gondi V, Bentzen SM, Sklenar KL, Dunn EF, Petereit DG, Tannehill SP, et al. Severe late toxicities following concomitant chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in cervical cancer: an inter-era analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov;84(4):973-82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.064
454. Hofsjö A, Bergmark K, Blomgren B, Jahren H, Bohm-Starke N. Radiotherapy for cervical cancer-impact on the vaginal epithelium and sexual function. *Acta Oncol*. 2018 Mar;57(3):338-45. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1400684
455. Vaz AF, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Pedro AO, et al. Quality of life and menopausal and sexual symptoms in gynecologic cancer survivors: a cohort study. *Menopause*. 2011 Jun;18(6):662-9. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181ffde7f
456. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep;2014(9):CD007291. DOI: 10.1002/14651858.CD007291.pub3
457. Davidson SE, Burns MP, Routledge JA, Swindell R. The impact of radiotherapy for carcinoma of the cervix on sexual function assessed using the LENT SOMA scales. *Radiother Oncol*. 2003 Sep;68(3):241-7. DOI: 10.1016/s0167-8140(03)00190-7

458. Ye S, Yang J, Cao D, Zhu L, Lang J, Chuang LT, et al. Quality of life and sexual function of patients following radical hysterectomy and vaginal extension. *J Sex Med.* 2014 May;11(5):1334-42. DOI: 10.1111/jsm.12498
459. Klee M, Thranov I, Machin Prof D. The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Jan;76(1):14-23. DOI: 10.1006/gyno.1999.5642
460. Derks M, van Lonkhuijzen LRCW, Kenter GG, Bakker RM, De Kroon CD, Kuile MMT, et al. Long-term morbidity and quality of life in cervical cancer survivors: a multicenter comparison between surgery and radiotherapy as primary treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Feb;27(2):350-6. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000880
461. Bjelic-Radisic V, Jensen PT, Vlasic KK, Waldenstrom AC, Singer S, Chie W, et al. Quality of life characteristics in patients with cervical cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(16):3009-18. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.011
462. Vistad I, Fosså SD, Dahl AA. A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Sep;102(3):563-72. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.050
463. Pasek M, Urbański K, Suchocka L. Quality of life in advanced cervical cancer patients subjected to radiotherapy-a WHOQOL BREF questionnaire study. *Psycho-Oncologie.* 2013;7(2):107-12.
464. Yavas G, Yavas C, Dogan NU, Ilhan TT, Dogan S, Karabagli P, et al. Pelvic radiotherapy does not deteriorate the quality of life of women with gynecologic cancers in long-term follow-up: a 2 years prospective single-center study. *J Cancer Res Ther.* 2017 Jul-Sep;13(3):524-32. DOI: 10.4103/0973-1482.187243
465. Li CC, Chang TC, Tsai YF, Chen L. Quality of life among survivors of early-stage cervical cancer in Taiwan: an exploration of treatment modality differences. *Qual Life Res.* 2017 Oct;26(10):2773-82. DOI: 10.1007/s11136-017-1619-0
466. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2005 Oct;23(30):7428-36. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.3996
467. Weijmar Schultz WC, van de Wiel HB, Bouma J. Psychosexual functioning after treatment for cancer of the cervix: a comparative and longitudinal study. *Int J Gynecol Cancer.* 1991 Jan;1:37-46. DOI: 10.1111/j.1525-1438.1991.tb00037.x
468. Virtanen H, Mäkinen J, Tenho T, Kiilholma P, Pitkänen Y, Hirvonen T. Effects of abdominal hysterectomy on urinary and sexual symptoms. *Br J Urol.* 1993 Dec;72(6):868-72. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16288.x

469. Qing H, Chuanshu C, Weijian Z, Shaobin Z, Jing L. Low-dose range of pelvic irradiation leads to acute hematological toxicity in early-stage cervical cancer with intermediate risk factors by postoperative intensity-modulated radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2019;40(3):437-42. DOI: 10.12892/ejgo4654.2019
470. Kumar T, Schernberg A, Busato F, Laurans M, Fumagalli I, Dumas I, et al. Correlation between pelvic bone marrow radiation dose and acute hematological toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Cancer Manag Res.* 2019 Jul;11:6285-97. DOI: 10.2147/CMAR.S195989
471. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2003 Sep;68(3):217-26. DOI: 10.1016/s0167-8140(03)00197-x
472. Pant S, Rajamanickam K, Sastri S, Lewis SC, Naga P, Bharadwaj N, et al. Prospective validation of bone marrow constraints for hematological toxicity in patients undergoing chemoradiation for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(2):E306-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1335
473. Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, Ishibashi N. Risk factors for sacral insufficiency fractures in cervical cancer after whole pelvic radiation therapy. *Anticancer Res.* 2019 Jan;39(1):361-7. DOI: 10.21873/anticancer.13120
474. Mehmood Q, Beardwood M, Greenhalgh S, Wareham T, Barraclough L, Livsey J, et al. Insufficiency fractures in patients treated with pelvic radiotherapy and chemotherapy for uterine and cervical cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2014 Jan;23(1):43-50. DOI: 10.1111/ecc.12105
475. Pérez YL, Medina JA, Pérez IL, García CM. Prevention and treatment of radiodermatitis using a non-adhesive foam dressing. *J Wound Care.* 2011 Mar;20(3):130-5. DOI: 10.12968/jowc.2011.20.3.130
476. Robijns J, Lodewijckx J, Mebis J. Photobiomodulation therapy for acute radiodermatitis. *Curr Opin Oncol.* 2019 Jul;31(4):291-8. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000511
477. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol.* 2012 Jun;103(3):305-13. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.04.007
478. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a

- Nordic perspective. *Acta Oncol.* 2013 Oct;52(7):1510-9. DOI: 10.3109/0284186X.2013.818253
479. Kasibhatla M, Clough RW, Montana GS, Oleson JR, Light K, Steffey BA, et al. Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jun;65(2):398-403. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.008
480. Zhou YC, Zhao LN, Wang N, Hu J, Sun XH, Zhang Y, et al. Late rectal toxicity determined by dose-volume parameters in computed tomography-based brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Med.* 2016 Mar;5(3):434-41. DOI: 10.1002/cam4.603
481. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer.* 2006 Sep;6(9):702-13. DOI: 10.1038/nrc1950
482. Kwak YK, Lee SW, Kay CS, Park HH. Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in pelvic radiation therapy with moderate dose. *PLoS One.* 2017 Aug;12(8):e0183339. DOI: 10.1371/journal.pone.0183339
483. Mohamed S, Kallehaug J, Fokdal L, Lindegaard JC, Tanderup K. Parametrial boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2015 Jan-Feb;14(1):23-8. DOI: 10.1016/j.brachy.2014.09.010
484. Lee J, Wu MH, Wu CJ, Tai HC, Chen YJ, Hsu SM, et al. The effect of body mass index and weight change on late gastrointestinal toxicity in locally advanced cervical cancer treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Sep;28(7):1377-86. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001312
485. Moore KN, Gold MA, McMeekin DS, Zorn KK. Vesicovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Sep;106(3):498-501. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.04.030
486. Graf N, Schmidt AM, Fink D, Baeye AC, Rufibach K, Fehr M. Frequency and risk factors of lower limb lymphedema following lymphadenectomy in patients with gynecological malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):23-7.
487. Najjari Jamal D, Pötter R, Haie-Meder C, Lindegaard JC, Juergenliemk-Schulz IM, Mahantshetty U, et al. Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: a report from the EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2018 Jun;127(3):449-55. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.03.026

488. Yoshihara M, Shimono R, Tsuru S, Kitamura K, Sakuda H, Oguchi H, et al. Risk factors for late-onset lower limb lymphedema after gynecological cancer treatment: a multi-institutional retrospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jul;46(7):1334-8. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.033
489. Uezono H, Tsujino K, Ota Y, Nagano F, Soejima T, Moriki K, et al. Pelvic insufficiency fracture after definitive radiotherapy for uterine cervical cancer: retrospective analysis of risk factors. *J Radiat Res*. 2013 Nov;54(6):1102-9. DOI: 10.1093/jrr/rrt055
490. Manders DB, Kehoe SM, Miller DS, Lea JS, Richardson DL. Third-line salvage chemotherapy for recurrent carcinoma of the cervix is associated with minimal response rate and high toxicity. *Am J Clin Oncol*. 2018 Aug;41(8):797-801. DOI: 10.1097/COC.0000000000000372
491. Fiorica JV. The role of topotecan in the treatment of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Sep;90(3 Pt 2):S16-21. DOI: 10.1016/s0090-8258(03)00465-7
492. McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006 May;101(2):296-304. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.10.039
493. Monk BJ, Huang HQ, Cella D, Long III HJ, Mackey D. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2006 Jul;23(21):4617-25. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.522
494. Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Mar-Apr;17(2):387-93. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00794.x
495. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001 Sep;358(9284):781-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05965-7
496. Yin M, Zhang H, Li H, Li X, Liu Y, Chen X, et al. The toxicity and long-term efficacy of nedaplatin and paclitaxel treatment as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *J Surg Oncol*. 2012 Feb;105(2):206-11. DOI: 10.1002/jso.22052
497. Wang JQ, Wang T, Shi F, Yang YY, Su J, Chai YL, et al. A randomized controlled trial comparing clinical outcomes and toxicity of lobaplatin-versus cisplatin-based concurrent chemotherapy plus radiotherapy and high-dose-rate

- brachytherapy for FIGO stage II and III cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(14):5957-61. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.14.5957
498. Jim HS, Jacobsen PB, Phillips KM, Wenham RM, Roberts W, Small BJ. Lagged relationships among sleep disturbance, fatigue, and depressed mood during chemotherapy. *Health Psychol*. 2013 Jul;32(7):768-74. DOI: 10.1037/a0031322
499. Carmack Taylor CL, Basen-Engquist K, Shinn EH, Bodurka DC. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*. 2004 Mar;22(5):881-9. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.150
500. Lammerink EAG, De Bock GH, Pras E, Reyners AKL, Mourits MJE. Sexual functioning of cervical cancer survivors: a review with a female perspective. *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):296-304. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.05.006
501. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Gourzis P, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer*. 2006 Mar;14(3):223-9. DOI: 10.1007/s00520-005-0868-6
502. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Iconomou A, et al. Peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin- and paclitaxel-based chemotherapy. Could it be predicted? *Support Care Cancer*. 2005 Aug;13(8):647-51. DOI: 10.1007/s00520-005-0776-9
503. Randall-Whitis LM, Monk BJ. Topotecan in the management of cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Feb;8(2):227-36. DOI: 10.1517/14656566.8.2.227
504. Davidson S. Treatment for advanced cervical cancer: impact on quality of life. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Jul;79(1):24-30. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.07.002
505. Wenzel L, Huang HQ, Monk BJ, Rose PG, Cella D. Quality-of-life comparisons in a randomized trial of interval secondary cytoreduction in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005 Aug;23(24):5605-12. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.147
506. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D; Gynecologic Oncology Group. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2007 Feb;25(4):437-43. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3494
507. Einstein MH, Rash JK, Chappell RJ, Swietlik JM, Hollenberg JP, Connor JP. Quality of life in cervical cancer survivors: patient and provider perspectives

- on common complications of cervical cancer and treatment. *Gynecol Oncol.* 2012 Apr;125(1):163-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.10.033
508. Levine MN, Ganz PA. Beyond the development of quality-of-life instruments: where do we go from here? *J Clin Oncol.* 2002 May;20(9):2215-6. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.9.2215
509. Tang ST, Chou WC, Chang WC, Chen JS, Hsieh CH, Wen FH, et al. Courses of change in good emotional preparedness for death and accurate prognostic awareness and their associations with psychological distress and quality of life in terminally ill cancer patients' last year of life. *J Pain Symptom Manag.* 2019 Oct;58(4):623-31.e1. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.06.022
510. Kang E, Yun YH, Kang JH, Koh SJ, Song EK, Shim HJ, et al. The impacts of prognostic awareness on mood and quality of life among patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Med.* 2020 Nov;37(11):904-12. DOI: 10.1177/1049909120905789
511. Klee M, Thranov I, Machin D. Life after radiotherapy: the psychological and social effects experienced by women treated for advanced stages of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Jan;76(1):5-13. DOI: 10.1006/gyno.1999.5644
512. Cella D, Huang HQ, Monk BJ, Wenzel L, Benda J, McMeekin DS, et al. Health-related quality of life outcomes associated with four cisplatin-based doublet chemotherapy regimens for stage IVB recurrent or persistent cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010 Dec;119(3):531-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.08.020
513. Stafford L, Judd F. Long-term quality of life in Australian women previously diagnosed with gynaecologic cancer. *Support Care Cancer.* 2011 Dec;19(12):2047-56. DOI: 10.1007/s00520-010-1064-x
514. Heijkoop ST, Nout RA, Quint S, Mens JWM, Heijmen BJM, Hoogeman MS. Dynamics of patient reported quality of life and symptoms in the acute phase of online adaptive external beam radiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Nov;147(2):439-49. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.08.009
515. Afiyanti Y, Wardani IY, Martha E. The quality of life of women with cervical cancer in Indonesia: a cross-sectional study. *Nurse Media J Nurs.* 2019;9(2):128-40. DOI: 10.14710/nmjn.v9i2.26014
516. Fadhillah HN, Mudigdo A, Rahardjo SS. Effect of age and socioeconomic status on the quality of life of patients with cervical cancer undertaking chemotherapy at Dr. Moewardi Hospital Surakarta. *Journal of Epidemiology and Public Health.* 2017;2(1):11-9. DOI: 10.26911/jepublichealth.2017.02.01.02
517. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. Changes in the demographics and perioperative care of stage IA(2)/IB(1)

- cervical cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol.* 2001 May;81(2):133-7. DOI: 10.1006/gyno.2001.6158
518. Gungorduk K, Kocian R, Basaran D, Turan T, Ozdemir A, Cibula D. Are patients and physicians willing to accept less-radical procedures for cervical cancer? *J Gynecol Oncol.* 2018 Jul;29(4):e50. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e50
519. Ashing-Giwa KT, Lim JW. Health-related quality of life outcomes among cervical cancer survivors: examining ethnic and linguistic differences. *Cancer Epidemiol.* 2011 Apr;35(2):194-201. DOI: 10.1016/j.canep.2010.06.006
520. Sun C, Brown AJ, Jhingran A, Frumovitz M, Ramondetta L, Bodurka DC. Patient preferences for side effects associated with cervical cancer treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Jul;24(6):1077-84. DOI: 10.1097/IGC.000000000000149
521. Pfaendler KS, Wenzel L, Mechanic MB, Penner KR. Cervical cancer survivorship: long-term quality of life and social support. *Clin Ther.* 2015 Jan;37(1):39-48. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.11.013
522. Ashing-Giwa KT, Tejero JS, Kim J, Padilla GV, Kagawa-Singer M, Tucker MB, et al. Cervical cancer survivorship in a population based sample. *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):358-64. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.11.002
523. Lai BP, Tang CS, Chung TK, Lai BPY, Tang CSK, Chung TKH. Age-specific correlates of quality of life in Chinese women with cervical cancer. *Support Care Cancer.* 2009 Mar;17(3):271-8. DOI: 10.1007/s00520-008-0473-6
524. Yoo SH, Yun YH, Park S, Ae Kim Y, Park SY, Bae DS, et al. The correlates of unemployment and its association with quality of life in cervical cancer survivors. *J Gynecol Oncol.* 2013 Oct;24(4):367-75. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.4.367
525. Greenwald HP, McCorkle R, Baumgartner K, Gotay C, Neale AV. Quality of life and disparities among long-term cervical cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2014 Sep;8(3):419-26. DOI: 10.1007/s11764-014-0352-8
526. Weaver KE, Geiger AM, Lu L, Case LD. Rural-urban disparities in health status among US cancer survivors. *Cancer.* 2013 Mar;119(5):1050-7. DOI: 10.1002/cncr.27840
527. Osann K, Hsieh S, Nelson EL, Monk BJ, Chase D, Cella D, et al. Factors associated with poor quality of life among cervical cancer survivors: implications for clinical care and clinical trials. *Gynecol Oncol.* 2014 Nov;135(2):266-72. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.036
528. Xie Y, Zhao FH, Lu SH, Huang H, Pan XF, Yang CX, et al. Assessment of quality of life for the patients with cervical cancer at different clinical stages. *Chin J Cancer.* 2013 May;32(5):275-82. DOI: 10.5732/cjc.012.10047

529. Westin S, Sun C, Tung C, Lacour R, Meyer L, Urbauer D, et al. Survivors of gynecologic malignancies: impact of treatment on health and well-being. *J Cancer Surviv.* 2016 Apr;10(2):261-70. DOI: 10.1007/s11764-015-0472-9
530. Cull A, Cowie VJ, Farquharson DIM, Livingstone JRB, Smart GE, Elton RA. Early stage cervical cancer: psychosocial and sexual outcomes of treatment. *Br J Cancer.* 1993 Dec;68(6):1216-20. DOI: 10.1038/bjc.1993.507
531. Park SY, Bae DS, Nam JH, Park CT, Cho CH, Lee JM, et al. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population. *Cancer.* 2007 Dec;110(12):2716-25. DOI: 10.1002/cncr.23094
532. Ljuca D, Marosevic G. Quality of life in patients with cervical cancer FIGO IIb stage after concomitant chemoradiotherapy. *Radiol Oncol.* 2009;43(4):293-8.
533. Yavas G, Dogan NU, Yavas C, Benzer N, Yuce D, Celik C. Prospective assessment of quality of life and psychological distress in patients with gynecologic malignancy: a 1-year prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Jul;22(6):1096-101. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182559c03
534. Derks M, van der Velden J, Frijstein MM, Vermeer WM, Stiggelbout AM, Roovers JPWR, et al. Long-term pelvic floor function and quality of life after radical surgery for cervical cancer: a multicenter comparison between different techniques for radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Oct;26(8):1538-43. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000776
535. Li C, Samsioe G, Iosif C. Quality of life in long-term survivors of cervical cancer. *Maturitas.* 1999 Jun;32(2):95-102. DOI: 10.1016/s0378-5122(99)00020-1
536. Baffert S, Alran S, Fourchette V, Traore MA, Simondi C, Mathevet P, et al. Laparoscopic hysterectomy after concurrent radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer compared to laparotomy: a multi institutional prospective pilot study of cost, surgical outcome and quality of life. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Mar;42(3):391-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.09.010
537. Doll KM, Barber EL, Bensen JT, Revilla MC, Snaveley AC, Bennett AV, et al. The impact of surgical complications on health-related quality of life in women undergoing gynecologic and gynecologic oncology procedures: a prospective longitudinal cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):457.e1- 457.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.025
538. Dahiya N, Acharya AS, Bachani D, Sharma DN, Gupta S, Haresh KP, et al. Quality of life of patients with advanced cervical cancer before and after chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(7):3095-9.
539. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut.* 2012 Feb;61(2):179-92. DOI:

10.1136/gutjnl-2011-300563

540. Wenzel LB, Huang H, Cella D, Monk BJ, Sill MW, McMeekin SD, et al. Quality-of-life results of a randomized phase III trial of four cisplatin (Cis) containing doublet combinations in stage IVB cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol.* 2008;26(15).
541. Aredes MA, Garcez MR, Chaves GV. Influence of chemoradiotherapy on nutritional status, functional capacity, quality of life and toxicity of treatment for patients with cervical cancer. *Nutr Diet.* 2018 Jul;75(3):263-70. DOI: 10.1111/1747-0080.12414
542. Distefano M, Riccardi S, Capelli G, Costantini B, Petrillo M, Ricci C, et al. Quality of life and psychological distress in locally advanced cervical cancer patients administered pre-operative chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2008 Oct;111(1):144-50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.034
543. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in women treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. *J Clin Nurs.* 2015 Feb;24(3-4):546-55. DOI: 10.1111/jocn.12647
544. Bates MJ, Mijoya A. A review of patients with advanced cervical cancer presenting to palliative care services at Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi. *Malawi Med J.* 2015 Sep;27(3):93-5. DOI: 10.4314/mmj.v27i3.4
545. Kim YJ, Munsell MF, Park JC, Meyer LA, Sun CC, Brown AJ, et al. Retrospective review of symptoms and palliative care interventions in women with advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Dec;139(3):553-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.09.079
546. Barker CL, Routledge JA, Farnell DJ, Swindell R, Davidson SE. The impact of radiotherapy late effects on quality of life in gynaecological cancer patients. *Br J Cancer.* 2009 May;100(10):1558-65. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605050
547. Shin DW, Kwon YC, Park SM, Yun YH, Park SY, Nam JH, et al. Comorbidity in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general female population. *Oncology.* 2008 Aug;74(3-4):207-15. DOI: 10.1159/000151368
548. Abbott-Anderson K, Kwekkeboom KL. A systematic review of sexual concerns reported by gynecological cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2012 Mar;124(3):477-89. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.030
549. Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):310-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.01.010

550. Baze C, Monk BJ, Herzog TJ. The impact of cervical cancer on quality of life: a personal account. *Gynecol Oncol.* 2008 May;109(2 Suppl):S12-4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.022
551. Ye S, Yang J, Cao D, Lang J, Shen K. A systematic review of quality of life and sexual function of patients with cervical cancer after treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Sep;24(7):1146-57. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000207
552. Rai B, Dhanireddy B, Patel FD, Kumari R, Oinam AS, Simha V, et al. Vaginal dose, toxicity and sexual outcomes in patients of cervical cancer undergoing image based brachytherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(8):3619-23. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3619
553. Liu B, Li L, Wang M, Wei L, Li J, Zou W, et al. Health-related quality of life in locally advanced cervical cancer patients treated with neoadjuvant therapy followed by radical surgery: a single-institutional retrospective study from a prospective database. *Gynecol Oncol.* 2019 Sep;154(3):583-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.07.005
554. Newman ML, Brennan M, Passik S. Lymphedema complicated by pain and psychological distress: a case with complex treatment needs. *J Pain Symptom Manag.* 1996 Dec;12(6):376-9. DOI: 10.1016/s0885-3924(96)00187-x
555. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2010 Oct;119(1):60-4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.06.018
556. Kim SI, Lim MC, Lee JS, Lee Y, Park K, Joo J, et al. Impact of lower limb lymphedema on quality of life in gynecologic cancer survivors after pelvic lymph node dissection. *Eur J Obstet Gynecol.* 2015 Sep;192:31-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.011
557. Dunberger G, Lindquist H, Waldenström AC, Nyberg T, Steineck G, Avall-Lundqvist E, et al. Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors--effect on daily life functioning. *Support Care Cancer.* 2013 Nov;21(11):3063-70. DOI: 10.1007/s00520-013-1879-3
558. Lockwood-Rayermann S. Lymphedema in gynecologic cancer survivors: an area for exploration? *Cancer Nurs.* 2007 Jul-Aug;30(4):E11-8. DOI: 10.1097/01.NCC.0000281734.48479.33
559. Devoogdt N, De Groef A, Christiaansen A, Geraerts I, Vervloesem N, Van Kampen M, et al. Lymphoedema functioning, disability and health questionnaire for lower limb lymphoedema (Lymph-ICF-LL): reliability and validity. *Phys Ther.* 2014 May;94(5):705-21. DOI: 10.2522/ptj.20130285

560. Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, Anchora LP, et al. Long-term prospective longitudinal evaluation of emotional distress and quality of life in cervical cancer patients who remained disease-free 2-years from diagnosis. *BMC Cancer*. 2013 Mar;13:127. DOI: 10.1186/1471-2407-13-127
561. Yip SK, Cardozo L. Psychological morbidity and female urinary incontinence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Apr;21(2):321-9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.002
562. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int*. 2008 Jun;101(11):1388-95. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07601.x
563. Skjeldestad FE, Hagen B. Long-term consequences of gynecological cancer treatment on urinary incontinence: a population-based cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):469-75. DOI: 10.1080/00016340801948326
564. Ratner ES, Ereksn EA, Minkin MJ, Foran-Tuller KA. Sexual satisfaction in the elderly female population: a special focus on women with gynecologic pathology. *Maturitas*. 2011 Nov;70(3):210-5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.07.015
565. Naik R, Nwabinelli J, Mayne C, Nordin A, de Barros Lopes A, Monaghan JM, et al. Prevalence and management of (non-fistulous) urinary incontinence in women following radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001;22(1):26-30.
566. Yang YL, Liu L, Wang Y, Wu H, Yang XS, Wang JN, et al. The prevalence of depression and anxiety among Chinese adults with cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2013 Aug;13:393. DOI: 10.1186/1471-2407-13-393
567. Bradley S, Rose S, Lutgendorf S, Costanzo E, Anderson B. Quality of life and mental health in cervical and endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2006 Mar;100(3):479-86. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.08.023
568. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000 Jul;160(14):2101-7. DOI: 10.1001/archinte.160.14.2101
569. Greenwald HP, McCorkle R. Remedies and life changes among invasive cervical cancer survivors. *Urol Nurs*. 2007 Feb;27(1):47-53.

570. Bae H, Park H. Sexual function, depression, and quality of life in patients with cervical cancer. *Support Care Cancer*. 2016 Mar;24(3):1277-83. DOI: 10.1007/s00520-015-2918-z
571. Lebel S, Devins GM. Stigma in cancer patients whose behavior may have contributed to their disease. *Future Oncol*. 2008 Oct;4(5):717-33. DOI: 10.2217/14796694.4.5.717
572. Gilbar O, Steiner M, Atad J. Adjustment of married couples and unmarried women to gynaecological cancer. *Psychooncology*. 1995;4(3):203-11. DOI: 10.1002/pon.2960040306
573. Pearman T. Quality of life and psychosocial adjustment in gynecologic cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:33. DOI: 10.1186/1477-7525-1-33
574. Sprangers MA, Schwartz CE. The challenge of response shift for quality-of-life-based clinical oncology research. *Ann Oncol*. 1999 Jul;10(7):747-9. DOI: 10.1023/a:1008305523548
575. Meijer A, Roseman M, Milette K, Coyne JC, Stefanek ME, Ziegelstein RC, et al. Depression screening and patient outcomes in cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2011 Nov;6(11):e27181. DOI: 10.1371/journal.pone.0027181
576. Yang YL, Liu L, Wang XX, Wang Y, Wang L. Prevalence and associated positive psychological variables of depression and anxiety among Chinese cervical cancer patients: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014 Apr;9(4):e94804. DOI: 10.1371/journal.pone.0094804
577. Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014 Feb;23(2):121-30. DOI: 10.1002/pon.3409
578. Chase DM, Monk BJ, Wenzel LB, Tewari KS. Supportive care for women with gynecologic cancers. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Feb;8(2):227-41. DOI: 10.1586/14737140.8.2.227
579. Shyu IL, Hu LY, Chen YJ, Wang PH, Huang BS. Risk factors for developing depression in women with cervical cancer: a nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Womens Health*. 2019 Feb;11:135-41. DOI: 10.2147/IJWH.S193003
580. Lau KL, Yim PH, Cheung EY. Psychiatric morbidity in Chinese women after cervical cancer treatment in a regional gynaecology clinic. *East Asian Arch Psychiatry*. 2013 Dec;23(4):144-53.
581. Corney RH, Everett H, Howells A, Crowther ME. Psychosocial adjustment following major gynaecological surgery for carcinoma of the cervix and vulva. *J Psychosom Res*. 1992 Sep;36(6):561-8. DOI: 10.1016/0022-3999(92)90041-y

582. Tsatsou I, Parpa E, Tsilika E, Katsaragakis S, Batistaki C, Dimitriadou E, et al. A systematic review of sexuality and depression of cervical cancer patients. *J Sex Marital Ther.* 2019 Apr-May;45(8):739-54. DOI: 10.1080/0092623X.2019.1610125
583. Li LR, Lin MG, Liang J, Chen D, Lan MY, Liang WQ, et al. Effects of intrinsic and extrinsic factors on the level of hope and psychological health status of patients with cervical cancer during radiotherapy. *Med Sci Monit.* 2017 Jul;23:3508-17. DOI: 10.12659/MSM.901430
584. Yang YZ, Yuan YP, Pan FM, Lv Y. Depression status and its influencing factors in the patients with cervical cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Chinese J Cancer Prev Treat.* 2017;24(23):1619-23.
585. Hengrasmee P, Padungsutt P, Boriboonhirunsarn D. Depression among gynecologic cancer patients at Siriraj Hospital: prevalence and associated factors. *J Med Assoc Thai.* 2004 Oct;87 Suppl 3:S74-9.
586. Kim SH, Kang S, Kim YM, Kim BG, Seong SJ, Cha SD, et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression among cervical cancer survivors in Korea. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Aug;20(6):1017-24. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181e4a704
587. Hanprasertpong J, Geater A, Jiamset I, Padungkul L, Hirunkajonpan P, Songhong N. Fear of cancer recurrence and its predictors among cervical cancer survivors. *J Gynecol Oncol.* 2017 Nov;28(6):e72. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e72
588. Iavazzo C, Johnson K, Savage H, Gallagher S, Datta M, Winter-Roach BA. Sexuality issues in gynaecological oncology patients: post treatment symptoms and therapeutic options. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Mar;291(3):653-6. DOI: 10.1007/s00404-014-3491-2
589. Liu H, Yu J, Chen Y, He P, Zhou L, Tang X, et al. Sexual function in cervical cancer patients: psychometric properties and performance of a Chinese version of the Female Sexual Function Index. *Eur J Oncol Nurs.* 2016 Feb;20:24- 30. DOI: 10.1016/j.ejon.2015.06.007
590. Pauls RN, Kleeman SD, Segal JL, Silva WA, Goldenhar LM, Karram MM. Practice patterns of physician members of the American Urogynecologic Society regarding female sexual dysfunction: results of a national survey. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005 Nov-Dec;16(6):460-7. DOI: 10.1007/s00192-005-1286-5
591. Safarinejad MR. Female sexual dysfunction in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors. *Int J Impot Res.* 2006 Jul-Aug;18(4):382-95. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901440

592. Thiel Rdo R, Dambros M, Palma PC, Thiel M, Riccetto CL, Ramos Mde F. Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index [Translation into Portuguese, cross-national adaptation and validation of the Female Sexual Function Index]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008 Oct;30(10):504-10. Portuguese. DOI: 10.1590/s0100-72032008001000005
593. Laumann EO, Glasser DB, Neves RC, Moreira ED Jr; GSSAB Investigators' Group. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. *Int J Impot Res.* 2009 May-Jun;21(3):171-8. DOI: 10.1038/ijir.2009.7
594. Afiyanti Y, Milanti A. Physical sexual and intimate relationship concerns among Indonesian cervical cancer survivors: a phenomenological study. *Nurs Health Sci.* 2013 Jun;15(2):151-6. DOI: 10.1111/nhs.12006
595. Briedite I, Ancane G, Ancans A, Erts R. Insufficient assessment of sexual dysfunction: a problem in gynecological practice. *Medicina (Kaunas).* 2013;49(7):315-20.
596. Thranov I, Klee M. Sexuality among gynecologic cancer patients--a cross-sectional study. *Gynecol Oncol.* 1994 Jan;52(1):14-9. DOI: 10.1006/gyno.1994.1004
597. Berman L, Berman J, Felder S, Pollets D, Chhabra S, Miles M, et al. Seeking help for sexual function complaints: what gynecologists need to know about the female patient's experience. *Fertil Steril.* 2003 Mar;79(3):572-6. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04695-2
598. Lindau ST, Gavrilova N, Anderson D. Sexual morbidity in very long term survivors of vaginal and cervical cancer: a comparison to national norms. *Gynecol Oncol.* 2007 Aug;106(2):413-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.05.017
599. Hung MC, Wu CL, Hsu YY, Hwang JS, Cheng YM, Wang JD. Estimation of potential gain in quality of life from early detection of cervical cancer. *Value Health.* 2014 Jun;17(4):482-6. DOI: 10.1016/j.jval.2014.02.006
600. Chen SQ, Kong LZ, Jiang HY, Fan L, Chen J, Yao SZ. Early cervical cancer impact of peritoneal vaginoplasty combined with laparoscopic radical hysterectomy improved sexual function. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Mar;25(3):526-32. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000366
601. Singh R, Chopra S, Engineer R, Paul S, Kannan S, Mohanty S, et al. Dose-volume correlation of cumulative vaginal doses and late toxicity after adjuvant external radiation and brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy.* 2017 Jul-Aug;16(4):855-61. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.03.008

602. Stead ML, Fallowfield L, Selby P, Brown JM. Psychosexual function and impact of gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):309-20. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.11.008
603. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, Rash JK, Kushner DM. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: a comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol.* 2016 Feb;140(2):359- 68. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.010
604. Stollendorf DP, Dietrich MS, Ridner SH. Symptom frequency, intensity, and distress in patients with lower limb lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2016 Jun;14(2):78-87. DOI: 10.1089/lrb.2015.0027
605. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Conde DM, Sousa MH, Osis MJ, Costa-Paiva L. A population-based study of dyspareunia in a cohort of middle-aged Brazilian women. *Menopause.* 2008 Nov-Dec;15(6):1184-90. DOI: 10.1097/gme.0b013e31817062bc
606. Carter J, Penson R, Barakat R, Wenzel L. Contemporary quality of life issues affecting gynecologic cancer survivors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Feb;26(1):169-94. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.11.001
607. Marino JL, Saunders CM, Emery LI, Green H, Doherty DA, Hickey M. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause.* 2014 Mar;21(3):267-74. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182976f46
608. Lee Y, Lim MC, Kim SI, Joo J, Lee DO, Park SY. Comparison of quality of life and sexuality between cervical cancer survivors and healthy women. *Cancer Res Treat.* 2016 Oct;48(4):1321-9. DOI: 10.4143/crt.2015.425
609. Gotay CC, Moore TD. Assessing quality of life in head and neck cancer. *Qual Life Res.* 1992 Feb;1(1):5-17. DOI: 10.1007/BF00435431
610. Sprangers MAG, Aaronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *J Clin Epidemiol.* 1998 Jul;45(7):743-60. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90052-O
611. Kirchheiner K, Nout RA, Czajka-Pepl A, Ponocny-Seliger E, Sturdza AE, Dimopoulos JC, et al. Health related quality of life and patient reported symptoms before and during definitive radio(chemo)therapy using image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer and early recovery - a mono-institutional prospective study. *Gynecol Oncol.* 2015;136(3):415-23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.10.031

612. Grover S, Hill-Kayser CE, Vachani C, Hampshire MK, DiLullo GA, Metz JM. Patient reported late effects of gynecological cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2012 Mar;124(3):399-403. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.034
613. Hazewinkel MH, Sprangers MA, Taminiau-Bloem EF, van der Velden J, Burger MP, Roovers JP. Reasons for not seeking medical help for severe pelvic floor symptoms: a qualitative study in survivors of gynaecological cancer. *BJOG*. 2010 Jan;117(1):39-46. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02411.x
614. Ream E, Richardson A. The role of information in patients' adaptation to chemotherapy and radiotherapy: a review of the literature. *Eur J Cancer Care*. 1996 Sep;5(3):132-8. DOI: 10.1111/j.1365-2354.1996.tb00223.x
615. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2004 Feb;22(4):714-24. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.078
616. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar;31(5):1341-6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
617. Haie-Meder C, Kramar A, Lambin P, Lancar R, Scalliet P, Bouzy J, et al. Analysis of complications in a prospective randomized trial comparing two brachytherapy low dose rates in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jul;29(5):953-60. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90388-3
618. Lalos O, Lalos A. Urinary, climacteric and sexual symptoms one year after treatment of endometrial and cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17(2):128-36.
619. Greimel ER, Freidl W. Functioning in daily living and psychological well-being of female cancer patients. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2000 Mar;21(1):25-30. DOI: 10.3109/01674820009075605
620. Greimel E, Thiel I, Peintinger F, Cegnar I, Pongratz E. Prospective assessment of quality of life of female cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2002 Apr;85(1):140-7. DOI: 10.1006/gyyno.2002.6586
621. Miller BE, Pittman B, Case D, McQuellon RP. Quality of life after treatment for gynecologic malignancies: a pilot study in an outpatient clinic. *Gynecol Oncol*. 2002 Nov;87(2):178-84. DOI: 10.1006/gyyno.2002.6812
622. Mandrekar S, Dueck A. Future directions in QOL research. *Curr Probl Cancer*. 2005 Nov-Dec;29(6):343-51. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2005.09.009

623. Osoba D. Translating the science of patient-reported outcomes assessment into clinical practice. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2007;(37):5-11. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgm002
624. Fleming ND, Ramírez PT, Soliman PT, Schmeler KM, Chisholm GB, Nick AM, et al. Quality of life after radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: a 5-year prospective evaluation. *Gynecol Oncol.* 2016 Dec;143(3):596-603. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.10.012
625. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014 Dec;12(12):1495-9. DOI: 10.1016/j.ijso.2014.07.013
626. Wells AGÖ, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, Goodman AK, et al. Tumours of the Uterine Cervix, in Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli FA, et al., Editors. Lyon: IARC Press; 2003. 432 pp.
627. Cea García J, de la Riva Pérez PA, Rodríguez Jiménez I, Márquez Maraver F, Polo Velasco A, Jiménez Gallardo J, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de cérvix: experiencia en fase de validación. [Selective biopsy of the sentinel node in cancer of cervix: experience in validation phase]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2018 Nov-Dec;37(6):359-65. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.remnm.2018.04.003
628. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
629. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013 Mar;46(1):1-11.
630. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals. *Case Rep Oncol.* 2019 Sep;12(3):728-36. DOI: 10.1159/000503095
631. Chavaudra J, Bridier A. Définition des volumes en radiothérapie externe: rapports ICRU 50 et 62 [Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]. *Cancer Radiother.* 2001 Oct;5(5):472-8 French. DOI: 10.1016/s1278-3218(01)00117-2
632. Uppal S, Del Carmen MG, Rice LW, Reynolds RK, Jolly S, Bregar A, et al. Variation in care in concurrent chemotherapy administration during radiation for

- locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Aug;142(2):286-92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.026
633. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May;21(1):109-22. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-y
634. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May;21(1):123-35. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90172-z
635. Hervás A, Córdoba S, Sancho S. Tumores de cérvix y cuerpo uterino. En: Ramos A (Ed). *Simulación virtual y radioterapia conformada 3D. Guía práctica para la delimitación de volúmenes*. Madrid: Grupo Editorial Entheos; 2006. p. 119-26.
636. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar;76(3 Suppl):S116-22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.090
637. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun;68(2):491-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.021
638. Guinot JL, Pérez-Calatayud J, Rodríguez S, Tormo A, Crispán V, Menéndez JC; Brachytherapy Spanish Group. Consensus on 3D treatment planning in gynaecologic brachytherapy of the Radiation Oncology Spanish Society (SEOR) Brachytherapy Group. *Clin Transl Oncol*. 2010 Mar;12(3):181-7. DOI: 10.1007/s12094-010-0488-6
639. Bidmead M. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, ICRU Report 38, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bristol (1985). *Clin Radiol*. 1986;37(1):104.
640. Pérez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul;32(5):1275-88. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00220-S
641. Basch E, Pugh SL, Dueck AC, Mitchell SA, Berk L, Fogh S, et al. Feasibility of patient reporting of symptomatic adverse events via the Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) in a Chemoradiotherapy Cooperative Group Multicenter Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jun;98(2):409-18. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.002

642. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)[Internet]; 28 mayo 2009 [citado 8 feb 2022]. [196 p.]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06_14_QuickReference_8.5x11.pdf
643. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: from the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;62:132-7. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081
644. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: a simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0. *Radiology*. 2016 Aug;280(2):576-84. DOI: 10.1148/radiol.2016142043
645. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (studio neo-adjuvante portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 2005 Jun;23(18):4137-45. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.172
646. Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, et al. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three- drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):660-5. DOI: 10.1093/annonc/mdn690
647. Cella D, Hernández L, Bonomi AE, Corona M, Vaquero M, Shiimoto G, et al. Spanish language translation and initial validation of the functional assessment of cancer therapy quality-of-life instrument. *Med Care*. 1998 Sep;36(9):1407-18. DOI: 10.1097/00005650-199809000-00012
648. Dapuelto JJ, Francolino C, Servente L, Chang CH, Gotta I, Levin R, et al. Evaluation of the Functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) Spanish version 4 in South America: classic psychometric and item response theory analyses. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Aug;1:32. DOI: 10.1186/1477-7525-1-32
649. Sánchez R, Villamizar L, Ortiz N. Validación de la escala FACT-Cx en Colombia usando el modelo de teoría de respuesta al ítem. *Rev Colomb Cancerol*. 2011;15(1):13-21. DOI: 10.1016/S0123-9015(11)70076-2
650. Benítez-Borrego S, Guàrdia-Olmos J, Urzúa-Morales A. Factorial structural analysis of the Spanish version of WHOQOL-BREF: an exploratory structural equation model study. *Qual Life Res*. 2014 Oct;23(8):2205-12. DOI: 10.1007/s11136-014-0663-2

651. Whitehead WE: Development and validation of the Rome III diagnostic questionnaire. In; Drossman DA, et al, editors. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. McLean, Degnon Associates; 2006. pp. 835-53.
652. Liu H, Chen Y, Zhou L, Tang X, Liu X, Li X, et al. Sexual function in cervical cancer patients: psychometric properties and performance of a Chinese version of the Female Sexual Function Index. *Eur J Oncol Nurs.* 2014 Feb;20:24- 30. DOI: 10.1016/j.ejon.2015.06.007
653. Stephenson KR, Toorabally N, Lyons L, Meston MC. Further validation of the Female Sexual Function Index: specificity and associations with clinical interview data. *J Sex Marital Ther.* 2016 Jul;42(5):448-61. DOI: 10.1080/0092623X.2015.1061078
654. Vallejo-Medina P, Pérez-Durán C, Saavedra-Roa A. Translation, adaptation, and preliminary validation of the Female Sexual Function Index into Spanish (Colombia). *Arch Sex Behav.* 2018 Apr;47(3):797-810. DOI: 10.1007/s10508-017-0976-7
655. Castillo-Ávila IY, Canencia-Padilla J, Zurbarán-Lamadrid M, Pertuz-Cantillo D, Montes-Padilla M, Jiménez-Chacón E. Calidad de vida en mujeres con cáncer cérvico-uterino, Cartagena (Colombia), 2012 [Quality of life in women with cervical cancer, Cartagena (Colombia), 2012]. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2015;66(1):22-31. Spanish. DOI: 10.18597/rcog.4
656. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993 Mar;11(3):570-9. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.3.570
657. Osoba D. A taxonomy of the uses of health-related quality-of-life instruments in cancer care and the clinical meaningfulness of the results. *Med Care.* 2002 Jun;40(6 Suppl):III31-8. DOI: 10.1097/00005650-200206001-00006
658. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003 May;41(5):582-92. DOI: 10.1097/01.MLR.0000062554.74615.4C
659. Yost KJ, Eton DT, García SF, Cella D. Minimally important differences were estimated for six patient-reported outcomes measurement information system-cancer scales in advanced-stage cancer patients. *J Clin Epidemiol.* 2011 May;64(5):507-16. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.11.018
660. Schultz AA, Winstead-Fry P. Predictors of quality of life in rural patients with cancer. *Cancer Nurs.* 2001 Feb;24(1):12-9. DOI: 10.1097/00002820-200102000-00002
661. Tax C, Steenbergen ME, Zusterzeel PL, Bekkers RL, Rovers MM. Measuring health-related quality of life in cervical cancer patients: a systematic

- review of the most used questionnaires and their validity. *BMC Med Res Methodol*. 2017 Jan;17(1):15. DOI: 10.1186/s12874-016-0289-x
662. Baser RE, Li Y, Carter J. Psychometric validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in cancer survivors. *Cancer*. 2012 Sep;118(18):4606-18. DOI: 10.1002/cncr.26739
663. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000 Apr-Jun;26(2):191-208. DOI: 10.1080/009262300278597
664. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*. 2005 Jan-Feb;31(1):1-20. DOI: 10.1080/00926230590475206
665. Lou Q. Sexual dysfunction in women with type 2 diabetes in 3A hospitals in Hangzhou. Hangzhou: Medical School of Zhejiang University; 2010.
666. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017 [citado 11 feb 2022]. Disponible en: <http://www.R-project.org>
667. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT).org [Internet]. Elmhurst, IL USA; [citado 22 abr 2022]. Disponible en: <http://www.FACIT.org>
668. Kaplan FL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.
669. Dinse GE, Lagakos SW. Nonparametric estimation of lifetime and disease onset distributions from incomplete observations. *Biometrics*. 1982 Dec;38(4):921-32.
670. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966 Mar;50(3):163-70.
671. Cox proportional-hazards regression for survival data. Fox J, Weisberg S. An R and S-PLUS companion to applied regression [Internet]. 2002. [citado 22 abr 2022]. Disponible en: <http://socserv.mcmaster.ca/jfox/books/companion/appendix/Appendix-CoxRegression.pdf>
672. Prentice RL, Zhao S. Regression models and multivariate life tables. *J. Am. Stat. Assoc*. 2021;116(535):1330-45. DOI: 10.1080/01621459.2020.1713792
673. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2008 Mar;26(8):1364-70. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9791
674. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med*. 1997

Oct;16(20):2349-80. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19971030)16:20<2349::aid-im667>3.0.co;2-e

675. Pan AW, Chen YL, Chung LI, Wang JD, Chen TJ, Hsiung PC. A longitudinal study of the predictors of quality of life in patients with major depressive disorder utilizing a linear mixed effect model. *Psychiatry Res.* 2012 Aug;198(3):412-9. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.02.001
676. Fairclough DL. Design and analysis of quality of life studies in clinical trials. 2nd ed. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC Interdisciplinary Statistics Series; 2010.
677. Pauler DK, McCoy S, Moinpour C. Pattern mixture models for longitudinal quality of life studies in advanced stage disease. *Stat Med.* 2003 Mar;22(5):795-809. DOI: 10.1002/sim.1397
678. Greenland S, Schwartzbaum JA, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *Am J Epidemiol.* 2000 Mar;151(5):531-9. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010240
679. Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building. *Stat Med.* 2007 Dec;26(30):5512-28. DOI: 10.1002/sim.3148
680. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373-9. DOI: 10.1016/s0895-4356(96)00236-3
681. Ambler G, Seaman S, Omar RZ. An evaluation of penalised survival methods for developing prognostic models with rare events. *Stat Med.* 2012 May;31(11-12):1150-61. DOI: 10.1002/sim.4371
682. Lawless JF, Singhal K. Efficient screening of nonnormal regression models. *Biometrics.* 1978 Jun;34(2):318-27. DOI: 10.2307/2530022
683. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015 Jan;162(1):W1-73. DOI: 10.7326/M14-0698
684. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Br Med J.* 2015 Jan;350:g7594. DOI: 10.1136/bmj.g7594
685. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med.* 2011 May;30(10):1105-17. DOI: 10.1002/sim.4154
686. Ziegler A. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating [Internet]. In: Steyerberg EW. Springer Series Statistics for Biology and Health. 2nd ed; Cham: Springer; 2019 [citado 22

- abr 2022]. 558 pp. ISBN: 978-3-030-16398-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bimj.202000088>
687. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996 Feb;15(4):361-87. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID M168>3.0.CO;2-4
688. Harrell FE Jr. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis [Internet]. New York, NY: Springer-Verlag; 2001 [citado 22 abr 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-3462-1>
689. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression [Internet]. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.; 2000 [citado 22 abr 2022] 373 pp. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/0471722146>
690. Schmid M, Wright MN, Ziegler A. On the use of Harrell's C for clinical risk prediction via random survival forests. *Expert Syst Appl.* 2016;63:450-9. DOI: 10.1016/j.eswa.2016.07.018
691. Lin DY, Wei LJ, Ying Z. Model-checking techniques based on cumulative residuals. *Biometrics.* 2002 Mar;58(1):1-12. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2002.00001.x
692. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982 Apr;143(1):29-36. DOI: 10.1148/radiology.143.1.7063747
693. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 2000 Feb;19(4):453-73. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(20000229)19:4<453::aid sim350>3.0.co;2-5
694. Ledesma R. Introducción al bootstrap: desarrollo de un ejemplo acompañado de software de aplicación. *Tutor Quant Methods Psychol.* 2008;4(2):51-60. DOI: 10.20982/tqmp.04.2.p051
695. Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Ann Stat.* 1979;7(1):1-26.
696. Brunelli A. A synopsis of resampling techniques. *J Thorac Dis.* 2014 Dec;6(12):1879-82. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.09.09
697. Mittlböck M, Schemper M. Explained variation for logistic regression. *Stat Med.* 1996 Oct;15(19):1987-97. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19961015)15:19<1987::AID-SIM318>3.0.CO;2-9
698. Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 2001 Aug;54(8):774-81. DOI: 10.1016/s0895-4356(01)00341-9

699. Cea García J, Rodríguez Jiménez I, Ríos-Pena L, Márquez Maraver F, Rubio Rodríguez MDC. Incidence and univariate models for lymphatic drainage disorders following management for cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Jan;47(1):343-51. DOI: 10.1111/jog.14530
700. Cea García J, Márquez Maraver F, Rodríguez Jiménez I, Ríos-Pena L, Rubio Rodríguez MDC. Treatment and impact of cervical-cancer-related lymphatic disorders on quality of life and sexuality compared with controls. *Lymphat Res Biol*. 2020 Jun;19(3):274-85. DOI: 10.1089/lrb.2020.0078
701. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1339-48. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339
702. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 Apr;340(15):1144-53. DOI: 10.1056/NEJM199904153401502. Erratum in: *N Engl J Med*. 1999;341(9):708.
703. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 Apr;340(15):1137-43. DOI: 10.1056/NEJM199904153401501
704. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul;77(4):1085-91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.041
705. Lei X, Qian CY, Qing Y, Zhao KW, Yang ZZ, Dai N, et al. Californium-252 brachytherapy combined with external-beam radiotherapy for cervical cancer: long-term treatment results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec;81(5):1264-70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.039
706. Yuan CC, Wang PH, Lai CR, Yen MS, Chen CY, Juang CM. Prognosis-predicting system based on factors related to survival of cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998 Nov;63(2):163-7. DOI: 10.1016/s0020-7292(98)00142-8
707. Yoon WS, Yang DS, Lee JA, Lee NK, Park YJ, Kim CY, et al. Validation of nomograms for survival and metastases after hysterectomy and adjuvant therapy in uterine cervical cancer with risk factors. *Biomed Res Int*. 2017 Apr;2017;2917925. DOI: 10.1155/2017/2917925

708. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Feb;43(3):475-9. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00460-x
709. Jensen PT, Klee MC, Groenvold M. Validation of a questionnaire for self-rating of urological and gynaecological morbidity after treatment of gynaecological cancer. *Radiother Oncol.* 2002 Oct;65(1):29-38. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00263-3
710. Kagawa-Singer M, Padilla GV, Ashing-Giwa K. Health-related quality of life and culture. *Semin Oncol Nurs.* 2010 Feb;26(1):59-67. DOI: 10.1016/j.soncn.2009.11.008
711. Carter S, Lutgendorf S, Costanzo E, Anderson B. Quality of life and mental health in cervical and endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2006 Mar;100(3):479-86. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.08.023
712. Zhao H, Chen C, Zhao Z. Prevalence, risk factors and prognostic value of anxiety and depression in cervical cancer patients underwent surgery. *Transl Cancer Res.* 2020 Jan;9(1):65-74. DOI: 10.21037/tcr.2019.11.04
713. Ratner ES, Foran KA, Schwartz PE, Minkin MJ. Sexuality and intimacy after gynecological cancer. *Maturitas.* 2010 May;66(1):23-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.01.015
714. Froeding LP, Ottosen C, Rung-Hansen H, Svane D, Mosgaard BJ, Jensen PT. Sexual functioning and vaginal changes after radical vaginal trachelectomy in early stage cervical cancer patients: a longitudinal study. *J Sex Med.* 2014 Feb;11(2):595-604. DOI: 10.1111/jsm.12399
715. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999 Feb;281(6):537-44. DOI: 10.1001/jama.281.6.537. Erratum in: *JAMA* 1999;281(13):1174.
716. Cohen PG. Sexual dysfunction in the United States. *JAMA.* 1999 Oct;282(13):1229. DOI: 10.1001/jama.282.13.1229-a
717. Hisasue S, Kumamoto Y, Sato Y, Masumori N, Horita H, Kato R, et al. Prevalence of female sexual dysfunction symptoms and its relationship to quality of life: a Japanese female cohort study. *Urology.* 2005 Jan;65(1):143-8. DOI: 10.1016/j.urology.2004.08.003
718. Gott M. Sexual health and the new ageing. *Age Ageing.* 2006 Mar;35(2):106-7. DOI: 10.1093/ageing/afj050
719. Jaafarpour M, Khani A, Khajavikhan J, Suhrabi Z. Female sexual dysfunction: prevalence and risk factors. *J Clin Diagn Res.* 2013 Dec;7(12):2877-80. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6813.3822
720. Cabral PU, Canário AC, Spyrides MH, Uchôa SA, Eleutério Júnior J, Giraldo PC, et al. Physical activity and sexual function in middle-aged women.

- Rev Assoc Med Bras (1992). 2014 Jan-Feb;60(1):47-52. DOI: 10.1590/1806-9282.60.01.011
721. Cea García J, Márquez Maraver F, Rubio Rodríguez MC. Cross-sectional study on the impact of age, menopause and quality of life on female sexual function. *J Obstet Gynaecol.* 2021 Sep;1-8. DOI: 10.1080/01443615.2021.1945017
722. Anastasiadis AG, Davis AR, Ghafar MA, Burchardt M, Shabsigh R. The epidemiology and definition of female sexual disorders. *World J Urol.* 2002 Jun;20(2):74-8. DOI: 10.1007/s00345-002-0272-5
723. Kadri N, McHichi Alami KH, McHakra Tahiri S. Sexual dysfunction in women: population based epidemiological study. *Arch Womens Ment Health.* 2002 Oct;5(2):59-63. DOI: 10.1007/s00737-002-0141-7
724. Dunn KM, Jordan K, Croft PR, Assendelft WJ. Systematic review of sexual problems: epidemiology and methodology. *J Sex Marital Ther.* 2002 Oct-Dec;28(5):399-422. DOI: 10.1080/00926230290001529
725. Castelo-Branco C, Blumel JE, Araya H, Riquelme R, Castro G, Haya J, et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol.* 2003 Jul;23(4):426-30. DOI: 10.1080/0144361031000120978
726. West SL, Vinikoor LC, Zolnoun D. A systematic review of the literature on female sexual dysfunction prevalence and predictors. *Annu Rev Sex Res.* 2004;15:40-172.
727. Shifren JL, Johannes CB, Monz BU, Russo PA, Bennett L, Rosen R. Help-seeking behavior of women with self-reported distressing sexual problems. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 Apr;18(4):461-8. DOI: 10.1089/jwh.2008.1133
728. Pitts MK, Ferris JA, Smith AM, Shelley JM, Richters J. Prevalence and correlates of three types of pelvic pain in a nationally representative sample of Australian women. *Med J Aust.* 2008 Aug;189(3):138-43. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2008.tb01945.x
729. Lee DM, Nazroo J, O'Connor DB, Blake M, Pendleton N. Sexual health and well-being among older men and women in England: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Arch Sex Behav.* 2016 Jan;45(1):133-44. DOI: 10.1007/s10508-014-0465-1
730. Jackson SE, Firth J, Veronese N, Stubbs B, Koyanagi A, Yang L, et al. Decline in sexuality and wellbeing in older adults: a population-based study. *J Affect Disord.* 2019 Feb;245:912-7. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.091
731. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril.* 2002 Apr;77 Suppl 4:S42-8. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03001-7

732. Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, Sidat M, Gurrin LC, Fairley CK. Risk factors for female sexual dysfunction in the general population: exploring factors associated with low sexual function and sexual distress. *J Sex Med.* 2008 Jul;5(7):1681-93. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00838.x
733. Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2012 Jun;9(6):1497-507. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02709.x
734. Ashing-Giwa KT, Kagawa-Singer M, Padilla GV, Tejero JS, Hsiao E, Chhabra R, et al. The impact of cervical cancer and dysplasia: a qualitative, multiethnic study. *Psychooncology.* 2004 Oct;13(10):709-28. DOI: 10.1002/pon.785
735. Hopwood P, Stephens RJ, Machin D. Approaches to the analysis of quality of life data: experiences gained from a medical research council lung cancer working party palliative chemotherapy trial. *Qual Life Res.* 1994 Oct;3(5):339-52. DOI: 10.1007/BF00451726
736. Stanton AL. What happens now? Psychosocial care for cancer survivors after medical treatment completion. *J Clin Oncol.* 2012 Apr;30(11):1215-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7406
737. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013 Feb;31(6):782-93. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.8922
738. Antoni MH. Psychosocial intervention effects on adaptation, disease course and biobehavioral processes in cancer. *Brain Behav Immun.* 2013 Mar;30 Suppl(Suppl):S88-98. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.05.009
739. Hodgkinson K, Butow P, Fuchs A, Hunt GE, Stenlake A, Hobbs KM, et al. Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes. *Gynecol Oncol.* 2007 Feb;104(2):381-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.08.036
740. Hersch J, Juraskova I, Price M, Mullan B. Psychosocial interventions and quality of life in gynaecological cancer patients: a systematic review. *Psychooncology.* 2009 Aug;18(8):795-810. DOI: 10.1002/pon.1443
741. Fang P, Tan KS, Grover S, McFadien MK, Troxel AB, Lin L. Psychosocial encounters correlates with higher patient-reported functional quality of life in gynecological cancer patients receiving radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015 Feb;10:34. DOI: 10.1186/s13014-015-0339-2
742. Chow KM, Chan JC, Choi KK, Chan CW. A Review of psychoeducational interventions to improve sexual functioning, quality of life, and psychological

outcomes in gynecological cancer patients. *Cancer Nurs.* 2016 Jan-Feb;39(1):20-31. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000234

743. Iyer NS, Osann K, Hsieh S, Tucker JA, Monk BJ, Nelson EL, et al. Health behaviors in cervical cancer survivors and associations with quality of life. *Clin Ther.* 2016 Mar;38(3):467-75. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.02.006

14. Anexos

ORIGINAL

Biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de cérvix: experiencia en fase de validación

J. Cea García^{a,*}, P.A. de la Riva Pérez^b, I. Rodríguez Jiménez^a, F. Márquez Maraver^a, A. Polo Velasco^a, J. Jiménez Gallardo^a, M.V. Aguilar Martín^a, T. Cambil Molina^b y M.N. Cabezas Palacios^a

^a Unidad de Gestión Clínica Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Unidad de Gestión Clínica, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de febrero de 2018

Aceptado el 27 de abril de 2018

On-line el xxx

Palabras clave:

Biopsia del ganglio linfático centinela

Azul de metileno

^{99m}Tc-nanocoloide

Laparoscopia

Neoplasias de cuello uterino

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) surgió para disminuir la morbilidad asociada a la linfadenectomía pélvica en estadios iniciales del cáncer cervical (CC), conservando la información pronóstica obtenida de ella. El objetivo es determinar la validez diagnóstica de la BSGC en CC en estadios iniciales (IA1 con infiltración linfovascular [ILV] +, IA2, IB1 y IIA1), evitando así linfadenectomías innecesarias en muchos de los casos.

Material y método: Desde enero del 2012 hasta abril del 2017, 23 pacientes con estadios iniciales de CC fueron incluidas en un estudio transversal de evaluación de la eficacia de la BSGC usando la técnica mixta de inyección cervical de ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina y azul de metileno, empleando linfogammagrafía planar combinada con imagen multimodalidad SPECT/TC y posterior extirpación del GC mediante laparoscopia.

Resultados: La tasa de detección de la BSGC con técnica mixta fue del 95,6%, siendo el valor predictivo negativo (VPN) del 95,4% y la sensibilidad (S) del 100% en caso de drenaje bilateral. La media de GC extirpados fue de 3 (rango 1-5). La tasa de detección bilateral en la laparoscopia fue del 85,3%. La concordancia entre SPECT/TC y laparoscopia para el número y bilateralidad del GC mediante el coeficiente de Pearson fue $r = 0,73$ y $r = 0,83$, respectivamente; $p = 0,01$. Solo encontramos un GC con resultado diferido de micrometástasis y se detectó un falso negativo.

Conclusiones: La BSGC en CC mediante técnica mixta tiene una elevada tasa de detección y de drenaje bilateral, pero aún la S es baja si incluimos casos de drenaje unilateral. Un mayor número de casos y el desarrollo de la ultraestadificación intraoperatoria podrían aumentar la S de la técnica y reducir el número de falsos negativos.

© 2018 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selective biopsy of the sentinel node in cancer of cervix: Experience in validation phase

A B S T R A C T

Background and objective: Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was created to reduce the morbidity associated with pelvic lymphadenectomy in the early stages of cervical cancer (CC), preserving its prognostic information. The goal is to assess the diagnostic validity of SLNB in CC in initial stages (IA1 with lymphovascular infiltration (LVI) +, IA2, IB1 and IIA1), thus avoiding unnecessary lymphadenectomies in many of the cases.

Material and method: From January 2012 to April 2017, 23 patients with initial stages of CC were included in a cross-sectional study to evaluate the effectiveness of the SLNB in CC with a mixed technique of cervical injection of ^{99m}Tc-nanocolloid of albumin and methylene blue, using combined planar lymphoscintigraphy with multimodality SPECT/CT image and subsequent removal of the sentinel node (SN) by laparoscopy.

Results: The detection rate of SLNB with the mixed technique was 95.65%, with a negative predictive value (NPV) of 95.45% and sensitivity (S) of 100% in the case of bilateral drainage. The mean of excised SN was 3 (range 1-5). The bilateral detection rate in laparoscopy was 85.35%. The concordance between SPECT/CT and laparoscopy for the number and bilaterality of the SN using the Pearson coefficient was $r = 0.727$ and $r = 0.833$, respectively; $p = 0.01$. We only found one SN with a deferred result of micrometástasis and one false negative was detected.

Keywords:

Sentinel lymph node biopsy

Methylene blue

^{99m}Tc-nanocolloid

Laparoscopy

Uterine cervical neoplasms

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jor.cea@hotmail.com (J. Cea García).

<https://doi.org/10.1016/j.remnm.2018.04.003>

2253-654X/© 2018 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusions: SLNB in CC using a mixed technique has a high detection and bilateral drainage rate, but S is still low if we include cases of unilateral drainage. A greater number of cases and the development of intraoperative ultrastaging could increase the S of the technique and to reduce the number of false negatives.

© 2018 Sociedad

Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor y, suponiendo una progresión ordenada del flujo linfático, predice el estado de la cadena ganglionar. Si el GC es negativo, el resto de los ganglios linfáticos de la cadena debe estar libre de enfermedad, y no sería razonable realizar linfadenectomía completa. La validación de la biopsia selectiva del GC (BSGC) en el cáncer de pene, melanoma, mama y vulva lleva a la investigación y el desarrollo de la aplicación de esta técnica en otros tumores ginecológicos, como el cáncer cervical (CC) y endometrial.

La BSGC para el CC parece prometedora, aunque la técnica aún no ha sido validada^{1,2}. El estudio principal sobre el uso de esta técnica es el ensayo multicéntrico SENTICOL³, que mostró alta sensibilidad (S) para la detección de GC bilateral (92%) y alto valor predictivo negativo (VPN) (98,2%). Otros estudios han mostrado resultados similares, como el de Kadkhodayan et al.⁴. La BSGC en CC es un procedimiento complejo multidisciplinar en el que intervienen varios servicios hospitalarios, incluyendo Medicina Nuclear, Ginecología, Anatomía Patológica y Radiofísica.

El CC es una enfermedad candidata para el mapeo linfático por varias razones. El cérvix tiene un drenaje linfático complejo debido a su posición en la línea media. Mediante el mapeo linfático podemos identificar ganglios en múltiples localizaciones (incluidas localizaciones aberrantes), mientras que las técnicas de imagen convencionales no logran identificar con precisión las metástasis ganglionares. Otro motivo es que la incidencia de metástasis ganglionares en estadios tempranos es baja, lo que implica que un gran número de pacientes tendría ganglios negativos y no se beneficiaría de la linfadenectomía; además, la BSGC permite reducir la morbilidad asociada a esta. Otro argumento a favor de su aplicación es que permite aumentar la tasa de detección de metástasis ganglionares a través del ultraestadificación.

Los criterios actuales de indicación de la BSGC en CC son: tumores en estadios IA1 con infiltración linfovascular (ILV) +, IA2, IB1 y IIA1⁴.

El objetivo es determinar la validez diagnóstica de la BSGC en CC en estadio iniciales (IA1 con ILV+, IA2, IB1 y IIA1), evitando así, una vez instaurada la técnica, linfadenectomías innecesarias en muchos de los casos. Además, se ha establecido la concordancia respecto al número y la localización del GC, así como la lateralidad del drenaje, entre los hallazgos de SPECT/TC y los GC finalmente extirpados en la cirugía.

Material y método

Se diseñó un estudio transversal de evaluación de la eficacia de la BSGC en CC. Se incluyó a 23 mujeres tratadas mediante cirugía por CC en estadios tempranos desde enero del 2012 hasta abril del 2017. Todos los casos fueron diagnosticados, tratados y seguidos en el Hospital Universitario Virgen Macarena (hospital de tercer nivel) de Sevilla (España). A todas las pacientes se les realizó de forma paralela linfadenectomía pélvica como prueba «gold standard» de la validación.

El estudio se realizó conforme las normas éticas del Comité de Ética en la Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena y de la Declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión correspondieron a las indicaciones de la BSGC:

- Estadios IA1 con ILV+, IA2, IB1 y IIA1.
- Ausencia de sospecha de afectación ganglionar en estudios de imagen.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estadios localmente avanzados/avanzados de CC.
- Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (TC, RM) con/sin citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
- Quimioterapia, radioterapia o cirugías pélvicas previas incluida linfadenectomía pélvica (se excluye la conización).
- Diagnóstico de otros cánceres durante el curso del tratamiento.
- Alergia a azul de metileno.
- Embarazo.

Se informó a la paciente sobre las ventajas y los riesgos de la técnica, siendo necesario que firmase un consentimiento informado escrito. En nuestro centro, la BSGC se realizó empleando el protocolo largo de 2 días en lugar del corto de un solo día por motivos logísticos y de coordinación en tiempos quirúrgicos. El día previo a la cirugía se administró mediante inyección peritumoral una dosis de 111 MBq (3 mCi) del radioisótopo ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina (Nanocoll[®], GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U. Madrid, España) 24 h previas a la intervención quirúrgica. La administración de 4 alícuotas de 0,5 ml cada una por cuadrante en los 4 cuadrantes cervicales se realizó con aguja espinal de 22 G. En caso de conización previa, se inyectó el radiotrazador pericicatrizal.

A las 2 h postinyección, en el Servicio de Medicina Nuclear se obtuvo una gammagrafía estática planar abdominopélvica en proyección anterior de 300 s de duración, con matriz 256 × 256 sin magnificación, que permitió visualizar la lateralidad del drenaje.

Posteriormente, se llevó a cabo el estudio multimodalidad SPECT/TC para una correcta localización anatómica del/los GC con las siguientes características: matriz 64 × 64; imágenes 32 × 32 (30 s/imagen); zoom: 1; órbita no circular en modo «avance y disparo»; TC de baja dosis: 130 kV, 30 mA; espesor de corte y espacio entre cortes de 5 mm.

El día de la intervención se inyectaron 2 ml de colorante azul de metileno siguiendo el mismo procedimiento que para la inyección del radiofármaco. La intervención se llevó a cabo vía laparoscópica. Se utilizó una sonda detectora laparoscópica (Navigator GPS, RMD Instruments Corp., Watertown, MA, Estados Unidos de América) de 10 mm de diámetro y una gammacámara portátil (Sentinella S102, Oncovision, Valencia, España). La cabeza de la sonda llevó acoplada una semilla de ¹²⁵I (modelo IsoSeed [R] I25.S16, Eckert & Ziegler, Berlín, Alemania; 200 μCi), que permitió seguir los movimientos de esta en la pantalla de la cámara portátil. Realizada la colocación de los trócares, se rastrearon con la sonda endoscópica

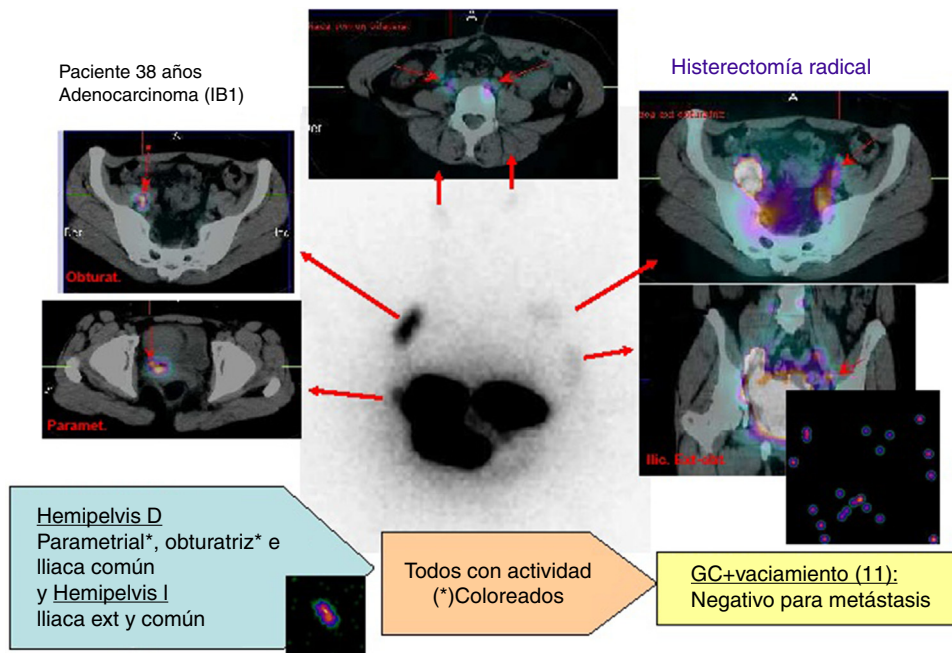


Figura 1. Correspondencia entre la imagen planar y las imágenes de fusión SPECT/TC. Se muestra el caso de una paciente de 38 años con adenocarcinoma de cérvix estadio IB1 en la que se localizan 3 GC en la hemipelvis derecha (región obturatriz, parametrial e iliaco común) y 3 en la hemipelvis izquierda (región obturatriz, iliaco externo y e iliaco común). Se identifican por laparoscopia todos los GC hallados por SPECT/TC salvo el obturatriz izquierdo, presentando todos ellos actividad y coloreados los señalados con (*). El estudio histológico de los GC y de la linfadenectomía fue negativo para metástasis.

los territorios ganglionares abdominopélvicos primarios (cadenas ilíacas externas, comunes y obturatrizes), territorios de drenaje secundarios (cadenas paraaórticas) y la región parametrial. Se monitorizó el proceso con la gammacámara portátil en busca de los puntos de máxima actividad sobre los territorios ganglionares señalados en las imágenes de fusión SPECT/TC. En caso de no localizar dichos puntos, se continuó el rastreo por los territorios ganglionares primarios, secundarios y parametrales (fig. 1).

Se consideró GC aquel o aquellos que presentaron drenaje directo desde el tumor mediante un canal linfático o, ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos que aparecieron en uno o varios territorios de drenaje linfático con actividad significativa o coloreados. Una vez extirpados todos los GC y extraídos en bolsa estanca, se procedió a su medición ex vivo con la sonda y la gammacámara portátil. Se consideraron también GC aquellos que tuvieron un índice de actividad > 10% del GC con mayor actividad. Con la gammacámara se comprobó que no existía actividad sospechosa en el lecho quirúrgico.

Los GC se enviaron al laboratorio de Anatomía Patológica y se analizaron de forma intraoperatoria mediante impronta citológica y tinción de hematoxilina-eosina (HE). Los GC negativos se estudiaron también en diferido mediante ultraestadificación basada en estudio inmunohistoquímico con determinación de citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3). Con la información intraoperatoria, en caso de GC negativo se realizó la histerectomía o traquelectomía radical y la linfadenectomía pélvica bilateral como gold standard de validación. Una vez pasada la fase de validación, en caso de GC positivo se obviaría la histerectomía o traquelectomía radical y la linfadenectomía pélvica bilateral, y se realizaría linfadenectomía paraaórtica para definir campos de radiación junto con transposición ovárica a gotieras parietocólicas en mujeres premenopáusicas para evitar los efectos gonadotóxicos de la radioterapia.

Tanto el estudio estadístico descriptivo como analítico se realizó con el programa SPSS para Windows versión 20.

Resultados

Análisis descriptivo

La media de edad \pm desviación estándar (DE) de las pacientes fue de $46 \pm 10,1$ años (rango 22-61 años). El índice de masa corporal medio fue de $24,8 \pm 4,4$ kg/m². En cuanto a la paridad, el 20,8% de las pacientes era nuligesta. El 73,9% de las pacientes estaban conizadas.

El 70,8% de las pacientes presentó una lesión visible a la inspección, con un tamaño medio en la pieza de histerectomía de $2,24 \pm 0,90$ cm. En cuanto al estadio FIGO, hubo 18 pacientes con estadio IB1, 3 pacientes con IIA1, una paciente con estadio IA1 y una paciente con estadio IA2. En referencia al tipo histológico, hubo 15 casos de carcinoma escamoso, 5 adenocarcinomas, 2 casos de carcinoma adenoescamoso y un caso de adenocarcinoma de células claras. En cuanto a la ILV, en 6 casos (26,1%) fue positiva y en 17 (73,9%) fue negativa.

Medicina nuclear

No se objetivó ninguna reacción adversa tras la inyección del radiofármaco ni del azul de metileno. Mediante SPECT/TC se detectó como mínimo un GC en 22 de las 23 pacientes, siendo la tasa de detección del 95,6% (tabla 1) y objetivándose drenaje bilateral en el 90,9% de las pacientes en las que se detectó GC (20/22). La mediana de GC, tanto por linfogammagrafía planar como por SPECT/TC, fue de 3. Solo hubo un fracaso de la técnica en una paciente en la que tanto la imagen planar como la de fusión SPECT/TC no fueron concluyentes.

El número y la localización topográfica de los 66 GC totales detectados por SPECT/TC se reflejan en la figura 2. Los porcentajes fueron: 34,8% obturatrizes; 34,8% ilíacos externos; 16,7% ilíacos comunes; 6,1% parametrales; 6,1% ilíacos internos y 1,5%

Tabla 1
Número de GC detectados en SPECT/TC por paciente

N.º GC/paciente	N.º pacientes
0	1
1	1
2	8
3	6
4	5
5	1
6	1
Total	23

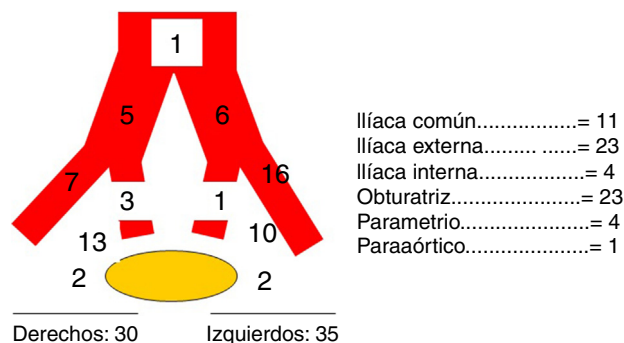


Figura 2. Número y localización de GC identificados por SPECT/TC.

paraaórticos. En 2 de los 22 casos en los que se detectó GC el drenaje fue unilateral.

Cirugía

El tipo de cirugía fue: histerectomía radical en 20 pacientes y traquelectomía radical en 3 pacientes. No existió ningún caso de reconversión a laparotomía. La duración media de la cirugía completa, incluyendo histerectomía radical, BSGC y linfadenectomía pélvica bilateral de validación, fue de 343,8 ± 83,4 min.

Se realizó en 3 pacientes cirugía preservadora de la fertilidad. Los criterios fueron: < 40 años, nuligestas con deseo genésico intenso, tumor < 2 cm, ILV negativa y sin afectación ganglionar mediante BSGC. La duración media de la cirugía completa (traquelectomía radical vaginal, BSGC y linfadenectomía pélvica bilateral de validación laparoscópicas) fue de 293,3 ± 20,9 min. Actualmente, se encuentran libres de enfermedad tras 61, 53 y 17 meses, respectivamente, desde la cirugía.

La localización intraquirúrgica del GC se consiguió en todas las pacientes en las que se pudo localizar el GC mediante pruebas de imagen (fig. 3). Se extirparon un total de 72 GC por laparoscopia, de ellos 53 estaban teñidos (73,6%). El 100% presentaba actividad detectada con sonda detectora y visualizada con gammacámara portátil. La mediana de GC por paciente fue 3 (rango 1-5). El drenaje fue bilateral en 19 de las 22 pacientes en que se detectó GC (85,3%).

En la tabla 2 se representa el número de GC detectados tanto en SPECT/TC como en laparoscopia por paciente, incluyendo localización, lateralidad y tinción con azul de metileno.

Respecto a la ratio de visualización de GC con imagen planar y SPECT/TC, es la misma para ambas técnicas. Se detectaron GC en 22/23 pacientes, por tanto en el 95,6%. Si bien, de esos 22 casos, el drenaje fue bilateral en 20 (n = 20/22, por tanto, 90,9%).

Por cirugía se obtuvieron 5 GC ilíacos externos, uno ilíaco interno y 3 obturatrizes más en comparación con los que se detectaron previamente por SPECT/TC, mientras que por SPECT/TC se identificaron 3 GC parametrales más en comparación con los obtenidos por cirugía.

Se analizó la concordancia entre la detección de GC en SPECT/TC y por laparoscopia en cuanto a número de GC, localización y

bilateralidad de los mismos mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Con relación al número de GC, el resultado fue $r = 0,73$ ($p = 0,01$). El coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la bilateralidad tuvo un valor de $r = 0,83$ ($p = 0,01$). Finalmente, al evaluar la concordancia en las distintas localizaciones anatómicas de los GC, se obtuvo como resultado que, en la localización obturatriz, el coeficiente de correlación de Pearson fue de $r = 0,74$ ($p = 0,01$), en ilíaca externa fue de $r = 0,84$ ($p = 0,01$), en ilíaca interna el valor fue $r = 0,77$ ($p = 0,01$), en ilíaca común el valor fue $r = 0,76$ ($p = 0,01$), en el territorio de drenaje secundario paraaórtico fue de $r = 0,69$ ($p = 0,01$) y, por último, en el territorio parametrial $r = 0,46$ ($p = 0,02$).

Tras la extirpación de los GC se comprobó con sonda acústica y gammacámara portátil que no quedó actividad significativa residual en ninguna de las pacientes.

Seis pacientes (26,1%) tuvieron una complicación, de ellas 3 se diagnosticaron intraoperatoriamente. Las complicaciones pudieron ser debidas a la propia técnica de la BSGC, a la cirugía radical o a la linfadenectomía pélvica. En cualquier caso, si durante la localización del GC se lesionase alguna estructura sería evidente que la complicación debería atribuirse a ella, aunque este dato no lo podemos concretar en el presente estudio. Una paciente tuvo una lesión vesical intraoperatoria que fue suturada sin complicaciones y otra una lesión del nervio obturador derecho que fue suturada conservando la funcionalidad nerviosa. Hubo una lesión ureteral que requirió colocación de catéter doble J y ureteroneocistostomía de Woodruff en un segundo tiempo. Hubo 3 complicaciones tardías: una fístula ureterovaginal y 2 fístulas vesicovaginales.

Anatomía patológica

De los 72 GC resecaos, solo hubo uno que presentó un resultado diferido de micrometástasis subcapsular de 1 mm, siendo el estudio intraoperatorio negativo. Este ganglio presentó actividad significativa intraoperatoria y estaba teñido. No se detectó ningún GC con macrometástasis o con células tumorales aisladas. Hubo un falso negativo (FN) correspondiente al caso de una paciente de 52 años con drenaje unilateral en la BSGC, hallándose un ganglio no centinela parametrial afectado de una macrometástasis en la linfadenectomía de validación (tabla 3).

El VPN de la BSGC en nuestro centro fue del 95,4%. Al excluir todos aquellos casos con drenaje unilateral, nuestra tasa de falsos negativos (TFN) fue del 0% y la S del 100% en lugar del 50%. Una vez incluidos todos los casos independientemente del tipo de drenaje, la TFN descendió al 50%.

Discusión

La BSGC surgió para disminuir la morbilidad asociada a la linfadenectomía pélvica en estadios iniciales del CC, conservando la información pronóstica obtenida de ella.

La identificación del GC requiere inyectar una sustancia que posea la capacidad de migración por los canalículos linfáticos marcando el ganglio. Clásicamente se han utilizado 2 tipos de marcadores: los colorantes vitales, como el azul de metileno, y los radiotrazadores. La técnica mixta usando radioisótopos en combinación con colorante vital tiene varias ventajas sobre el empleo de colorantes vitales exclusivamente. Dentro de esas ventajas destacan, en primer lugar, una mayor tasa de detección demostrada en el ensayo multicéntrico SENTICOL³, en el que se obtuvo una alta S para la detección de GC bilateral (92%) y un alto VPN (98,2%). Además, la técnica mixta localiza con precisión los GC objetivo, guía al cirujano durante la disección y determina la posible presencia de ganglios linfáticos residuales. La tasa de detección con azul de metileno solo es del 84%, en comparación con el 88% del isótopo radiactivo y el

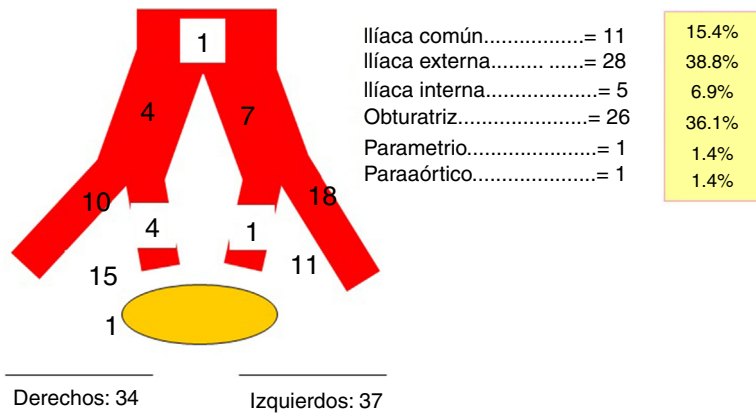


Figura 3. Número y localización de GC resecados por laparoscopia.

97% con la técnica mixta⁵. En el estudio de Rob et al.⁶, uno de los estudios con mayor número de casos, se informó de una S del 100% y una tasa de detección del GC del 96% con la técnica mixta sin falsos negativos. Roy et al.⁷ en 2011 presenta una serie de 211 pacientes en la que observa una tasa de detección con azul de metileno del 69,11%, con radiofármaco del 86,7% y con la combinación de ambos del 99,1%. En un metaanálisis publicado en 2015 que incluye 67 series compuestas tanto por estudios que usan la técnica mixta, como colorantes vitales o radiotrazadores exclusivamente, observan una tasa de detección de GC global en la literatura del 89,2%⁴. En nuestro estudio se ha utilizado la técnica mixta empleando ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina en combinación con azul de metileno, observando una tasa de detección alta del 95,65%, comparable con la de otros estudios⁸.

El estudio SENTICOL³ presenta una tasa global de falsos negativos del 8% y en pacientes con GC detectados bilateralmente una S del 100% y 0 falsos negativos. En nuestro estudio, detectamos un FN en las 22 pacientes en que llevamos a cabo el procedimiento completo (TFN 50%); correspondió a una paciente de 52 años con un tumor cervical límite de 4 cm, drenaje unilateral, con un ganglio no

centinela parametrial derecho positivo para macrometástasis con HE. En la SPECT/TC de esta paciente se identificaron como GC uno ilíaco externo derecho, uno paraaórtico y uno parametrial derecho, mientras que en la cirugía solo se identificó uno ilíaco común derecho. Esta paciente presentaba varios de los factores de riesgo conocidos para el fracaso de la BSGC como son: edad avanzada, ganglios parametriales, tumor ≥ 4 cm y drenaje unilateral^{9,10}. En este caso, la actitud terapéutica no hubiese variado por este FN, ya que cumplía criterios para realizar linfadenectomía bilateral. Los ganglios parametriales están presentes en el 2-17%¹¹. El impacto pronóstico de las metástasis en ganglios parametriales en ausencia de afectación de ganglios pélvicos o paraaórticos no está esclarecido, debido probablemente a que suelen ser extirpados en la histerectomía radical o irradiados y a que no está claro si pueden ser GC o no debido a su proximidad al tumor. En el estudio de Covens et al.¹², el 74% de las pacientes tenían metástasis directa a los ganglios linfáticos pélvicos sin compromiso parametrial.

Al excluir todos aquellos casos con drenaje unilateral, nuestra TFN es del 0% y la S sería del 100% en lugar del 50%. Esto es acorde con lo publicado por Hauspy et al.⁹, que afirman que es necesaria

Tabla 2
GC detectados por SPECT/TC y laparoscopia por paciente

Paciente	SPECT/TC: total GC	SPECT/TC: localización GC hemipelvis derecha	SPECT/TC: localización GC hemipelvis izquierda	Total GC extirpados	Localización quirúrgica GC hemipelvis derecha	Localización quirúrgica GC hemipelvis izquierda
1	4	1	126	4	1	122
2	5	14	124	4	14	12
3	4	2	124	5	22	124
4	6	164	124	5	164	24
5	3	4	24	4	24	12
6	4	14	24	4	14	24
7	3	1	23	3	1	23
8	3	2	22	4	22	22
9	4	14	14	1	1	0
10	3	1	12	3	1	12
11	4	12	12	4	12	12
12	2	3	6	3	13	1
13	2	2	2	3	22	2
14	2	1	2	2	1	2
15	2	1	2	4	13	22
16	2	2	2	2	1	1
17	2	2	2	3	2	22
18	3	15	1	3	15	1
19	3	13	1	3	13	1
20	2	1	1	2	1	1
21	0	0	0	0	0	0
22	2	26	0	1	2	0
23	1	3	0	1	3	0

Se incluyen localización, lateralidad y tinción con azul de metileno. En las casillas clasificadas por lateralidad, cada unidad representa un GC y el valor de dicha unidad es un código de localización: 0 = no se localiza, 1 = obturatriz, 2 = ilíaca externa, 3 = ilíaca interna, 4 = ilíaca común, 5 = paraaórtico, 6 = parametrial. Los números en azul implican que el GC está teñido.

Tabla 3
Tabla de contingencia donde se muestran los resultados de la validación

	Linfadenectomía (+)	Linfadenectomía (-)	Total pacientes
GC (+)	1 (micrometástasis)		1
GC (-)	1 (macrometástasis)	21	22
No se identifica GC	1		23

Un verdadero positivo, un falso negativo y 21 verdaderos negativos. Un fracaso de la técnica: paciente con SPECT/TC no concluyente y linfadenectomía (-). Tasa de identificación del 95,65%.

una detección bilateral del GC para que la técnica de BSGC sea fiable en CC, ya que el cérvix es un órgano central y, por tanto, el drenaje linfático debe envolver ambos lados de la pelvis. La detección bilateral descrita en la literatura tiene una gran variabilidad, entre el 19 y el 90%, y puede ser debida a una enfermedad inflamatoria o a cirugías previas que puedan alterar el drenaje hacia unilateral¹³⁻¹⁶. En nuestro estudio encontramos detección bilateral en el 85,3% de las pacientes.

El 80% de los GC resecaos se localizan en las cadenas ilíacas externas, internas y obturadoras, denominándose ganglios de drenaje típico o primario, que son resecaos con la linfadenectomía pélvica de manera habitual¹⁷. En nuestro estudio representaron el 81,8% del total de GC resecaos. Si la técnica se validase y se hallara drenaje unilateral en la cirugía, estaría indicada realizar la linfadenectomía pélvica de la hemipelvis en la que no se halla identificado GC⁹.

El análisis histológico intraoperatorio de los GC tiene una gran importancia ya que determina la actitud terapéutica intraoperatoria. El análisis convencional con HE tiene el inconveniente de presentar una baja S para la detección de metástasis ganglionares, especialmente para detectar depósitos tumorales de bajo volumen (micrometástasis y células tumorales aisladas), y además aumenta el tiempo quirúrgico. La S del estudio histológico intraoperatorio descrita en la literatura varía del 22,7 al 64,3%^{18,19}. En nuestro estudio encontramos una S para la biopsia intraoperatoria del 50%. Las limitaciones del presente estudio que podrían influir en la S son la baja prevalencia de casos con afectación ganglionar (n = 2) y, especialmente, el escaso tamaño muestral. El VPN del 95,4% concuerda con lo publicado en la literatura³.

La ultraestadificación diferida del GC permite detectar enfermedad tumoral de bajo volumen. El 8,7% de nuestras pacientes presentaron metástasis ganglionares. En el estudio de Acharya y Jihong²⁰ la tasa de metástasis ganglionares fue del 23,3% e inferior a la descrita en pacientes con estadios iniciales de CC, que en algunos estudios varía entre el 15 y el 20%⁸. La prevalencia de micrometástasis en los GC es del 4 al 15%¹⁹. En nuestro estudio, se obtuvo un valor del 4,3%. La importancia del diagnóstico de micrometástasis en el GC recae en su valor pronóstico, aunque hay pocos datos publicados hasta el momento, todo apunta a un peor pronóstico con mayor riesgo de recurrencia y la actitud terapéutica recomendada es sustituir la cirugía radical por quimiorradioterapia²¹. Cibula et al. publican en 2012 un estudio retrospectivo multicéntrico en el que incluyen a 645 pacientes con CC en estadios iniciales, observando que las pacientes con micrometástasis en el GC presentaban la misma supervivencia global que aquellas con macrometástasis, no siendo así en los casos en que el GC presenta células tumorales aisladas²². En nuestro estudio solo una paciente presentó micrometástasis en el GC tras la ultraestadificación, realizándose tratamiento adyuvante quimiorradioterápico posterior.

Todos estos datos indican que la BSGC aumenta la S de la detección de metástasis ganglionares en estadios iniciales del CC respecto a la linfadenectomía completa²¹, con una baja TFN, siempre y cuando se utilice la técnica mixta, haya detección bilateral y

sea realizada por cirujanos expertos junto con un equipo multidisciplinar con curva de aprendizaje.

El uso de la gammacámara portátil intraoperatoria no está extendido en la mayoría de hospitales con servicio de Medicina Nuclear y es una herramienta complementaria a la sonda acústica, que localiza ganglios que esta no detecta por profundidad, cercanía al punto de inyección, localización anatómica inusual o características anatómicas complejas del campo quirúrgico²³⁻²⁵. Genera imágenes en tiempo real, por lo que permite monitorizar el progreso de la intervención in vivo/ex vivo y, en nuestro caso, permitió demostrar que tras la extirpación de los GC no quedó actividad significativa en ninguna de las pacientes.

La cuestión actual es si es el momento de sustituir la linfadenectomía pélvica por la BSGC en la estadificación del CC en estadios iniciales. Aún no existe suficiente evidencia científica para dejar de realizar la linfadenectomía pélvica completa, ya que sería necesario un gran número de pacientes para poder demostrar pequeños cambios en la supervivencia global. Algunos grupos están abandonando la práctica de la linfadenectomía pélvica sistemática en pacientes con tumores < 2 cm, sin ILV y con GC bilaterales negativos debido a la baja TFN y la alta S de la BSGC. Actualmente, se está llevando a cabo un segundo estudio multicéntrico, SENTICOL 2, que pretende evaluar la realización de la BSGC exclusivamente vs. BSGC más linfadenectomía pélvica. Dicho estudio podrá revelar más datos acerca de este tema.

Conclusiones

1. La BSGC por vía laparoscópica es una técnica segura para la detección de metástasis ganglionares en estadios iniciales del CC, puesta de manifiesto en nuestros resultados de validación.
2. En estadios iniciales de CC la técnica mixta permite tasa de detección de GC del 95,6% y un VPN del 95,4%. La TFN es nula y la S del 100% cuando la detección es bilateral.
3. Los GC en CC se localizan con más frecuencia en territorios de drenaje primario (cadenas ganglionares ilíacas externas, internas y obturadoras).
4. La ultraestadificación permite detectar un porcentaje de pacientes con un aumento del riesgo de recidiva y de muerte por enfermedad, que requieren tratamiento adyuvante y serían infradiagnosticadas por los métodos de análisis histológicos convencionales.
5. Se precisa la realización de más estudios, idealmente prospectivos y con un mayor tamaño muestral, para poder determinar si podemos obviar la realización de la linfadenectomía sistemática en los CC en estadios iniciales.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Slama J, Zikán M, Zaal A, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecologic Oncology*. 2012;127:462-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.08.035>.
2. Lècuru F, Bats AS, Bensaid C, Douay Hauser N, Seror J, Nos C, et al. Sentinel lymph node in low stage cervical cancers. *Current data. Quality assurance. Prospects*. *Bulletin du Cancer*. 2014;101:349-53. <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2014.1928>.
3. Lècuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: Results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. 2011;29:1686-91. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0432>.
4. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmehmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer:

- A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:1–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.09.010>.
5. Van de Lande J, Torrenga B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007;106:604–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.010>.
 6. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;98:281–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.04.016>.
 7. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, Grégoire J, Renaud M-C, Têtu B, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2011;122:269–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.04.002>.
 8. Wu Y, Li Z, Wu H, Yu J. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A metaanalysis. *Mol Clin Oncol.* 2013;1:1025–30, <http://dx.doi.org/10.3892/mco.2013.168>.
 9. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology.* 2007;105:285–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.02.008>.
 10. Darlin L, Persson J, Bossmar T, Lindahl B, Kannisto P, Måsbäck A, et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol.* 2010;117:266–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.035>.
 11. Martínez-Palones J, Gil-Moreno A, Pérez Benavente M, Roca I, Xercavins J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol.* 2004;2:845–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.028>.
 12. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, dePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* 2002;84:145–9, <http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2001.6493>.
 13. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer: Technique—preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48:305–10, [http://dx.doi.org/10.1016/S1040-8428\(03\)00129-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1040-8428(03)00129-X).
 14. Angioli R, Palaia I, Cipriani C, Muzii L, Calcagno M, Gullotta G, et al. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: A critical point of view. *Gynecol Oncol.* 2005;96:504–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.10.034>.
 15. Plante M, Renaud MC, Têtu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;91:494–503, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.08.024>.
 16. Wydra D, Sawicki S, Emerich J, Romanowicz G. The influence of depth of marker administration on sentinel node detection in cervical cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2003;6:131–3.
 17. Rob L, Lukas R, Robova H, Helena R, Halaska MJ, Jiri HM, et al. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13:861–70, <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.2013.811147>.
 18. Martínez A, Mery E, Filleron T, Boileau L, Ferron G, Querleu D. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;130:525–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.023>.
 19. Slama J, Dunder P, Dusek L, Cibula D. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;129:384–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.02.001>.
 20. Acharya BC, Jihong L. Sentinel lymph node detection in patients with early cervical cancer. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2009;48:287–91.
 21. Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol.* 2008;111:276–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.017>.
 22. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikán M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124:496–501, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.037>.
 23. Bricou A, Duval MA, Charon Y, Barranger E. Mobile gamma cameras in breast cancer care —a review. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:409–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.008>.
 24. Chondrogiannis S, Ferretti A, Facci E, Marzola MC, Rampin L, Tadayyon S, et al. Intraoperative hand-held imaging γ -camera for sentinel node detection in patients with breast cancer: feasibility evaluation and preliminary experience on 16 patients. *Clin Nucl Med.* 2013;38:e132–6, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e31827a278d>.
 25. Goñi Gironés E, Vicente García F, Serra Arbeloa P, Estébanez Estébanez C, Calvo Benito A, Rodrigo Rincón I, et al. Evaluation of the efficacy of sentinel node detection in breast cancer: chronological course and influence of the incorporation of an intra-operative portable gamma camera. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013;32:343–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2013.02.008>.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN
MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD CEU SAN PABLO DE MADRID

“CAMBIO DE PARADIGMA: DE LA PROLONGACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA A LA
MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA A TRAVÉS DEL DISEÑO DE MODELOS PREDICTIVOS
DE EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX”

Investigador Principal: Jorge Cea García

Le hemos invitado a participar en este estudio porque usted actualmente cumple los criterios de inclusión en esta investigación y no presenta características para ser excluida. La participación en el estudio es **voluntaria** y podrá retirarse de él en cualquier momento, sin que ello suponga riesgo para usted respecto al seguimiento de su proceso.

Propósito del estudio. El objetivo principal de la investigación es diseñar modelos predictivos de los efectos adversos de los diferentes tratamientos del cáncer de cérvix invasor que podrían, a su vez, influir en la supervivencia, y alterar la calidad de vida y sexualidad de las mujeres afectas. Realizaremos además una comparación con la calidad de vida y sexualidad de mujeres NO enfermas de cáncer de cérvix que acuden a nuestras consultas para una revisión ginecológica de mujer sana o por presentar patología ginecológica benigna.

Procedimientos.

Si usted acepta participar, se le solicitará rellenar brevemente una encuesta sociodemográfica y los siguientes instrumentos: WHOQLF-BREF, FACT-Cx v4.0 y FSFI. Si NO es usted una mujer afecta de cáncer de cérvix, no tendrá que rellenar el instrumento FACT-Cx v4.0.

Le agradeceríamos que pudiera cumplimentar íntegramente y con sinceridad todos los cuestionarios, ya que sería muy útil para garantizar la fiabilidad del estudio. Se le requerirá repetir las encuestas en sucesivas visitas para valorar posibles cambios en los parámetros estudiados.

Confidencialidad. Los datos derivados de este estudio serán manejados con la debida confidencialidad y serán usados exclusivamente con fines académicos. **Los datos correspondientes a las encuestas cumplimentadas se eliminarán a 31 enero de 2019.**

Consentimiento y firmas. El doctorando Jorge Cea García, como principal investigador, o sus colaboradores, me han proporcionado este documento junto con la información para participar en este estudio; he tenido oportunidad para preguntar y ser informada, y he entendido los objetivos y métodos de esta investigación. Estoy de acuerdo en no recibir beneficio monetario por parte de la investigación ni compensación alguna por cualquier incomodidad relacionada con mi participación.

He comprendido todo lo anterior y, por lo tanto, de manera totalmente **VOLUNTARIA**, YO _____, con NIF N° _____,

DOY MI CONSENTIMIENTO para participar en esta investigación bajo las recomendaciones que me sean dadas por el doctorando Jorge Cea García o sus colaboradores.

Todos mis derechos legales han sido respetados.

Sevilla, a _____ de _____ de _____

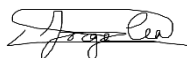
NOMBRE DE LA PARTICIPANTE _____

NIF N°: _____

Firma: _____

Por la Universidad CEU San Pablo:

Investigador Principal: Jorge Cea García



NIF N°: 28818216-K. Firma: _____



CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 22/03/2018, acta 04/2018 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Impacto de la modalidad terapéutica en la calidad de vida y sexualidad de pacientes afectas de cáncer de cérvix invasor. Evaluación de la calidad de vida como predictor de supervivencia.

Código Promotor: JCG-CCI-2018-01 **Código Interno:**

Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Dr. Jorge Cea García
(Obstetricia y Ginecología) Hospital Universitario Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 23 de abril de 2018

Fdo: **SANCHEZ
MARGALET
VICTOR
MANUEL -
28691159Q**

Firmado digitalmente
por SANCHEZ
MARGALET VICTOR
MANUEL - 28691159Q
Fecha: 2018.04.23
13:57:30 +02'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío



CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Incidence and univariate models for lymphatic drainage disorders following management for cervical cancer

Jorge Cea García¹, Inmaculada Rodríguez Jiménez¹, Laura Ríos-Pena²,
Francisco Márquez Mareaver³ and María del Carmen Rubio Rodríguez^{4,5}

¹Clinical Management Unit for Obstetrics and Gynecology, University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain

²Institute of Science and Technology, Loyola University, Seville, Spain

³Advanced Gynecological Surgery Unit in Ginemed-INSEGO, Vithas-Nisa Aljarafe Hospital, Seville, Spain

⁴Department of Radiation Oncology, HM University Sanchinarro Hospital, Madrid, Spain

⁵Department of Radiation Oncology, HM University Puerta del Sur Hospital, Madrid, Spain

Abstract

Aim: To clarify the incidence of lymphatic drainage disorders (LLD) after treatment for cervical cancer (CC) and to establish univariate models for their occurrence.

Methods: A total of 263 eligible patients with CC were identified between 2010 and 2019. We conducted a case-control study and divided the study population into two subsamples of 12 and 251 CC survivors based on the presence/absence of LLD, respectively. The cumulative incidence was evaluated using the Kaplan-Meier method. Univariate models based on Pearson correlation coefficient were used to evaluate associations between explanatory variables and LLD.

Results: The cumulative incidence of LLD began at 3.3% after the 7-month follow-up, reaching a plateau of 21.2% between 130 and 250 months of follow-up.

We detected correlation between LLD and number of removed para-aortic lymph nodes ($r = -0.39$), number of pelvic lymphadenopathies ($r = 0.16$), pelvic lymphadenectomy (PL) ($r = 0.16$), age at diagnosis of CC ($r = -0.1$) and primary surgery ($r = 0.1$).

Conclusion: We observed a cumulative incidence of LLD of 21.2%, which is in accord with other retrospective studies. Number of removed para-aortic lymph nodes, number of pelvic lymphadenopathies, PL, age at diagnosis of CC and primary surgery were the most influential clinical factors associated with the occurrence of LLD in CC survivors.

Key words: cancer of the cervix, chemotherapy in gynecological cancer, radiation therapy in gynecological cancer, research design/epidemiology and statistics, surgery in gynecological cancer.

Introduction

Lymphatic drainage disorders (LDD), which are frequent complications related to the treatment for cervical cancer (CC), include lower limb lymphedema (LLL), lymphocysts (typically asymptomatic) and lymphatic ascites.

Lower limb lymphedema comprises of an abnormal assimilation of protein-rich fluid from the interstitium as a result of a damage or an obstruction of lymphatic vessels that drain fluid from the tissues in the lower limbs (LL), constituting late-diagnosed LLL, a chronic and progressive pathology that causes inflammation and fibrosis.¹ Irradiation of the lymph nodes (LNs)

Received: July 29 2020.

Accepted: September 30 2020.

Correspondence: Dr Jorge Cea García, Clinical Management Unit for Obstetrics and Gynecology, University Hospital Virgen Macarena, Av. Dr Fedriani, 3, 41009 Seville, Spain. Email: jor_cea@hotmail.com

can cause fibrosis of the LN and its surrounding tissues, thereby obstructing normal collateral lymph fluid flow.²

Current evaluations of the prevalence and burden of LLL in patients with CC are unreliable due to a requirement for extended prospective follow-up. LLL is the most frequent symptom after CC treatment.³ The reported incidence of LLL after treatment for CC varies significantly, with documented rates ranging from 3.6% to 30.2%.^{4–6} Compared with the general population, this risk is increased.^{7,8} The wide variations in reported incidence rates might be attributable to underreporting, the absence of strict diagnostic criteria, and/or differences in the treatment approach⁹ to variations in the specific evaluation method of LLL (Common Terminology Criteria for Adverse Events,⁶ Criteria of the International Society of Lymphology¹⁰), the use of subjective scores/different evaluation of self-reported or physician-reported questionnaires, and a wide range in follow-up times, given LLL can appear more than 10 years after receiving treatment for CC.^{4,5}

Different definitions have been used to diagnose LLL. Werngren-Elgström *et al.*¹¹ had defined LLL as a $\geq 5\%$ increase in LL volume; Ryan *et al.*¹² had used patients' reports, in which LLL was confirmed by a lymphedema specialist; other authors have simply defined LLL as swelling or edema.¹³

Lower limb lymphedema can be diagnosed using qualitative or quantitative methods.^{14–16} Among the quantitative methods, the most widely used is that of measuring limb circumference.

Previous researches on risk factors for the development of LLL have been scarce and have investigated the roles of body mass index (BMI),^{6,9,17–22} the number of removed LNs^{20,21} $\geq 15^9$ and $> 25^{23}$, the extent of LN dissection^{4,21,23,24} and postoperative radiation therapy (RT),^{4–6,20,22,24,25} including RT to para-aortic fields, but not boost radiation.⁶

With regard to other LDDs, lymphocysts and lymphatic ascites/lymphorrhoea must be highlighted. Radical hysterectomy (RH) remains an independent risk factor for the occurrence of symptomatic lymphocysts (pain, compression, venous thromboembolic disease, LLL, infection), which tend to appear earlier than asymptomatic lymphocysts. Laparoscopy is related with a lower rate of lymphocysts compared with laparotomy.²⁶ According to the results of the study by Kondo *et al.*,²⁷ the incidence of lymphocysts after lymphadenectomy in gynecological malignancies was 88% at 3 weeks and 21% at 1 year and was

significantly associated with LLL, lymphangitis, and venous thromboembolic disease. In a prospective study by Zikan *et al.*,²⁸ performed on patients with gynecological cancer undergoing pelvic lymphadenectomy (PL) or combined with para-aortic lymphadenectomy (PAL), the overall incidence of lymphocysts was 20.2%, with 5.8% being symptomatic.²⁹ In the study by Tam *et al.*,³⁰ PL had an incidence of 44%, and Halaska *et al.*¹⁴ reported a rate of 8.3% for symptomatic lymphocysts. Lymphatic ascites is a poorly diagnosed and infrequently reported postoperative complication, with an incidence of 4%.³¹ It can occur with lymphorrhoea or abdominal distension.

Most patients who do not show any sign of cancer recurrence stop attending healthcare appointments after 5–10 years of follow-up. Therefore, a significant number of cases of late-onset LLL might be missed because of the current clinical circumstance. Understanding the likelihood of LDD is fundamental for proper patient counseling, timely treatment, and assessment of the pros and cons of treatments that can result in LDD. To diagnose as many cases of LLL as possible, even after post-cancer treatment follow-up, we should identify high-risk patients. To our knowledge, this is the first study creating a prediction model for LDD in CC. The aims of the present study were to ascertain the cumulative incidence of LDD and to create univariate models for its occurrence.

Methods

Population and study groups

In total, 263 CC survivors who visited the Oncology Gynecology Unit of our institution between 2010 and 2019 fulfilled the inclusion criteria. The entire population was divided into 2 subsamples of 12 and 251 CC survivors based on the presence or absence of LDDs, respectively.

Study design

A case–control study was performed. Its protocol was submitted and approved by the Research Ethics Committee of our institution, and an informed consent document was obtained from each of the participants to use their data for the investigation.

Selection and assignment of participants

The inclusion criteria were the following: histologically-confirmed patients with CC submitted to a single therapy or combinations of therapeutic modalities (surgery,

RT, chemotherapy [ChT]). The exclusion criteria were a personal history of other cancers and LLL attributable to an independent pre-existing etiology. Thirty patients were excluded.

The medical record of each patient was examined to collect patient and disease characteristics and detailed treatment parameters. We identified patients with lymphocysts diagnosed by computed tomography and with LLL, lymphorrhea, or lymphatic ascites by their medical records, as documented by self-reporting as well as physical examinations performed regularly by their gynecological oncologist. In order to prevent the development of LLL, we recommended the routine use of elastic compression stockings during the first year after treatment. Patients with LLL were referred to a lymphedema specialist. For patients who developed new-onset LLL, their medical record was used to track its clinical course. The time from treatment completion to onset was specifically recorded.

Lower limb lymphedema diagnosis

The evaluation was conducted according to the stage scale of the International Society of Lymphology.¹⁰

The LLL diagnostic protocol included qualitative clinical methods, such as inspection, palpation and Stemmer's sign, as well as quantitative methods for diagnosis (difference > 2 cm between both limbs) and follow-up time, such as circumetry and volumetry.

Variables

LDD, follow-up time (duration from treatment end to LDD onset), age at CC diagnosis, menopausal status, prediagnosis smoking, comorbidities, BMI, histological type, histological grade, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, oncological therapeutic modality (surgery, RT, ChT), surgical approach, postoperative complications, number of removed pelvic and para-aortic LNs, lymphadenopathies at diagnosis (confirmed by positron emission tomography-computed tomography or histology), RT and ChT toxicity.

The sociodemographic data variables were collected using a sociodemographic survey.

Statistical analysis

The primary endpoints of this study were to determine the incidence of LDD and their predictors. We calculated the durations between the oncological treatment end and the LDD onset; patients who did

not develop LDD were censored at the last follow-up date.

Qualitative data were described using relative frequencies. Continuous data were expressed using the mean, standard deviation and range where necessary.

The Shapiro–Wilk test was used as a normality test for quantitative variables. The normality test was not applied when there were fewer than three records. If the *P*-value was <0.05, the data were considered non-normally distributed, and nonparametric hypothesis tests were applied. To compare non-normally distributed qualitative and quantitative variables, the Wilcoxon test was applied.

A univariate analysis of each variable was performed using Pearson correlation coefficient. The cumulative incidence of LDDs was calculated using the Kaplan–Meier nonparametric estimator, which estimates the survival function: the probability that an individual will not develop an LDD longer than time *t*; $S(t) = P(T > t)$. The analysis was conducted using R statistical software.³²

Results

The records of the 263 patients with CC who received oncological treatment and met the inclusion criteria were reviewed. New-onset LDDs were observed in 12 patients; among them, four died as a consequence of CC, with a mean survival time of 45.67 ± 42.92 months.

The comparison of sociodemographic and clinical characteristics between both the LDD-affected and LDD-unaffected groups are presented in Table 1 and revealed statistically significant differences (SSD). Table 2 summarizes the details of oncological treatment received by the patients with LDD. There are no data on either the received treatment or the time of LDD onset for one of the patients affected by LDD. Table 3 reports the number and incidence of LDD in relation to various oncological therapeutic modalities.

Ten (83.33%) patients with CC developed unilateral LLL, two of them associated with lymphorrhea and 1 with lymphatic ascites. Two (16.67%) patients were diagnosed with asymptomatic unilateral lymphocysts, and neither of them had LLL. One of the LLL cases developed in the context of a carcinomatous lymphangitis.

The mean dose using pelvic three-dimensional conformal RT or intensity modulated RT with 6–15 MV photons at 95% isodoses was 48 ± 5.05 Gy in

Table 1 Comparison of sociodemographic and clinic-pathologic characteristics

	LDD-affected	LDD-unaffected	<i>P</i> -value†
Follow-up time from CC diagnosis (<i>T</i> ± SD months)	53.82 ± 39.34	52.24 ± 45.20	
Range (months)	7–130	1–264	0.724
Age at CC diagnosis (<i>T</i> ± SD years old)	46.50 ± 14.70	52.4 ± 13.36	0.173
Menopausal status, <i>n</i> (%)			
Premenopausal	7 (58.32)	102 (40.64)	0.545
Postmenopausal	5 (41.68)	105 (41.83)	
Unknown	-	44 (17.53)	
Prediagnosis smoking, <i>n</i> (%)			
No	9 (75)	123 (49)	0.277
Yes	3 (25)	87 (34.67)	
Unknown	-	41 (16.33)	
Comorbidities, <i>n</i> (%)			
Yes	7 (58.33)	102 (40.64)	0.555
No	5 (41.67)	104 (41.43)	
Unknown	-	45 (17.93)	
BMI (<i>T</i> ± SD kg/m ²), <i>n</i> (%)	24.43 ± 5.34	27.09 ± 6.34	
Underweight	1 (8.33)	9 (3.59)	0.263
Normal weight	4 (33.33)	58 (23.11)	
Overweight	2 (16.67)	47 (18.72)	
Obesity	1 (8.33)	39 (15.54)	
Unknown	4 (33.34)	98 (39.04)	
Histological type, <i>n</i> (%)			
Squamous cell carcinoma	8 (66.67)	161 (64.14)	0.922
Usual type adenocarcinoma	3 (25)	43 (17.13)	
Clear cell adenocarcinoma	-	2 (0.80)	
Adenosquamous carcinoma	-	6 (2.39)	
Neuroendocrine carcinoma	-	4 (1.59)	
HPV-non-associated carcinoma	-	2 (0.80)	
Unknown	1 (8.33)	33 (13.15)	
Histological grade, <i>n</i> (%)			
Low	6 (50)	81 (32.27)	0.890
Intermediate	1 (8.33)	30 (11.95)	
High	5 (41.67)	67 (26.70)	
Unknown	-	73 (29.08)	
FIGO stage, <i>n</i> (%)			
IA1	-	25 (9.96)	0.522
IA2	-	5 (1.99)	
IB1	5 (41.68)	36 (14.34)	
IB2	1 (8.33)	19 (7.57)	
IIA1	1 (8.33)	3 (1.20)	
IIA2	-	-	
IIB	-	6 (2.39)	
IIIA	1 (8.33)	44 (17.53)	
IIIB	1 (8.33)	5 (1.99)	
IIIC	3 (25)	33 (13.15)	
IVA	-	2 (0.80)	
IVB	-	13 (5.18)	
Unknown	-	16 (23.90)	
Number of removed pelvic LNs (<i>T</i> ± SD)	13.29 ± 5.47	11.65 ± 6.59	0.418
Number of removed para-aortic LNs (<i>T</i> ± SD)	3	9.31 ± 4.82	-
Patients with positive LNs at diagnosis (confirmed by Positron Emission Tomography-Computed Tomography or histology) (<i>n</i>)	4	64	-

†Wilcoxon Test. and BMI, body mass index; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HPV, human papillomavirus, LDD, lymphatic drainage disorder; LN, lymph node; SD, standard deviation; *T*, mean.

Table 2 Oncological treatment for CC received by LDD-affected patients

Cases	Type of LDD	LLL stage + grade	Primary surgical procedure	PL	PAL	Surgery after ChRT	EBRT	BT	Adjuvant/ concomitant first-line ChT	Second- or third-line ChT
1	LLL + lymphorrhea	II G2	No	No	No	No	Yes	No	Yes	No
1	LLL	I G1	No	Yes	Yes	RH B	Yes	No	Yes	No
1	LLL	I G1	No	Yes	Yes	RH C2	Yes	No	No	No
1	LLL	I G1	No	No	No	No	Yes	No	Yes	No
1	LLL	I G1	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes
1	LLL + lymphatic ascites	I G1	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes
2	LLL	I G1	RH B	Yes	No	No	No	No	No	No
1	LLL	I G1	RH B	Yes	No	No	No	No	No	No
1	Lymphocyst	I G1	RH B	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No
1	Lymphocyst	I G1	No	Yes	No	RH B	Yes	Yes	Yes	No
1	LLL + lymphorrhea	I G1	RH B	Yes	No	No	Yes	No	No	No

BT, brachytherapy; ChRT, chemoradiotherapy; ChT, chemotherapy; EBRT, external beam radiation therapy; LDD, lymphatic drainage disorder; LLL, lower limb lymphedema; PAL, para-aortic lymphadenectomy; PL, pelvic lymphadenectomy; RH, radical hysterectomy.

25 fractions of 1.8–2 Gy for the LDD-unaffected group and 45.83 ± 8.01 Gy for the LDD-affected group (Wilcoxon; $P = 1$). The dose for the treatment of the para-aortic fields was 46.53 ± 6.14 Gy in the LDD-unaffected group and 50 Gy in the LDD-affected group in 25 fractions of 1.8–2 Gy (Wilcoxon; $P = 0.094$). The dose for integrated sequential boost radiation to residual cervical tumor, parametrium and lymphadenopathies with 6–15 MV photons was 19.42 ± 5.07 Gy in the LDD-unaffected group and 20 Gy in the LDD-affected group in 10 fractions of 1.8–2 Gy (Wilcoxon; $P = 0.816$). We did not find SSD for the external beam RT mean dose between the LDD-affected and LDD-unaffected group (Wilcoxon; $P = 1$). The image guided adaptive brachytherapy mean dose was 19.37 ± 7.02 Gy in the LDD-unaffected group and 17.3 Gy in the LDD-affected group in four fractions of 5.5 Gy using a Fletcher applicator. The total mean dose to the PTV (planning target volume) was 23.24 ± 11.21 Gy in the LDD-unaffected group and

50.72 ± 16.10 Gy in the LDD-affected group, and SSD were observed (Wilcoxon; $P = 0.0003$).

The mean dose for cisplatin-based ChT was 41.94 ± 7.80 mg/m² in the LDD-unaffected group and 53.75 ± 43.07 mg/m² in the LDD-affected group (Wilcoxon; $P = 1$).

We could not study the effect of the oncological therapeutic modality on LDD onset due to the low number of records for each treatment and in terms of surgical approach. No SSD were found between LDD-affected and -unaffected groups regarding post-operative complications (Wilcoxon; $P = 0.127$). No comparisons could be made due to the lack of records between these groups in terms of intraoperative complications and RT or ChT toxicity. There were no cases of venous thromboembolic disease in LDD-affected patients and only one patient with associated venous insufficiency of the LL.

Once the correlations of the variables with the development of LDD were determined, a modeling

Table 3 Number and incidence of LDDs in relation to various oncological therapeutic modalities

Oncological treatment	<i>n</i>	Number of LDD-affected patients	Incidence (%)
Primary surgical procedure	27	3	11.11
PL and/or PAL	70	7	10.00
Primary surgical procedure and adjuvant EBRT	13	1	7.69
Primary surgical procedure and concomitant ChRT	27	1	3.70
Concomitant ChRT	3	0	0
Surgery after concomitant ChRT	22	2	9.09
Second- or third-line ChT	35	2	5.71

ChT, chemotherapy; ChRT, chemoradiotherapy; EBRT, external beam radiation therapy; LDD, lymphatic drainage disorder; PAL, para-aortic lymphadenectomy; PL, pelvic lymphadenectomy.

Table 4 Correlations between explanatory variables and the occurrence of LDD

Variables	Pearson correlation coefficient
Age at CC diagnosis	-0.1
Prediagnosis smoking	-0.08
BMI	-0.09
Comorbidities	-0.04
Histological type	-0.03
FIGO stage	-0.04
Follow-up duration	0.05
Primary surgical procedure	0.1
PL	0.16
Number of removed pelvic LNs	0.08
Number of removed pelvic lymphadenopathies	0.16
PAL	0.00
Number of removed para-aortic LNs	-0.39
Number of para-aortic lymphadenopathies	-0.09
External beam RT	0.03
BT	-0.03
Adjuvant/concomitant first-line ChT	0.03
Second- and third-line ChT	0.00

BMI, body mass index; BT, brachytherapy; CC, cervical cancer; ChT, chemotherapy; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LN, lymph node; RT, radiation therapy; PAL, para-aortic lymphadenectomy; PL, pelvic lymphadenectomy.

process was performed. Due to low number of LDDs a Cox model could not be created; therefore, univariate analyzes were performed for each model variable separately (Table 4). We detected correlation between LLD and number of removed para-aortic lymph nodes ($r = -0.39$), number of pelvic lymphadenopathies ($r = 0.16$), PL ($r = 0.16$), age at diagnosis of CC ($r = -0.1$) and primary surgery ($r = 0.1$).

Figure 1 represents the probability of developing LDDs over follow-up time. The mean follow-up time was 53.82 ± 37.51 months (range 7–130 months). Some 54 observations were deleted due to missing data. Seven (58.33%) patients had early-onset and four (33.33%) late-onset LDD, last defined as LDD that appears from 5 to 10 years after treatment end. The cumulative incidence of LDD began at 3.3% after the 7-month follow-up, when the first case of LDD appeared, and rose sharply after the first 130 months of follow-up, reaching a plateau of 21.2% between 130 and 250 months of follow-up (Fig. 1). All LDD cases occurred within 130 months after treatment end.

We found a very weak positive correlation between occurrence of LLDs and follow-up time ($\sigma = 0.011$).

Discussion

The incidence of LLL reported in the meta-analysis by Cormier *et al.*,³³ which included 1544 patients with CC from 22 studies and treated by various therapeutic modalities with a follow-up period of 6–118 months, was 27%. Actuarial analyzes revealed 3/5-year estimates of 27%/31% for Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade ≥ 1 , 6.1%/6.6% for Grade ≥ 2 and 0.5%/0.5% for Grade ≥ 3 . The prevalence rate for Grade ≥ 1 LLL at 3 months and at 1, 3, and 5 years after the treatment end was 7%, 12%, 12% and 15% for medical evaluation and 25%, 30%, 30% and 34% for any self-reported symptom, respectively, showing a constant increase over time.⁶ In our investigation, the cumulative incidence of LDD was 3.3%–21.2% in the first 130 months of follow-up and 21.2% between 130 and 263 months; These numbers were in accordance with the results of previous researches.^{6,33} We observed a very weak positive correlation between the follow-up duration and the occurrence of LDD, probably due to different intervals of time for seeking medical help in mild cases throughout the follow-up; however, other studies have found an increase in incidence as the duration of follow-up increased.^{6,21} Derks *et al.*³⁴ had observed no association between the incidence of LLL and follow-up time.

The highest incidence of LLL was recorded in patients undergoing RT.⁵ However, the cross-sectional study by Derks *et al.*³⁴ showed a higher incidence of LLL after RH compared with those patients who had received RT. We found a very weak positive correlation between external beam RT/brachytherapy and LDDs.

Some studies found a significant increase in the incidence of LLL in patients with gynecological cancer treated with RT,^{4–6,22–25} including RT to para-aortic fields, but not boost radiation.⁶ In our study, half of the patients who developed LDD had received RT among their treatments.

Lymphadenectomy can lead to the development of LLL,^{21,23} and it is considered one of the main risk factors.⁶ Achouri *et al.*¹⁹ had investigated the complications of lymphadenectomy for gynecological malignancies and found a rate for LLL of 23.5% in patients with CC 8 months after surgery, regardless of

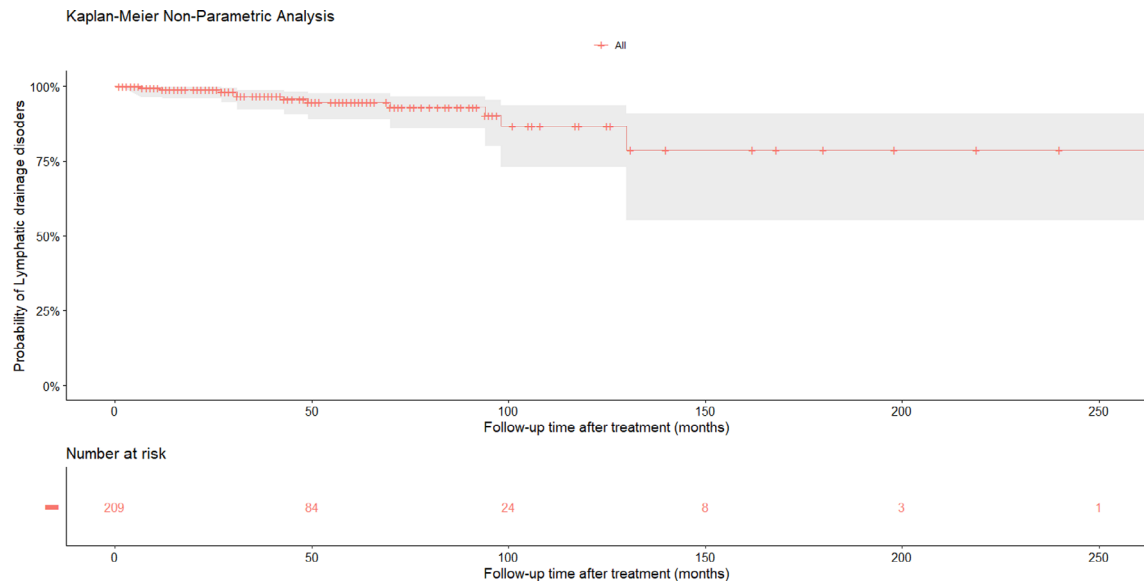


Figure 1 Kaplan–Meier plot of the cumulative incidence of lymphatic drainage disorder over follow-up time after treatment.

the number of LNs removed,^{4,35} the surgical procedure, or the use of adjuvant RT. Other studies have reported an association with the number of removed LNs.^{9,12,21,23,36} There is evidence regarding the reduced incidence of LLL when performing selective sentinel LN biopsy compared with PL.³⁷ In our study, 10% of the patients who underwent lymphadenectomy developed LDD. Some 58% of the LDD cases corresponded to patients who underwent lymphadenectomy. We found a weak positive correlation between PL and LDDs. There was a weak correlation between the occurrence of LDD and the number of removed pelvic LNs and a moderate negative correlation between the occurrence of LDD and the number of removed para-aortic LNs. RH^{11,12} with PL^{4,6,19,22} had an incidence of 20% for LLL. No SSD were found in rates of LLL according to the radicality of hysterectomy.¹⁴ In our study, 11.11% of the patients who underwent RH as the only treatment for CC developed LLL, and 58% of the LDD cases underwent RH among their treatments. Regarding surgical approach, Ghezzi *et al.*²⁶ did not find SSD for LLL or lymphorrhea between laparoscopy and laparotomy. We were not able to establish associations between LDD and surgical approach due to the low number of records.

With respect to postoperative infections, few studies have investigated the sequence of events between the onset of infection and the subsequent onset of

LLL.^{20,21} We could not establish comparisons due to the lack of records between the study groups in terms of intraoperative complications and RT or ChT toxicity. There were no cases of venous thromboembolic disease in LDD-affected patients, and only one patient associated venous insufficiency of the LL.

Incidence rates of 12.6% to 49.1% have been reported for LLL in patients with CC treated with surgery and postoperative RT.⁵ Kim *et al.*⁵ had found that 12.6% of patients undergoing radical surgery developed LLL; however, this rate increased up to 78.7% when adding adjuvant RT. In our investigation, 7.69% of the patients who underwent primary RH and postoperative RT and 33.33% of the patients who received RH and RT among their treatments had LDD.

Chemoradiotherapy is considered another risk factor for development of LLL.³⁸ In our study, 41.67% of LDD cases had received ChT among their treatments.

Unfortunately, we could not establish comparisons between LDD and CC therapeutic modalities due to the low number of records. Furthermore, there was only one group with a single therapeutic modality corresponding to primary radical surgery; the rest consisted of combined treatments. The therapeutic group with the highest incidence of LDD was that of primary radical surgery (11.11%) and the correlation was weak positive, and patients who underwent

surgery among their therapeutic modalities had the highest incidence of LDD (91.67%), especially when lymphadenectomy was associated.

Regarding the clinical characteristics, obesity accelerates the occurrence of LLL,^{6,9,19,20,22} and multiple comorbidities also constitute a risk factor⁹; however, in the prospective study of Hopp *et al.*,³⁵ performed on patients affected by endometrial cancer, the presence of comorbidities was not related to an increased incidence of LLL. Mendivil *et al.*⁹ had also considered histological grade as a risk factor for LLL. The presence of other LDDs, such as lymphocysts,²² also constitute risk factors for the occurrence of LLL. We found very weak correlations between prediagnosis smoking, comorbidities, BMI and LDDs.

Hareyama *et al.*²¹ had stated that age, histological type, FIGO stage, BMI, hysterectomy type, lymphocyst, lymphadenopathies, and ChT were not associated with LLL. We found no SSD between sociodemographic and clinical characteristics between the LDD-affected and unaffected groups. We found very weak correlations between histological type, comorbidities, FIGO stage and LDDs. The correlation between age at diagnosis of CC and LDDs was weak negative and between pelvic lymphadenopathies and LDDs was weak positive.

In the current investigation, the strengths were a long follow-up period, the homogeneity of the data from a single institution since most of previous studies had a multicenter design and collected cases of LDDs from different gynecological cancers. The weaknesses of the study were its retrospective nature, the lack of enough records to establish independent associations between therapeutic modalities and LDDs and a low number of events for creating a multivariate logistic regression model in order to identify patients at risk for LDD undergoing treatment for CC. In spite of this fact, we were able to detect correlations between some clinical and therapeutic explanatory variables and the occurrence of LDD.

We observed an overall incidence of LDD in accord with other retrospective studies. As LDDs reduce patients' quality of life^{23,34,39,40} and CC affects relatively young women with a high life expectancy, especially in early FIGO stages, future studies with a higher sample size are needed to explore whether providing less invasive diagnostic surgical procedures or noninvasive assessment, less aggressive RT, an intensive therapeutic strategy, and active rehabilitation for

high-risk patients might help attenuate the incidence of this morbid condition.

Disclosure

None declared.

References

1. Ghanta S, Cuzzone DA, Torrisi JS *et al.* Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; **308**: H1065–H1077.
2. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PAS. Lymphedema: A primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009; **59**: 8–24.
3. Beesley V, Janda M, Battistutta D, Eakin E, Obermair A. Lymphedema after gynecological cancer treatment: Prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer* 2007; **109**: 2607–2614.
4. Ohba Y, Todo Y, Kobayashi N *et al.* Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2011; **16**: 238–243.
5. Kim JH, Choi JH, Ki EY *et al.* Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; **22**: 686–691.
6. Najjari Jamal D, Pötter R, Haie-Meder C *et al.* Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2018; **127**: 449–455.
7. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer* 2006; **16**: 1130–1139.
8. Park SY, Bae DS, Nam JH *et al.* Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population. *Cancer* 2007; **110**: 2716–2725.
9. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN *et al.* Lower-extremity lymphedema following management for endometrial and cervical cancer. *Surg Oncol* 2016; **25**: 200–204.
10. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013; **46**: 1–11.
11. Werngren-Elgström M, Lidman D. Lymphoedema of the lower extremities after surgery and radiotherapy for cancer of the cervix. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1994; **28**: 289–293.
12. Ryan M, Stainton MC, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P, Mansberg T. The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecological cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003; **30**: 417–423.

13. Hong JH, Tsai CS, Lai CH *et al.* Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **53**: 1284–1290.
14. Halaska MJ, Novackova M, Mala I *et al.* A prospective study of postoperative lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; **20**: 900–904.
15. Tiwari P, Coriddi M, Salani R, Povoski SP. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: A review of diagnostic modalities and management options. *World J Surg Oncol* 2013; **11**: 237–249.
16. Carter J, Huang HQ, Armer J *et al.* GOG 244 – the lymph-Edema and gynecologic cancer (LEG) study: The association between the gynecologic cancer lymphedema questionnaire (GCLQ) and lymphedema of the lower extremity (LLE). *Gynecol Oncol* 2019; **155**: 452–460.
17. Kizer NT, Thaker PH, Gao F *et al.* The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy. *Cancer* 2011; **117**: 948–956.
18. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: A review. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 3726–3733.
19. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lécure F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; **39**: 81–86.
20. Graf N, Schmidt AM, Fink D, Baega AC, Rufibach K, Fehr M. Frequency and risk factors of lower limb lymphedema following lymphadenectomy in patients with gynecological malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; **34**: 23–27.
21. Hareyama H, Hada K, Goto K *et al.* Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: A retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015; **25**: 751–757.
22. Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M *et al.* Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: A hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health* 2017; **17**: 1–10.
23. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S *et al.* Risk factors for post-operative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; **119**: 60–64.
24. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; **25**: 521–525.
25. Yoshihara M, Shimono R, Tsuru S *et al.* Risk factors for late-onset lower limb lymphedema after gynecological cancer treatment: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2020; **46**: 1334–1338.
26. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A *et al.* Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**: 259–267.
27. Kondo E, Tabata T, Shiozaki T *et al.* Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; **288**: 587–593.
28. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I *et al.* A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015; **137**: 291–298.
29. Grimm C, Polterauer S, Helmy-Bader S *et al.* A collagen-fibrin patch for the prevention of symptomatic lymphoceles after pelvic lymphadenectomy in women with gynecologic malignancies: A randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2018; **149**: 140–145.
30. Tam KF, Lam KW, Chan KK, Ngan HYS. Natural history of pelvic lymphocysts as observed by ultrasonography after bilateral pelvic lymphadenectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 87–90.
31. Frey MK, Ward NM, Caputo TA, Taylor J, Worley JM, Slomovitz BM. Lymphatic ascites following pelvic and para-aortic lymphadenectomy procedures for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2012; **125**: 48–53.
32. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna. [Cited 29 Sep 2019.] Available from URL: R Foundation for Statistical Computing, 2017. <http://www.R-project.org/>.
33. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: A systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 2010; **116**: 5138–5149.
34. Derks M, Van Lonkhuijzen LRCW, Kenter GG *et al.* Long-term morbidity and quality of life in cervical cancer survivors: A multicenter comparison between surgery and radiotherapy as primary treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2017; **27**: 350–356.
35. Hopp EE, Osborne JL, Schneider DK, Bojar CJ, Uyar DS. A prospective pilot study on the incidence of post-operative lymphedema in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2016; **15**: 25–28.
36. Füller GD Jr, Köhler C, Schneider A, Wendt TG. Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 2008; **184**: 206–211.
37. Leitao JMM, Zhou QC, Gomez-Hidalgo NR *et al.* Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: Prevalence of lower-extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2020; **156**: 147–153.
38. Chai Y, Wang T, Wang J *et al.* Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus radical radiotherapy for FIGO stage IIB cervical cancer. *BMC Cancer* 2014; **14**: 63.
39. Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M *et al.* Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3–5 years following endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; **133**: 314–318.
40. Kim SI, Lim MC, Lee JS *et al.* Impact of lower limb lymphedema on quality of life in gynecologic cancer survivors after pelvic lymph node dissection. *Eur J Obstet Gynecol* 2015; **192**: 31–36.

Treatment and Impact of Cervical-Cancer-Related Lymphatic Disorders on Quality of Life and Sexuality Compared with Controls

Jorge Cea García, MD,¹ Francisco Márquez Maraver, MD, PhD,² Inmaculada Rodríguez Jiménez, MD,¹ Laura Ríos-Pena, PhD,³ and María del Carmen Rubio Rodríguez, MD, PhD^{4,5}

Abstract

Background: Lymphatic disorders are frequent complications related to treatment for cervical cancer (CC). The aims of the study are to evaluate the impact of lymphatic disorders on quality of life (QOL) and sexuality in CC survivors after the completion of oncological treatment and to compare them with controls.

Methods and Results: An ambispective cohort study was performed by using the Functional Assessment Cancer Therapy (FACT)-Cervix (Cx) fourth version, the World Health Organization Quality of Life-Brief Version (WHOQOL-BREF), and the Female Sexual Function Index (FSFI). Twelve patients affected by lymphatic disorders comprised the study group, 251 comprised the CC control group, and 185 comprised the non-CC control group. Regarding QOL, there were no statistically significant differences between the lymphatic disorder-affected and non-CC control groups, except in the WHOQOL-BREF environment domain. A weak positive correlation between lymphatic disorder and FACT-Cx additional concerns ($\sigma=0.135$) was observed. Regarding sexuality, a weak negative correlation was detected between lymphatic disorders and FSFI sexual satisfaction ($\sigma=-0.200$) and a weak positive correlation was observed between lymphatic disorders and FSFI dyspareunia ($\sigma=0.148$). We did not observe statistically significant differences in QOL satisfaction between the lymphatic disorder-affected and non-CC control groups. Symptomatic controls reported significantly higher physical health scores than the lymphatic disorder-affected group ($p<0.05$). Regarding the psychological domain, the asymptomatic controls obtained significantly higher scores than the lymphatic disorder-affected group ($p=0.003$).

Conclusions: Lymphatic disorders notably influenced the QOL of CC survivors compared with the non-CC control groups. Lymphatic disorders had a significant negative impact on physical and psychological health. Sexuality was scarcely affected by lymphatic disorders.

Keywords: carcinoma, lymphatic diseases, lymphedema, quality of life, self-report, surveys and questionnaires

Introduction

LYMPHATIC DISORDERS, WHICH are frequent complications related to treatment for cervical cancer (CC), include lower limb lymphedema, lymphocysts (typically asymptomatic), and lymphatic ascites.

Current estimates of the prevalence and burden of lymphedema in patients with CC are unreliable due to a requirement for extended prospective follow-up.

Lymphedema is the most common symptom after CC treatment.¹ The reported incidence of lymphedema after treatment for CC fluctuates dramatically, with documented rates ranging from 3.6% to 30.2%.²⁻⁴ Compared with the general population, this risk is increased.⁵⁻⁷ The marked variations in reported incidence rates might be attributable to underreporting, the absence of strict diagnostic criteria, differences in the treatment approach,⁸ variations in the specific lymphedema evaluation method (Common Terminology

¹Clinical Management Unit for Obstetrics and Gynecology, University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain.

²Advanced Gynecological Surgery Unit for Women in Ginemed-INSEGO, Vithas-Nisa Aljarafe Hospital, Castilleja de la Cuesta, Spain.

³Institute of Science and Technology of the Loyola University, Dos Hermanas, Spain.

⁴Department of Radiation Oncology, HM University Sanchinarro Hospital, Madrid, Spain.

⁵HM University Puerta del Sur Hospital, Móstoles, Madrid, Spain.

Criteria for Adverse Events,^{4,9} Criteria of the International Society of Lymphology),¹⁰ the use of subjective scores/different evaluations of self-reported or physician-reported questionnaires, and a wide range of follow-up times,¹¹ given that lymphedema can appear more than 10 years after receiving treatment for CC^{2,3} (defined as late-onset lymphedema).

Most patients who do not exhibit any evidence of cancer recurrence stop visiting health care institutions after 5–10 years of follow-up. Therefore, a substantial number of cases of late-onset lymphedema might be missed due to their current clinical situation.

Various definitions have been used to diagnose lymphedema. Werngren-Elgström et al.¹² had defined lymphedema as $a \geq 5\%$ increase in lower limb volume. Ryan et al.¹³ had used patients' reports, in which lymphedema was confirmed by a lymphedema specialist; other authors have simply defined lymphedema as swelling or edema.¹⁴

Lymphedema can be diagnosed by using qualitative or quantitative methods.^{15–18} Among the quantitative methods, the most widely used is that of limb circumference measurement.

Regarding other lymphatic disorders, lymphocysts and lymphatic ascites/lymphorrhea must be highlighted. Symptomatic lymphocysts (pain, compression, venous thromboembolic disease, lymphedema, infection) tend to develop earlier than asymptomatic lymphocysts. According to the results of the study by Kondo et al.,¹⁹ the incidence of lymphocysts after lymphadenectomy in gynecological malignancies was 88% at 3 weeks and 21% at 1 year, and it was significantly associated with lymphedema, lymphangitis, and venous thromboembolic disease. In a prospective study by Zikan et al.,²⁰ performed on patients with gynecological cancer undergoing pelvic lymphadenectomy or combined with para-aortic lymphadenectomy, the overall incidence of lymphocysts was 20.2%; 5.8% were symptomatic.²¹ In the study by Tam et al.,²² pelvic lymphadenectomy had an incidence of 44%, and Halaska et al.¹⁵ had reported a rate of 8.3% for symptomatic lymphocysts.

Lymphatic ascites is a poorly diagnosed and infrequently reported postoperative complication, with an incidence of 4%. It can occur with lymphorrhea or abdominal distension.

The physical effects of lymphedema include heaviness and discomfort,²³ pain,^{23,24} skin tightness,²³ infections,²⁵ and female sexual dysfunction.^{6,26} These symptoms can worsen over time.

External compression, manual lymphatic drainage, and complex decongestive physiotherapy (CDP)^{27,28} are the mainstays of the treatment for lymphedema.^{16,17,29,30} The CDP consists of postural measures in the immediate postoperative period, personal hygiene, and self-care measures, as well as kinesiotherapy, manual lymphatic drainage, low-elastic or elastic multilayer bandages, intermittent pneumatic compression,³¹ and maintenance compression with elastic stockings. The duration of the lymphedema, age, or the number of CDP sessions does not influence the response to treatment, with percent excess volume being the only predictive factor of therapeutic response.²⁸ Routine use of elastic compression stockings during the first year after treatment, while developing collateral lymphatic drainage pathways, might reduce the incidence of long-term complications.^{16,32}

Most patients affected by lymphedema can be managed with conservative therapy, and for those with refractory symptoms, the therapeutic alternative is surgery.^{16,17,29,30}

Surgery for lymphedema includes procedures to remove fibrosclerotic connective tissue, microsurgical lymphatic reconstruction and grafting, and lymphatic-venous anastomoses^{33–36}; however, no rigorous data have consistently supported the use of any of these surgical modalities.³¹ The addition of psychoeducational interventions, including supportive group therapy, to the treatment for lymphedema physical symptoms might be useful for achieving a greater acceptance of preventive strategies, to reduce the social isolation experienced for years by these patients,³⁷ and to provide more effective coping skills.³⁸

Symptomatic lymphocysts can be managed initially by percutaneous drainage,³⁹ with or without instillation of sclerosing agents.⁴⁰ If this treatment fails, surgical resection is used.^{41,42}

Lymphatic ascites can significantly prolong postoperative recovery, causing discomfort to patients.⁴³ This morbid condition usually resolves spontaneously; however, conservative treatment without sequelae or invasive methods^{44,45} can also be applied.

Most studies on lymphedema in CC survivors are retrospective. Due to its chronic and incurable nature, lymphedema causes problems in CC survivors in terms of the ability to perform activities of daily living, in addition to aesthetic defects⁴⁶ and psychological consequences in terms of anxiety and depression.^{24,42,47} Consequently, patients affected by lymphedema experience a reduction in their quality of life (QOL).^{48–51} Specific questionnaires, such as the Lymphoedema Functioning, Disability, and Health Questionnaire for Lower Limb Lymphoedema,⁵² have been developed to assess the impact of lymphedema on physical, mental, and social skills levels.

Some studies have reported that lymphedema is one of the most disabling sequelae of treatment for CC,^{1,12,53,54} requiring more health care resource consumption¹; however, a few patients affected by lymphedema seek help from health professionals.^{25,55} In addition, the impact of lymphedema has been underestimated by health care providers.⁵⁶

CC is frequent in relatively young women who have a high life expectancy, especially in early FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) stages; therefore, it is particularly important to consider, using prospective studies, the adverse effects derived from treatment that could negatively influence the QOL of these patients. Although lymphedema is a common condition after pelvic cancer treatment, a few studies have evaluated its effect on QOL, sleep, sexuality, and activities of daily living among gynecologic cancer survivors and, specifically, on CC survivors; therefore, the aims of this study were to investigate the impact of lymphatic disorders on QOL and sexuality of CC survivors and to compare them with controls.

Materials and Methods

Population and study groups

In total, 263 CC survivors who visited the Oncology Gynecology Unit of the University Hospital Virgen Macarena (Seville, Spain) between 2010 and 2019 fulfilled the inclusion criteria. The entire population was divided into 2 subsamples of 12 (study group) and 251 CC survivors (CC control group) based on the presence or absence of lymphatic disorders, respectively. We also selected a second control group composed of women from General Gynecology Outpatient Clinics in the same health area who were

attended between March 2017 and March 2018. Of the 185 total women, 46 were healthy, and 26 and 113 were affected by an asymptomatic and symptomatic benign gynecological disease, respectively.

Study design

Both an ambispective cohort study and case-control study were performed. Their protocols were submitted and approved by the Research Ethics Committee of University Hospitals Virgen Macarena and Virgen del Rocío and were in accordance with the Helsinki Declaration of 1975. An informed consent document was obtained from each of the participants to use their data for the investigation. The authors did not receive any specific funding for performing this research.

Selection and assignment of participants

The inclusion criteria for the study group were as follows: histologically confirmed patients with CC submitted to a single therapy or combinations of therapeutic modalities (surgery, radiation therapy [RT], chemotherapy [ChT]). The exclusion criteria were a personal history of other cancers and lymphedema attributable to an independent pre-existing etiology. Thirty patients were excluded.

In the selection of the control group, simple randomization methods were used. The exclusion criteria were current pregnancy, severe nongynecological medical disease, current or personal history of neoplasm, psychiatric disorders, hysterectomy, and iatrogenic menopause.

The medical record of each patient was examined to collect patient and disease characteristics and detailed treatment parameters. We identified patients with lymphocysts diagnosed by computed tomography and patients with lymphedema, lymphorrhea, or lymphatic ascites by their medical records, as documented by self-reporting as well as clinically by their gynecological oncologist. It is standard practice in our gynecologic oncology unit to ask all patients who have received treatment for CC whether they have perceived new lower limb swelling. Patients with lymphedema were referred to a lymphedema specialist. For patients who developed new-onset lymphedema, the medical record was used to track its clinical course. Thus, 12 patients were verified to have lymphatic disorders, whereas the remaining 251 patients did not.

Lower limb lymphedema diagnosis

The evaluation was conducted according to the stage scale of the International Society of Lymphology.¹⁰ Stage 0 refers to a latent or subclinical condition in which swelling is not yet evident despite subjective symptoms. Stage I represents an early accumulation of fluid that is relatively high in protein content, which subsides with limb elevation. Stage II signifies a situation in which limb elevation alone rarely reduces tissue swelling, and where pitting is manifest. Stage III encompasses lymphostatic elephantiasis, in which pitting can be absent and trophic skin changes such as acanthosis, further deposition of fat, fibrosis, and warty overgrowths develop. Severity is based on percentage differences in volume, which are assessed as mild (<20% increase), moderate (20%–40% increase), or severe (>40% increase).

The lymphedema diagnostic protocol included qualitative clinical methods, such as inspection, palpation, and

Stemmer's sign, as well as quantitative methods for diagnosis (difference >2 cm between both limbs) and follow-up time, such as circumetry and volumetry.

Lower limb lymphedema treatment

Preventative methods against lymphedema include skin care, manual lymphatic massage, compression bandages, and moderate exercise.

The treatment protocol for the acute phase of lymphedema consisted of CDP by using manual lymphatic drainage (stage I: 15 ± 2 sessions/month; stage II: 20 ± 5 sessions/month; and stage III: 30 ± 10 sessions/month) and night compression stockings in stage I for 12 hours and in stage \geq II for 24 hours. Medical revisions took place at 2 and 6 months after initial treatment to check elastic bandages, to perform circumetry, and to rule out complications. Maintenance treatment consisted of postural and hygienic-dietary measures, kinesiotherapy, and occasionally bandages and manual lymphatic drainage.

Variables

Variables included lymphatic disorder follow-up time (duration from treatment end to lymphatic disorder onset: 1 = 3–6 months; 2 = 6–12 months; 3 = 12–24 months; 4 = 24–60 months; 5 = >60 months), age at CC diagnosis, marital status, occupation, menopausal status, prediagnosis smoking, comorbidities, body mass index, histological type, histological grade, FIGO stage, oncological therapeutic modality (surgery, RT, ChT), surgical approach, postoperative complications, RT and ChT toxicity, World Health Organization Quality of Life-Brief Version (WHOQOL-BREF), Functional Assessment Cancer Therapy (FACT)-Cervix (Cx) questionnaire fourth version, sexual activity, Female Sexual Function Index (FSFI), and psychiatric disorders.

Questionnaires

The sociodemographic data variables were collected by a sociodemographic survey.⁵⁷ The generic WHOQOL-BREF questionnaire^{58–60} and the disease-specific FACT-Cx questionnaire^{61,62} fourth version were conducted in a face-to-face manner. Patients with CC were asked to answer the items in both questionnaires, whereas the controls only had to complete the WHOQOL-BREF questionnaire.

The 27-item FACT-Cx questionnaire is a multidimensional, generic, and disease-specific questionnaire that includes the FACT-G questionnaire as well as a subscale of specific additional concerns about CC. The subdomains are combined to create the FACT-Cx score, with a Cronbach's α coefficient of 0.92. The higher the score obtained in the questionnaire, the better the QOL.

FSFI is the most widely used instrument for measuring female sexual dysfunction, with an excellent initial reliability for total score (Cronbach's $\alpha=0.97$) and subscales (Cronbach's $\alpha=0.89-0.96$).^{63–66} It has been specifically validated in patients with CC.^{65,67}

Statistical analysis

The primary endpoints of this study were the impact of lymphatic disorders on QOL and sexuality in patients with

CC and to compare them with controls. We calculated the duration between the oncological treatment end and the lymphatic disorders onset. The cumulative incidence of lymphatic disorders was calculated by using the Kaplan–Meier nonparametric estimator, which estimates the survival function: the probability that an individual will not develop a lymphatic disorder longer than time t .

Qualitative data were described by using relative frequencies. Continuous data were expressed using the mean, standard deviation, and range where necessary.

The Shapiro–Wilk test was used as a normality test for quantitative variables. The normality test was not applied when there were fewer than three records. If the p -value was <0.05 , the data were considered non-normally distributed, and nonparametric hypothesis tests were applied. To compare non-normally distributed qualitative and quantitative variables, the Wilcoxon test was applied. To compare normally distributed qualitative and quantitative variables, Student's t -test was employed.

For statistical hypothesis testing, p -values and 95% confidence intervals were calculated after controlling simultaneously for potential confounders. The limit of statistical significance was defined as a p -value of 0.05; two-sided tests were used in all calculations. Spearman's correlations were performed to determine associations. The analysis was conducted by using R statistical software (R Core Team, 2017).⁶⁸

Results

Incidence of lymphatic disorders

The records of the 263 patients with CC who received oncological treatment and met the inclusion criteria were reviewed. New-onset lymphatic disorders were observed in 12 patients. Ten (83.33%) patients with CC developed unilateral lymphedema, 2 of them associated with lymphorrhea and 1 with lymphatic ascites. Two (16.67%) patients were diagnosed with asymptomatic unilateral lymphocysts, and neither of them had lymphedema. One of the lymphedema cases developed in the context of a carcinomatous lymphangitis. Among the patients affected by lymphatic disorders, four died as a consequence of CC, with a mean survival time of 45.67 ± 42.92 months. The mean follow-up time was 53.82 ± 37.51 months (range 7–130 months). Some 54 observations were deleted due to missing data. Some 7 (58.33%) patients had early-onset disorders and 4 (33.33%) had late-onset lymphatic disorders, defined as lymphatic disorders that appear from 5 to 10 years after treatment end. The cumulative incidence of lymphatic disorders began at 3.3% after the 7-month follow-up, when the first case of lymphatic disorders appeared, and rose sharply after the first 130 months of follow-up, to reach a plateau of 21.2% between 130 and 250 months of follow-up (Fig. 1). All lymphatic disorders cases occurred within 130 months after treatment end.

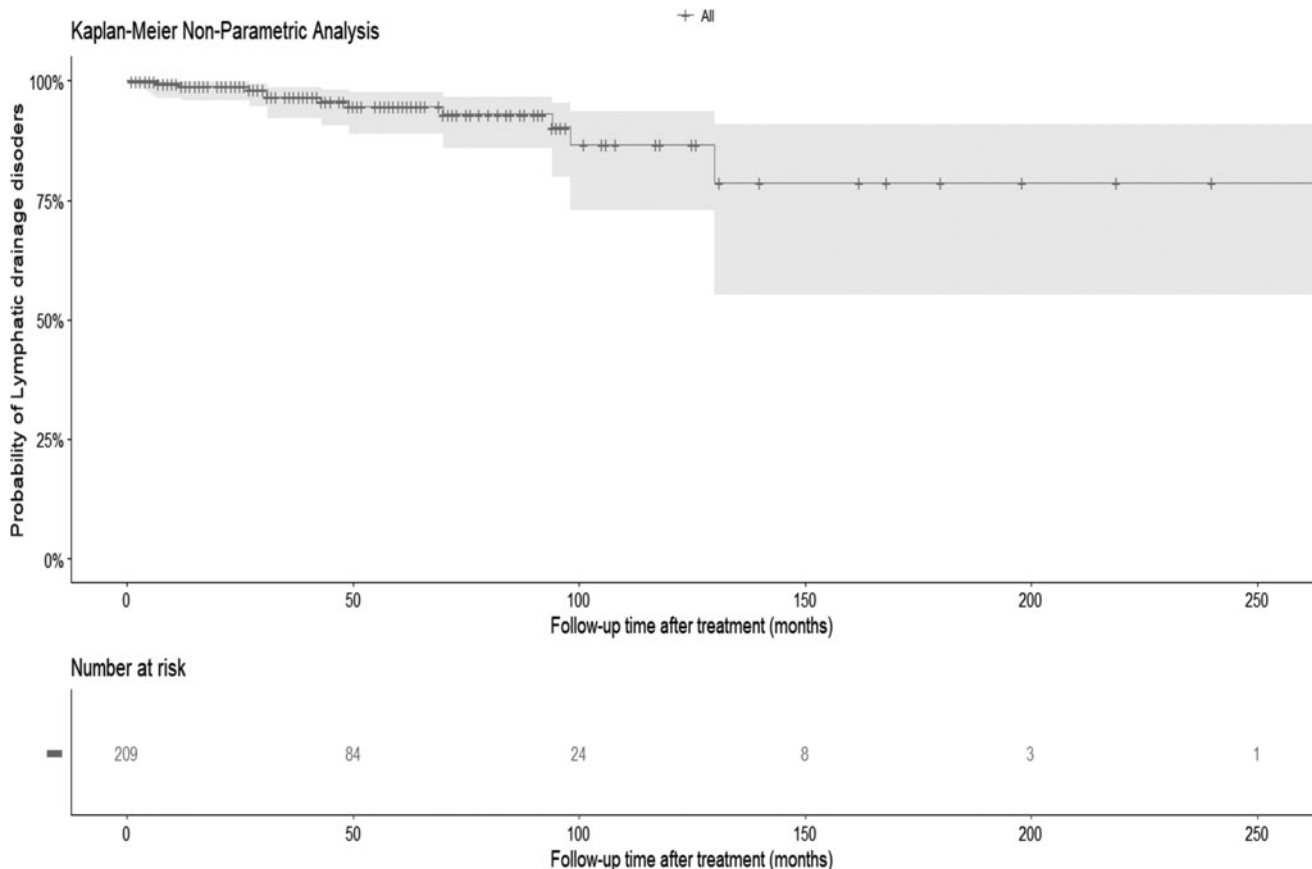


FIG. 1. Probability of developing lymphatic disorders over follow-up time.

Comparison between affected and unaffected groups by lymphatic disorders and controls in terms of sociodemographic and clinical variables

The comparison of sociodemographic and clinical characteristics between both the lymphatic disorder-affected and -unaffected groups is presented in Table 1, revealing no statistically significant differences (Wilcoxon, $p > 0.05$). Statistically significant differences were observed between the lymphatic disorder-affected group and the symptomatic control group for menopausal (Wilcoxon, $p = 0.022$) and

marital status (Wilcoxon, $p = 0.043$). There were no statistically significant differences for occupation between the lymphatic disorder-affected and -unaffected groups (Wilcoxon, $p = 0.457$) and when comparing the lymphatic disorder-affected group with the healthy (Wilcoxon, $p = 0.244$), the asymptomatic (Wilcoxon, $p = 0.219$), and the symptomatic controls (Wilcoxon, $p = 0.178$).

Table 2 summarizes the details of oncological treatment received by patients with lymphatic disorders. There were no data on either the received treatment or the time of lymphatic disorders onset for one of the patients affected by lymphatic

TABLE 1. COMPARISON OF SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

Variables	Groups				
	Lymphatic disorder-affected n = 12	Lymphatic disorder-unaffected n = 251	Healthy controls n = 46	Asymptomatic controls n = 26	Symptomatic controls n = 113
Follow-up time ($\bar{x} \pm$ SD months)	53.82 \pm 39.34	52.24 \pm 45.20			
Range (months)	7–130	1–264	NA	NA	NA
<i>p</i>		0.724*			
Age ($\bar{x} \pm$ SD years old)	46.50 \pm 14.70	52.4 \pm 13.36	42.67 \pm 8.75	43.54 \pm 10.04	40.33 \pm 11.44
<i>p</i>		0.173*	0.404**	0.536**	0.183**
Menopausal status, <i>n</i> (%)					
Premenopausal	7 (58.32)	102 (40.64)	37 (80.43)	18 (69.23)	96 (84.96)
Postmenopausal	5 (41.68)	105 (41.83)	9 (19.57)	8 (30.77)	17 (15.04)
Unknown	—	44 (17.53)	—	—	—
<i>p</i>		0.545*	0.117**	0.529**	0.022**
Prediagnosis smoking, <i>n</i> (%)					
No	9 (75)	123 (49)			
Yes	3 (25)	87 (34.67)	NA	NA	NA
Unknown	—	41 (16.33)			
<i>p</i>		0.277*			
Comorbidities, <i>n</i> (%)					
Yes	7 (58.33)	102 (40.64)			
No	5 (41.67)	104 (41.43)	0	0	0
Unknown	—	45 (17.93)			
<i>p</i>		0.555*			
Body mass index ($\bar{x} \pm$ SD), kg/m ²	24.43 \pm 5.34	27.09 \pm 6.34			
Underweight, <i>n</i> (%)	1 (8.33)	9 (3.59)			
Normal weight, <i>n</i> (%)	4 (33.33)	58 (23.11)	46	26	113
Overweight, <i>n</i> (%)	2 (16.67)	47 (18.72)	100	100	100
Obesity, <i>n</i> (%)	1 (8.33)	39 (15.54)			
Unknown, <i>n</i> (%)	4 (33.34)	98 (39.04)			
<i>p</i>		0.263*			
FIGO stage					
IA1	—	25 (9.96)			
IA2	—	5 (1.99)			
IB1	5 (41.68)	36 (14.34)			
IB2	1 (8.33)	19 (7.57)			
IIA1	1 (8.33)	3 (1.20)			
IIA2	—	—			
IIB	—	6 (2.39)	NA	NA	NA
IIIA	1 (8.33)	44 (17.53)			
IIIB	1 (8.33)	5 (1.99)			
IIIC	3 (25)	33 (13.15)			
IVA	—	2 (0.80)			
IVB	—	13 (5.18)			
Unknown	—	16 (23.90)			
<i>p</i>		0.522*			

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; NA, not applicable; SD, standard deviation; \bar{x} , mean.

*Wilcoxon test.

**Student's *t*-test.

TABLE 2. ONCOLOGICAL TREATMENT FOR CERVICAL CANCER RECEIVED BY LYMPHATIC DISORDER-AFFECTED PATIENTS

Cases	Type of lymphatic disorders	Oncological treatments	Lymphedema stage+grade
1	Lymphedema+lymphorrhea	External beam RT	II+G2
1	Lymphedema	Adjuvant/concurrent first-line ChT Radical hysterectomy type B after chemoradiotherapy	I+G1
1	Lymphedema	Pelvic and para-aortic lymphadenectomy Radical hysterectomy type C2 after chemoradiotherapy	I+G1
1	Lymphedema	External beam RT Pelvic and para-aortic lymphadenectomy	I+G1
1	Lymphedema	Adjuvant/concurrent first-line ChT	I+G1
1	Lymphedema	External beam RT Adjuvant/concurrent first-line ChT	I+G1
1	Lymphedema+lymphatic ascites	Second-third-line ChT External beam RT	I+G1
2	Lymphedema	Adjuvant/concurrent first-line ChT Second- or third-line ChT	I+G1
1	Lymphedema	Primary radical hysterectomy type B Pelvic lymphadenectomy	I+G1
1	Lymphocyst	Primary radical hysterectomy type B Pelvic lymphadenectomy	I+G1
1	Lymphocyst	External beam RT Brachytherapy Adjuvant/concurrent first-line ChT	I+G1
1	Lymphocyst	Radical hysterectomy type B after chemoradiotherapy External beam RT Pelvic lymphadenectomy Brachytherapy	I+G1
1	Lymphedema+lymphorrhea	Adjuvant/concurrent first-line ChT Primary radical hysterectomy type B Pelvic lymphadenectomy External beam RT	I+G1

ChT, chemotherapy; RT, radiation therapy.

disorders. Table 3 reports the number and incidence of lymphatic disorders in relation to various oncological therapeutic modalities.

No statistically significant differences were found between the lymphatic disorder-affected and -unaffected groups regarding postoperative complications (Wilcoxon, $p=0.127$). No comparisons between these groups in terms of intraoperative complications and RT or ChT toxicity could be made due to a lack of records. There were no cases of venous thromboembolic disease in the lymphatic disorder-affected patients, and only 1 patient had associated venous insufficiency of the lower limbs.

Treatment of lymphatic disorders

A total of 4 (33.33%) of the 12 patients with CC affected by lymphatic disorders received treatment for their morbid condition. One (8.33%) patient had stage II-grade 2 lymphedema, developing cellulitis and onychomycosis, and the rest had stage I-grade 1 lymphedema. The stage II-grade 2 lymphedema was treated with CDP after failing to respond to tight compression elastic stockings. Two patients, 1 with stage I-grade 1 lymphedema and 1 with stage I-grade 1 lymphedema associated with venous insufficiency, received treatment with mild compression stockings, postural

TABLE 3. NUMBER AND INCIDENCE OF LYMPHATIC DISORDERS IN RELATION TO VARIOUS ONCOLOGICAL THERAPEUTIC MODALITIES

Oncological treatment	N	No. of lymphatic disorder-affected patients	Incidence (%)
Primary surgical procedure	27	3	11.11
Pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy	70	7	10.00
Primary surgical procedure and adjuvant external beam RT	13	1	7.69
Primary surgical procedure and concurrent chemoradiotherapy	27	1	3.70
Concurrent chemoradiotherapy	3	0	0
Surgery after concurrent chemoradiotherapy	22	2	9.09
Second- or third-line ChT	35	2	5.71

TABLE 4. PARTICIPATION FREQUENCY AND FACT-Cx TOTAL SCORE IN LYMPHATIC DISORDER-AFFECTED AND UNAFFECTED GROUPS OVER FOLLOW-UP TIME

Follow-up questionnaires ^a	Absolute questionnaire response ratio and frequency in lymphatic disorder-affected group	Total score FACT-Cx ($\bar{x} \pm SD$) in lymphatic disorder-affected group	Absolute questionnaire response ratio and frequency in lymphatic disorder-unaaffected group	Total score FACT-Cx ($\bar{x} \pm SD$) in lymphatic disorder-unaaffected group	Total score FACT-Cx lymphatic disorder-affected group vs. lymphatic disorder-unaaffected group (Wilcoxon; p-value)
1	6/12 (50%)	81.50 \pm 16.53	102/251 (40.63%)	72.11 \pm 21.17	0.249
2	5/12 (41.67%)	80.00 \pm 12.00	67/251 (26.69%)	69.6 \pm 20.76	0.298
3	3/12 (25%)	84.33 \pm 12.66	27/251 (10.76%)	67.48 \pm 25.32	0.177
4	0/12	—	6/251 (2.39%)	70.67 \pm 10.46	—
5	0/12	—	2/251 (0.8%)	61.00 \pm 26.87	—

^a1 = 3–6 months; 2 = 6–12 months; 3 = 12–24 months; 4 = 24–60 months; 5 = >60 months. Cx, cervix; FACT, Functional Assessment Cancer Therapy.

measures, dermatological care, pressotherapy, and active kinesitherapy, improving their disease. None of the lymphocysts were treated because they were asymptomatic.

Comparison between affected and unaffected groups by lymphatic disorders and controls in terms of QOL

With regard to QOL, we calculated participation frequency for the disease-specific FACT-Cx questionnaire and compared QOL between the lymphatic disorder-affected and -unaaffected groups over the follow-up since oncological treatment end (Table 4), and no statistically significant differences were observed. Some 50% of the study group and 43.97% of the CC controls completed the phase I questionnaire at minimum. We did not observe a correlation between FACT-Cx domains and lymphatic disorders, except for a weak positive correlation for FACT-Cx total score ($\sigma = 0.106$) and FACT-Cx additional concerns ($\sigma = 0.135$). Using items B4 and C7 of the FACT-Cx additional concerns domain, no statistically significant differences were found between the lymphatic disorder-affected and -unaaffected groups for body image at the 3–6-month (Wilcoxon, $p = 0.669$), 6–12-month (Wilcoxon, $p = 0.891$), or 12–24-month (Wilcoxon, $p = 0.824$) follow-up. No comparisons could be made at the next follow-up intervals due to a lack of records.

The occurrence of psychiatric disorders (depression/anxiety) was also evaluated, and no statistically significant

differences were observed between the lymphatic disorder-affected and -unaaffected groups (Wilcoxon, $p = 0.719$), with practically no correlation between lymphatic disorders and psychiatric disorders ($\sigma = -0.030$).

We then compared QOL satisfaction and QOL domains between the lymphatic disorder-affected group and control groups from our General Gynecology Outpatient Clinics over follow-up, by using the WHOQOL-BREF questionnaire (Tables 5 and 6, respectively). We did not observe statistically significant differences for QOL satisfaction (Wilcoxon, $p > 0.05$).

Regarding physical health, the score was significantly higher in the healthy controls than in the lymphatic disorder-affected group at the 3–6-month (Wilcoxon, mean 66.93 vs. 52.17; $p = 0.046$) and 6–12-month (Wilcoxon, mean 66.93 vs. 44.00; $p = 0.015$) follow-up. The physical health score was also significantly higher in the asymptomatic controls than in the lymphatic disorder-affected group at the 3–6-month (Wilcoxon, mean 72.42 vs. 52.17; $p = 0.023$) and 6–12-month (Student's *t*; mean 70.35 vs. 44.00; $p = 0.016$) follow-up. The symptomatic controls reported significantly higher physical health scores than the lymphatic disorder-affected group at the 6–12-month follow-up (Wilcoxon, mean 65.70 vs. 44.00; $p = 0.013$), and there were borderline statistically significant differences at the 3–6-month follow-up (Wilcoxon, mean 65.98 vs. 52.17; $p = 0.058$).

With regard to the psychological domain, the asymptomatic controls obtained significantly higher scores than the lymphatic

TABLE 5. COMPARISON OF WHOQOL-BREF QOL SATISFACTION DOMAIN BETWEEN LYMPHATIC DISORDER-AFFECTED GROUP AND CONTROLS FROM GENERAL GYNECOLOGY OUTPATIENT CLINICS OVER FOLLOW-UP TIME

Follow-up time ^a	WHOQOL-BREF QOL satisfaction ($\bar{x} \pm SD$) lymphatic disorder-affected group	WHOQOL-BREF QOL satisfaction ($\bar{x} \pm SD$) healthy controls	Lymphatic disorder-affected group vs. healthy controls (Wilcoxon; p-value)	WHOQOL-BREF QOL satisfaction ($\bar{x} \pm SD$) asymptomatic controls	Lymphatic disorder-affected group vs. asymptomatic controls (Wilcoxon; p-value)	WHOQOL-BREF QOL satisfaction ($\bar{x} \pm SD$) symptomatic controls	Lymphatic disorder-affected group vs. symptomatic controls (Wilcoxon; p-value)
1	3.17 \pm 1.47	3.39 \pm 0.68	0.876	3.62 \pm 0.80	0.573	3.41 \pm 0.78	0.804
2	3.20 \pm 1.10	—	0.862	—	0.529	—	0.785
3	3.00 \pm 1.00	0.447	—	—	0.299	—	0.425

^a1 = 3–6 months; 2 = 6–12 months; 3 = 12–24 months. QOL, quality of life; WHOQOL-BREF, World Health Organization quality of life-Brief Version.

TABLE 6. COMPARISON OF QOL DOMAINS BETWEEN LYMPHATIC DISORDER-AFFECTED GROUP AND CONTROL GROUPS OVER FOLLOW-UP TIME USING THE WHOQOL-BREF QUESTIONNAIRE

Follow-up time ^a	WHOQOL-BREF domains	WHOQOL-BREF total score lymphatic disorder-affected group	WHOQOL-BREF total score healthy controls	WHOQOL-BREF total score asymptomatic controls	WHOQOL-BREF total score symptomatic controls	Lymphatic disorder-affected group vs. healthy controls (p)	Lymphatic disorder-affected group vs. asymptomatic controls (p)	Lymphatic disorder-affected group vs. symptomatic controls (p)
1	Physical health	52.17 ± 15.72	66.93 ± 18.57	72.42 ± 16.60	65.98 ± 16.83	0.046*	0.023**	0.058*
	Psychological	69.00 ± 20.57				0.620*	0.884*	0.676*
	Social relationships	65.83 ± 29.50				0.930**	0.674*	0.802*
	Environment	56.17 ± 20.69				0.670**	0.223**	0.368*
2	Physical health	44.00 ± 17.07	63.83 ± 18.73	70.35 ± 14.82	65.70 ± 15.83	0.015*	0.016**	0.013*
	Psychological	56.00 ± 6.86				0.089**	0.003**	0.058*
	Social relationships	78.80 ± 21.44				0.221**	0.505**	0.156*
	Environment	55.00 ± 23.30				0.656**	0.277**	0.290*
3	Physical health	58.67 ± 18.88	64.70 ± 20.33	71.42 ± 19.79	63.06 ± 22.13	0.412*	0.333**	0.511*
	Psychological	75 ± 60				0.260**	0.346**	0.239*
	Social relationships	64.67 ± 13.05				0.997**	0.481**	1.00*
	Environment	66.67 ± 23.86				0.682**	0.912*	0.786*
4	Physical health	—	60.09 ± 4.97	68.42 ± 17.90	59.22 ± 15.45	—	—	—
	Psychological	—				—	—	—
	Social relationships	—				—	—	—
	Environment	—				—	—	—

^a1 = 3–6 months; 2 = 6–12 months; 3 = 12–24 months; 4 = 24–60 months.

*Wilcoxon test.

**Student's *t*-test.

disorder-affected group at the 6–12-month follow-up (Student's t , 70.35 vs. 56.00; $p=0.003$), and there were borderline statistically significant differences at the 3–6-month follow-up (Wilcoxon; mean 65.70 vs. 56.00; $p=0.058$). There were no statistically significant differences between the lymphatic disorder-affected group and the healthy, asymptomatic, and symptomatic controls in terms of physical health (Wilcoxon, p -values in Table 6), psychological domain (Wilcoxon, p -values in Table 6), or social relationships (Wilcoxon, p -values in Table 6). On the contrary, healthy, asymptomatic, and symptomatic controls had significantly higher scores than the lymphatic disorder-affected group in the environment domain (Wilcoxon, $p=0.000$; Wilcoxon, $p=0.000$; Wilcoxon, $p=0.000$, respectively).

Comparison between affected and unaffected groups by lymphatic disorders and controls in terms of female sexual function

Regarding sexuality, there were no statistically significant differences for sexual activity between patients with CC who were affected and unaffected by lymphatic disorders (Wilcoxon, $p=0.749$). No statistically significant differences were detected for FSFI dyspareunia at the 3–6-month (Wilcoxon, $p=0.205$), 6–12-month (Wilcoxon, $p=0.288$), or 12–24-month (Student's t , $p=0.642$) follow-up. No comparisons could be made at the next follow-up intervals due to a lack of records.

For the FSFI sexual desire domain, no statistically significant differences were found at the 3–6-month (Wilcoxon, $p=0.423$), 6–12-month (Wilcoxon; $p=0.229$), or 12–24-month (Wilcoxon, $p=0.187$) follow-up. A weak negative correlation was detected between lymphatic disorders and the FSFI sexual satisfaction domain ($\sigma=-0.200$), and a weak positive correlation was observed between lymphatic disorders and the FSFI dyspareunia domain ($\sigma=0.148$).

Statistically significant differences were found between the lymphatic disorder-affected group and the healthy, the asymptomatic, and the symptomatic controls in terms of FSFI total score (Wilcoxon, $p=0.000$; Wilcoxon, $p=0.000$; Wilcoxon, $p=0.000$), FSFI sexual desire (Wilcoxon, $p=0.000$; Wilcoxon, $p=0.000$; Wilcoxon, $p=0.000$), and FSFI lubrication domains (only with symptomatic controls; Wilcoxon, $p=0.048$), but not for the FSFI sexual satisfaction domain (Wilcoxon, $p=0.906$; Wilcoxon, $p=0.800$; Wilcoxon, $p=0.587$).

We did not find statistically significant differences for the FSFI sexual arousal domain (Wilcoxon, $p=0.332$; Wilcoxon, $p=0.575$); however, compared with symptomatic controls, there were borderline statistically significant differences (Wilcoxon, $p=0.057$). No statistically significant differences were identified for the FSFI lubrication domain in healthy and asymptomatic controls (Wilcoxon, $p=0.735$; Wilcoxon, $p=0.991$) or for the FSFI orgasm domain (Wilcoxon, $p=0.876$; Wilcoxon, $p=0.883$; Wilcoxon, $p=0.823$).

Discussion

In this study, we evaluated the impact of lymphatic disorder on QOL in CC survivors after oncological treatment. The incidence of lymphedema reported in the meta-analysis by Cormier et al.,⁶⁹ which included 1544 patients with CC from 22 studies treated by various therapeutic modalities, with a follow-up period of 6–118 months, was 27%. Actuarial ana-

lyses revealed 3-/5-year estimates of 27%/31% for Common Terminology Criteria for Adverse Events grade ≥ 1 , 6.1%/6.6% for grade ≥ 2 , and 0.5%/0.5% for grade ≥ 3 . The prevalence rate for grade ≥ 1 lymphatic disorders at 3 months and at 1, 3, and 5 years after the treatment end was 7%, 12%, 12%, and 15% for medical evaluation and 25%, 30%, 30%, and 34% for any self-reported symptom, showing a constant increase over time.⁴

In our investigation, the cumulative incidence of lymphatic disorders was 3.3%–21.2% in the first 130 months of follow-up and 21.2% between 130 and 250 months, therefore in agreement with other research results. We observed no correlation between follow-up and lymphatic disorders occurrence; however, other studies had found an increase in incidence as the duration of follow-up increased.^{4,11,70} Derks et al.⁷¹ observed no association between the incidence of lymphedema and follow-up time.

A few patients affected by lymphedema seek health professional help^{25,55}; in addition, the impact of lymphedema has been underestimated by health care providers.⁵⁶ Only 30% of the patients affected by lymphedema in our study sought treatment.

The domains of QOL most affected by lymphedema are physical,^{48,72} psychological, and emotional.^{73,74} Bergmark et al.⁷⁵ had conducted a study with 256 patients with CC treated with various therapeutic modalities on the level of discomfort caused by lymphedema. Within the RT group, lymphedema was considered “a little” (24%), “moderately” (14%), or “very distressful” (10%). These results were consistent with the findings reported by other authors, indicating that affected patients were likely to feel that edema impaired their activities of daily living, sleep, and, therefore, their QOL.

In our investigation, we observed a weak positive correlation between the presence of lymphatic disorders and the FACT-Cx total score as well as the FACT-Cx additional concerns domain. There was no correlation with the FACT-Cx physical well-being or FACT-Cx functional well-being domains, unlike what the studies by Rowlands et al.⁷³ and Kim et al.⁵¹ had reported. No statistically significant differences were found between the lymphatic disorder-affected and -unaffected groups in terms of body image. On the contrary, Zaleska et al.⁴⁸ and Tashiro et al.⁷² had stated that the aesthetic defect was one of the most disturbing effects. Newman et al.⁴⁶ and Stollendorf et al.²⁶ had observed a reduction in the perception of their sexual attractiveness and a lack of self-confidence in patients affected by lymphedema, but it was not correlated with anxiety or depression as occurred in the results of the study by Rowlands et al.⁷³

Other studies have found deleterious effects on mental health and psychological sequelae for years in patients with cancer and lymphedema.^{13,24,37,38} In the WHOQOL-BREF psychological domain, we found statistically significant differences only when the lymphatic disorder-affected group was compared with the asymptomatic control group at 6–12 months after the oncological treatment end. In the WHOQOL-BREF social relationship and environment domains, no statistically significant differences were found when compared with controls.

No statistically significant differences were found in female sexual function between the lymphatic disorder-affected and -unaffected groups in our research. A weak negative correlation between the presence of lymphatic disorders and the FSFI total score and a weak positive correlation between the presence of lymphatic disorders and the

FSFI dyspareunia domain were obtained. We did not observe statistically significant differences in the FSFI dyspareunia and FSFI sexual desire domains between lymphatic disorder-affected and -unaffected groups, unlike the results of the study by Stollendorf et al.,²⁶ which found a reduction in sexual desire in patients with lymphedema.

There were statistically significant differences between the lymphatic disorder-unaffected group and healthy, asymptomatic, and symptomatic controls in terms of FSFI total score, FSFI sexual desire, and FSFI lubrication domains; in the last domain, however, there were only statistically significant differences with symptomatic controls.

Compared with the general population, QOL in patients with lymphedema is diminished.⁵⁻⁷ We did not observe statistically significant differences in QOL satisfaction. Regarding physical health, statistically significant differences were found between the lymphatic disorder-affected group and healthy controls over the entire follow-up, asymptomatic controls at the 3–6-month and 6–12-month follow-up, and symptomatic controls only at the 6–12-month follow-up. With regard to the psychological domain, we found statistically significant differences between the lymphatic disorder-affected group and asymptomatic controls at the 6–12-month follow-up.

To our knowledge, this is the first study to investigate the impact of lymphatic disorders on QOL and female sexual function, specifically in patients with CC and comparing them with non-CC controls. Among its strengths, we highlight its prospective nature and long-term follow-up. On the other hand, its weaknesses include the limited number of lymphatic disorders that was in accord with the reported incidence of previous studies,⁶⁹ the different sample sizes among the groups, and the absence of a control group selected from the general population.

Given that lymphatic disorders reduce patients' QOL compared with controls during cancer treatment and post-treatment surveillance, patients and clinicians should be aware of lymphatic disorder-related symptoms and make an effort to detect them early. Future studies are needed to explore whether providing less invasive diagnostic surgical procedures, non-invasive assessment, less invasive RT, an intensive therapeutic strategy, and active rehabilitation for high-risk patients might help attenuate the incidence of this morbid condition.

To conclude, lymphatic disorders did not notably influence QOL scores of CC survivors. The QOL of lymphatic disorder-unaffected CC survivors was not poorer compared with non-CC control groups; however, lymphatic disorders had a significant negative impact on the physical and psychological health of CC survivors compared with the non-CC control groups. Sexuality was scarcely affected by lymphatic disorders.

Author Disclosure Statements

No competing financial interests exist.

Funding Information

No funding was received for this research.

References

1. Beesley V, Janda M, Battistutta D, Eakin E, Obermair A. Lymphedema after gynecological cancer treatment: Prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer* 2007; 109:2607–2614.
2. Ohba Y, Todo Y, Kobayashi N, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, et al. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 238–243.
3. Kim JH, Choi JH, Ki EY, Lee SJ, Yoon JH, Lee KH, et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:686–691.
4. Najjari Jamal D, Pötter R, Haie-Meder C, Lindegaard JC, Juergenliemk-Schulz IM, Mahantshetty U, et al. Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2018; 127:449–455.
5. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005; 23:7428–7436.
6. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningssohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:1130–1139.
7. Park SY, Bae DS, Nam JH, Park CT, Cho CH, Lee JM, et al. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population. *Cancer* 2007; 110:2716–2725.
8. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown IJV, Micha JP, Lopez KL, et al. Lower-extremity lymphedema following management for endometrial and cervical cancer. *Surg Oncol* 2016; 25:200–204.
9. Ezawa M, Sasaki H, Yamada K, Takano H, Okamoto A, Iwasaka T, et al. Long term outcomes from lymphatic venous anastomosis after total hysterectomy to prevent postoperative lymphedema in lower limb. *BMC Surg* 2019; 19:177.
10. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 consensus document of the international society of lymphology. *Lymphology* 2013; 46:1–11.
11. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003141.
12. Werngren-Elgström M, Lidman D. Lymphoedema of the lower extremities after surgery and radiotherapy for cancer of the cervix. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1994; 28:289–293.
13. Ryan M, Stainton MC, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P, Mansberg T. The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30:417–423.
14. Hong JH, Tsai CS, Wang CC, Lai CH, Chang TC, Tseng CJ, et al. Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1284–1290.
15. Halaska MJ, Novackova M, Mala I, Pluta M, Chmel R, Stankusova H, et al. A prospective study of postoperative lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:900–904.
16. Tiwari P, Coriddi M, Salani R, Povoski SP. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: A

- review of diagnostic modalities and management options. *World J Surg Oncol* 2013; 11:237–249.
17. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:55–81.
 18. Carter J, Huang HQ, Armer J, Carlson JW, Lockwood S, Nolte S, et al. GOG 244- The LymphEdema and Gynecologic cancer (LEG) study: The association between the gynecologic cancer lymphedema questionnaire (GCLQ) and lymphedema of the lower extremity (LLE). *Gynecol Oncol* 2019; 155:452–460.
 19. Kondo E, Tabata T, Shiozaki T, Motohashi T, Tanida K, Okugawa T, et al. Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288:587–593.
 20. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Slama J, Weinberger V, Dusek L, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137:291–298.
 21. Grimm C, Polterauer S, Helmy-Bader S, Zikan M, Cibula D, Heitz F, et al. A collagen-fibrin patch for the prevention of symptomatic lymphoceles after pelvic lymphadenectomy in women with gynecologic malignancies: A randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2018; 149:140–145.
 22. Tam KF, Lam KW, Chan KK, Ngan HYS. Natural history of pelvic lymphocysts as observed by ultrasonography after bilateral pelvic lymphadenectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:87–90.
 23. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:521–525.
 24. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119:60–64.
 25. Finnane A, Hayes SC, Obermair A, Janda M. Quality of life of women with lower-limb lymphedema following gynecological cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11:287–297.
 26. Stollendorf DP, Dietrich MS, Ridner SH. Symptom frequency, intensity, and distress in patients with lower limb lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2016; 14:78–87.
 27. Yamamoto R, Yamamoto T. Effectiveness of the treatment-phase of two-phase complex decongestive physiotherapy for the treatment of extremity lymphedema. *Int J Clin Oncol* 2007; 12:463–468.
 28. Liao SF, Li SH, Huang HY. The efficacy of complex decongestive physiotherapy (CDP) and predictive factors of response to CDP in lower limb lymphedema (LLL) after pelvic cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2012; 125:712–715.
 29. Greene AK, Slavin SA, Brorson H. *Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment*. Cham: Springer; 2015.
 30. Neligan PC, Masia J, Piller NB. *Lymphedema: Complete Medical and Surgical Management*. New York: Thieme; 2016.
 31. Muluk SC, Hirsch AT, Taffe EC. Pneumatic compression device treatment of lower extremity lymphedema elicits improved limb volumen and patient-reported outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46:480–487.
 32. DiSaia P, Creasman W. *Clinical Gynecologic Oncology: Eighth Edition*. Saunders, Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.; 2012.
 33. Takeishi M, Kojima M, Mori K, Kurihara K, Sasaki H. Primary intrapelvic lymphaticovenular anastomosis following lymph node dissection. *Ann Plast Surg* 2006; 57:300–304.
 34. Mihara M, Hara H, Tsubaki H, Suzuki T, Yamada N, Kawahara M, et al. Combined conservative treatment and lymphatic venous anastomosis for severe lower limb lymphedema with recurrent cellulitis. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 1318.e11–e15.
 35. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Yamamoto N, Yokoyama A, Numahata T, Koshima I. Multisite lymphaticovenular anastomosis using vein graft for uterine cancer-related lymphedema after pelvic lymphadenectomy. *Vasc Endovascular Surg* 2015; 49:195–200.
 36. Gentileschi S, Servillo M, Garganese G, Fragomeni S, De Bonis F, Cina A, et al. The lymphatic superficial circumflex iliac vessels deep branch perforator flap: A new preventive approach to lower limb lymphedema after groin dissection-preliminary evidence. *Microsurgery* 2017; 37:564–573.
 37. Kim M, Suh DH, Yang EJ, Lim MC, Choi JY, Kim K, et al. Identifying risk factors for occult lower extremity lymphedema using computed tomography in patients undergoing lymphadenectomy for gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2017; 144:153–158.
 38. Rockson SG. Lymphedema after surgery for cancer: The role of patient support groups in patient therapy. *Dis Manag Health Outcomes* 2002; 10:345–347.
 39. Norström A. The use of ultrasound in the identification and treatment of lymphocysts after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1:275–278.
 40. Stukan M, Dudziak M. Successful treatment of a large symptomatic lymphocyst with percutaneous drainage and repeated iodopovidone sclerotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35:456–457.
 41. Maekawa M, Hoshihara T, Hirabuki S. Laparoscopic treatment of the lymphocyst infection after retroperitoneoscopic lymphadenectomy. *J Minim Invas Gynecol* 2008; 15:107S–108S.
 42. Kavallaris A, Abu Marar E, Beyer D, Banz C, Diedrich K, Altgassen C. Management of symptomatic pelvic lymphocyst after radical pelvic or pelvic and paraaortic lymphadenectomy for cervical and endometrial cancer. *Gynecol Surg* 2009; 6:345–349.
 43. Frey MK, Ward NM, Caputo TA, Taylor J, Worley JMJ, Slomovitz BM. Lymphatic ascites following pelvic and paraaortic lymphadenectomy procedures for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2012; 125:48–53.
 44. See WA, Kresowik TF, Jochimsen PR. Peritoneal venous shunting for the treatment of lymphatic ascites following retroperitoneal lymph node dissection. *Urology* 1996; 48: 783–785.
 45. Kong TW, Chang SJ, Kim J, Paek J, Kim SH, Won JH, Ryu HS, et al. Risk factor analysis for massive lymphatic ascites after laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in gynecologic cancers and treatment using intranodal lymphangiography with glue embolization. *J Gynecol Oncol* 2016; 27:87–99.
 46. Newman ML, Brennan M, Passik S. Lymphedema complicated by pain and psychological distress: a case with complex treatment needs. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12:376–379.
 47. Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, Mackenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43:148–151.

48. Zaleska M, Olszewski WL, Durlik M. The effectiveness of intermittent pneumatic compression in long-term therapy of lymphedema of lower limbs. *Lymphat Res Biol* 2014; 12: 103–109.
49. Mirabeau-Beale KL, Viswanathan AN. Quality of life (QOL) in women treated for gynecologic malignancies with radiation therapy: A literature review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol* 2014; 134:403–409.
50. Frøding LP, Ottosen C, Mosgaard BJ, Jensen PT. Quality of life, urogynecological morbidity, and lymphedema after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:699–706.
51. Kim SI, Lim MC, Lee JS, Lee Y, Park K, Joo J, et al. Impact of lower limb lymphedema on quality of life in gynecologic cancer survivors after pelvic lymph node dissection. *Eur J Obstet Gynecol* 2015; 192:31–36.
52. Devoogdt N, De Groef A, Christiaansen A, Geraerts I, Vervloesem N, Van Kampen M, et al. Lymphoedema functioning, disability and health questionnaire for lower limb lymphoedema (Lymph-ICF-LL): Reliability and validity. *Phys Ther* 2014; 94:705–721.
53. Pieterse QD, Maas CP, ter Kuile MM, Lowik M, van Eijkeren MA, Trimpos JB, et al. An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, and sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:1119–1129.
54. Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: A prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 389–394.
55. Dunberger G, Lindquist H, Waldenström AC, Nyberg T, Steineck G, Avall-Lundqvist E, et al. Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors—Effect on daily life functioning. *Support Care Cancer* 2013; 21:3063–3070.
56. Lockwood-Rayermann S. Lymphedema in gynecologic cancer survivors: An area for exploration? *Cancer Nurs* 2007; 30:E11–E18.
57. Castillo-Ávila IY, Canencia-Padilla J, Zurbarán-Lamadrid M, Pertuz-Cantillo D, Montes-Padilla M, Jiménez-Chacón E. Quality of life in women with cervical cancer, Cartagena (Colombia), 2012. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2015; 66:22–31.
58. Bonomi AE, Patrick DL, Bushnell DM, Martin M. Validation of the United States' version of the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) instrument. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:1–12.
59. Lucas-Carrasco R, Laidlaw K, Power M. Suitability of the WHOQOL-BREF and WHOQOL-OLD for Spanish older adults. *Aging Ment Health* 2011; 15:595–604.
60. Benitez-Borrego S, Guàrdia-Olmos J, Urzúa-Morales A. Factorial structural analysis of the Spanish version of WHOQOL-BREF: An exploratory structural equation model study. *Qual Life Res* 2014; 23:2205–2212.
61. Sánchez R, Villamizar L, Ortiz N. Validation of the FACT-Cx scale in Colombia using the item response theory model [in Spanish]. *Rev Colomb Cancerología* 2011; 15:13–21.
62. Ding Y, Hu Y, Hallberg IR. Psychometric properties of the Chinese version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix (FACT-Cx) measuring health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10:124.
63. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The female sexual function index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:191–208.
64. Meston CM. Validation of the female sexual function index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:39–46.
65. Baser RE, Li Y, Carter J. Psychometric validation of the female sexual function index (FSFI) in cancer survivors. *Cancer* 2012; 118:4606–4618.
66. Vallejo-Medina P, Perez-Duran C, Saavedra-Roa A. Translation, adaptation, and preliminary validation of the female sexual function index into Spanish (Colombia). *Arch Sex Behav* 2018; 47:797–810.
67. Liu H, Chen Y, Zhou L, Tang X, Liu X, Li X, et al. Sexual function in cervical cancer patients: Psychometric properties and performance of a Chinese version of the Female Sexual Function Index. *Eur J Oncol Nursing* 2014; 20:24–30.
68. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at www.R-project.org/
69. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Yan Xing, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: A systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 2010; 116:5138–5149.
70. Hareyama H, Hada K, Goto K, Watanabe S, Hakoyama M, Oku K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: A retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:751–757.
71. Derks M, Van Lonkhuijzen LRCW, Kenter GG, Bakker RM, De Kroon CD, Kuile MMT, et al. Long-term morbidity and quality of life in cervical cancer survivors: A multi-center comparison between surgery and radiotherapy as primary treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27:350–356.
72. Tashiro K, Yamashita S, Saito T, Iida T, Koshima I. Proximal and distal patterns: Different spreading patterns of indocyanine green lymphography in secondary lower extremity lymphedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69:368–375.
73. Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Quinn MA, et al. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3–5 years following endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133:314–318.
74. de Sousa Pedrosa BC, Netto Maia J, de Lima Ferreira AP, Rodrigues de Araújo M das G, José Nepomuceno Montenegro E, Leonel da Silva F. Functionality and quality of life of patients with unilateral lymphedema of a lower limb: A cross-sectional study. *J Vasc Bras* 2019; 18:1–8.
75. Bergmark K, Ávall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Patient-rating of distressful symptoms after treatment for early cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:443–450.

Address correspondence to:

Jorge Cea García, MD

Clinical Management Unit for Obstetrics

and Gynecology

University Hospital Virgen Macarena

Av. Dr Fedriani, 3

Seville 41009

Spain

E-mail: jor_cea@hotmail.com

Cross-sectional study on the impact of age, menopause and quality of life on female sexual function

Jorge Cea García, Francisco Márquez Maraver & M. Carmen Rubio Rodríguez

To cite this article: Jorge Cea García, Francisco Márquez Maraver & M. Carmen Rubio Rodríguez (2021): Cross-sectional study on the impact of age, menopause and quality of life on female sexual function, Journal of Obstetrics and Gynaecology, DOI: [10.1080/01443615.2021.1945017](https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1945017)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1945017>



Published online: 28 Sep 2021.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 94



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Cross-sectional study on the impact of age, menopause and quality of life on female sexual function

Jorge Cea García^a , Francisco Márquez Maraver^b and M. Carmen Rubio Rodríguez^c

^aClinical Management Unit for Obstetrics and Gynaecology of the Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain; ^bAdvanced Gynaecological Surgery Unit for Women in Ginemed-INSEGO, Vithas-Nisa Aljarafe Hospital, Seville, Spain; ^cDepartment of Radiation Oncology in Sanchinarro y Puerta del Sur University HM Hospitals, Madrid, Spain

ABSTRACT

We sought to determine the prevalence of female sexual dysfunction (FSD) and to examine the influence of age, menopausal state and quality of life (QoL) on the female sexual function (FSF) of healthy women and those with benign gynaecological disease. With this purpose, we conducted a cross-sectional study, based on self-report questionnaires (sociodemographic, WHOQOL-BREF and FSFI), enrolling 107 women. Some 51.6% ($n=55$) were diagnosed with FSD. We found no statistical significant differences between grouped reason for consultation and FSFI total score ($p=.72$) and its domains ($p>.05$). The results showed a negative strong correlation between age and FSFI total score ($S=-0.71$) and a positive moderate correlation between WHOQOL-BREF and FSFI total scores ($S=0.39$). We observed statistically significant differences between menopausal state and FSFI total score ($p=.001$). In conclusion, the prevalence of FSD in our population was 51.6%. Our study results reveal that a reduction in FSFI scores has a negative impact on QoL and vice versa, regardless of the reason for consultation. Elderly age and postmenopausal state have deleterious effects on FSF.

IMPACT STATEMENT

- **What is already known on this subject?** Poor QoL can adversely affect FSF and vice versa. The study of FSF is relatively recent and there is controversy regarding the deleterious effects of elderly age and menopause on FSF. The prevalence of FSD is difficult to precisely determine, given the studies' use of different definitions for FSD and the highly heterogeneous study populations, as well as the types of tests and questionnaires employed. Sexual difficulties are problems seldom discussed between patients and their physicians. Lack of time, misconceptions, shame and frustration, considering sexuality as too intimate to discuss in the doctor's office, uncertainty regarding therapeutic options and insufficient training of health professionals are just some of the reasons mentioned for not addressing sexual dysfunction in a general consultation.
- **What do the results of this study add?** Our study is the first research in Spain on the impact of age, menopause and QoL on gynaecological patients' FSF. Our results indicate that an impaired FSF could be related to poorer well-being and QoL; however, benign gynaecological disease does not appear to affect FSF. Elderly age and postmenopausal state can have deleterious effects on FSF.
- **What are the implications of these findings for clinical practice and/or further research?** Sexuality is an important aspect of QoL. Therefore, gynaecologists should discuss issues of sexuality with their patients in routine visits, especially in case of elderly and postmenopausal women. In addition, gynaecologists should train in the diagnosis and treatment of the female sexual dysfunction.

KEYWORDS

Age; menopause; quality of life; sexuality; self-report questionnaires

Introduction

Sexuality can play an important role in quality of life (QoL) (Mulhall et al. 2008; Steptoe et al. 2015), with a number of studies showing that individuals with sexual dysfunction (FSD) have a greater likelihood of experiencing poorer QoL (Hayes and Dennerstein 2005; Yangin et al. 2008, Biddle et al. 2009, Brody and Costa 2009, Mezones-Holguín et al. 2011, Syme et al. 2013, Flynn and Gow 2015).

The potential association between sexuality and emotional wellbeing can have special relevance regarding age, given that the comorbidity rate increases with age, while sexual

activity tends to decrease (Walz 2002; Gott 2006; Bouman et al. 2007; Lindau et al. 2007; Vares 2009). In fact, in depressed women, sexual activity decreases from 53.7 to 14.2% for the same age groups (Lambert 2006). Recent data from the study by Ménard et al. (2015) indicate that most older adults in relationships are sexually active and consider sexuality a significant element in their life (Huang et al. 2009; Waite et al. 2009). In fact, the rate of sexual activity in older adults is comparable to that of the young adults previously identified in general population studies (Lindau et al. 2007, Huang et al. 2009; Waite et al. 2009).

Older adults rarely mention chronic diseases as barriers for sexual function and enjoyment (Kontula and Haavio-Mannila 2009), which is probably due to the fact that older adults tend to distance themselves from the conventional sexual stereotypes (Simon and Gagnon 2003) to adapt their sexual activity to the satisfaction of their needs or abilities.

The changes that occur during climacterium influence the physiological sexual response (Williams et al. 2009) but are not the determinants of sexual satisfaction (Koch et al. 2005). There is debate on the influence of menopause on female sexual function (FSF) (Marsiglio and Donnelly 1991), with a number of authors arguing that changes in hormonal levels enormously affect the rates of FSD, while others reporting mixed findings or no change in sexual desire (Dennerstein et al. 2004; Hinchliff and Gott 2008). Age worsens the sexual response and the female arousal, and the genital sensations are reduced (Gelfand 2000; Morley and Kaiser 2003).

The study of FSF is relatively recent. FSD is defined as persistent and recurrent disorders in sexual desire and psychophysiological changes that characterise the sexual response cycle (Pereira et al. 2010), sometimes causing discomfort and interpersonal difficulties (Hayes and Dennerstein 2005). The prevalence of FSD is difficult to precisely determine; however, studies have shown a rate that varies between 22 and 87% (Laumann et al. 1999; Berman, Berman, and Kanaly 2003; Hisasue et al. 2005; Jaafarpour et al. 2013; Cabral et al. 2014; Jamali et al. 2014) in different female populations, given the studies' use of different definitions for FSD and the highly heterogeneous study populations, as well as the types of tests and questionnaires employed, which can lack precision in their responses (Cohen et al. 1999). The most widely used questionnaire for the evaluation of the FSF is the Female Sexual Function Index (FSFI) (Sánchez-Borrego et al. 2014).

West et al. (2004) stated that the difficulty in obtaining accurate results on FSD appears to lie in the lack of data on the population in general, given that finding a large representative sample is challenging and expensive, without even considering the cultural (Thiel et al. 2008) and religious issues (Briedite et al. 2013). Data on FSD is therefore scarce (Anastasiadis et al. 2002; Dunn et al. 2002; Kadri et al. 2002; Castelo-Branco et al. 2003; Najman et al. 2003, Çayan et al. 2004, Safarinejad 2006). The largest US study on the prevalence of FSD is the PRESIDE study, which included 30,000 women and studied the prevalence of FSD in women with or without sexual relations (Shifren et al. 2009). Forty-three percent of the women reported a sexual problem, and 22% also mentioned personal anguish. The most common sexual problem was low sexual desire (39% of the women), which was associated with anguish in 10–14% of the cases. Twenty-six percent of the women experienced arousal disorders, and 21% had difficulties with orgasm, both of which were associated with anxiety in 5% of the women. Five percent of the women reported more than one FSD and low sexual desire associated with arousal disorder or anorgasmia, and 2% of the women reported three FSDs: low sexual desire, arousal problems, and anorgasmia. Current estimates suggest that 35–50% of women in the general population experience FSDs (Lindau et al. 2007; Laumann et al. 2009; Atlantis and Sullivan 2012; Briedite et al. 2013). In terms of dyspareunia,

there are few data on its prevalence, because it appears to be poorly studied, with rates of 14–16% for all ages (Pitts et al. 2008; Laumann et al. 2009).

The aim of this study was to determine the prevalence of FSD and to examine the influence of age, menopausal state and health-related QoL on the FSF of healthy women and those with benign gynaecological disease.

Materials and methods

Study design

Cross-sectional study based on self-report questionnaires.

Setting

We recruited a sample of 117 women who were admitted for a healthy woman check-up or for benign gynaecological disease to the General Outpatient Gynaecology Clinic of the Hospital Area Virgen Macarena of Seville (Spain) between March 2017 and March 2018.

Participants

Inclusion criteria

Women ≥ 18 years of age, healthy or with benign gynaecological disease and signed informed consent.

Exclusion criteria

Currently pregnant, nongynaecological medical disease and/or psychiatric disorder or psychological distress unrelated to the gynaecological disease, hysterectomy, iatrogenic menopause, presence or history of preneoplastic lesion and/or oncologic disease, failure to complete the questionnaire, non-Spanish speaker, and lack of signature on the informed consent. The main researcher asked those women who met the inclusion criteria whether they would like to participate and employed a random number table. Ten women refused to participate, 5 due to a lack of time to complete the questionnaires and other 5 because they were illiterate and were not accompanied by a relative who could read Spanish. Therefore, the final study population composed of 107 women. The participants were given relevant, clear, and concise information about the study before signing the informed consent document.

Variables, data sources and measures. Each participant was provided the following to complete: a sociodemographic survey (Castillo-Ávila et al. 2015) and two questionnaires validated and translated into Spanish: the World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL)-brief version (BREF) scale (Lucas-Carrasco et al. 2011; Benítez-Borrego et al. 2014) and the FSFI (Meston and Derogatis 2002; Meston 2003) translated into Spanish (Vallejo-Medina et al. 2018).

Biases. We checked that there were no statistically significant differences between the groups by reason for consultation for age and menopausal state. To control for selection biases,

we employed a random number table. We could not control for reporting bias due to the fact that these were self-reported measures.

Statistical analysis. We employed the IBM SPSS Statistics Base 22.0 software for Windows for statistical analysis and G*Power 3.0 for Windows in order to determine the sample size with 80% power ($\alpha = 0.05$, two-tailed). To compare two binary qualitative variables in large independent samples, the chi-square test was used; for small samples, Fisher's exact test. To compare two qualitative or quantitative variables with a non-normal distribution, the Mann-Whitney U test was employed. To contrast three or more qualitative or quantitative variables with a non-normal distribution of at least one of them, the Kruskal-Wallis test was used; on the contrary, if they followed a normal distribution, one-way analysis of variance (ANOVA) was employed.

We defined the limit of statistical significance as a p -value of .05 and all the hypothesis testing were two-sided alternative. We used Spearman's correlation coefficient (S) to measure the statistical relationship between two categorical or quantitative variables with a non-normal distribution.

The research project (code: JCG-CCI-2018-01) was approved by the Research Ethics Committee of University Hospital Virgen Macarena and University Hospital Virgen del Rocío (Seville, Spain), according to the requirements of Spanish Law 14/2007 of July 3 on biomedical research and the 2013 Declaration of Helsinki. An informed consent was obtained from the participants to use their anonymous data for the investigation and publication.

Results

Descriptive analysis

A total of 107 women completed the questionnaires delivered during the general gynaecology consultations. Table 1 collects the sociodemographic characteristics of the study population.

Given the heterogeneity of reasons for consultation in terms of benign gynaecological conditions (Table 2), we grouped them into three main categories: healthy women (33.6%, $n = 36$), women with benign symptomatic disease (58.9%, $n = 63$) and those with asymptomatic disease (7.5%, $n = 8$).

None of the patients consulted for problems with their sexuality. Some 51.6% ($n = 55$) of the participants were diagnosed with FSD using the FSFI, 66% ($n = 36$) of whom were premenopausal (Figure 1). Some 32.6% ($n = 21$) of the women with symptomatic benign gynaecological disease and 15.2% ($n = 5$) of the healthy women presented FSD. Figure 2 shows the FSD rates by age group, with FSD more frequent in the 40–50-year age group ($n = 16$). Tables 2 and 3 list the values of the WHOQOL-BREF and FSFI domains by grouped reason for consultation and by benign gynaecological conditions, respectively. Table 4 and Figure 3 show the descriptive analysis of the FSF according with benign gynaecological conditions.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the study population.

SOCIODEMOGRAPHIC VARIABLES	N, %
Age, years	43.99 ± 10.99 (22–72)
20–40	40, 37.4
41–50	40, 37.4
51–60	18, 16.8
>60	9, 8.4
Origin	
Urban	66, 61.7
Rural	41, 38.3
Nationality	
Spanish	106, 99.07
Ecuadorian	1, 0.93
Religion	
Catholic	89, 83.5
Evangelical	17, 15.5
Other	1, 1
Marital status	
Married	67, 62.3
Single	17, 16
Divorced	14, 13.2
Civil union	5, 4.7
Widowed	4, 3.8
Educational level	
Primary studies	48, 44.3
Secondary studies	38, 35.8
University studies	21, 19.8
Social stratum	
Low	6, 5.7
Middle	100, 93.3
High	1, 1
Occupation	
Housewife	40, 37.1
Outside-of-the-home worker	60, 56.2
Student	4, 3.8
Other	3, 2.9
Menopausal state	
Premenopausal	81, 75.7
Postmenopausal	26, 24.3
Sexual activity	
Yes	82, 76.6
No	25, 23.4

Independence analysis

First, we performed multivariate analyses to exclude the possible sociodemographic confounders among the grouped reasons for consultation ($p = .9$). Specifically, we found no statistically significant differences in terms of age or menopausal state ($p = .9$, $p = 1$, respectively).

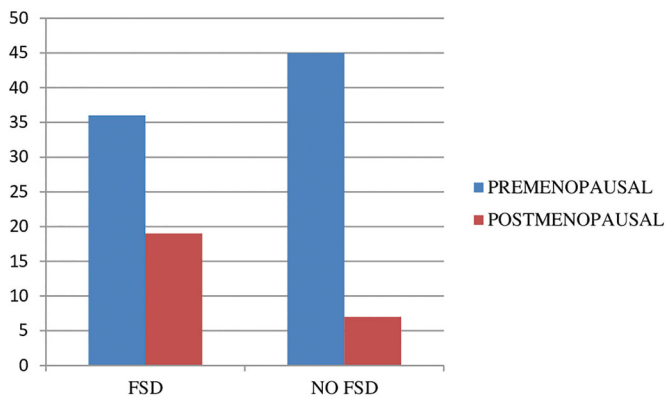
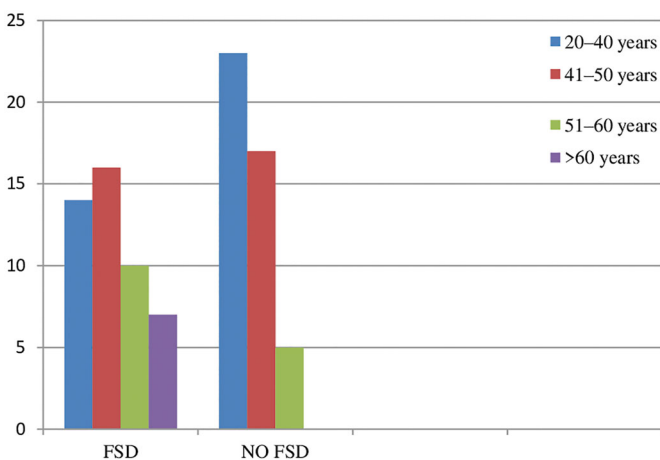
There were no statistically significant differences for FSFI total score among origin ($p = .76$), occupation ($p = .46$), religion ($p = .88$), educational level ($p = .67$) and social stratum ($p = .45$) categories; however, we found them among the age groups for FSFI total score (95% CI: 3.8–8.2, $p = .002$) and its domains: sexual desire (95% CI: 4.25–6, $p = .000$), sexual arousal (95% CI: 4.16–6, $p = .002$), lubrication (95% CI: 3.5–6, $p = .035$), orgasm (95% CI: 3.63–6, $p = .03$), and dyspareunia (95% CI: 3.24–6, $p = .016$). With regard to the menopausal states, we observed statistically significant differences for FSFI total score (95% CI: 2.322–33.68, $p = .001$), sexual desire (95% CI: 3.78–6, $p = .001$), sexual arousal (95% CI: 4.57–6, $p = .001$), lubrication (95% CI: 3.84–6, $p = .04$), and sexual satisfaction (95% CI: 5.38–6, $p = .01$).

We found no statistically significant differences among social strata at FSD rate ($p = .06$); however, they were present among age groups ($p = .01$) or menopausal states ($p = .02$). Regarding the marital status, we identified statistically

Table 2. Descriptive statistical study of the WHOQOL-BREF and the FSFI questionnaires according with grouped reason for the consultation variables.

	T + SD				p-Value
	Healthy	Asymptomatic benign disease	Symptomatic benign disease	Global	
<i>WHOQOL-BREF</i>					
QoL satisfaction	3.19 ± 0.67	2.88 ± 0.99	3.32 ± 0.82	3.24 ± 0.79	.39
Health satisfaction	3.19 ± 0.89	2.88 ± 0.99	3.35 ± 0.90	3.26 ± 0.9	.41
Physical health	32.97 ± 13.56	32.25 ± 9.19	35.67 ± 14.12	34.5 ± 13.6	.69
Psychological health	42.39 ± 16.38	44.50 ± 12.14	46.90 ± 14.56	45.21 ± 15.06	.42
Social relationships	94.44 ± 14.33	96.13 ± 8.79	96.44 ± 12.41	95.75 ± 12.8	.83
Environment	31.06 ± 12.43	29.88 ± 8.73	33.37 ± 12.55	32.33 ± 12.24	.32
<i>FSFI</i>					
Total score	22.06 ± 11.97	19.14 ± 14.47	22.88 ± 11.19	22.06 ± 11.97	.7
Sexual desire	3.48 ± 1.30	3.00 ± 1.70	3.62 ± 1.32		.57
Sexual arousal	3.41 ± 2.26	3.19 ± 2.70	3.63 ± 2.11		.96
Lubrication	3.57 ± 2.31	2.85 ± 2.54	3.83 ± 2.29		.45
Orgasm	3.63 ± 2.40	3.60 ± 2.99	3.85 ± 2.29		.9
Sexual satisfaction	4.16 ± 1.97	3.55 ± 2.53	4.28 ± 1.91		.66
Dyspareunia	3.67 ± 2.49	3.76 ± 2.53	3.76 ± 2.32		.58

WHOQOL-BREF: World Health Organisation Quality of Life-brief version; QoL: quality of life; FSFI: Female Sexual Function Index; T: sample arithmetic mean; SD: standard deviation.

**Figure 1.** Female sexual dysfunction according to menopausal state. FSD: female sexual dysfunction.**Figure 2.** Female sexual dysfunction according to age. FSD: female sexual dysfunction.

significant differences at sexual desire ($p = .03$); whereas, there were no differences at FSD rate between origins ($p = .36$) or among educational levels ($p = .07$).

We also found no statistically significant differences among the grouped reasons for consultation in terms of FSFI total score ($p = .72$), sexual desire ($p = 1.11$), arousal ($p = .07$), lubrication ($p = 1.6$), orgasm ($p = .2$), sexual satisfaction ($p = .83$), and dyspareunia ($p = 1.1$). In terms of sexual activity,

there were differences between sexual activity categories for WHOQOL-BREF physical health (95% CI: 2.175–77.85, $p = .007$), WHOQOL-BREF social relationships domains (95% CI: 3.21–66.79, $p = .01$), and for all FSFI domains (total 95% CI: 3.32–36, $p = .001$, desire 95% CI: 3.73–6, arousal 95% CI: 0.615–6, $p = .000$, orgasm 95% CI: 1.2–6, $p = .000$, lubrication 95% CI: 1.2–6, $p = .000$, satisfaction 95% CI: 2.539–6, $p = .000$, and dyspareunia 95% CI: 1.2–6, $p = .000$).

Finally, we obtained a strong negative correlation between age and FSFI total score ($S = -0.71$) and a moderate-strong positive association between WHOQOL-BREF QoL and FSFI total score ($S = 0.39$) and between WHOQOL-BREF satisfaction with health and FSFI total score ($S = 0.59$), respectively.

Discussion

A number of studies have shown that women with FSD have a greater likelihood of experiencing poor QoL (Laumann et al. 1999; Hayes and Dennerstein 2005; Yangin et al. 2008; Biddle et al. 2009; Mezones-Holguín et al. 2011; Syme et al. 2013; Flynn and Gow 2015). This was the first study in Spain whose aim was to determine the prevalence of FSD and to examine the influence of health-related QoL on the sexual function of healthy women and those with benign gynaecological disease. A reduction in FSFI total score was related to poorer QoL, with no statistically significant differences in FSFI scores between the healthy women and those with benign gynaecological disease.

There are major differences in the prevalence of FSD between countries, which could reflect the influence of medical and psychological factors, particularly in the context of potential socioeconomic, cultural and racial differences. In the study by Dennerstein et al. (2002), educational level was inversely correlated with the risk of FSD. We employed the FSFI for all the women in our study, and we found no statistically significant differences in terms of FSF between the variables educational level, religion, nationality, social stratum, and origin (urban/rural). Women with FSD were significantly more likely to be older than 40 years, married for 10 years or more and unemployed (Dennerstein et al. 2002). In our study,

Table 3. Descriptive statistical study of the WHOQOL-BREF and the FSFI questionnaires according with benign gynaecological conditions.

Benign gynecological conditions	WHOQOL-BREF QoL satisfaction	WHOQOL-BREF health satisfaction	WHOQOL-BREF physical health domain	WHOQOL-BREF psychological health domain	WHOQOL-BREF social relationships domain	WHOQOL-BREF environment	FSFI total score
AUB							
T	3.28	3.42	35.94	46.92	96.89	34	23.64
N	36	36	36	36	36	36	31
SD	0.74	0.69	12.47	13.2	13.06	9.63	11.57
Uterine fibroids							
T	2.88	2.88	32.25	44.5	96.13	29.88	19.14
N	8	8	8	8	8	8	8
SD	0.991	0.991	9.19	12.14	8.79	8.73	11.57
Vasomotor symptoms							
T	4	4.5	34.5	50	100	25.5	30.05
N	2	2	2	2	2	2	2
SD	0	0.71	4.95	8.49	0	17.68	11.75
Genital pruritus							
T	3	2.67	27	48	96	31.33	17.20
N	3	3	3	3	3	3	3
SD	1	0.58	19.31	3.46	3.46	6.51	14.04
Pelvic pain							
T	3.4	3.2	35.2	44	100	35	29.5
N	5	5	5	5	5	5	5
SD	1.14	1.1	14.27	18.18	0	20.1	3.49
UI							
T	3	2.5	35.5	31.5	83.33	24	17.22
N	6	6	6	6	6	6	5
SD	1.1	1.38	29.5	20.51	21.34	15.47	10.34
IUD							
T	4	4	41	50	100	31	26.7
N	2	2	2	2	2	2	2
SD	0	1.41	4.24	0	0	0	2.97
POP							
T	3	3.5	34.5	59.5	100	22	2.9
N	2	2	2	2	2	2	2
SD	0	0.71	4.95	4.95	0	12.73	1.27
Endometriosis							
T	3	3	29	45.67	100	31.67	24.4
N	3	3	3	3	3	3	3
SD	1	1	3.46	13.05	0	10.97	5.07
Adnexal cyst							
T	4	4	44	64.25	100	53.25	23.6
N	4	4	4	4	4	4	3
SD	0.816	0.816	8.49	6.19	0	10.87	15.81

WHOQOL-BREF: World Health Organisation Quality of Life-brief version; QoL: quality of life; FSFI: Female Sexual Function Index; T: sample arithmetic mean; N: sample size; SD: standard deviation; AUB: abnormal uterine bleeding; UI: urinary incontinence; POP: pelvic organ prolapse; IUD: intrauterine device.

Table 4. Descriptive statistical study of the female sexual function according with benign gynaecological conditions.

FSF	AUB	Uterine fibroids	Vasomotor symptoms	Genital pruritus	Pelvic pain	Endometriosis	Adnexal cyst	UI	POP	IUD	Total
FSD											
N	16	3	0	2	2	1	1	2	2	1	47
% (Dysfunction)	34	6.4	0	4.3	4.3	2.1	2.1	4.3	4.3	2.1	100
% (Total)	17.4	3.3	0	2.2	2.2	1.1	1.1	2.2	2.2	1.1	51.1
NO FSD											
N	15	5	2	1	1	3	3	0	0	1	45
% (Dysfunction)	33.3	11.1	4.4	2.2	2.2	6.7	6.7	0	0	2.2	100
% (Total)	16.3	5.4	2.2	1.1	1.1	3.3	3.3	0	0	1.1	48.9
TOTAL											
N	31	8	2	3	3	4	4	2	2	2	92
% (Dysfunction)	33.7	8.7	2.2	3.3	3.3	4.3	4.3	2.2	2.2	2.2	100
% (Total)	33.7	8.7	2.2	3.3	3.3	4.3	4.3	2.2	2.2	2.2	100

FSF: female sexual function; FSD: female sexual dysfunction; AUB: abnormal uterine bleeding; UI: urinary incontinence; POP: pelvic organ prolapse; IUD: intrauterine device.

we identified statistically significant differences among marital status categories at FSFI sexual desire.

In a study in Brazil, Abdo et al. (2002) found that 49% of the women in the study had FSD, 26.7% had sexual desire disorders, 23% had dyspareunia, and 21% had arousal dysfunction. According to the findings of an Iranian study by

Jaafarpour et al. (2013), 46.2% of the women were diagnosed with FSD using the FSFI. Current estimates suggest that 35–50% of women in the general population experience FSD (Cohen et al. 1999; Laumann et al. 1999; Gott 2006; Atlantis and Sullivan 2012). Some 51.6% of our participants were diagnosed with FSD using the FSFI.

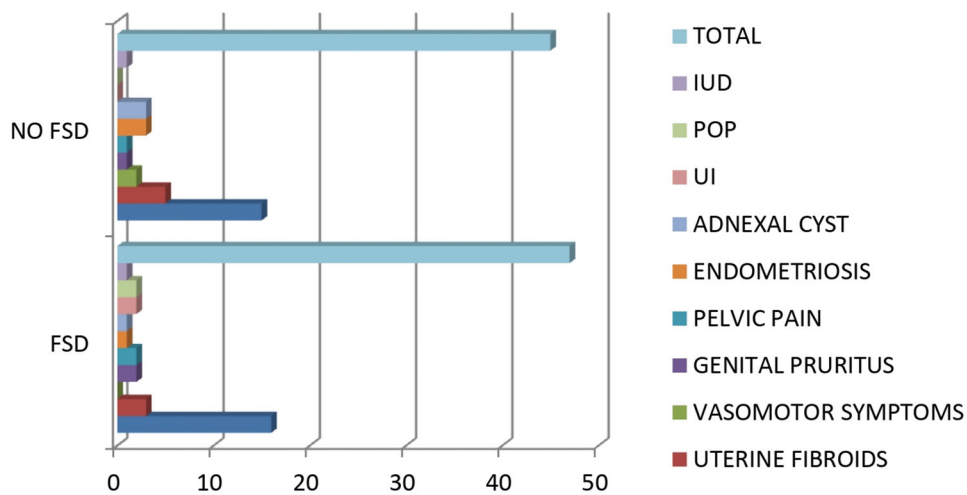


Figure 3. Normal female sexual function and female sexual dysfunction according with benign gynaecological conditions. FSD: female sexual dysfunction; AUB: abnormal uterine bleeding; UI: urinary incontinence; POP: pelvic organ prolapse; IUD: intrauterine device.

Various studies have demonstrated that the prevalence of FSD increases with age, from 22% in women younger than 20 years to 75.7% in women of 40–50 years of age. Women of childbearing age younger than 50 years have fewer sexual difficulties than women older than 50 years (Lindau et al. 2007; Valadares et al. 2008; Eplöv et al. 2011; Lee et al. 2016), and FSF decreases with menopause (Dennerstein et al. 2002). The results of the study by Jackson et al. (2019) showed that there was a reduction in attributes related to sexuality (desire, activity, function) in older adults, although there was little difference in the associations between decreased sexuality and well-being by age, indicating that maintaining sexual activity remains important throughout life (Dennerstein et al. 2002). In our study, the prevalence of FSD was of 51.6%. We found a negative correlation between age and FSF. In terms of the menopausal state, our study observed statistically significant differences at FSFI total score, sexual desire, sexual arousal, lubrication, and sexual satisfaction. Surprisingly, we found a higher rate of FSD in the premenopausal women.

Berman, Berman, Felder, et al. (2003) reported that 40% of women sought no medical assistance for their sexual difficulties, while 54% reported that they would like to do so. The low consultation rate (Pauls et al. 2005, Laumann et al. 2009) probably reflects cultural factors such as shyness and shame. None of our participants with FSD consult for this reason.

FSD is a serious problem in healthy women and in patients with different benign gynecological diseases. This uncomfortable clinical condition occurs more frequently in patients suffering for gynaecologic malignancies (Domenici et al. 2016; Wettergren et al. 2020) but the problems appears relevant also in healthy women and in patients affected by benign gynecological diseases.

Our study is the first research in Spain on the impact of age, menopause and QoL in gynaecological patients' FSF. Our study's strengths include a representative sample of the adult population who were admitted to general gynaecology consultations, were homogeneous for the variables of age and menopausal state, had no severe nongynaecological diseases and were homogeneous for other demographic variables

between the groups categorised by reason for consultation. We controlled for confounders through multivariate analyses among the groups of reason for consultation and avoiding selection biases. It is likely that deteriorating health and poor QoL hinder sexuality; however, there were no differences in our study in terms of QoL between the groups by reason for consultation. Benign gynaecological disease does not appear to affect FSF. Age and menopausal state can have deleterious effects on FSF.

The study did have certain limitations, such as the cross-sectional design that rules out causal relationships. All measures were self-reported, which could therefore introduce a reporting bias. The population was not homogeneous in terms of sample sizes groups and the absence of a control group from the female general population means that the results cannot therefore be completely generalised.

Considering the importance of sexual health for full well-being, future studies should focus on assessing the association between FSD and QoL in the general female population. Studies, with a study population comprised of patients with gynecological and non-gynecological neoplasms, are also necessary in order to verify substantial differences in the incidence of sexual distress and impairment of QoL, compared to what can be found in healthy women or women suffering from benign gynecological diseases. Longitudinal studies should be conducted to evaluate the bidirectional relationship between FSF and QoL in women with baseline and post treatment scores (Caruso et al. 2016; Vitale et al. 2018; Chen et al. 2019).

Ethical approval

The study has been approved by the Research Ethics Committee of University Hospital Virgen Macarena and an informed consent was obtained from the participants to use their data for the investigation and publication. An informed consent was obtained from the participants to use their data for publication. The authors also consent for publication.

Acknowledgements

The authors did not receive any specific funding for performing this research.

Author contributions

Jorge Cea García carried out the conception of the study, data collection, statistical analysis, interpretation of results and article writing. M. Carmen Rubio Rodríguez and Francisco Márquez Maraver participated in the critical revision and final approval.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

ORCID

Jorge Cea García  <http://orcid.org/0000-0002-6112-9970>

Data availability statement

Derived data supporting the findings of this study are available from the participants' electronic clinical records. The data can be found in participants' clinical records in Virgen Macarena University Hospital.

References

- Abdo CHN, Oliveira Jr WM, Moreira Jr ED, Fittipaldi JAS. 2002. Sexual profile of Brazilian population: results from Brazilian study of sexual behavior (BSSB). *Revista Brasileira de Medicina* 59:250–257.
- Anastasiadis AG, Davis AR, Ghafar MA, Burchardt M, Shabsigh R. 2002. The epidemiology and definition of female sexual disorders'. *World Journal of Urology* 20:74–78.
- Atlantis E, Sullivan T. 2012. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis'. *The Journal of Sexual Medicine* 9:1497–1507.
- Benítez-Borrego S, Guàrdia-Olmos J, Urzúa-Morales A. 2014. Factorial structural analysis of the Spanish version of WHOQOL-BREF: an exploratory structural equation model study'. *Quality of Life Research* 23:2205–2012.
- Berman JR, Berman LA, Kanaly KA. 2003. Female sexual dysfunction: new perspectives on anatomy, physiology, evaluation and treatment. *EAU Update Series* 1:166–177.
- Berman L, Berman J, Felder S, Pollets D, Chhabra S, Miles M, et al. 2003. Seeking help for sexual function complaints: what gynecologists need to know about the female patient's experience. *Fertility and Sterility* 79:572–576.
- Biddle AK, West SL, D'Aloisio AA, Wheeler SB, Borisov NN, Thorp J, et al. 2009. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: quality of life and health burden. *Value in Health* 12:763–772.
- Bouman WP, Arcelus J, Benbow SM. 2007. Nottingham study of sexuality and ageing (NoSSA II). Attitudes of care staff regarding sexuality and residents: a study in residential and nursing homes. *Sexual and Relationship Therapy* 22:45–61.
- Briedite I, Ancane G, Ancans A, Erts R. 2013. Insufficient assessment of sexual dysfunction: a problem in gynecological practice. *Medicina* 49: 49–320.
- Brody S, Costa RM. 2009. Satisfaction (sexual, life, relationship, and mental health) is associated directly with penile-vaginal intercourse, but inversely with other sexual behavior frequencies'. *The Journal of Sexual Medicine* 6:1947–1954.
- Cabral PUL, Canário ACGM, Spyrides MHC, Uchôa S. A d C, Eleutério JJ, Giraldo PC, et al. 2014. Physical activity and sexual function in middle-aged women/Atividade física e função sexual em mulheres de meia idade'. *Revista da Associação Médica Brasileira* 60:47–52.
- Caruso S, Cianci S, Amore FF, Ventura B, Bambili E, Spadola S, et al. 2016. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel'. *Menopause* 23:47–54.
- Castelo-Branco C, Blumel JE, Araya H, Riquelme R, Castro G, Haya J, et al. 2003. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy'. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 23:426–430.
- Castillo-Ávila IY, Canencia-Padilla J, Zurbarán-Lamadrid M, Pertuz-Cantillo D, Montes-Padilla M, Jiménez-Chacón E, et al. 2015. Quality of life in women with cervical cancer, Cartagena (Colombia), 2012'. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 66:22–31.
- Çayan S, Akbay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E, et al. 2004. The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urologia Internationalis* 72:52–57.
- Chen LR, Ko NY, Chen KH. 2019. Isoflavone supplements for menopausal women: a systematic review. *Nutrients* 11:2649.
- Cohen PG. 1999. Sexual dysfunction in the United States. *JAMA* 282: 1229.
- Dennerstein L, Guthrie JR, Alford S. 2004. Childhood abuse and its association with mid-aged women's sexual functioning. *Journal of Sex & Marital Therapy* 30:225–234.
- Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. 2002. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertility and Sterility* 77:42–48.
- Domenici L, Palaia I, Giorgini M, Piscitelli VP, Tomao F, Marchetti C, et al. 2016. Sexual health and quality of life assessment among ovarian cancer patients during chemotherapy. *Oncology* 91:205–210.
- Dunn KM, Jordan K, Croft PR, Assendelft WJJ. 2002. Systematic review of sexual problems: epidemiology and methodology. *Journal of Sex and Marital Therapy* 28:399–422.
- Eplov L, Giraldi A, Davidsen M, Garde K, Kamper-Jørgensen F. 2007. Sexual desire in a nationally representative Danish population. *Journal of Sexual Medicine* 4:47–56.
- Flynn TJ, Gow AJ. 2015. Examining associations between sexual behaviours and quality of life in older adults. *Age and Ageing* 44:823–828.
- Gelfand M. 2000. Sexuality among older women. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 9:15–20.
- Gott M. 2006. Sexual health and the new ageing'. *Age and Ageing* 35: 106–107.
- Hayes R, Dennerstein L. 2005. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *The Journal of Sexual Medicine* 2:317–330.
- Hinchliff S, Gott M. 2008. Challenging social myths and stereotypes of women and aging: heterosexual women talk about sex. *Journal of Women & Aging* 20:65–82.
- Hisasue S-i, Kumamoto Y, Sato Y, Masumori N, Horita H, Kato R, et al. 2005. Prevalence of female sexual dysfunction symptoms and its relationship to quality of life: a Japanese female cohort study. *Urology* 65: 143–148.
- Huang AJ, Subak LL, Thom DH, Van Den Eeden SK, Ragins AI, Kuppermann M, et al. 2009. Sexual function and aging in racially and ethnically diverse women. *Journal of the American Geriatrics Society* 57:1362–1368.
- Jaafarpour M, Khani A, Khajavikhan J, Suhrabi Z. 2013. Female sexual dysfunction: prevalence and risk factors. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 7:2877–2880.
- Jackson SE, Firth J, Veronese N, Stubbs B, Koyanagi A, Yang L, et al. 2019. Decline in sexuality and wellbeing in older adults: a population-based study'. *Journal of Affective Disorders* 245:912–917.
- Jamali S, Zarei H, Jahromi AR. 2014. The relationship between body mass index and sexual function in infertile women: a cross-sectional survey. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 12:189–198.
- Kadri N, Mchichi Alami KH, Mchakra Tahiri S. 2002. Sexual dysfunction in women: population based epidemiological study. *Archives of Women's Mental Health* 5:59–63.
- Koch PB, Mansfield PK, Thurau D, Carey M. 2005. "Feeling frumpy": the relationships between body image and sexual response changes in midlife women. *Journal of Sex Research* 42:215–223.

- Kontula O, Haavio-Mannila E. 2009. The impact of aging on human sexual activity and sexual desire. *Journal of Sex Research* 46:46–56.
- Lambert KG. 2006. Rising rates of depression in today's society: Consideration of the roles of effort-based rewards and enhanced resilience in day-to-day functioning'. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30:497–510.
- Laumann EO, Glasser DB, Neves RCS, Moreira ED, GSSAB Investigators' Group. 2009. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. *International Journal of Impotence Research* 21:171–178.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. 1999. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 281:537–544.
- Lee DM, Nazroo J, O'Connor DB, Blake M, Pendleton N. 2016. Sexual health and well-being among older men and women in England: findings from the English Longitudinal Study of ageing. *Archives of Sexual Behavior* 45:133–144.
- Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ, et al. 2007. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *The New England Journal of Medicine* 357:762–774.
- Lucas-Carrasco R, Laidlaw K, Power MJ. 2011. Suitability of the WHOQOL-BREF and WHOQOL-OLD for Spanish older adults'. *Aging & Mental Health* 15:595–604.
- Marsiglio W, Donnelly D. 1991. 'Sexual relations in later life: a national study of married persons'. *Journal of Gerontology* 46:S338–S344.
- Ménard AD, Kleinplatz PJ, Rosen L, Lawless S, Paradis N, Campbell M, et al. 2015. Individual and relational contributors to optimal sexual experiences in older men and women. *Sexual and Relationship Therapy* 30:78–93.
- Meston CM, Derogatis LR. 2002. Validated instruments for assessing female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy* 28:155–164.
- Meston CM. 2003. Validation of the female sexual function index (Fsf) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder'. *Journal of Sex & Marital Therapy* 29:39–46.
- Mezozones-Holguín E, Córdova-Marcelo W, Lau-Chu-Fon F, Aguilar-Silva C, Morales-Cabrera J, Bolaños-Díaz R, et al. 2011. Association between sexual function and depression in sexually active, mid-aged, Peruvian women'. *Climacteric* 14:654–660.
- Morley JE, Kaiser FE. 2003. Female sexuality. *Medical Clinics of North America* 87:1077–1090.
- Mulhall J, King R, Glina S, Hvidsten K. 2008. Importance of and satisfaction with sex among men and women worldwide: results of the global better sex survey. *The Journal of Sexual Medicine* 5:788–795.
- Najman JM, Dunne MP, Boyle FM, Cook MD, Purdie DM. 2003. Sexual dysfunction in the Australian population. *Australian Family Physician* 32:951–954.
- Pauls RN, Kleeman SD, Segal JL, Silva WA, Goldenhar LM, Karram MM, et al. 2005. Practice patterns of physician members of the American Urogynecologic Society regarding female sexual dysfunction: results of a national survey'. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction* 16:460–467.
- Pereira VM, Silva AC, de O. e, Nardi AE. 2010. Transtorno da excitação genital persistente: uma revisão da literatura'. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 59:223–232.
- Pitts MK, Ferris JA, Smith AMA, Shelley JM, Richters J. 2008. Prevalence and correlates of three types of pelvic pain in a nationally representative sample of Australian women. *The Medical Journal of Australia* 189:138–143.
- Safarinejad MR. 2006. Female sexual dysfunction in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors'. *International Journal of Impotence Research* 18:382–395.
- Sánchez-Borrego R, Molero F, Castaño R, Castelo-Branco C, Honrado M, Jurado AR, et al. 2014. Spanish consensus on sexual health in men and women over 50'. *Maturitas* 78:138–145.
- Shifren JL, Johannes CB, Monz BU, Russo PA, Bennett L, Rosen R, et al. 2009. Help-seeking behavior of women with self-reported distressing sexual problems. *Journal of Women's Health* 18:461–468.
- Simon W, Gagnon JH. 2003. Sexual scripts origins, influences and changes. *Qualitative Sociology* 26:491–497.
- Stephens A, Deaton A, Stone AA. 2015. Subjective wellbeing, health, and ageing'. *The Lancet* 385:640–648.
- Syme ML, Klonoff EA, Macera CA, Brodine SK. 2013. Predicting sexual decline and dissatisfaction among older adults: the role of partnered and individual physical and mental health factors. *The Journals of Gerontology* 68:323–332.
- Thiel RdRC, Dambros M, Palma PCR, Thiel M, Riccetto CLZ, Ramos MdF, et al. 2008. Translation into Portuguese, cross-national adaptation and validation of the Female Sexual Function Index. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria : revista da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia e Obstetria* 30:504–510.
- Valadares AL, Pinto-Neto AM, Osís MJ, Conde DM, Sousa MH, Costa-Paiva L, et al. 2008. Sexuality in Brazilian women aged 40 to 65 years with 11 years or more of formal education: Associated factors'. *Menopause* 15:264–269.
- Vallejo-Medina P, Perez-Duran C, Saavedra-Roa A. 2018. Translation, adaptation, and preliminary validation of the female sexual function index into Spanish (Colombia). *Archives of Sexual Behavior* 47: 797–810.
- Vares T. 2009. Reading the "Sexy Oldie": gender, age(ing) and embodiment. *Sexualities* 12:503–524.
- Vitale SG, Caruso S, Rapisarda AMC, Cianci S, Cianci A. 2018. 'Isoflavones, calcium, vitamin D and inulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Menopausal Review* 17:32–38.
- Waite LJ, Laumann EO, Das A, Schumm LP. 2009. Sexuality: measures of partnerships, practices, attitudes, and problems in the national social life, health, and aging study. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 64B:i56–i66.
- Walz T. 2002. 'Crones, dirty old men, sexy seniors: representations of sexuality of older persons. *Journal of Aging and Identity* 7:99–112.
- West SL, Vinikoor LC, Zolnoun D. 2004. A systematic review of the literature on female sexual dysfunction prevalence and predictors. *Annual Review of Sex Research* 15:40–172.
- Wettergren L, Ljungman L, Micaux Obol C, Eriksson LE, Lampic C. 2020. Sexual dysfunction and fertility-related distress in young adults with cancer over 5 years following diagnosis: study protocol of the Fex-Can Cohort study'. *BMC Cancer* 20:1–9.
- Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. 2009. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas* 62: 153–159.
- Yangin HB, Sözer GA, Şengün N, Kukulcu K. 2008. The relationship between depression and sexual function in menopause period. *Maturitas* 61:233–237.