



Impacto oncológico de la embolización de vasos pélvicos en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

**Presentado por
Lina María Caicedo**

**Tutor metodológico
María Cristina Ospina**

**Tutor temático
Ángela Ruiz**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, DICIEMBRE 2023



TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

Impacto oncológico de la embolización de vasos pélvicos en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

TÍTULO ALTERNO, RESUMIDO O TRADUCIDO

Embolización en cáncer de cuello uterino

Trabajo de investigación para optar al título de MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

Presentado por

Lina María Caicedo

linama.caicedo@urosario.edu.co

Tutor metodológico

María Cristina Ospina

mariacr.ospina@urosario.edu.co

Tutor temático

Ángela Ruiz

angela.ruiz@urosario.edu.co

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, JULIO DE 2024**

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

TABLA DE CONTENIDO

	PAG
RESUMEN	6
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
Planteamiento del problema	7
Justificación	8
Pregunta de investigación	8
MARCO TEÓRICO	9
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
METODOLOGÍA	13
Diseño del estudio	13
Sujetos de estudio	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	14
Cálculo de tamaño de muestra	14
Descripción de las intervenciones	14
Procedimientos del estudio	14
Sitios de investigación	15
Aseguramiento y control de la calidad	15
Plan de análisis por cada objetivo específico	15
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	16
Tabla de variables	16
TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	18
Fuentes de información	18
Instrumento de recolección de información	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
RESULTADOS	19

Tabla 1. Características clínicas	20
Tabla 2. Características clínicas de pacientes embolizadas y no embolizadas	21
Grafica 1. Curva de supervivencia libre de recurrencia entre las pacientes embolizadas y no embolizadas	23
Grafica 2. Curva de supervivencia global entre las pacientes embolizadas y no embolizadas	23
DISCUSIÓN	24
CONCLUSION	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

RESUMEN

Problema: El cáncer de cuello uterino es uno de los más frecuentes en mujeres a nivel mundial, ocupa el cuarto puesto en presentación de cánceres en mujeres en Colombia con una incidencia de 13.7 por 100.000 y una mortalidad de 6.9 por 100.000 mujeres para el año 2022.

El manejo para los estadios localmente avanzados (IB3– IVA FIGO 2018) se hace con quimio-radiación concomitante. El efecto de la radiación ionizante en los tejidos se produce de forma directa dañando el ADN, al inducir ruptura de doble cadena y produciendo la pérdida de poblaciones celulares y la deficiencia funcional secundaria y mediante efectos indirectos a través de la producción de radicales libres. Un número considerable de pacientes presenta sangrado de origen tumoral previo al inicio del tratamiento y aunque existen tratamientos para su control como el ácido tranexámico, el taponamiento vaginal, la radioterapia y la embolización de vasos pélvicos, no hay evidencia que muestre la superioridad de alguno de ellos. La embolización de vasos pélvicos se realiza mediante la guía de imágenes por rayos X para bloquear la irrigación vascular del útero y el cuello uterino utilizando coils metálicos, espuma o agentes similares al pegamento. Al realizarla antes del inicio del tratamiento primario, se cree que la disminución de la irrigación sanguínea al tumor podría provocar radio-resistencia afectando el pronóstico oncológico de las pacientes.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto de la embolización de vasos pélvicos previo al inicio de tratamiento oncológico en la supervivencia libre de recurrencia y en la supervivencia global en pacientes con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado?

Objetivo general: Determinar el impacto en los desenlaces oncológicos de la embolización de vasos pélvicos previo al inicio del tratamiento en pacientes con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo analítico de pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en estadios IB3– IVA FIGO 2018, con indicación de manejo primario con quimio-radiación concomitante. La información se obtendrá de registros de historias clínicas, y se recopilará en RedCap institucional. Se realizará una caracterización de la población. Se realizará un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier aplicando un Long-rank test para establecer diferencia en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global a 5 años entre las pacientes que recibieron embolización de vasos pélvicos previo al inicio de tratamiento y las que no fueron sometidas a este procedimiento.

Impacto esperado: Se buscará determinar el impacto de la embolización de vasos pélvicos pretratamiento en los desenlaces oncológicos de las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, generando hipótesis para el diseño de estudios prospectivos.

PALABRAS CLAVE (MeSH o DeCS, máximo 5)

Embolización de arteria uterina, supervivencia libre de enfermedad, neoplasia del cuello uterino, quimiorradiación, hemorragia uterina

Uterine artery embolization, disease free survival, uterine cervical neoplasms, chemoradiotherapy, uterine hemorrhage

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Planteamiento del problema

El cáncer de cuello uterino es uno de los tipos más frecuentes de cáncer en mujeres a nivel mundial (1), ocupa el cuarto puesto con una incidencia de 14.1 por 100.000 y una mortalidad de 7,1 por 100.000 mujeres según las estadísticas de GLOBOCAN 2022 (1, 2). En Colombia para el año 2022 ocupó el tercer puesto con una incidencia de 13,7 por 100.000 mujeres y una mortalidad de 6,9 por 100.000 mujeres (2).

El manejo para los estadios localmente avanzados (IB3– IVA FIGO 2018) es la quimio-radiación concomitante (3-5). Un porcentaje de pacientes presentan sangrado de origen tumoral previo al inicio del tratamiento y puede llegar a comprometer la vida (6-8). La hemorragia ocurre por los fenómenos de neo-vascularización asociados al cáncer, lo que puede disminuir los niveles de hemoglobina, además el tamaño tumoral puede llegar a ser determinante en el volumen de sangrado que presenten las pacientes, existen algunas opciones terapéuticas para su control como el uso de ácido tranexámico, el taponamiento vaginal (9), radioterapia y la embolización de arterias uterinas (10). Una revisión sistemática de la literatura no encontró evidencia de buena calidad que determine la superioridad de uno de ellos (11). En casos de sangrado incontrolable el manejo se hace con embolización vascular (12), con una efectividad entre el 80% y 100% a las 24 horas(13). En el Instituto Nacional de Cancerología en una serie de 47 pacientes encontraron que la efectividad para el control del sangrado fue del 95,7% a las 24 horas. (14).

El efecto de la radiación ionizante en los tejidos se da por efecto directo dañando el ácido desoxirribonucleico (ADN) al inducir ruptura de doble cadena (15), siendo un mecanismo letal y resultando en la pérdida de poblaciones celulares y la deficiencia funcional secundaria (16). También tiene efecto indirecto por la producción de radicales libres, que se derivan de la ionización o excitación de moléculas de agua(16) (17).

La embolización de vasos pélvicos es un procedimiento que se realiza mediante la guía de imágenes por rayos X para bloquear la irrigación vascular del útero y el cuello uterino mediante el uso de coils metálicos, espuma o agentes similares al pegamento (18). La elección del material embolígeno está en función de factores como el calibre del vaso, las dificultades técnicas y la experiencia de quien lo realice (18, 19). Se hace habitualmente bajo sedación consciente (18).

Teniendo en cuenta que si se realiza la embolización de vasos pélvicos antes del inicio del tratamiento primario, la disminución de la irrigación sanguínea al tumor podría disminuir la efectividad de la radioterapia por efecto indirecto, afectando así el pronóstico oncológico de las pacientes(20). Aunque también se deben tener en cuenta otros factores que podrían impactar en los desenlaces oncológicos de estas pacientes como son el nivel de hemoglobina al momento del tratamiento, tamaño tumoral, tipo histológico, los cuales se van a tener en cuenta al momento de establecer este impacto.

Justificación

La hipoxia tumoral puede influenciar los desenlaces del tratamiento con radioterapia, pues se cree que las células tumorales hipóxicas son resistentes a la radiación. El oxígeno es una molécula extremadamente afín a los electrones y participa en las reacciones químicas que llevan a la producción de daño en el ADN luego de la absorción de energía de la radiación ionizante (21), así las células que están hipóxicas durante la irradiación son hasta 3 veces más resistentes a la radiación que las bien oxigenadas (20). El impacto de la embolización tumoral y la hipoxia teórica secundaria dada por este procedimiento o por los niveles de hemoglobina al momento del tratamiento o su tamaño tumoral dados antes del tratamiento oncológico para el carcinoma de cuello uterino no está bien establecido. Por esto buscamos determinar el impacto de estos determinantes en los desenlaces oncológicos de las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, generando hipótesis para el diseño de estudios prospectivos.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el impacto de la embolización de vasos pélvicos previo al inicio de tratamiento oncológico en la supervivencia libre de recurrencia y en la supervivencia global en pacientes con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado?

MARCO TEÓRICO

El carcinoma de cuello uterino corresponde al cuarto cáncer más comúnmente diagnosticado en mujeres a nivel mundial. (23) Aunque la incidencia de esta enfermedad viene disminuyendo con el progresivo aumento de las pruebas de detección temprana y la mayor y mejor aceptación de la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) en los países de ingresos altos, esta patología sigue siendo una de las causas más importantes de mortalidad por cáncer en las mujeres en los países de medianos y bajos ingresos. Esto traduce que, el cáncer de cuello uterino es un problema de salud mundial muy importante, solo en los Estados Unidos (EE. UU.), se estima que habrá 13.960 de nuevos casos y 4.310 muertes por cáncer de cuello uterino en 2023. (24)

El factor más importante en el desarrollo del cáncer de cuello uterino es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH).(25)(26) Es por esto, que la incidencia del cáncer de cuello uterino se encuentra estrechamente relacionada con la prevalencia del VPH en la población. Se sabe que en países con altas tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino, la prevalencia del VPH persistente es aproximadamente del 10% al 20%, mientras que en los países con bajas tasas de incidencia es del 5% al 10%.(27) Existe la estrategia de prevención primaria que es la vacunación contra el VPH, esta previene la infección por los tipos de VPH contra los cuales está diseñada. (28)

El VPH se detecta en el 99% de los tumores de cuello uterino, especialmente en los genotipos oncogénicos como el VPH 16 y 18. Hasta la fecha, existe tres vacunas contra el VPH autorizadas y disponibles: la vacuna bivalente de partículas similares al virus del VPH (2vHPV), la vacuna tetravalente de partículas similares al virus del VPH (4vHPV) y la vacuna novavalente de partículas similares al virus del VPH (9vHPV). Las 3 vacunas brindan protección contra los VPH 16 y 18. 4vHPV también incluye los VPH 6 y 11, que causan el 90 % de las verrugas genitales. Además, 9vHPV cubre 5 virus VPH oncogénicos más (VPH 31, 33, 45, 52 y 58) además de los tipos ya incluidos en 4vHPV, que causan un 15% adicional de los cánceres relacionados con el VPH en mujeres y un 4% de los de hombres.(29)

Por décadas, la prueba de Papanicolaou (Pap) o citología vaginal, ha sido el método de tamizaje para la detección del cáncer de cuello uterino y ha conseguido reducir la incidencia entre un 60% y un 90% con tasas de mortalidad en un 90%. Sin embargo, esta prueba presenta ciertas limitaciones como la baja sensibilidad (50%), sin dejar de lado una proporción importante de muestras inadecuadas.(30) Recientemente, se ha introducido en nuestro país, la prueba de VPH como herramienta de detección, ya que el ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH está presente en casi todos los cánceres de cuello uterino y ha demostrado tener un mayor rendimiento para la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC2) en comparación con la citología. Un análisis conjunto de cuatro ensayos controlados aleatorios de detección cervical basada en el VPH versus citología convencional mostró que la detección cervical basada en el VPH proporciona entre un 60% y un 70 % más de detección contra enfermedades invasivas.(31)

Existen otros factores de riesgo epidemiológicos que se asocian con el cáncer de cuello uterino como tener antecedentes de tabaquismo, multiparidad, uso de anticonceptivos orales, edad temprana de inicio del relaciones sexuales, mayor número de parejas sexuales, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, tener ciertas enfermedades autoinmunitarias e inmunosupresión crónica. (32)

Los carcinomas de cuello uterino de células escamosas representan casi el 80% de todos los cánceres y el adenocarcinoma representa aproximadamente el 20% restante. En los países desarrollados, se presume que la disminución sustancial de la incidencia y la mortalidad del carcinoma de células escamosas del cuello uterino viene a ser el resultado de una detección eficaz, aunque existen disparidades raciales, étnicas y geográficas.(32) Sin embargo, el adenocarcinoma ha aumentado en las últimas tres décadas, probablemente porque los métodos de tamizaje con los que actualmente contamos son menos efectivos para el adenocarcinoma.(32)

El cáncer de cuello uterino temprano suele ser asintomático, mientras que la enfermedad localmente avanzada puede causar síntomas que incluyen sangrado vaginal anormal (también después de las relaciones sexuales), secreción, dolor pélvico y dispareunia. En cuanto a la apariencia macroscópica esta es variable. Los carcinomas se pueden evidenciar de forma exofítica, es decir que crecen fuera de la superficie, o endofíticos con infiltración estromal con crecimiento superficial mínimo.(30)

El sistema de estadificación del cáncer de cuello uterino de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se actualizó en 2018 para incorporar resultados patológicos y de imágenes, (33) con esto se pretende tener un enfoque más global del comportamiento de esta patología en aras de establecer un adecuado tratamiento y pronóstico de supervivencia. Comprender los mecanismos moleculares que contribuyen a la patogénesis del cáncer de cuello uterino es decisivo para mejorar los resultados del tratamiento. (33)

La población que incluimos en nuestro estudio son las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado que se define como un tumor clínicamente visible que excede los 4 cm o que invade más allá del cuello uterino, extendiéndose a las paredes laterales de la pelvis, la vagina, la vejiga, el recto o afecta los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos. (33)

La evaluación del riesgo tumoral incluye el tamaño del tumor, el estadio, la profundidad de la invasión tumoral, el estado de los ganglios linfáticos, la invasión del espacio linfovascular (LVSI) y el subtipo histológico. El estado de los ganglios linfáticos es el principal factor pronóstico. Por ejemplo, en los estadios IB-IIA, las tasas de supervivencia a 5 años sin metástasis en los ganglios linfáticos son del 88% al 95% y con metástasis en los ganglios linfáticos del 51% al 78%.(34)

Siempre ha existido controversia sobre si el tipo histológico es un factor pronóstico independiente para la supervivencia. Aunque algunos estudios no han demostrado diferencias en la supervivencia entre el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas, la mayoría ha

demostrado que el adenocarcinoma conlleva un peor pronóstico con diferencias de 10% a 20% en las tasas de supervivencia global (SG) a 5 años. (30)

El estándar actual de manejo para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado es la radioterapia de haz externo y el cisplatino semanal aplicado de forma concurrente, el tratamiento completo tiene una duración de 56 días. La braquiterapia hace parte del tratamiento integral para las pacientes que se someten a un tratamiento con intención curativa. (32) Con una mediana de seguimiento de 4,3 años, el estudio EMBRACE-I mostró una tasa de control local mayor del 90% en pacientes que recibieron el tratamiento estándar.(35)

Un metaanálisis Cochrane de 13 ensayos que cambiaron la práctica de manejo, fueron realizados por el Grupo Oncológico Ginecológico (GOG) y el Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) mostró que la quimiorradioterapia concurrente se asoció con una mejora del 6% en 5 años supervivencia en comparación con la radioterapia sola para las mujeres con cánceres de cuello uterino localmente avanzados en (HR 0.81, $p < 0.001$). En un gran ensayo aleatorio prospectivo de 850 mujeres en la India, la quimiorradioterapia se asoció con mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general en pacientes con carcinoma de células escamosas de cuello uterino en estadio IIIB en comparación con la radioterapia sola. En este estudio multivariado el análisis ajustado por factores pronósticos el HR para la recaída o la muerte fue de 0,81 (IC del 95 %: 0,67–0,97, $p=0,03$). (23)

Desafortunadamente, la atención en centro no oncológicos o en instituciones pequeñas y no académicas, las pacientes tienen más probabilidades de recibir tratamientos de radiación incompletos o prolongados, que esto es un factor determinante en los buenos resultados que se obtienen del tratamiento (14) . Los estudios han demostrado que la supervivencia por causa específica y la supervivencia global (SG) son peores para los pacientes que no reciben braquiterapia o si el tratamiento se extiende más allá de 56 días.(15).

En estadios localmente avanzados del cáncer de cuello uterino, la fragilidad de los vasos arteriales de neoformación tumoral resulta en morbilidad hemorrágica frecuente. El sangrado vaginal masivo en pacientes con cáncer de cuello uterino progresa rápidamente a provocar la muerte por choque hemorrágico en cuestión de pocas horas.(16) Un porcentaje variable de pacientes presentan sangrado de origen tumoral previo al inicio del tratamiento con valores reportados desde el 0,7% y hasta el 100% en las series de casos (6-8). Esta complicación se puede controlar con medidas sencillas como el taponamiento vaginal y la administración de hemoderivados. En la literatura no se encuentran ensayos clínicos controlados de buena calidad que evalúen la superioridad de uno de ellos (11). Cuando no se consigue éxito en el control de la hemorragia utilizando estos métodos, las únicas alternativas que quedan son la ligadura quirúrgica de la arteria hipogástrica o la embolización arterial,(17) con una efectividad que se encuentra entre 80 y 100% a las 24 horas (13).

La embolización de vasos pélvicos es un procedimiento que se realiza mediante la guía de imágenes por rayos X para bloquear la irrigación vascular del útero y el cuello uterino mediante

el uso de coils metálicos, espuma o agentes similares al pegamento (19). Los materiales de embolización usados en este tipo de procedimiento se clasifican como absorbibles (coágulo sanguíneo autólogo, coágulo sanguíneo autólogo modificado, Oxycel o celulosa y gelatina quirúrgica o Gelfoam®), los cuales se usan para oclusión temporal, y no absorbibles (alcohol polivinílico (PVA), espirales metálicas o coils, microsferas de gelatina trisacrílica (embosferas), etanol absoluto y otros), los cuales se usan para oclusión permanente. La elección del material embolígeno está en función de factores como el calibre del vaso, las dificultades técnicas y la experiencia de quien lo realice (19). Se hace habitualmente bajo sedación consciente. Primero se debe obtener un arteriograma pélvico vía transfemorales, luego se lleva a cabo la cateterización de las arterias hipogástricas y así la identificación de la fuente del sangrado. (18).

Se ha encontrado que otras variables relacionadas con el paciente, el tumor o el tratamiento predicen el resultado después de la quimiorradiación concomitante, como el tamaño del tumor, la histología, el estadio FIGO, los niveles de hemoglobina. Las asociaciones entre el recuento de hemoglobina (Hb) registrado durante la quimiorradiación concomitante y el desenlace del paciente en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se informaron en varios ensayos retrospectivos, pero con resultados contradictorios. (14, 20) La asociación de embolización de vasos pélvicos y desenlaces oncológicos no se encuentra soportada en la literatura, lo que nos indica el aporte importante que queremos realizar con este estudio

El impacto de la embolización tumoral y la hipoxia teórica secundaria antes del tratamiento oncológico para el carcinoma de cuello uterino no está bien establecido, un estudio de casos y controles (23) incluyendo 24 pacientes que requirieron embolización de vasos pélvicos demostró peores desenlaces oncológicos en esta población, sin embargo luego del análisis multivariado la diferencia no fue estadísticamente significativa. En el Instituto Nacional de Cancerología en una serie de 47 pacientes encontraron que la efectividad de la embolización de vasos pélvicos para el control del sangrado fue del 95,7% a las 24 horas. (15). La asociación de embolización de vasos pélvicos y desenlaces oncológicos no se encuentra soportada en la literatura, no existen estudios que muestren los resultados que estamos buscando evaluar en nuestro estudio. El impacto esperado de la embolización es poder lograr control de sangrado tumoral, el cual puede comprometer la vida de la paciente, buscamos la asociación que este procedimiento puede tener en los desenlaces oncológicos incluyendo variables como niveles de hemoglobina al momento del tratamiento, tamaño tumoral, histología para determinar su verdadero impacto

HIPÓTESIS

Hipótesis operativas:

1. **H0:** La supervivencia libre de recurrencia a 5 años es igual con o sin embolización pretratamiento en las pacientes con cáncer cervical localmente avanzado
2. **H1:** La supervivencia libre de recurrencia a 5 años es diferente con o sin embolización pretratamiento en las pacientes con cáncer cervical localmente avanzado

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar el impacto en los desenlaces oncológicos de la embolización de vasos pélvicos previo al inicio del tratamiento en pacientes con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado

Objetivos específicos:

- 1- Describir las características clínicas y sociodemográficas de las pacientes incluidas en el estudio.
- 2- Describir la frecuencia de embolización de vasos pélvicos previo al inicio del tratamiento oncológico primario.
- 3- Determinar la asociación de embolización de vasos pélvicos previo al inicio de tratamiento con la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia global a 5 años

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio de cohorte retrospectivo analítico

Sujetos de estudio:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de cuello uterino de los tipos histológicos escamocelular, adenocarcinoma o adenoescamoso estadios IB3– IVA FIGO 2018 (a las pacientes estadificadas antes del 2018, se les realizará homologación de la estadificación FIGO 2009 a FIGO 2018).
- Manejo primario con quimiorradiación concomitante con intención curativa con técnica de radioterapia 3D CRT – IMRT y braquiterapia.
- Seguimiento clínico postratamiento de al menos 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Quimioterapia neoadyuvante
- Gestantes
- Neoplasia previa o concurrente al momento del diagnóstico
- Antecedente de exposición a quimiorradiación previa

Cálculo de tamaño de muestra:

Se recolectara una muestra por conveniencia donde se incluyen todas las pacientes del Instituto Nacional de Cancerología que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo comprendido del 01 de enero de 2010 al 30 de marzo de 2023. Se incluyen 352 pacientes

La decisión de utilizar un tamaño de muestra por conveniencia se basó en varios factores, principalmente la baja prevalencia del evento que estamos investigando. En estudios donde el evento de interés tiene una baja prevalencia, puede ser extremadamente difícil y costoso reclutar un número suficiente de participantes para cumplir con los requisitos de un cálculo estadístico tradicional. Esto puede llevar a largos períodos de reclutamiento y recursos limitados que no tenemos disponibles para nuestro estudio.

Utilizar una muestra por conveniencia nos permitió llevar a cabo la investigación dentro de estas limitaciones sin comprometer la calidad de los datos recogidos.

La elección de una muestra por conveniencia fue una decisión estratégica y práctica, considerando la baja prevalencia del evento y las limitaciones de recursos. Esta metodología nos permitió llevar a cabo una investigación significativa y relevante, a pesar de los desafíos inherentes.

Descripción de las intervenciones

- Grupo de pacientes embolizadas
Radiología intervencionista: embolización de vasos pélvicos con agente embolizante Gelfoam® (arteria hipogástrica - uterina) previo estudio angiográfico.
- Tratamiento primario con quimiorradiación concomitante a base de platinos:
Teleterapia (3D-CRT o IMRT) y braquiterapia.

Procedimientos del estudio:

La información se obtendrá de los registros de historia clínica, incluyendo variables clínicas, y variables relacionadas con el desenlace del tratamiento: edad, estadio, embolización de vasos pélvicos, nivel de hemoglobina al iniciar tratamiento y tipo histológico.

Se creará una base de datos en redCap previa aprobación de monitora del INC de los documentos de formato de recolección e instructivo de formato de recolección. Una vez recopilada la información, se verificará la calidad de esta mediante revisión por parte de dos evaluadores. Se llevarán a cabo reuniones mensuales entre los investigadores para evaluar el desarrollo del proyecto.

Finalmente se realizará un análisis de los datos recolectados para la elaboración del documento académico por parte del grupo de análisis de datos del Instituto Nacional de Cancerología (INC) Colombia.

Se relacionan las personas encargadas de la recolección de la información en la base de datos sistematizada:

- Instituto Nacional de Cancerología, Colombia:
David Andrés Viveros Carreño (especialista en ginecología oncológica)
Lina María Caicedo (especialista en ginecología oncológica)

Sitios de investigación: Instituto Nacional de Cancerología

Aseguramiento y control de la calidad:

Se creará una base de datos en redCap previa aprobación de monitora del INC de los documentos de formato de recolección e instructivo de formato de recolección. Una vez recopilada la información, se verificará la calidad de esta mediante revisión por parte de dos evaluadores.

La base de datos será custodiada por la unidad de análisis (formulario electrónico en redCap) y solamente los investigadores autorizados y monitora tendrán acceso a dicha base. Se respetará la confidencialidad de los pacientes, registrando solo las iniciales de cada paciente y asignándoles un número de registro interno al estudio, con el cual en adelante se manejará la información obtenida de cada historia clínica. Los datos se presentarán de tal forma que no permitan la identificación de pacientes en la publicación.

Todos los proyectos de investigación institucionales que sean aprobados por el Comité de Ética e Investigaciones del INC serán cubiertos por el sistema de monitora a la investigación institucional en sus fases de pre-estudio, ejecución y cierre.

Plan de análisis por cada objetivo específico:

Inicialmente se realizará la caracterización de la población mediante un análisis descriptivo univariado. Para las variables de tipo cuantitativas, se usarán medidas de tendencia central como la media o la mediana. Para variables cualitativas, serán descritas mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas.

Se realizara un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier aplicando un Long-rank test para establecer diferencia en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global a 5 años entre las pacientes que recibieron embolización de vasos pélvicos previo al inicio de tratamiento y las que no fueron sometidas a este procedimiento.

Para determinar la función de supervivencia se considerará: supervivencia libre de recurrencia (RFS), el tiempo desde la finalización del tratamiento primario hasta la fecha de la recurrencia de la enfermedad. La supervivencia global (OS), se definirá como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa a 5 años. Si no se presentan los eventos, se considerarán como censura, hasta la fecha de último contacto.

Nuestro estudio se centró específicamente en el análisis del tiempo de supervivencia en el grupo de pacientes embolizadas frente a las pacientes no embolizadas.

Somos conscientes de que la falta de un análisis estadístico que modele todas las variables pronósticas puede generar sesgo de selección. Para mitigar este riesgo, seleccionamos cuidadosamente nuestra cohorte y seguimos criterios estrictos de inclusión y exclusión.

Consideramos que futuros estudios deberían incluir un modelado detallado de las variables pronósticas. Esto podría proporcionar una visión más profunda sobre los factores que afectan la supervivencia en pacientes embolizados. Nuestro estudio no tiene ese alcance.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio ha demostrado que la embolización no tiene un impacto significativo en el tiempo de supervivencia, lo cual es un hallazgo importante y útil para la práctica clínica. Esperamos que esta investigación sirva como base para estudios futuros

Los análisis serán realizados en el software estadístico Jamovi versión 2.3.28.0

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla de variables

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel de Medición	Categorías	Nivel operativo
Edad	Años cumplidos contados desde el nacimiento y expresados en dos dígitos.	Cuantitativa	De razón	NA	Años
ECOG	Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group	Cualitativa	Ordinal	1= ECOG 0 2= ECOG 1 3= ECOG 2 4= ECOG 3 5= ECOG 4 6= Sin dato	NA
Fecha de diagnóstico	Fecha en la que se confirma el diagnóstico (corresponde a la fecha de la primera valoración institucional con diagnóstico confirmado)	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel de Medición	Categorías	Nivel operativo
Estadio clínico	Etapa clínica de la enfermedad según la clasificación FIGO 2018 (FIGO 2009 homologada)	Cualitativa	Ordinal	1= IB3 2= IIA2 3= IIB 4= IIIA 5= IIIB 6= IIIC1 7=IIIC2 8= IVA	NA
Tamaño tumoral clínico	Diámetro mayor de la masa tumoral en cérvix, medido al examen físico	Cuantitativa	De razón	NA	Centímetros
Tipo histológico	Histología del tumor reportado de acuerdo a la clasificación internacional de la WHO (World Health Organization) 2020	Cualitativa	Nominal	1= Escamocelular 2= Adenocarcinoma 3= Adenoescamoso	NA
Niveles de hemoglobina pretratamiento	Valor de la hemoglobina medido en g/dL. Se tendrá en cuenta la toma más reciente previo al inicio del tratamiento primario con quimiorradiación.	Cualitativa	Ordinal	1= <8.00 g/dl 2=8.00-9.99 g/dL 3=10.00-11.99 g/dL 4=>= 12 g/dl	g/dl
Dosis total de radioterapia	Dosis de radioterapia suministrada en cGy	Cuantitativa	De razón	NA	cGy
Ciclos de Quimioterapia	Numero de ciclos brindados en terapia adyuvante	Cuantitativa	De razón	NA	Ciclo
Fecha de inicio de tratamiento primario	Fecha del inicio del tratamiento expresado en día (dos dígitos), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos.	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa
Fecha de finalización del tratamiento primario	Fecha de finalización del tratamiento expresado en día (dos dígitos), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos.	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa
Embolización de vasos pélvicos	Realización de procedimiento de embolización previo al inicio de manejo primario para el tumor cervical	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	NA
Recurrencia	Aparición de enfermedad recurrente tumoral luego del tratamiento primario dentro de los primeros 60 meses postratamiento	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 3=Sin dato	NA
Fecha de la recurrencia	Fecha del diagnóstico de la enfermedad recurrente, expresada en día (dos dígitos), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos.	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa
Tiempo a la recurrencia	Tiempo en meses desde la finalización del tratamiento primario hasta la fecha de la recurrencia de la enfermedad. Se calculará por el redCap con las variables descritas	Cuantitativa	De razón	NA	meses
Muerte	Fallecimiento debido a cáncer cervical o a otra causa hasta 60 meses postdiagnóstico.	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 3=Sin dato	NA
Fecha de muerte	Fecha de la muerte expresada en día (dos dígitos), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa
Tiempo a la muerte	Tiempo en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte. Se calculará por el redCap con las variables descritas	Cuantitativa	De razón	NA	meses
Fecha de último contacto	Fecha del último contacto con una especialidad oncológica en la institución, expresada en día (dos dígitos), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa

TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Fuentes de información

La información se obtendrá de los registros de historia clínica, incluyendo variables clínicas, y variables relacionadas con el desenlace del tratamiento: niveles de hemoglobina pretratamiento, el requerimiento de transfusión de glóbulos rojos pretratamiento, el tiempo del tratamiento, la dosis de radioterapia de haz externo y braquiterapia administradas en el tratamiento, y el número y dosis total de ciclos de quimioterapia administrados durante el tratamiento.

Instrumento de recolección de información

Se creará una base de datos en redCap previa aprobación de monitorea del INC de los documentos de formato de recolección e instructivo de formato de recolección.

Una vez recopilada la información, se verificará la calidad de esta mediante revisión por parte de dos evaluadores

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los proyectos deben estar ajustados a la normatividad internacional (particularmente a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-) y a los parámetros establecidos en el ámbito nacional por la “**Resolución 8430 de 1993**” y “**Resolución 2378 de 2008**” (expedida por el Ministerio de la Protección Social), esta última específica para investigaciones con medicamentos en seres humanos.

Respecto a las implicaciones éticas que el estudio puede tener, su nivel de riesgo ético de acuerdo con la clasificación planteada en el Artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 (expedida por el Ministerio de Salud de Colombia), por ser un estudio de cohorte retrospectivo corresponde :

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique. Se hace énfasis en la seguridad que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información.

Respecto al consentimiento informado: PARAGRAFO PRIMERO. En el caso de investigaciones con riesgo mínimo, el Comité de Ética en Investigación de la institución, por razones justificadas, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo.

El proyecto se ajusta a la normatividad internacional (declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-). No involucra la investigación con medicamentos en seres humanos.

El tipo de estudio protegerá la identidad de los individuos, no se registrará el nombre, solo las iniciales, la información será confidencial por parte de los investigadores, dejando acceso solo a resultados por evaluadores externos. No afecta la comunidad, los animales o el ecosistema de manera directa o indirecta. No requiere consentimiento informado por parte de cada participante. Se presentará ante el comité de ética médica de cada institución, previo al inicio del desarrollo del mismo, y se rendirán los informes respectivos.

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología (INC), el día 07 de Diciembre de 2022 bajo el ata No. 0029-22

RESULTADOS

Se incluyeron 352 pacientes con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino localmente avanzado, con indicación de manejo con quimiorradiación concomitante con intención curativa, que recibieron el tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia en el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 30 de marzo de 2023. (Tabla 1)

La mediana de edad fue de 49 años (rango 24-86 años), la mediana de tamaño tumoral fue de 5 cms (2-12), el 82% de las pacientes tenían ECOG = 0, el 37% de las paciente estaban en estadio IIIB, el tipo histológico más frecuente fue escamocelular en un 87%, la mayoría de las pacientes tenían un nivel de hemoglobina mayor a 12 g/dl (54%) antes del inicio del tratamiento, la cohorte recibió una media de dosis de radioterapia de 83.8 Gy, en el grupo de pacientes incluidas, el 9% le realizaron embolización de vasos pélvicos previo al inicio del tratamiento, durante el periodo del estudio 80 pacientes presentaron recurrencia que representa el 23% de la cohorte y de estas el 66% fue antes del primer año, el sitio de recaída más frecuente fue recurrencia regional, se encontró una mortalidad del 14% en la muestra analizada y un tiempo a la muerte menor a 1 año en el 47% de los casos

De las 31 pacientes embolizadas (9%), la mediana de edad fue de 44 años (rango 25-66 años), el 39% tenían niveles de hemoglobina de entre 8.00 – 9.99 g/dl, previo al inicio de tratamiento, se presentó recurrencia de la enfermedad en el 32% y muerte en el 19% de las pacientes. No se encontró diferencia en la dosis de radiación ni ciclos de quimioterapia recibidos en ambos grupos(Tabla 2)

Tabla 1. Características clínicas (N=352)

Característica	Número de pacientes (%)
Mediana edad , años (rango)	49 (24 -86)
Mediana tamaño tumoral, cms. (rango)	5 (2-12)
ECOG	
0	288(82)
1	60(17)
2	3(1)
3	1(0)
ESTADIO FIGO(2018)	
IB3	16(5)
IIA2	6(2)
IIB	98(28)
IIIA	3(1)
IIIB	129(37)
IIIC1	56(16)
IIIC2	25(7)
IVA	19(5)
TIPO DE HISTOLOGICO	
Escamocelular	305(87)
Adenocarcinoma	31(9)
Adenoescamoso	16(5)
NIVEL DE HB (g/dl)	
<8.00	18(5)
8.00 – 9. 99	59(17)
10.00 – 11.9	86(24)
>=12	189(54)
EMBOLIZACION DE VASOS PELVICOS	
Si	31(9)
No	321(91)
RECURRENCIA	
Si	80(23)
No	272(77)
TIEMPO A LA RECURRENCIA N = 80	
<12 meses	53(66)
12 - 24 meses	19(24)
>24 - 36 meses	2(3)
>36 - 48 meses	2(3)
>48 - 60 meses	2(3)
>60 meses	2(3)

MORTALIDAD	
Si	49(14)
No	303(86)

TIEMPO A LA MUERTE N = 49	
<12 meses	23(47)
12 - 24 meses	13(27)
>24 - 36 meses	6(12)
>36 - 48 meses	2(4)
>48 - 60 meses	3(6)
>60 meses	2(4)

Abreviación: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes embolizadas (N=31) y no embolizadas (N=321)

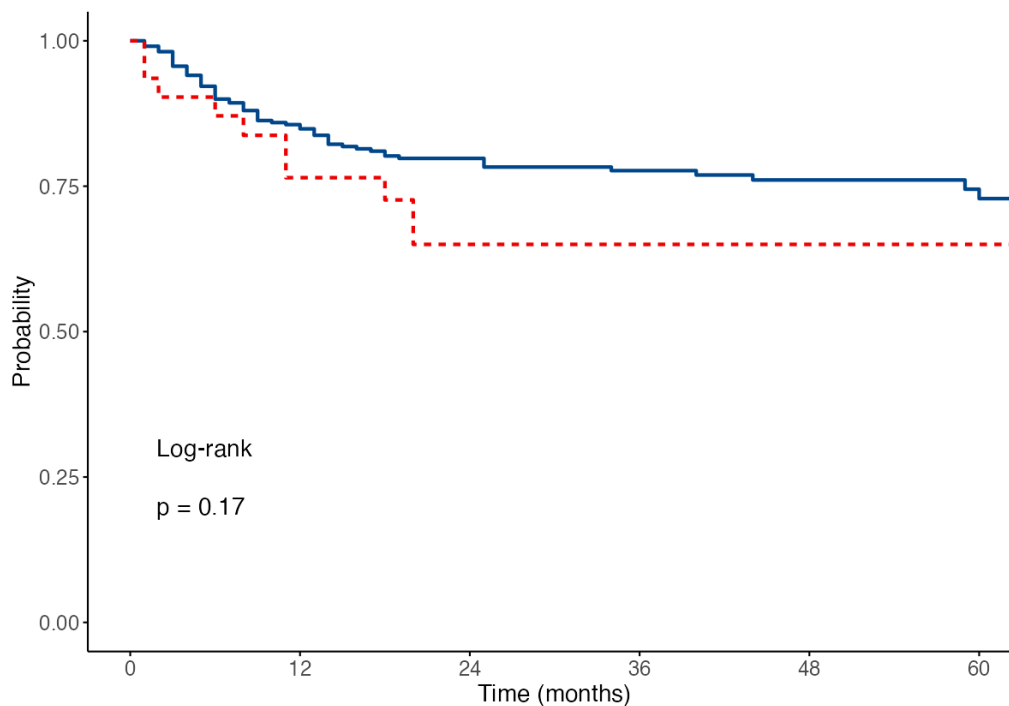
Característica	Pacientes embolizadas N=31 N (%)	Pacientes no embolizadas N=321 N (%)	Valor p
Mediana edad , años (rango)	44 (25 - 66)	49 (24-86)	0.024
Mediana tamaño tumoral, cms. (rango)	5 (2-12)	5,5 (2-12)	<.001
ECOG			
0	23(74)	265(83)	0.617
1	5(16)	55(17)	1.0
2	2(6)	1(0.3)	0.01
3	1(3)	0(0)	0.08
ESTADIO FIGO(2018)			
IB3	0(0)	16(5)	0,37
IIA2	0(0)	6(2)	1,0
IIB	3(10)	95(30)	0,01
IIIA	0(0)	3(1)	1,0
IIIB	15(48)	114(36)	0,24
IIIC1	8(26)	48(15)	0,20
IIIC2	0(0)	25(8)	0,14
IVA	5(16)	14(4)	0,02
TIPO DE HISTOLOGICO			
Escamocelular	28(90)	277(86)	0,004
Adenocarcinoma	3(10)	28(9)	0,39
Adenoescamoso	0(0)	16(5)	0,08
NIVEL DE HB (g/dl)			
<8.00	6(19)	12(4)	0,00
8.00 – 9. 99	12(39)	47(15)	0,02
10.00 – 11.9	10(32)	76(24)	0,00
>=12	3(10)	186(58)	0,00
RECURRENCIA			
Si	10(32)	70(22)	0,16
No	21(68)	251(78)	0,16

LUGAR DE RECURRENCIA			
Local	1(1.3)	5(6.3)	0,04
Regional	7(8.8)	29(36.3)	0,00
A distancia	2(2.5)	36(45)	0,00
MORTALIDAD			
Si	6(19)	43(13)	0,16
No	25(81)	278(87)	0,16
DOSIS DE RADIOTERAPIA Gy (media)	83.4	83.9	<.001
CICLOS DE QUIMIOTERAPIA (media)	5.61	5.81	<.001

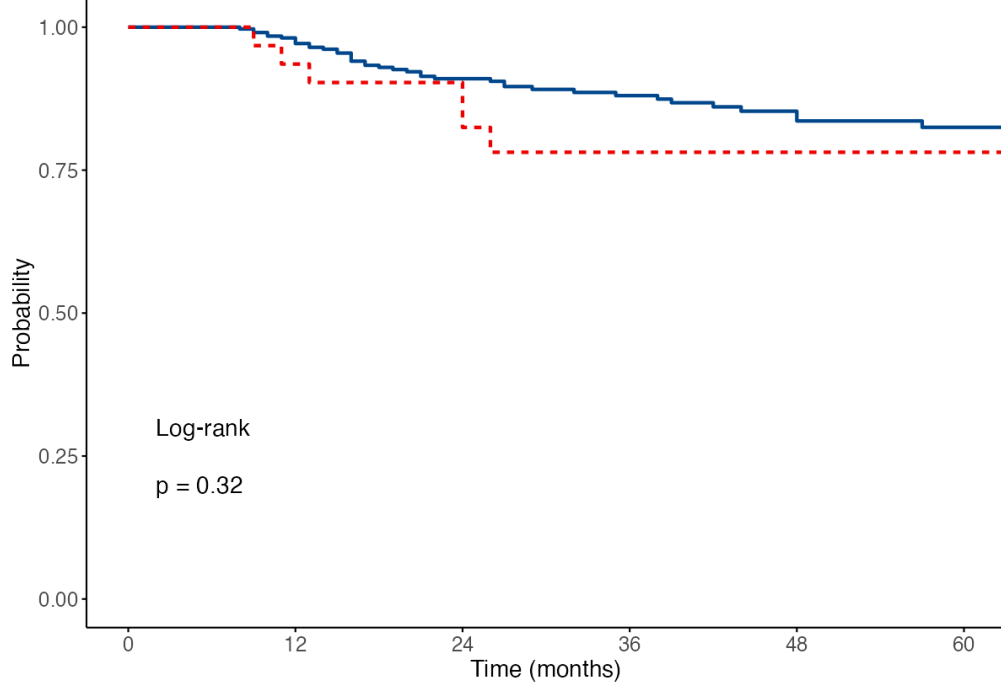
Abreviación: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Al realizar el análisis univariado encontramos que la supervivencia libre de recurrencia a 5 años de la cohorte fue de 71.9% y la supervivencia global a 5 años fue del 89.1%. Cuando realizamos el análisis bivariado, teniendo en cuenta la realización de embolización de vasos pélvicos previo al inicio del tratamiento, encontramos que la supervivencia libre de recurrencia a 5 años en las pacientes no embolizadas fue del 72.9% y en las pacientes embolizadas del 65%, al realizar las curvas de supervivencia comparando los dos grupos no encontramos diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recurrencia, además realizamos una regresión de cox para evaluar riesgo de recurrencia en las pacientes embolizadas frente a las no embolizadas y obtuvimos un HR 1.58 (0.82-3.07, p=0.175). (grafica1) En cuanto a la supervivencia global en las pacientes no embolizadas la mediana de supervivencia fue de 38 meses frente a 31 meses en las pacientes embolizadas y no se encontró diferencia estadística al aplicar el Long-rank test. (grafica 2). Realizamos una regresión de cox para evaluar riesgo de muerte en las pacientes embolizadas frente a las no embolizadas y se obtuvo un HR = 1,54 (0,66-3,63, p=0,321) sin diferencia estadística

Grafica 1. Curva de supervivencia libre de recurrencia entre las pacientes embolizadas (N=31) y no embolizadas (N=321)



Grafica 2. Curva de supervivencia global entre las pacientes embolizadas (N=31) y no embolizadas (N=321)



DISCUSIÓN

La embolización de vasos pélvicos es una herramienta utilizada en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado para control de hemorragia intratable que amenaza la vida, sin embargo no se tiene claro si este procedimiento puede llegar a afectar la supervivencia de las pacientes sometidas a esta técnica. Teniendo en cuenta que este método de oclusión arterial puede llevar a una hipoxia tisular que en teoría podría llegar a afectar la perfusión del tejido tumoral, asumiendo como consecuencia un menor efecto de los tratamientos con los cuales hoy en día se combate esta patología que no deja de ser un problema de salud pública a nivel mundial a pesar de tener prueba de tamizaje y métodos de prevención primaria como la vacunación.

En el Instituto Nacional de Cancerología caracterizaron una cohorte de 47 pacientes (14) en donde el 70% de las pacientes aún no había recibido tratamiento cuando presentaron un episodio hemorrágico. La mediana de tiempo en meses desde el diagnóstico inicial hasta la embolización fue de 2,5 meses (rango, 0-40,2 meses). (14) En nuestra cohorte de 352 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, el 9% de las pacientes fueron sometidas a embolización de vasos pélvicos previo al inicio del tratamiento con una mediana de tiempo en meses desde su diagnóstico a la realización del procedimiento de 1,3 meses (rango, 0-4 meses)

El efecto en la perfusión del tejido tumoral secundario a la oclusión arterial hasta el momento no se ha podido establecer de forma adecuada, en la literatura se encuentra poca información al respecto, Kapp y colaboradores (22) en su estudio de casos y controles incluyeron 24 pacientes que recibieron embolización de vasos pélvicos mostrando disminución en la supervivencia específica de la enfermedad, pero estos resultados no tuvieron significancia estadística al realizar el análisis multivariado. En nuestro estudio tuvimos resultados opuestos a los obtenidos por Kapp al realizar los análisis de supervivencia entre las pacientes que le realizaron embolización de vasos pélvicos con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado no encontramos diferencia significativa en la supervivencia libre de recurrencia ni en la supervivencia global

Una fortaleza de este estudio es que, hasta donde sabemos, es la serie publicada más grande sobre embolización de vasos pélvicos previo al inicio de tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado en América Latina y el único que evalúa el impacto en los desenlaces oncológicos, es de tener en cuenta que el cáncer de cuello uterino es una enfermedad de alta prevalencia en países con bajos recursos, esta herramienta de tratamiento puede proponerse como una estrategia para salvar vidas en caso de sangrado vaginal incontrolable. Entre las limitaciones podemos mencionar el carácter retrospectivo del estudio, el tiempo corto de recolección y tiempo de seguimiento diferente.

La asociación de embolización de vasos pélvicos y desenlaces oncológicos no se encuentra soportada en la literatura, hasta el momento nuestro estudio es el único que aborda esta medición y no muestra diferencia estadísticamente significativa que impacte en la supervivencia libre de recurrencia o supervivencia global de nuestras pacientes. El objetivo de la embolización es poder lograr control de sangrado tumoral, pues este puede llegar a comprometer la vida de la paciente y con nuestros resultados podemos decir que al practicar este tipo de procedimiento no estamos impactando en forma negativa en su supervivencia

CONCLUSION

Este estudio es el primero en abordar el impacto de la embolización tumoral previo al inicio del tratamiento en los desenlaces oncológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado tratados con quimiorradiación concomitante. A pesar de la hipoxia tisular que ocasiona la obliteración de vasos pélvicos la respuesta al tratamiento oncológico es similar en las pacientes embolizadas frente a las que no fueron sometidas a este procedimiento, no existe diferencia en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global al comparar estos dos grupos.

Esperamos que nuestros hallazgos generen interés para explorar de forma prospectiva el impacto en los desenlaces oncológicos de los mecanismos y los efectos potenciales de la hipoxia en la biología, el manejo y la respuesta al tratamiento de las pacientes que requieren embolización de vasos pélvicos para control de hemorragia tumoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjose S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2022: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2023;8(2):e191-e203.
- 2.Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2023;68(6):394-424.
- 3.Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22-36.
- 4.Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(1):64-84.
- 5.Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv262.
- 6.Shapley M, Jordan J, Croft PR. A systematic review of postcoital bleeding and risk of cervical cancer. *Br J Gen Pract*. 2006;56(527):453-60.
- 7.Adewuyi SA, Shittu SO, Rafindadi AH. Sociodemographic and clinicopathologic characterization of cervical cancers in northern Nigeria. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(1):61-4.

8. Ikechebelu JI, Onyiaorah IV, Ugboaja JO, Anyiam DC, Eleje GU. Clinicopathological analysis of cervical cancer seen in a tertiary health facility in Nnewi, south-east Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(3):299-301.
9. Vilardo N, Feinberg J, Black J, Ratner E. The use of QuikClot combat gauze in cervical and vaginal hemorrhage. *Gynecol Oncol Rep.* 212017. p. 114-6.
10. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist.* 2004;9(5):561-70.
11. Eleje GU, Eke AC, Igberase GO, Igwegbe AO, Eleje LI. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5):Cd011000.
12. Yalvac S, Kayikcioglu F, Boran N, Tulunay G, Kose MF, Bilgic S, et al. Embolization of uterine artery in terminal stage cervical cancers. *Cancer Invest.* 2002;20(5-6):754-8.
13. Albu S, Grigoriu C, Vasiliu C, Olaru I, Horhoianu I, Grigoras M, et al. The role of uterine artery embolization in cervical cancer - single case report. *Maedica (Buchar).* 2011;6(2):137-40.
14. Alméciga A, Rodriguez J, Beltrán J, Sáenz J, Merchán A, Egurrola J, et al. Emergency Embolization of Pelvic Vessels in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer and Massive Vaginal Bleeding: A Case Series in a Latin American Oncological Center. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1376-83.
15. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(9):737-47.
16. Baskar R, Dai J, Wenlong N, Yeo R, Yeoh KW. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci.* 2014;1:24.
17. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(11):867-75.
18. Wu CC, Lee MH. Transcatheter arterial embolotherapy: a therapeutic alternative in obstetrics and gynecologic emergencies. *Semin Intervent Radiol.* 2006;23(3):240-8.
19. Chabrot P BL. Embolization: Springer; 2014.
20. Rockwell S, Dobrucki IT, Kim EY, Marrison ST, Vu VT. Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise. *Curr Mol Med.* 2009;9(4):442-58.

21. Ward JF. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1988;35:95-125.
22. Kapp KS, Poschauko J, Tauss J, Berghold A, Oechs A, Lahousen M, et al. Analysis of the prognostic impact of tumor embolization before definitive radiotherapy for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(5):1399-404.
23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne I, Soerjomataram A, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 71 (2021) 209–249.
24. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 73 (2023) 17–48.
25. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478-1488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841605>.
26. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157096>.
27. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-7108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761078>.
28. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863374>.
29. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hairi S et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300–304
30. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262. PMID: 28881916.
31. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524–532.

32. Abu-Rustum NR. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Dec;21(12):1224-1233. doi: 10.6004/jnccn.2023.0062. PMID: 38081139.
33. Girda E, Randall LM, Chino F, Monk BJ, Farley JH, O'Cearbhaill RE. Cervical cancer treatment update: A Society of Gynecologic Oncology clinical practice statement. *Gynecol Oncol*. 2023 Dec;179:115-122. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.10.017. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37980766.
34. 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; 10: 305–312.
35. M.P. Schmid, J.C. Lindegaard, U. Mahantshetty, K. Tanderup, I. Jurgenliemk-Schulz, C. Haie-Meder, et al., Risk factors for local failure following chemoradiation and magnetic resonance image-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: results from the EMBRACE-I study, *J. Clin. Oncol.* 41 (2023) 1933–1942.
36. P.J. Eifel, A. Ho, N. Khalid, B. Erickson, J. Owen, Patterns of radiation therapy practice for patients treated for intact cervical cancer in 2005 to 2007: a quality research in radiation oncology study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 89 (2014) 249–256.