



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

“Combinación de quimioterapia y radioterapia en el tratamiento del carcinoma de cérvix. Análisis de resultados en nuestro medio y estudio de la influencia de la duración del mismo en la supervivencia”

Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía

Pedro Soria Carreras

Director

Prof. Dr. Juan Jesús Cruz Hernández

Catedrático de Medicina. Departamento de Medicina.

Universidad de Salamanca

*A Maribel, mi mujer, Pedro, José Miguel e Isabel,
nuestros hijos. Mi madre y mi padre (in memoriam), a
mi familia y a todas las pacientes.*

Salamanca septiembre 2017.

Agradecimientos :

Esta tesis no se podría haber escrito sin la ayuda de muchas personas. Primero el Profesor Don Juan Jesús Cruz Hernández, a quien siempre he llamado “Jefe” porque así lo siento y le debo tanto a nivel profesional y personal, que llevaría muchas páginas exponerlo. A Isidro Sánchez García por existir y ser como es además de su estímulo, como a Jesús Hernández Rivas por su ayuda desinteresada y sincera. El análisis estadístico ha sido realizado por Purificación Galindo Villardón y Mercedes Sánchez Barba , expresar el agradecimiento a estas dos profesionales que emplean su tiempo y ciencia simplemente por ayudar no es fácil con palabras. Somos muchos los que podemos decir que hemos tenido la suerte de trabajar con ellas y que sin su ayuda no habría sido posible llegar al final. A Rogelio González Sarmiento por lanzarme el reto de realizar la tesis. Me ayudaron a pedir las historias de otras provincias y revisarlas José Reyes Rodríguez Garrido, M^a Isabel García Arroyo, Mar González Bustos, Manuel Blanco Villar y Mercedes Texeira. A los miembros del tribunal : Rogelio González Sarmiento, Victor Manuel Muñoz Garzón, José Reyes Rodríguez Garrido, Orlanda Alonso Rodríguez y José Pardo Masferrer, sinceramente agradecido.

Igualmente quiero agradecer a mis compañeros de trabajo diario su ayuda y apoyo, en especial a Adelaida Nieto Palacios, con la que tengo la suerte de llevar trabajando muchos años y a mi amigos Juan Ignacio Rodríguez Melcón , a quién echo tanto de menos y Aitor Oviedo , que sí tengo la suerte de tener cerca cada día. Ana Isabel Rodríguez Gutiérrez, Orlanda Alonso Rodríguez, Cristina Cigarral, Victor Macias que han tratado también a las pacientes estudiadas en esta tesis. Nombrar a todos los demás colegas del Hospital, ginecólogos, físicos, técnicos, ATS, administrativos (Helena), celadores , pacientes, familiares de pacientes y resto de personal con el que he pasado tantos años me llevaría mucho espacio, baste decir que están incluidos en este agradecimiento todas las personas que he conocido en esta vida y quiero, que son muchas ,gracias a Dios.

Importancia del problema	pag	5
1. Introducción	pag	6
2. Hipótesis	pag	44
3. Objetivo	pag	45
4. Material y Metodos	pag	46
5. Resultados	pag	50
6. Discusión	pag	94
7. Conclusiones	pag	103
8. Anexos	pag	104
9. Bibliografía	pag	126

Importancia del problema.

La palabra cáncer engloba a todas las neoformaciones malignas, que siendo enfermedades distintas, comparten en mayor o menor grado datos biológicos comunes tumorales (1). En esta tesis estudiamos el cáncer de cérvix (CC).

El CC es el cuarto tumor maligno más frecuente en la mujer (2,3), su incidencia mundial es de más de 520.000 casos al año, con aproximadamente 250.000 muertes anuales en todo el mundo y lidera la mortalidad por cáncer en países en desarrollo (3,4). En el mundo occidental ocupa el tercer lugar de los tumores ginecológicos tras el adenocarcinoma de endometrio y los tumores ováricos (5). La mortalidad en los países desarrollados ha ido disminuyendo como resultado de un efectivo screening (6,7,8,9)

La incidencia de los tumores iniciales (Carcinoma "in situ", que no sobrepasa la membrana basal) es de 10 x 100.000 mujeres, mientras que los tumores infiltrantes tienen una frecuencia variable. Dicha incidencia difiere mucho con los países, así podemos encontrar valores de 3-4 x 100.000 en Israel, 10 x 100.000 en los países desarrollados y de > 80 x 100.000 en Brasil (10). Los carcinoma infiltrantes aparecen más frecuentemente en la quinta década de la vida, y de los carcinoma "in situ" en la cuarta. (11).

La mortalidad del CC es de 8 x 100.000, oscilando entre 4 en países desarrollados hasta 9,7 x 100.000 en los países subdesarrollados.

En España se diagnostican unos 2000 casos nuevos al año (20% de ellos en estadio avanzado), lo que significa que su incidencia es de 5 por 100.000 habitantes, con pico de incidencia entre los 45 - 60 años (15). Causa 900 muertes anuales, así la mortalidad en España es de 5-6 x 100.000 (12) y tiene una supervivencia global de 66% a 5 años.

En nuestra comunidad autónoma de Castilla León con 2 millones y medio de habitantes según datos estadísticos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2016, se diagnostican en torno a 125 casos al año (5 x 100.000) y causó entre 20 y 40 muertes anuales durante los años 2005 a 2014 (13), lo que representa el 5% de las muertes que ocasiona el CC en toda España (12)

1. Introducción.

El cáncer de cérvix (CC) es en frecuencia la cuarta neoplasia maligna en la mujer, siendo su incidencia muy dispar entre países desarrollados o en vías de desarrollo. Su aparición está relacionada con la infección por el virus del papiloma humano (HPV) en la mujer (4,14,15,16,17).

Es un tumor que tiene una prueba de cribado muy efectiva como es la toma de citología por vía vaginal, que permite además identificar las lesiones premalignas y debido a las vacunas que se han desarrollado en los últimos años, se espera que su frecuencia disminuya a pesar del aumento de incidencia de la infección viral en los últimos 30 años (12).

Los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma (4,14,15,16,17).

El tratamiento es muy efectivo, tanto la cirugía en estadios iniciales como la combinación de quimio y radioterapia en los más avanzados. (4,14,15,16,17).

1.1. Patogenia . El cuello uterino está revestido por células escamosas en la cara más externa y por células glandulares en la cara interna. La zona de transición entre ambas es la unión pavimentosa – cilíndrica y es donde tienen lugar la mayoría de las lesiones precancerosas y cancerosas. La evolución de una lesión precancerosa a carcinoma in situ y posteriormente carcinoma infiltrante generalmente es lenta y precisa de 10 a 12 años, aunque excepcionalmente puede ser muy rápida. (15)

1.2. Incidencia. Como se ha comentado anteriormente el CC es el cuarto tumor maligno más frecuente en la mujer (2,3), su incidencia mundial es de más de 520.000 casos al año, con aproximadamente 250.000 muertes anuales en todo el mundo y lidera la mortalidad por cáncer en países en desarrollo (3,11). En el mundo occidental ocupa el tercer lugar de los tumores ginecológicos tras el adenocarcinoma de endometrio y los tumores ováricos (5). La mortalidad en los países desarrollados ha ido disminuyendo como resultado de un efectivo screening (6,7,8,9,10).

La incidencia en España es de 5 por 100.000 habitantes, con pico de incidencia entre los 45 - 60 años (18).

Su incidencia ha disminuido en los países desarrollados debido a dos factores fundamentales :

A) Cribado. La técnica de Papanicolau se usa como cribado y ha disminuido la mortalidad del CC en un 70%. En los países que realizan el cribado, el

diagnóstico de muchas pacientes es en fase inicial de la enfermedad , o incluso con lesiones no infiltrantes o premalignas, con lo que el tratamiento es mucho mas eficaz (11). El 50% de los tumores se diagnostican en mujeres que nunca habían realizado cribado.(10) y suele estar diagnosticado en estas pacientes en estadios mas avanzados (11). Se usa también en el cribado la detección de DNA de HPV. El screening es el responsable de la disminución de la mortalidad de 1940 a 1980. El CC es ideal para screening por :

- Accesibilidad a la exploración y toma de muestras
- Largo tiempo desde que aparecen los primeros cambios en el DNA de sus células hasta el desarrollo de tumores infiltrantes.
- Alta tasa de curación de las lesiones premalignas y mínimamente invasivas. (10).

Se recomienda iniciar el cribado a los 21 años (ACOG American College of Obstetricum and Gynecologists) y realizarlo cada 2 años hasta los 29 años. Si nunca ha habido alteraciones, se realiza luego cada 3 años hasta los 70. Con mayor frecuencia en casos de mujeres con HIV + (Virus de inmunodeficiencia humana) , toma de DES (Dietilbestrol) en el embarazo materno o tratamientos previos por CIN (Neoplasia cervical intraepitelial) II ó III. En el ámbito europeo se considera adecuado realizarlo en mujeres que sean o hayan sido sexualmente activas con edades comprendidas entre los 25 y 60 años. Al principio dos citologías con intervalo de un año, si no hay alteraciones, luego se repite cada 3 años hasta los 39 años y cada 5 posteriormente (14).

B) Prevención :vacunas . Existen en la actualidad vacunas que protegen de su infección. Están basadas en la utilización de partículas similares al virus (PSV) que se obtienen mediante la síntesis y auto-ensamblamiento in vitro de las proteínas principales de la cápside del virus, que al ser idénticas morfológicamente a los viriones de VPH inducen la respuesta inmune pero al no contener ADN viral no pueden transmitir el virus (14). Las dos comercializadas son : la Bivalente (protege de los tipos 16 y 18, Cervarix^R) y cuatrivalente, (prevención del 6, 11 (verrugas), 16 y 18, Gardasil^R) con duración de la protección de 4,5 y 3 años respectivamente (14). Su generalización puede resultar la medida mas importante para la prevención del cáncer de cérvix y la segunda vacuna frente a tumores sólidos humanos (la primera fue la vacuna de la hepatitis B, como prevención del hepatocarcinoma) (14). Se presume que disminuirá en un 70 % la incidencia de cáncer de cervix.

1.3. Etiopatogenia. Factores de riesgo. La infección persistente por el virus del papiloma humano (HPV) es el factor mas importante para desarrollar un CC (14,15). En el 90 % ,al menos, de los casos está asociado al virus papiloma humano (HPV) (10).

Factores de riesgo que aumentan su incidencia (3,5,10,14) :

- Relaciones sexuales tempranas (antes de los 16 años)
- Múltiples parejas.
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.
- Tabaco y anticonceptivos (floja asociación)
- Inmunosupresión.
- Multiparidad.
- Exposición prenatal a dietilestilbestrol (carcinoma de células claras)
- El riesgo es bajo en nulíparas y vírgenes, así como en las parejas de hombres circuncidados (menor prevalencia del HPV en el pene).

El CC sigue un patrón de enfermedad infecciosa. El Papiloma virus (VPH), es un virus ADN de doble cadena ,tiene mas de 100 subtipos, siendo los subtipos 16 y 18 los que mas se asocian al desarrollo de tumores malignos. La infección del serotipo 18 evoluciona con un especial mal pronóstico (11). Los tipos. 31, 33, 35 y 45 también están relacionados. Los anteriores así como los tipos 51,52,56,58 ,59 y 66 han sido incluidos en el grupo de carcinógenos tipo 1 (con capacidad carcinogénica probada)(14). Los tipos 6 y 11 están relacionados con los condilomas o CIN 1. Prácticamente en el 100 % de los tumores las células malignas contienen DNA del HPV. La infección tiene lugar en la membrana basal del epitelio, que se convierte en reservorio de ADN del HPV, que logra replicarse intracelularmente. Se asocia a koilocitosis, que es patognomónica de infección por HPV.

La carcinogénesis del HPV está mediada con los oncogenes E6 y E7. El E6 produce alteración en la p 53 y el E7 provoca actividad incontrolada del E2F (factor de transcripción activa) (10,11). Las oncoproteínas E6 y E7 activan además la telomerasa, relacionada con el potencial ilimitado de replicación de las células neoplásicas (19). La implicación del HPV en la patogenia del CC se evidencia por : (10)

- Estudios epidemiológicos que muestran que la infección por HPV es el factor más importante de riesgo para desarrollar un CC epidermoide.
- La presencia de DNA de HPV en las células malignas en más del 90% de los CC y en sus lesiones precursoras
- Presencia de actividad transcripcional HPV en los tejidos neoplásicos
- Los oncogenes HPV provocan transformación maligna en los ratones transgénicos.

Muchas mujeres son capaces de eliminar la infección, pero en 1/3 de las pacientes persiste de forma continuada o intermitente la presencia de DNA del HPV y en ocasiones incluso de tipos distintos al que inicialmente se detectó.

Se comentó anteriormente que factores como el tabaco (que acumula sus productos carcinogénicos en el moco cervical) y los contraceptivos orales podrían influir en el desarrollo del CC. Los posibles mecanismos serían (10) :

- Alteración de la respuesta inmunológica.
- Promover la persistencia de la infección por HPV
- Aumentar el daño genético causado por la expresión del oncogen HPV
- Regulación de la expresión de los oncogenes E6 y E7.

1.4. Diagnóstico histológico. En la actualidad necesitamos un diagnóstico histológico que nos confirme la sospecha de que nos encontramos ante un tumor maligno. Lo podemos obtener por :

- ◆ Citología
- ◆ Biopsia de cérvix
- ◆ Conización, recomendado para definir enfermedad no invasiva y asegurar los márgenes en la enfermedad microinvasiva (10).

1.5. Anatomía patológica. El CC viene precedido por lesiones preinvasivas que aparecen muchos años antes de desarrollarse el carcinoma invasivo. No siempre las lesiones iniciales acaban en un tumor infiltrante. Estas lesiones se clasifican según el Sistema de Bethesda en :

- ASCUS (Atypical squamous cells of uncertain significance) que en 2/3 de los casos se resuelve de forma espontánea.
- LGSIL (low-grade squamous intraepithelial lesión), también denominada CIN 1, ó displasia leve. La mitad se resuelven espontáneamente.
- HGSIL (high – grade squamous intraepithelial lesion), CIN 2-3, displasia moderada y severa y carcinoma “in situ”. Solo un tercio pueden resolverse de forma espontánea y en todos los casos se debe realizar colposcopia y biopsia.

Los estadios sucesivos son la displasia leve, moderada, severa y carcinoma in “in situ”. Este último es el diagnóstico maligno más frecuente (11).

El carcinoma “in situ” es claramente un precursor del carcinoma infiltrante, pero la velocidad de progresión no es uniforme . (11).

En cuanto a las variedades histológicas, el 80 – 90% son carcinomas de células escamosas, 10 – 20% adenocarcinomas, 3 -5 % adenoescamosos y 1 - 2 % de células claras. El ADC se ha incrementado en las últimas 3 décadas,

probablemente porque la citología de cribado es menos efectiva con esta histología (15). Son extremadamente raras otras histologías como carcinoides, adenoide quístico, mucoepidermoide, indiferenciados, linfomas o sarcomas. (5,11).

El CC escamoso se desarrolla en la unión escamocolumnar / zona de transición. Frecuentemente asociado a lesiones preinvasivas o “in situ” LGSIL o HGSIL (de 40 a 80 %). En el 30% de los casos de HGSIL se desarrollará un carcinoma invasivo. El 25% de HGSIL cura de forma espontánea (20,21). Dentro de los escamosos se puede diferenciar entre los tumores de células grandes queratinizantes, de células grandes no queratinizantes y de células pequeñas (no confundir con indiferenciado de célula pequeña). No tiene influencia en el pronóstico, (3,10) ni en la diseminación ganglionar (22). Los tumores de células pequeñas (neuroendocrinos) necesitan tratamiento quimioterápico y radioterápico como los tumores pulmonares de la misma estirpe.(11)

El ADC tiene una epidemiología menos conocida, pero también en la mayoría se encuentra DNA de HPV. Se origina en el canal endocervical . Son mas difíciles de diagnosticar en citología y parece que tiene cierta tendencia a incrementar su frecuencia (10).

El carcinoma de células claras suele diagnosticarse a los 18 – 20 años de edad de la paciente y es conocida su relación con la toma en el embarazo de Dietilbestrol por la madre. Se desarrolla en la zona de transformación del tercio superior de la vagina.(10)

En la biopsia es importante la realización de inmunohistoquímica para la determinación de p53, fracción de proliferación Ki67 , cerb-B2 y EGFR.(11).

1.6. Manifestaciones clínicas. Las lesiones preinvasivas son asintomáticas y solo se pueden diagnosticar por citología (10).

Las lesiones invasivas, el síntoma más común es el sangrado , ya sea postcoital , menstrual, intermenstrual o postmenopáusico. Leucorrea y/o sangrado profuso en casos más evolucionados (11)

En casos mas avanzados puede verse la triada clásica : dolor ciático, edema de extremidad inferior e hidronefrosis. Igualmente los síntomas vesicales o rectales son datos de enfermedad avanzada.

La enfermedad puede afectar por contigüidad directa o por diseminación linfática al parametrio, vejiga, uréteres, recto, vagina y linfáticos pélvicos y

posteriormente paraórticos (11), mediastínicos e incluso supraclaviculares izquierdos. La afectación suele ser escalonada, primero los ganglios pélvicos, luego los ilíacos comunes y posteriormente los paraórticos. La afectación paraórtica es muy infrecuente (1 – 3 %) y tiene muy mal pronóstico (11). Supervivencia a un año del 33% (23) y de 16% a dos años (24).

La afectación ganglionar es proporcional al estadio (10,11,25), a la profundidad de la invasión estromal, invasión linfo-vascular, afectación endometrial y parametrial (11). En la tabla 2 se especifica la afectación ganglionar en relación con el estadio de la enfermedad.

Estadio	Afectación pélvica	Afectación paraórtica
IA1	1 %	0 %
IA2	7 %	0 %
IB	15 %	5 %
II A	19 %	7%
II B	30 %	20 %
III B	50 %	30 %

Tabla 1. Afectación ganglionar del CC según estadio clínico FIGO.

Las metástasis aparecen en el 16 – 40 % de los casos, son más frecuentes en los estadios más avanzados, siendo el órgano más afectado el pulmón , seguido de las adenopatías retroperitoneales hígado e hígado (11).

1.7. Factores pronósticos. Los factores pronósticos del CC son (5,10) :

- Estadio
- Edad
- Performans Status y Comorbilidad : diabetes mellitus, hipertensión arterial, infección por HIV
- Hábito tabáquico
- Valor de Hemoglobina en sangre menor de 12 gr. al diagnóstico.
- Tipo histológico
- Tamaño tumoral
- Afectación ganglionar
- Dosis de radiación recibida
- Administración de quimioterapia concomitante
- Presencia de metástasis distantes incluidas las adenopatías retroperitoneales.
- Duración del tratamiento.1.7.1.

El estadio inicial es un factor fundamental en la supervivencia, siendo excelente en los estadios iniciales (I y II) , aceptable en los estadios III y mala en los estadios IV . En la tabla 2 se resumen los resultados de las mayores series mundiales (5,10,11,14,26)

Estadio FIGO	Supervivencia a 5 años	Control local a 5 años
IA1 – IB1 y IIA1	90 – 95 %	100 – 85 %
IB2 – IIA1 – IIA2	80 – 85 %	85 – 80 %
II B	70 – 80 %	80 – 60 %
III	40 – 60 %	60 – 50 %
IV A	15 – 25 %	30 %
IV B	< 10 %	

Tabla 2. Supervivencia y control local a 5 años en CC.

Las series europeas, fundamentalmente la de la escuela vienesa con el Dr. R. Potter al frente, publican resultados con 731 pacientes tratadas con tratamiento combinado quimio/radioterapia externa mas braquiterapia guiada por imagen, estadios II-B a IV-A con supervivencia global a 5 años de 65 % y control local 89% igualmente a 5 años (27). La serie belga de Ribeiro (28) trata pacientes estadios IB a IV -B con supervivencia global a 5 años de 65% y control local de 55% a 5 años.

En la serie japonesa de Ariga (29) tratan 667 pacientes estadios I y II con quimio/radioterapia y resultados en supervivencia global a 5 años de 78% con control local del 90%.

Las publicaciones nacionales con pacientes estadio I-IVA tratadas de forma radical con quimio/radio mas braquiterapia obtienen resultados similares, con supervivencias a 5 años globales entre 50 y 80 % y libres de enfermedad entre 65 y 50 %. Se resumen en la tabla 3.

Autor	Año	Nº casos	S Global 5 años	SLE a 5 años
Azcoaga (30)	2007	122	Mediana 55,5 meses	
Pérez Regadera (31)	2007	178		56% N- ; 39,6 N+
Caeiro (32)	2007	99	51,05%	56,24 %
Reig (33)	2009	56	80,4%	65,1%
Casquero (34)	2009	64	65%	60%
Luna (35)	2009	86	83 % a 4 años	60 % a 4 años
Gómez (36)	2013	236	72 %	
Marín (37)	2013	288	80 %	
Casado (38)	2013	293	70 %	
Casquero (39)	2015	88	61,4%	60,4 %
Chavez-Jiménez (40)	2015	295	69,4%	63,8 %
Romero (41)	2015	135	64%	61,5%

Tabla 3. Supervivencia global y libre de enfermedad del CC en las series nacionales.

Edad. Wang (42) en su trabajo con 138 pacientes analizadas, tratadas con combinación quimio/radio mas braquiterapia, encuentra que las pacientes mayores de 75 años tiene peor supervivencia global a 5 años (49,2 % vs 71,5%, $p < 0,001$) y son mas propensas a proctitis grado 3 por radiación (18% vs 6,2 %, $p = 0,040$) , pero la supervivencia cáncer específica, recidivas locales y metástasis son iguales a las pacientes mas jóvenes . Esta peor supervivencia global viene influida por la comorbilidad y esperanza de vida de las pacientes mas añosas. Moore (43) describe en su trabajo un aumento del 2% en el riesgo de muerte por CC por cada año por encima de los 50. Analizó 1319 pacientes incluidas en los ensayos 113,120,165 y 219 de la GOG. Describe además que en las pacientes añosas hay mas incumplimiento de protocolo por menos realización de braquiterapia. Lanciano publica peor supervivencia en las pacientes mayores de 50 años ($p = 0,01$).

Bae (44) encuentra en su trabajo que las pacientes con edad menor de 40 años tienen peor supervivencia libre de enfermedad.

La presencia de Diabetes Mellitus tipo II y la toma de Metformina para su control se ha asociado con mejor supervivencia libre de enfermedad, aunque no con aumento de supervivencia global (45). Hanprasertpong (45) describe en su trabajo el análisis de 248 pacientes con CC y diabetes mellitus tipo II y hace dos grupos con las que tomaban metformina y las que no. Los factores que influían en la supervivencia libre de enfermedad fueron la toma de metformina y la ausencia de hipertensión, pero en la supervivencia global los factores estadísticamente significativos fueron la edad (< 65 vs < 50 años) y el estadio ($p=0,044$ y $0,007$ respectivamente). Está por determinar el efecto antitumoral de la metformina. Tseng (46) ha publicado que la metformina tiene un efecto protector del desarrollo de CC.

La presencia de hipertensión en las pacientes con cáncer es conocida y atribuida a la gran coprevalencia de ambas enfermedades. Tiene factores etiológicos comunes como la vida sedentaria, obesidad, tabaco, alcohol y dieta deficiente (47). Se ha relacionado con peor supervivencia libre de enfermedad (45). Las pacientes con HTA y CC tienen un aumento de morbilidad y mortalidad (47).

Desde que en 1981 se describe la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (48) se ha observado el aumento de prevalencia de CC en las mujeres infectadas. Tanto el cáncer, como la infección HIV, la radioterapia y la quimioterapia disminuyen la inmunidad al bajar la cifra de CD4. Las pacientes portadoras de la infección tenían una peor y más rápida evolución por el estado inmunológico disminuido, y su diagnóstico era una década anterior a la observada en las pacientes no infectadas, si bien la distribución de estadios no es distinta (49). Ntekim publica en 2015 una revisión de las publicaciones de pacientes con CC y HIV (8 estudios, 3 prospectivos y 5 retrospectivos) concluyendo que el tratamiento es igual al de las pacientes no infectadas, que la toxicidad era (antes del tratamiento con retrovirales) mayor, que no existen guías específicas para estas pacientes, y que el tratamiento retroviral precoz es fundamental para que el pronóstico y la toxicidad se igualen con las pacientes HIV negativas (49).

En la actualidad con los tratamientos retrovirales y buen control de la carga tumoral su asociación es baja y su influencia en el pronóstico menor, así

concluye su trabajo Delory con el estudio de 829 pacientes infectadas con HIV y en tratamiento antiretroviral (50)

El hábito tabáquico es conocido como un mayor factor extrínseco asociado al desarrollo de diversos tumores malignos, entre ellos el CC (51,52). También la exposición laboral con el polvo del tabaco se ha asociado con aumento de riesgo de padecer CC (52). Además de factor de riesgo, se ha estudiado como factor pronóstico, así Mayadev (53) estudia 96 pacientes, 51 no fumadoras y 45 fumadoras activas durante el tratamiento. Encuentra que las fumadoras tienen peor control local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. A más paquetes de cigarrillos año, el efecto es más manifiesto (53). También se ha relacionado con el tamaño del tumor, apareciendo tumores de más tamaño en las pacientes fumadoras (54).

Es conocido el acúmulo de los carcinógenos del Tabaco en el moco cervical y su relación en el desarrollo de las lesiones malignas (10).

Waggoner (55) analiza las pacientes fumadoras incluidas en el estudio de la GOG (Gynecologic Oncology Group) 165. Con 316 pacientes concluye que las fumadoras presentaban peor supervivencia a 15 meses ($p=0,01$) y aumento de la probabilidad de muerte, pero no de progresión de la enfermedad.

Nivel de hemoglobina al diagnóstico. El nivel de hemoglobina en sangre ha sido postulado como factor pronóstico independiente, pero no está clara la relación causa efecto. Se postula que con menor cantidad de Hb, habrá más hipoxia y por tanto mayor resistencia del tumor a la radiación así como mayor angiogénesis tumoral, lo que condicionaría mayor agresividad tumoral y mayor potencial metastatizante del mismo (56). También la presencia de anemia condiciona mayor astenia y menor tolerancia a la quimioterapia.

Pero por otro lado en los tumores más avanzados habrá mayor sangrado y menor nivel de Hb, y el peor pronóstico vendría influido por el estadio y no por la Hb (57)

El GOG (58) realizó un estudio en fase III comparando la rectificación de los niveles de Hb en las pacientes que las existía un nivel por debajo de 12 gr con eritropoyetina vs no modificar los niveles. La supervivencia global fue igual en ambos casos, las pacientes con eritropoyetina tuvieron mayor porcentaje de tromboembolismos y en la actualidad no se recomienda dicha práctica.

Son muchos los autores que vinculan el nivel de Hb con el resultado del tratamiento (26,59,60,61) Kapp (62) publica sus resultados con 181 pacientes y aquellas con nivel de Hb por debajo de 11 gr tenían peor supervivencia cáncer

específica ($p=0,0004$) y Girinsky (57) encuentra peores resultados en control local y supervivencia global en las pacientes que precisaron transfusiones.

Yalman (26) no encuentra significación en la supervivencia global entre las mujeres con $Hb < \text{ó} > 12$ gr ($p=0,151$), pero si en la supervivencia libre de enfermedad y en el control local ($p=0,017$ y $0,040$ respectivamente).

Li (60) analiza 360 pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico y describe que las pacientes (69 mujeres) que tenían cifra de plaquetas por encima de 300.000 se asociaba a tumores mas avanzados, mas grandes y con mas afectación linfática pélvica aunque no presentaban una supervivencia global estadísticamente significativa menor, pero las pacientes con cifras de HB por debajo de 12 gr (134 pacientes) si tenían peor supervivencia global con significación estadística ($p=0,05$).

Liu (61) con 197 casos estadio IB1, establece tres grupos de riesgo, pacientes con histología de epidermoide, $Hb > 12$ gr y marcador tumoral $SCC \leq 3$ ng/ml que denomina de bajo riesgo, intermedio las pacientes con histología distinta de epidermoide y de alto riesgo aquellas con epidermoide, $HB \leq 12$ gr/dl y $SCC > 3$ ng/ml con supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 89,2 , 69,3 y 44,4 % respectivamente.

Moreno (59) publica en 2016 su estudio de nuevos biomarcadores en el CC. La expresión del GLUT 1 (proteína transportadora de glucosa 1) y/o de la hexokinasa 1 (HKII) vienen asociadas a peor supervivencia global y libre de enfermedad. Las pacientes con Hb menor o igual de 11 gr/dl también tienen peor supervivencia global y libre de enfermedad ($p=0,02$) y lógicamente la asociación de ambas circunstancias.

Grogan (56) describe sus resultados con 605 pacientes. La supervivencia global a 5 años fue de 74% para las pacientes con Hg mayor de 12 gr, 52% para aquellas que tenían cifras entre 12 y 11 gr y 45% para las que presentaban cifras menores de 11 gr. También encontró peor control local y mayor aparición de metástasis distantes.

También hay publicados trabajos, como los de Wang (63) en 2012 y Stherman (64) que no encuentran significación entre los resultados de las pacientes con Hb baja. Wang analiza 111 pacientes tratadas con quimio pre cirugía, estadios IB2 – IIB, ni la cifra de hemoglobina ni de plaquetas fue factor pronóstico en supervivencia global ni libre de enfermedad.

Histología . En cuanto al pronóstico según el tipo histológico hay publicaciones contradictorias. En los trabajos en los que se encuentra peor supervivencia en las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma o adenoescamoso son por ejemplo los de Zhou, Yokoi o Chen (65,66,67),pero

hay trabajos que no evidencian esta diferencia. Yalman (26) por ejemplo no encuentra diferencias en la supervivencia global entre las histologías en su serie de 257 pacientes ($p=0,452$).

En el trabajo de Hong (175) en el año 2000 con 928 pacientes tratadas con radioterapia la supervivencia cancer específica a 5 años de los epidermoides fue del 66% a 5 años, siendo la de los adenocarcinomas de 50% ($p=0,016$). Describe además peor respuesta a la radioterapia. Las pacientes con ADC o adenoescamoso fueron más jóvenes y tenían una incidencia mayor de elevación de CEA y menor incidencia de elevación del SCC

Zhou (65) que analiza en su trabajo de 2017 pacientes tratadas con radioterapia radical, 8751 casos (86% epidermoides, 10,6 adenocarcinomas y 3,4 adenoescamosos) y encuentra que la supervivencia global y supervivencia cancer específica es mayor en las pacientes con epidermoide vs las pacientes con adenocarcinoma o adenoescamoso. Entre éstos dos últimos no hay diferencias.

. Igualmente Chen (67) analiza 229 pacientes y encuentra que las pacientes con ADC o ADEC son mas jóvenes que las que presentan epidermoides ($p=0,007$), tienen menos sintomatología y peor respuesta al tratamiento ($p=0,018$). A 5 años obtienen peor supervivencia libre de enfermedad (30 vs 47%, $p=0,044$), supervivencia libre de metastasis (41 vs 70%, $p=0,005$) y tendencia a peor control local (64 vs 73%, $p=0,16$) y supervivencia global (41 vs 58%, $p=0,09$).

Liu (61) si encuentra diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad entre epidermoides y otras histologías . Sin embargo otros autores no encuentran una diferencia significativa en la supervivencia dependiendo del tipo histológico (64)

Tamaño. El tamaño de la lesion mayor o menor de 4 cm en su diámetro mayor se utiliza para el estadiaje y además es un factor pronóstico reconocido tanto en el control local como en la supervivencia global (5,10,29,68,69) Perez (70) ya publica en 1998 su serie con 1499 pacientes tratadas con irradiación exclusiva (externa mas braquiterapia) con tasas de recidiva pélvica a 10 años en estadios IB de 15% para tumores de 2 a 5 cm y de 35% para mayores de 5 cm y en estadios II-B la tasa de recidiva a 10 años fue de 23% y 34 % respectivamente.

En su serie con 295 pacientes, Chavez – Jiménez no encuentra diferencias significativas encunto al tamaño. (40).

Bae (44) analiza 397 pacientes estadios Ib2 – IVA tratadas con quimio/radio. Establece dos grupos, uno con tumores mayores de 5 cm y al

menos un factor de riesgo añadido (edad menor o igual a 40 años, histología distinta de epidermoide y ganglios positivos en la RNM) y el otro grupo con tumores iguales o menores de 5 cm con los otros tres factores. La supervivencia global a 3 años es de 57% para el primer grupo y de 86% para el segundo

Kapp (62) encuentra una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 97%, 65% y 24% según el tamaño del tumor fue < 3 cm, entre 3 y 6 cm ó > 6 cm respectivamente.

Eifel (71) describe con su análisis de 2997 pacientes estadios I y II unas tasas de recidiva local de 6,8%, 7,8 % y 9,6% a 5, 10 y 20 años respectivamente y comprueba que tras los tres primeros años la tasa de recaída es muy escasa, pero mayor en los tumores de igual o más de 5 cm ($p=0,001$).

Chang (69) presenta 797 pacientes tratadas con tratamiento combinado y encuentra que el tamaño tumoral tanto en análisis uni y multivariante se muestra como factor pronóstico y presentan peor control local y supervivencia global las pacientes con tumores grandes.

Benito (72) analiza 139 pacientes tratadas con quimio/radio tras linfadenectomía laparoscópica paraórtica y tanto la presencia de metastasis en los ganglios paraórticos como el tamaño del tumor mayor de 5 cm fueron factores de riesgo independientes para una peor supervivencia global ($p=0,001$ y 0,01 respectivamente). Encontraron positividad en los ganglios paraórticos en 26 pacientes (18,7%).

La presencia de ganglios pélvicos y /o paraórticos es un factor de mal pronóstico (5,10,11,26,29,44,62,69,72,73). La supervivencia de las pacientes es muy inferior cuando existe afectación ganglionar pélvica, descendiendo de 67-92 % a 5 años sin adenopatías vs 39-54% si estas son positivas (74). La afectación paraórtica tiene aún peor pronóstico, con supervivencia al año de 33% y de 16% a los 2 años (73). La presencia de ganglios paraórticos positivos es el factor más importante en cuanto a la supervivencia global, y en segundo local la presencia de ganglios pélvicos y el estadio (10).

Yalman (26) con 257 pacientes encuentra que la afectación paraórtica es significativa en la supervivencia global de las pacientes a 5 años: 28,5 % si son positivos vs 63,8 % si son negativos ($p=0,007$). Igualmente la presencia de ganglios pélvicos: 48,8% a 5 años si están afectados vs 65,7 % si no lo están ($p=0,043$).

Lakosi (75) analiza 85 pacientes con estadios 1B1 N+ ó \geq igual 1B2 tratadas con quimio/radio más braquiterapia y encuentra una supervivencia

global a 3 años de 92% en las pacientes sin ganglios vs 72% en las pacientes que si presentaban ganglios afectados ($p=0,001$).

Casado en 2015 (76) analiza 169 casos y obtienen una supervivencia a 5 años de 75% en las pacientes sin ganglios, vs 49 % en las pacientes con ganglio afectados radiológicamente. La supervivencia libre de enfermedad fue de 71 vs 51% respectivamente.

Es uniforme la información existente de la presencia de ganglios positivos como factor de mal de pronóstico independientemente del tratamiento realizado, solo radioterapia, quimio/radio mas braquiterapia prescrita a punto A o braquiterapia guiada por imagen.

El papel de la linfadenectomía paraórtica de estadiaje está en la actualidad debatido (77). Si bien el primer trabajo randomizado (78) que existe encuentra peor supervivencia en las pacientes sometidas a estadiaje quirúrgico vs radiológico, si se han publicado trabajos retrospectivos en los que la linfadenectomía es causa del 43 % de cambio de plan de tratamiento e incluso de mejor supervivencia como concluye Gold (80) en el trabajo del GOG en 2008. Marnitz (79) publica en 2016 su serie de 240 pacientes randomizadas a estadiaje quirúrgico ganglionar vs clínico, todas tratadas con quimio/radio mas braquiterapia y no encuentra diferencias en cuanto a tiempos de tratamiento ni toxicidades que favorezcan a ninguno de los dos grupos.

La dosis total de radiación administrada es clave en el control local (26,81,82,83,84,85,86). Se suma la dosis administrada con radioterapia externa mas la administrada con braquiterapia y se expresa en dosis equivalente a fracciones de 2 Gy/día (EQD2). Para tumores iniciales es suficiente una dosis de 75 - 80 Gy en punto A , y para tumores mas avanzados, al menos 85 - 90 Gy en punto A (11,70) .

Dimopoulos (85) con 141 pacientes estadios IB-IVA tratadas con quimio/radio mas braquiterapia guiada por imagen describe que las pacientes con D90 (Dosis que recibe el 90% del volume de interés) en HRCTV (High risk clinical target volume, volume donde se prescribe la dosis por sesión en braquiterapia guiada por imagen) mayor de 87 Gy tienen una tasa de recidiva local de 4% vs 20% en aquellas cuya dosis en HRCTV fue menor de 87 Gy.

Schmid en 2011 (87) publica los resultados de la escuela vienesa . En su trabajo se analizan 265 pacientes y aquellas cuya D90 en HRCTV era \geq o $>$ 87 Gy tenían mayor control local. En su trabajo especifican que en el 85% de las pacientes que presentaron recidiva local existían zonas de menos de 87 Gy dentro del HRCTV. Tanderup (82) asocia dosis de $>$ 85 Gy en HRCTV para conseguir un control local de 94 % a 3 años

Iguales resultados publica Charra-Brunaud (88) en 2012 con el estudio STIC francés 705 pacientes, diseñado para comparar la braquiterapia 2D con la braquiterapia guiada por imagen (esta última con mayor control local y menor toxicidad).

Yalman (26) compara los resultados entre dosis > 64 Gy vs ≤ 64 Gy en pacientes tratadas solo con radioterapia (257 pacientes), y no encuentra diferencias significativas en la supervivencia global (53,2 vs 71,6 %, $p=0,718$).

Dyk (83) en 2014 publica su estudio con 134 pacientes, estadios IB1-IVB tratadas con quimioradioterapia mas braquiterapia guiada con RNM y concluye que la dosis administrada en el HRCTV está correlacionada con el control local

Gill (84) en 2015 describe el resultado con 128 pacientes, estadios IB1-IVA tratadas con quimio/radio mas braquiterapia guiada por imagen. En sus resultados destaca que para las pacientes con adenocarcinoma la dosis en HRCTV $>$ o igual a 84 Gy tenia mayor control local a 2 años ($p=0,03$).

Krebs (86) con 40 mujeres analizadas concluye que la esterilización del tumor esta significativamente relacionada con la dosis depositada en el HRCTV.

Mazeron (81) igualmente en 2015 analiza 225 casos estadios IB-IVA tratadas con quimio/radio , encuentra peor control local en las pacientes cuyo tratamiento fue de mas de 55 días, tumores de mas de 5 cm y en las que el volumen del HRCTV fue mayor de > 30 cc

Ribeiro (89) en 2016 publica que al subir la D90 de 75,8 Gy a 85,8 Gy mejora los resultados en control local , de 88 a 97 % en su serie con 170 pacientes.

Tanderup (82) también en 2016 reporta los resultados del estudio retroEMBRANCE con 488 pacientes tratadas con quimio/radio + braquiterapia guiada por imagen. La D90 $>$ o igual a 85 Gy y el tiempo total de tratamiento fueron factores pronósticos en control local. Sin embargo el tipo histológico no obtuvo significación. Establece el autor que dependiendo del volume del HRCTV encontraremos diferente control local : $>94\%$ para HRCTV de 20 cc, $>93\%$ para 30 cc y $>86\%$ para volúmenes de 70 cc. Recomiendan aumentar en 5 Gy la dosis por cada semana de mas de tratamiento y por cada 10 cc adicionales de volumen.

Quimioterapia concomitante. La asociación de quimioterapia (basada en cisplatino) mas radioterapia es el tratamiento estándar en el CC no subceptible de cirugía desde que en 1999 se publican 5 estudios randomizados que muestran aumento de supervivencia frente a radioterapia exclusiva (90,91,92,93,94).

Estudio	Año	Estadios FIGO	Grupo control	RT/Quimio
Keys	1999	IB 2	RT	RT + CDDP semanal
Rose	1999	II B – IV A	RT + Hidroxiurea	RT + CDDP semanal RT + CDDP-5-Fu-Hy
Morris	1999	IB 2 – IV A	RT (con PA)	RT + CDDP-5-Fu
Whitney	1999	II B – IV A	RT + Hidroxiurea	RT + CDDP-5-Fu
Peters	2000	IB - II A (postC)	RT	RT + CDDP-5-Fu

Tabla 4. Estudios randomizados comparando radioterapia exclusive contra combinación de quimio y radioterapia.

El metaanálisis de Meng (95) publicado en 2016 y que analiza 2130 pacientes, establece que existen “efectos beneficios sólidos “ de la asociación de platino con la radioterapia externa en el tratamiento del CC estadios no quirúrgicos ,que es superior al uso exclusivo de radioterapia y que debe tenerse como tratamiento de primera linea.

Aunque hay publicaciones en las que se describen mejores resultados en supervivencia global y libre de enfermedad (53% y 30% mayor respectivamente,p=0,0002 y p=0,0006) al combinar el platino con otras drogas (como el metaanálisis de Petrelli de 2014 (96) con 4 estudios randomizados y 4 retrospectivos, 1500 pacientes analizadas, estadios IB-IVA) , en el metaanálisis de Datta (97) de 2017 (14 estudios con 2445 pacientes analizadas, estadios IIB-IVA) se compara la utilización de cisplatino solo (8 trabajos), combinaciones de platino mas otro fármaco (4 trabajos) y mytomicina C administrada de forma exclusiva o en combinación (2 estudios) y concluye que no hay diferencias entre los tres regímenes ni en la toxicidad ni en los resultados oncológicos de supervivencia global.

La administración semanal del platino con dosis de 40 mg/m² es el regimen más usado y el empleado en nuestra serie. En número de ciclos administrados varía entre 5 y 6 dependiendo de la tolerancia hematológica (que suele ser muy buena) y la duración de la radioterapia externa, generalmente 25 días, 5 semanas.

El trabajo de Nugent (98) con 118 pacientes estadios IB2-IVA tratadas con tratamiento combinado con platino semanal a dosis habitual describe que aquellas pacientes que recibieron menos de 6 ciclos tuvieron menor supervivencia libre de enfermedad y global ($p=0,0045$ y $0,001$ respectivamente).

1.7.1. Duración del tratamiento.

Capítulo a parte merece como factor pronóstico la duración del tratamiento al ser objetivo de esta tesis.

La duración del tratamiento radioterápico ha sido siempre relacionada con su efectividad. Esto es debido a los factores biológicos implicados, de forma que al aumentar el tiempo se favorece la repoblación celular tumoral así como la proliferación haciendo al tumor más resistente a la radiación (99). De esta forma cualquier motivo de aumentar el tiempo de tratamiento es un factor abverso para la eficacia de la radiación. Es conocido el efecto potenciador que ejerce la quimioterapia sobre la irradiación. Al añadir quimioterapia se aumenta el efecto biológico de la radiación y se reduce la aceleración de la repoblación que se produce al prolongar el tiempo de la radioterapia. (99).

Antes de 1999 y la publicación de los estudios que demostraron la superioridad de la combinación de quimio y radioterapia sobre la radioterapia exclusiva, el tratamiento del CC avanzado era radioterapia exclusivamente y existe una enorme información sobre los factores pronósticos y resultados con ambas modalidades terapéuticas.

Estudiamos los trabajos con radioterapia sola y con la combinación de quimio/radioterapia.

Estudios con radioterapia exclusiva.

Los trabajos de finales de los 90, años en que el tratamiento estándar del CC era la radioterapia exclusiva, combinando radioterapia externa y braquiterapia, empezaron a centrarse en los factores pronósticos de la enfermedad y entre ellos la duración del tratamiento.

La mayoría de ellos son estudios retrospectivos de series de centros específicos en los que los autores analizan los diversos factores pronósticos del CC tratado de forma radical con radioterapia exclusiva. En prácticamente todos ellos se concluye que la duración de la radioterapia es clave en el control local, la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Así Fyles (100) en su serie con 830 pacientes describe una pérdida en el control local del 1% por cada día que el tratamiento pase de 30 días

($p=0,0001$), y que este efecto es mas patente en los estadios III y IV que en I y II. Lanciano (101) con 837 casos observa diferencias entre los grupos de pacientes cuyo tratamiento duró menos de 6 semanas, entre 6 y 7,9 semanas, entre 8 y 9,9 semanas o mas de 10 semanas , siendo significativamente peor ($p=0,003$) la supervivencia global y control local en los tratamientos mas largos. Girinsky (102) analiza 386 pacientes y concluye que aquellas con tratamientos mas largos de 52 días perdían un 1% por día de retraso tanto en el control local como en la supervivencia global.

Pérez (103) con su serie de 1224 mujeres tratadas por CC encuentra una pérdida de 0,85% en el control local por cada día por encima de 7 semanas y establece tres grupos según la duración del tratamiento : menor o igual a 7 semanas, entre 7 y 9 semanas o más de 9 semanas. La tasa de recidiva local a 10 años fue de 7%, 22% y 36% respectivamente y la supervivencia cancer específica igualmente a 10 años, de 72% para las pacientes de 7 semanas y 60% para las pacientes con tratamientos de mas de 7 semanas.

Peterit (104) con 209 pacientes establece la comparación entre la duración del tratamiento menor o mayor de 55 días. A 5 años encuentra una supervivencia global mas favorable en las pacientes de menos de 55 días, 65 % vs 54% ($p=0,03$) e igualmente mejores cifras en el control local a 5 años : 87% vs 72% ($p=0,006$). Concluye que se pierde un 0,6% y un 0,7% por día en supervivencia global y control local por encima de los 55 días. Dato curioso de su trabajo es que el análisis por estadios encontraba que en los estadios II-B no había diferencias significativas.

Delaloye (105) encuentra diferencia en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años entre las pacientes cuyo tratamiento duró mas de 60 días vs menos, 42 vs 59 %. Analizó 360 pacientes estadios IB – IIIB, tratadas también solo con radioterapia.

El trabajo en contraposición de la mayoría lo publica Kapp en 1998,(106) con su serie de 181 pacientes tratadas de forma exclusiva con radioterapia (externa mas braquiterpia de alta tasa) , estadios IB-IV en la que no encuentra diferencia en los resultados analizando la duración de los tratamiento. El propósito del trabajo es documentar que los factores pronósticos no varían al utilizar braquiterapia de alta tasa. Los factores que en su trabajo tienen significación estadística para la supervivencia global fueron el tamaño tumoral,el nivel de la Hb pretratamiento y la presencia de ganglios pélvico y/o paraórticos.

Los trabajos de Yalman (26) y Chen (107) y también con tratamiento exclusivo con radioterapia muestran resultados parecidos. Yalman describe su serie con 257 pacientes y encuentra significativamente peores resultados de supervivencia global a 5 años en los tratamientos mas largos de 56 días, 61,2

vs 67,9 % ($p=0,031$). El trabajo de Chen, también con 257 pacientes encuentra que según el tratamiento dure 63 días ó mas la supervivencia cancer especifica a 5 años de 85% vs 65% ($p=0,004$) y un control local de 93% vs 83% ($p=0,02$), con una pérdida en el mismo de 0,67% por día de más de 63.

Estudios con tratamiento combinado quimio/radioterápico.

Shaverdian (108) en 2013 publica su trabajo en el que analiza la influencia de la duración del tratamiento en 372 pacientes que fueron tratadas bien con radioterapia exclusiva , bien con quimio/radio. En las pacientes tratadas solo con radioterapia la duración del tratamiento mas allá de 62 días si tenia una repercussion negativa en la supervivencia libre de enfermedad, pero esto no pasaba en las pacientes tratadas con quimio/radioterapia.

Song (109) con 113 pacientes encuentra un aumento del fallo pélvico en las pacientes con tratamiento de mas de 56 días , 26 vs 9 % ($p=0,04$) pero no significación en la SG ni SLM.

Mazeron (81) analiza 225 pacientes tratadas con combinación de quimio/radioterapia y encuentra peor control local en aquellas cuyo tratamiento se demoró mas de 55 días.

Khalij (110) con 303 pacientes evaluables , estadios IIB-IVA tratadas con tratamiento combinado presentan una dismunción en la supervivencia global a 5 años cuando el tratamiento se demora más de 55 días. También encuentra como factores pronósticos en la supervivencia global el nivel de hemoglobina (menor de 10 gr) pretratamiento, el tamaño tumoral (mayor de 4 cm) y el uso de braquiterapia .

Pathy (111) y Krebs (86) con series pequeñas de 50 y 40 pacientes respectivamente, encuentran resultados dispares, el primero no obtiene diferencias entre los tratamientos de 65+/- 12 días vs 48+/- 4 días , y sin embargo el segundo autor si obtiene un peor control local comparando la duración entre 59 vs 53 días ($p=0,03$).

Kim (112) .analiza 128 pacientes comparando la duración entre igual o mayor de 56 días vs menor. La supervivencia global es peor en la pacientes con tratamientos mas largos ($p=0,073$). Manders también encuentra peores resultados en supervivencia global y libre de enfermedad en las pacientes con tratamientos mas largos de 55 días (serie con 162 pacientes).

Eng-Yen-Huang (113) analiza 146 pacientes y no encuentra diferencias en la SG ni en el CL entre las pacientes en las que el tratamiento se demoró más de 56 días ($p=0,856$). En su estudio si apunta que la tasa de proctitis es mayor en las pacientes en las que entre la radioterapia externa y la braquiterapia pasan menos de 5 días vs mas de 5 días, 14,9 % vs 0%

(p=0,001). Lógicamente recomienda al menos ese gap entre ambos tratamientos.

Tergas (99) publica en 2016 el análisis de 7209 pacientes tratadas de forma combinada con quimio/radioterapia de la National Cancer Database de USA con estadios IB2 a IVA tratadas entre 2003 y 2011. De ellas 3401 pacientes recibieron el tratamiento en 8 semanas o menos y 3808 pacientes en mas de 8 semanas. No encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,209), pero si las hubo al analizar las pacientes cuyos tratamientos se demoraron mas de 10 y 12 semanas (p=0,001).

Analizaron también las características de las pacientes , encontrando que era mas frecuente la demora en el tratameinto en las razas negra e hispanas, pacientes con índice de Charlson 1-2 vs 0, estadios > IIA2, pacientes tratadas en centros públicos, residentes en el noreste de Estados Unidos y medio rural vs urbano. El riesgo de morir por CC es 15% mayor si el tratamiento dura mas de 10 semanas y 23% mayor si dura mas de 12 semanas.

Concluye su trabajo recomendando junto con la NCCN que la duración del tratamiento sea de 8 semanas o menos y que para estudiar su repercusión en el resultado quizá debería tomarse como punto de corte las 10 ó 12 semanas.

Autor	Año	Nº pacientes	Tratamiento	Resultado
Fyles	1992	830	RT sola	Pérdida de 1% de CL cada día por encima de 30 días.
Lanciano	1993	837	RT sola	Peor CL y SG por encima de 6 semanas .
Girinsky	1993	386	RT sola	Peor CL y SG por encima de 52 días.
Perez	1995	1224	RT sola	Peor CL y SG a 10 años por encima de 7 semanas.
Petereit	1995	209	RT sola	Peor CL y SG por encima de 55 días

Delaloye	1996	360	RT sola	Peor SLE a 5 años si mas de 60 días
Kapp	1998	181	RT sola	Sin diferencias
Yalman	2003	257	RT sola	Peor SG si mas de 56 días.
Chen	2003	257	RT sola	Pérdida de 0,67% en CL por día mas de 63 días
Shaverdian	2013	372	RT sola / QTRT	Peor SLE por encima de 62 días si RT sola Sin diferencias si QT/RT
Song	2013	113	QT/RT	No diferencias en SG ni SLM. Peor CL si > 56 días.
Mazeron	2015	225	QT/RT	Peor CL por encima de 55 días
Khalij	2015	303	QT/RT	Peor SG si mas de 55 días
Pathy	2015	50	QT/RT	Sin diferencias (65 vs 48 días)
Krebs	2015	40	QT/RT	Peor CL en 59 días vs 53
Kim	2016	128	QT/RT	Peor SG si mas de 56 días
Manders	2016	162	QT/RT	Peor SG y SLE si mas de 55 días
Huang	2016	146	QT/RT	Sin diferencias en SG ni CL. <56 vs >56 días
Tergas	2016	7209	QT/RT	Solo peor SG si mas de 10 semanas

Tabla 5 . Principales publicaciones sobre la influencia del tiempo total de tratamiento y su repercusion en el control local y supervivencia global.

1.8. Estadiaje. Para el estadiaje de CC se ha empleado desde hace años la clasificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras), que tuvo su primera edición en 1988 y la 2ª y usada en la actualidad que data de 2009. Se detallan ambas clasificaciones, la segunda

con su correlación con el sistema TNM (American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor-Node-Metastases (TNM) seventh edition (2010) en el anexo 1.

Para el correcto estadiaje de la enfermedad precisamos :

1.8.1.Historia clínica con especial interés en la clínica ginecológica (sangrado, dolor,)

1.8.2.Exploración general y ginecológica (bajo anestesia si es posible) con espéculo así como palpación bimanual .

Detallar en la exploración ginecológica (11) :

- Características del tumor : exofítico, endofítico, ulcerado, en barril, destrucción cervical , sangrante, etc...
- Tamaño tumoral
- Dependencia del primario, labio anterior, posterior o ambos
- Invasión vaginal, mucosa, submucosa y hasta donde llega
- Movilidad del cérvix , infiltración parametrial detallada (tercio proximal, 2/3 o a pared pélvica) , uni o bilateral.

1.8.3. Analítica sanguínea general, con hemograma, función renal y hepática ionograma, glucemia y sistemático urinario.HIV. Se ha estudiado el antígeno de células escamosas (SCC), subfracción del antígeno tumoral TA-4, una glicoproteína que se encuentra en el citoplasma del epitelio escamoso descrito por Kato (114) Tiene una vida media de 20 minutos y se normaliza 24 – 48 horas tras resección completa de la enfermedad (115). Su cifra normal oscila entre 1,5 y 2,5 ng/ml. Se ha demostrado su utilidad en monitorización de la respuesta a radioterapia, quimioterapia y cirugía, así como en la supervivencia de las pacientes. Está más aumentado su valor en los carcinomas escamosos, sobre todo en los no queratinizantes de células grandes y está menos elevado en los adenocarcinomas lógicamente. Las pacientes con cifras > 4 ng/ml tienen una afectación ganglionar 8,4 veces superior que las que tiene cifras menores de 4 ng/ml (116) y las que tiene una cifra > 2 ng/ml precisarán radioterapia postoperatoria en un 47 – 74 %, comparado con el 10 – 16% si está en cifras normales. De esta forma ayuda también a la decisión entre cirugía o radioterapia Bolger (117) describe en su trabajo con 220 pacientes, que SCC por encima de 2 ng/ml tenía un valor predictivo positivo de afectación ganglionar del 51,4 %, si estaba por encima de 4 , el valor PP era del 70 % y llegaba al 100% si su valor era superior a 8,6 ng/ml.

Puede elevarse por motivos no oncológicos (115) :

- Foliculitis
- Psoriasis

- Rash cutáneo
- Reacciones de recuerdo a la radioterapia.

1.8.4. Biopsia de cervix .

1.8.5. Rx de tórax (15)

1.8.6. Cistoscopia y rectoscopia si sospecha de afectación (15)

1.8.7. Técnicas de imagen : Opcionales en pacientes con estadio IB1 o menor (15). Aunque la clasificación FIGO no tiene en cuenta el resultado de la TAC, RNM y PET-TAC estas pruebas nos ayudan en el estadiaje y a la hora de la planificación del tratamiento radioterápico (11). Las pruebas de imagen nos informan del tamaño del tumor, invasión parametrial, afectación de pared pélvica, invasión de órganos vecinos, ganglios linfáticos y metástasis distantes (118).

1.8.7.a. Urografías intravenosa, cuya mayor utilidad es descartar obstrucción ureteral.

1.8.7.b. La TAC, aunque mas asequible que la RNM, nos aporta una información más limitada y se emplea en seguimiento o ante la sospecha de complicaciones. Tiene además mas variación interobservador que la RNM (118).

1.8.7.c. La RNM tiene una sensibilidad del 72% y especificidad del 96%. Es mejor que la TAC para evaluar el primario, pero no hay diferencias en el diagnóstico de las adenopatía (10). La RNM discrimina mejor los tejidos blandos y permite la obtención de imágenes en planos axiales, sagitales y coronales (11).

La RNM permite obtener medidas del primario con una diferencia menor de 5 mm con el tamaño comparado tras cirugía en el 90% de los casos (119) y proporciona un alto valor predictivo negativo para la afectación parametrial e invasión rectal o vesical (118). Proporciona un excelente contraste entre el tejido tumoral y los tejidos normales. Entre las desventajas : tiempo de realización y dificultad o imposibilidad de su realización en caso de pacientes con marcapasos, obesidad importante, claustrofobia o poca colaboración. Es la prueba mas realizada para la estadificación en nuestro país. La exploración debe extenderse hasta los hilios renales, siendo las secuencias básicas las potenciadas en T2 con imágenes sagitales y axiales

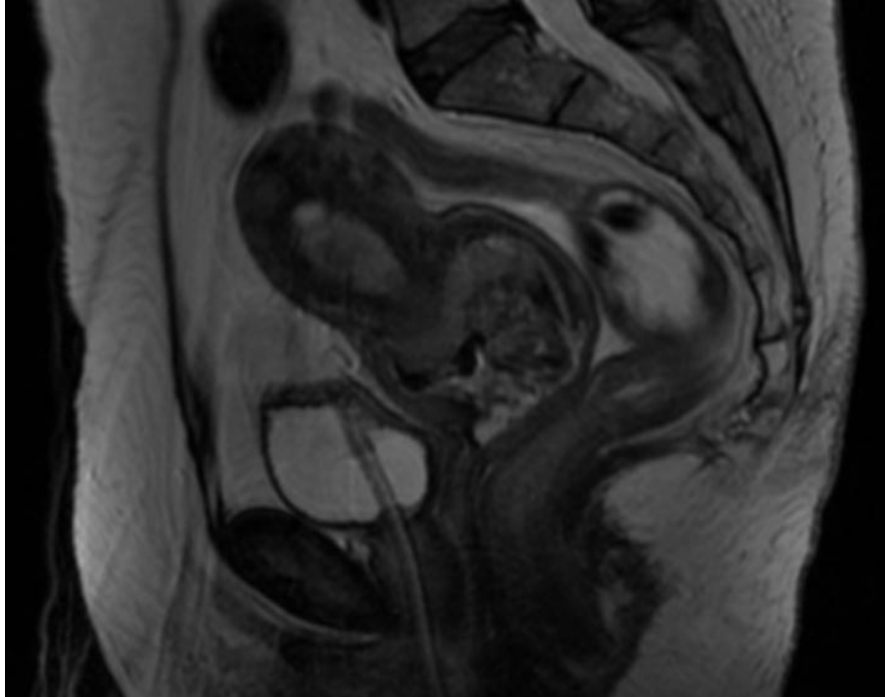


Figura 1. Plano sagital de RNM pélvica que muestra tumoración cervical extensa.

El cuello se ve como un cilindro en los imágenes sagitales y como una estructura redonda en las axiales oblicuas. Los tumores aparecen como una masa de señal hiperintensa (el cérvix normal aparece como hipointenso). El signo radiológico de invasión parametrial es la desaparición o interrupción del anillo hipointenso que delimita el cérvix y que se evidencia en las imágenes axiales, aunque a veces se puede confundir con edema o inflamación, por eso es mas importante su valor predictivo negativo, que ayuda a seleccionar a las pacientes potencialmente quirúrgicas(118) No obstante el trabajo de Hancke (120) concluye que la mejor manera de evaluar los parametrios es la exploración física.

Los datos de afectación vesical en RNM (118) son :

- Interrupción de la hipodensidad de la señal normal de la pared vesical
- Presencia de nodularidad
- Irregularidad de la pared vesical
- Masa que sobresalen hacia la luz y
- Presencia de edema bulloso.

La infiltración rectal es mas difícil por la presencia del tabique recto – vaginal.

En el estudio de Rockall (121) se plantea que la RNM podría evitar la realización de pruebas más agresivas (cistoscopia, rectoscopia) para el estudio

de la invasión rectal y vesical debido a su alta sensibilidad y especificidad (71 a 100% y 88 – 91 % respectivamente).

Los ganglios se consideran como afectados por el tumor si miden 10 mm ó más en su eje corto. También son altamente sospechosos si tiene forma redonda (entre 8 y 10 mm de eje corto), necrosis central (valor predictivo positivo de 100%) y presencia de tejido de la misma densidad que el tumor dentro del ganglio. Las secuencias de difusión (basadas en el movimiento de las moléculas de agua en los tejidos) dan imágenes de gran resolución para diferenciar el tejido neoplásico (menor difusión que los tejidos normales). Otro posible avance vendrá del uso de nuevas moléculas (partículas de hierro) que incorporan información biológica. (118)

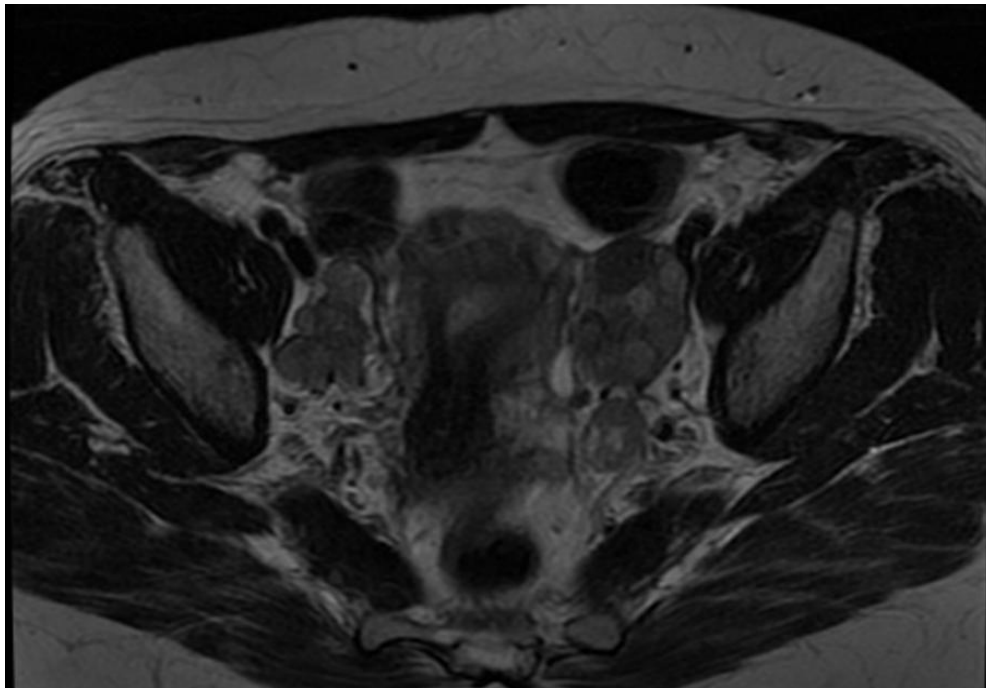


Figura 2. Presencia de adenopatías pélvicas en la RNM

En relación a la comparación RNM vs TAC ,el metaanálisis de Bipat (122) concluye :

- 1) La RNM es mas sensible que la TAC en el diagnóstico de la infiltración parametrial (74 vs 55%)
- 2) La RNM es también más sensible en el diagnóstico de la afectación ganglionar que la TAC (60 vs 43 %)
- 3) No tienen diferencias en el diagnóstico de la invasión vesical o rectal.

1.8.7.d. PET: La PET tiene una sensibilidad del 79% y especificidad del 99% (10). La mayoría de los tumores son ávidos de la FDG , a excepción de los adenocarcinomas. Se emplea para (21) :

- Estadificación
- Pronóstico
- Monitorizar respuesta
- Detección de recidivas
- Planificación de la radioterapia.

Según los valores de SUV (Standardized Uptake Value) en el diagnóstico la supervivencia se ve afectada. Valores de SUV por debajo de 5,2 se acompañan de supervivencia a 17 meses del 95% de las pacientes, con SUV entre 5,2 y 13,3 del 70% y baja hasta 44% en las pacientes con SUV mayor de 13,3 (21). Posee además un carácter predictivo de supervivencia cuando se realiza 3 meses tras tratamiento radical con quimio y radioterapia. Muy útil en la detección de afectación ganglionar (sensibilidad 75-100%, especificidad 87-100%) y metástasis distantes (118).

Inconvenientes de la PET (118) :

- La FDG no es específica de malignidad
- Ganglios reactivos (falsos positivos)
- Ganglios necróticos (falsos negativos)
- Captaciones en ovarios y útero en mujeres fértiles
- Adenocarcinomas , baja captación
- Cuestionable su utilidad en estadios iniciales

Grigsby analiza 101 pacientes y concluye que el PET es superior a la TAC para el diagnóstico de metástasis distantes (123).



Figura 3. PET-TAC de paciente con adenopatías pélvicas bilaterales.

El PET fue aprobado en 2005 en USA por el CMS (Center for Medicare and Medicaid Services) para el estadiaje de las pacientes recién diagnosticadas y para la evaluación del tratamiento pasados tres meses del mismo.

Liu (124) publica en 2017 un metaanálisis basado en 67 estudios y concluye que de las 4 modalidades de estadiaje radiológico (TAC, RNM con difusión, PET y PET-TAC) , el PET y PET/TAC tienen la mayor especificidad y la RNM con difusión la mayor sensibilidad.

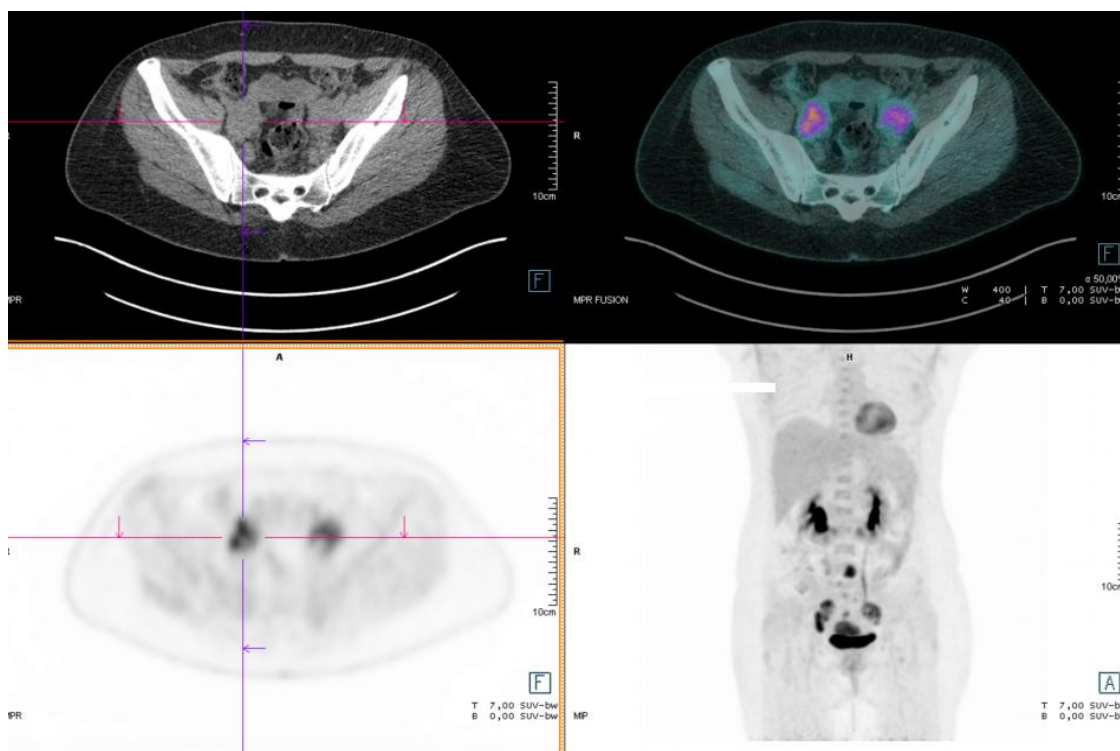


Figura 4. PET – TAC con fusión y localización de adenopatías pélvicas. La imagen de fusión es extremadamente útil para la correcta delimitación de los volúmenes y permite conformar con mayor precisión las zonas de alta dosis.

1.8.8. Estadiaje quirúrgico. El estadiaje quirúrgico consiste en la realización de linfadenectomía pélvica y/o paraórtica para conocer la afectación ganglionar del CC. Esta maniobra está debatida en la actualidad y aunque algunos grupos la practican, en el estudio randomizado realizado por Lai (125) no solo no mostró beneficio, sino que las pacientes tenían peor supervivencia. Goff (126) describe hasta un 43 % el porcentaje en el cual el estadiaje quirúrgico cambia el tratamiento de la paciente.

La linfadenectomía de estadiaje se realiza generalmente en dos situaciones(11):

-Pacientes en estadios iniciales (IA1, IB1 y II A) que van a ser tratadas con cirugía radical . Se realiza la linfadenectomía laparoscópica y si hay positividad se para el procedimiento y se remite para quimio/radioterapia.

- Pacientes en estadios avanzados en las que se realiza linfadenectomía laparoscópica paraórtica para acoplar los campos de radioterapia a la extensión de la enfermedad.

1.9.Tratamiento. El tratamiento del CC depende del estadio, siendo la cirugía el tratamiento de elección en los estadios iniciales y la combinación de quimioterapia y radioterapia en los estadios avanzados. Los estadios IB y IIA pueden tratarse con ambas modalidades de tratamiento con los mismos resultados oncológicos y lo deseable es usar uno solo de ellos para evitar toxicidades elevadas.

Estadio FIGO	Tratamiento	Supervivencia a 5 años
IA1 – IB1 y IIA1	Histerectomía radical + LF Vs Radioterapia	90 – 95 %
IB2 – IIA1 – IIA2	Histerectomía radical + LF Vs Quimio/Radioterapia	80 – 85 %
II B	Quimio/Radioterapia	70 – 80 %
III	Quimio/Radioterapia	40 – 60 %
IV A	Quimio/Radioterapia	15 – 25 %

Tabla 6. Esquema de tratamiento según estadios.

1.9.1.Cirugía. Los posibles tipos de cirugía empleados en el CC son :

- Criocirugía ó láser
- Conización o escisión en lazo del cérvix
- Linfadenectomía pélvica laparoscópica y traquelectomía (resección de cérvix con margen sin histerectomía) vaginal.
- Histerectomía simple o vaginal.
- Histerectomía radical (Wertheim – Meigs)

Histerectomía simple e histerectomía radical. Ambas resecan útero y cérvix, opcionalmente ovarios. En la radical además manguito vaginal (2 cm) y mas

parte de los ligamentos cardinal y uterosacro (15), además de la linfadenectomía pélvica y en ocasiones paraórtica . Puede hacerse laparoscópica (convencional o robótica) o por laparotomía. En la actualidad no está definido si alguna de las tres técnicas de histerectomía radical es superior a la otra. La Database Cochrane encuentra datos insuficientes (127) y existe un estudio en marcha randomizado para contestar a esa pregunta dirigido por Obermair (128). Posteriormente el autor ha publicado resultados (129) con 760 pacientes randomizadas entre histerectomía total vía laparoscópica vs laparotomía. Los efectos adversos fueron 12,9 vs 18,6 ($p=0,03$) y los efectos graves 14,3 vs 8,3 ($p=0,007$) con lo que concluye que la cirugía laparoscópica es segura para tumores iniciales.

1.9.2. Radioterapia. La RT se usa en el CC ya de forma curativa en estadios no subsidiarios de cirugía o bien de manera postquirúrgica si existen factores de riesgo (15).

Los tipos de RT usados en el CC son tanto la radioterapia externa (RTE) como la braquiterapia (BR), de forma exclusiva o combinados.

1.9.2.1. Radioterapia externa (RTE). Es el uso de radiaciones ionizantes provenientes de una unidad de RTE, generalmente en la actualidad aceleradores lineales. La radioterapia externa sobre pelvis es el primer tratamiento en los casos en que se suma a braquiterapia y quimioterapia. Se tratan tanto el primario como los ganglios pélvicos de drenaje (15). Con este primer tratamiento se consigue una disminución del 75 – 80 % del volumen tumoral inicial lo que beneficia a la hora de realizar la braquiterapia. La braquiterapia se suele iniciar al final de la externa, pero hay autores que la administran antes de finalizar externa.

RTE. Campos de tratamiento clásicos.

Los límites clásicos (11) de los campos pélvicos (técnica de 4 campos en caja) son

- Campos anterior y posterior
 - Límite superior : L4 – L5 o bifurcación aórtica
 - Límite inferior : debajo de agujeros obturadores, siempre 3 -4 cm por debajo de la enfermedad conocida.
 - Límites laterales : 1,5 – 2 cm por fuera del margen óseo pélvico.
- Campos laterales :
 - Límites superior e inferior : lo mismo que en los anteriores.
 - Límite anterior : borde anterior de la sínfisis del pubis.
 - Límite posterior : a nivel de S2 – S3, siempre con precaución de cubrir bien la extensión posterior del tumor.

- Si existe afectación vaginal, incluir al menos 3 - 4 cm por debajo de la misma.
- Si se irradian paraórticos : límite superior D11- D12 , límites laterales parte mas externa de las apófisis transversas.

En la actualidad con la simulación virtual con TAC y posible fusión con RNM y PET, se consigue incluir en los campos de tratamiento el primario y las cadenas con mayor precisión. Existen guías de la Sociedades de Oncología Radioterápica que detallan el contorneo de los volúmenes. Independientemente de la imagen, la exploración física es fundamental sobre todo para conocer la afectación de los parametrios. No está claro si todo en útero debe ser parte del volumen de tratamiento, aunque suele incluirse en la radioterapia externa. Comparando los volúmenes actuales delimitados con TAC , con los que se usan con los campos clásicos, no hay gran diferencia, lo cual es muy loable para nuestros compañeros de tiempos anteriores que con mucha menos tecnología conseguían una gran precisión.

Los pasos de la radioterapia externa se detallan en el anexo 2.

1.9.2.2. Braquiterapia. La braquiterapia (terapia de cerca) es un componente fundamental y crítico para el tratamiento de las pacientes no candidatas a cirugía. Es una técnica muy asequible y ha ido evolucionando en el tiempo, desde el uso de las fuentes de radio 226 , el uso de los mg/radio equivalentes (mgRaEq) con las actividades clásicas 15-15-10 y las aplicaciones con carga directa (en nuestro Servicio durante muchos años con fuentes de cesio 137) hasta las unidades modernas de carga diferida de alta o baja tasa de dosis con fuentes de Iridio 192.

Se usa intracavitariamente, aprovechando la anatomía femenina, generalmente con tándem intrauterino y colpostatos vaginales. Existe gran modalidad de aplicadotres : colpostatos de Delouche, moldes de Chassagne, aplicadores Fletcher, Fletcher-Delclós – Suit, anillo de Viena, Utrech, siempre con la presencia de ovoides, anillo o cilindro vaginal, y el tándem intrauterino. Se suele emplear la braquiterapia al finalizar la radioterapia externa para conseguir una geometría mas favorable tras la respuesta a la primera parte del tratamiento.

La braquiterapia según la tasa de dosis que se utiliza se puede clasificar en baja, intermedia o alta tasa de dosis.

- Braquiterapia de baja tasa de dosis (low dose rate, LDR). Administra una tasa de dosis de 0,4 – 0,6 Gy/hora
- Braquiterapia de alta tasa de dosis (high dose rate , HDR). Administra > de 12 Gy / hora

- Braquiterapia de media tasa (medium dose rate MDR). Intermedia entre las anteriores.

Durante muchos años solo hemos dispuesto de braquiterapia de baja tasa, la llegada de la alta tasa se ha ido imponiendo en los centros de radioterapia. En la tabla 5 se exponen las principales diferencias entre la baja y alta tasa en el tratamiento ginecológico.

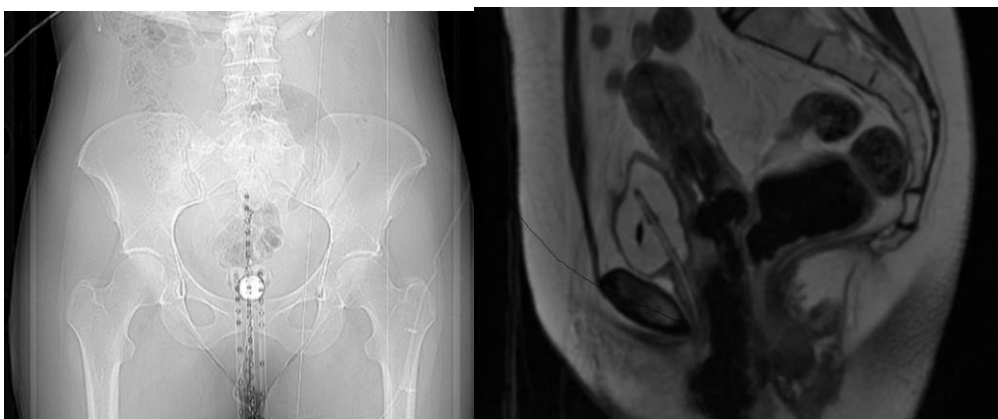


Figura 5. Aplicadores de Fletcher colocados en posición de tratamiento.. A la izquierda RX, a la derecha RNM.

	Alta tasa	Baja tasa
Tasa dosis	> 12 Gy / hora	0,4 - 0,6 Gy/hora
Ingreso	No	Si
Nº sesiones	4 - 7	1 – 2
Duración tto	10 – 15 min	24 –48 horas
Resultados oncológicos	Sin	diferencias
Efectos 2º	Sin	diferencias

Tabla 7. Comparación entre braquiterapia de alta y baja tasa.

Hay varios estudios comparativos entre baja y alta tasa, sin diferencias en resultados oncológicos ni toxicidad, de forma que cada centro opta por la modalidad que le ofrezca mayor seguridad.

Año	Autor	Pacientes	Supervivencia	Toxicidad
1994	Pastel (130)	482	Sin diferencias	Sin diferencias
1993	Teshima (131)	430	Sin diferencias	Mas t crónica en HDR
2002	Hareyana (132)	131	Sin diferencias	Sin diferencias
2004	Lertsanguansinchai (133)	221	Sin diferencias	Sin diferencias.

Tabla 8. Estudios randomizados que comparan los resultados oncológicos y la toxicidad entre la braquiterapia de baja tasa y la de alta tasa de dosis.

Las dosis administradas con la braquiterapia son un complemento a las dosis de la radioterapia externa y entre ambas deben inducir la curación del tumor. Históricamente se ha prescrito la dosis de la braquiterapia al punto A (figura 18) punto colocado 2 cm por fuera y 2 cm craneal a la intersección del eje del tandem intrauterino con la línea que une la porción superior de ambos ovoides vaginales. ICRU 83 (134). Administrando la dosis en ambos puntos A se cubría con margen toda la zona cervical, y se engloba toda la enfermedad siempre que el tumor al realizar el implante no superase los 4 cm de tamaño.

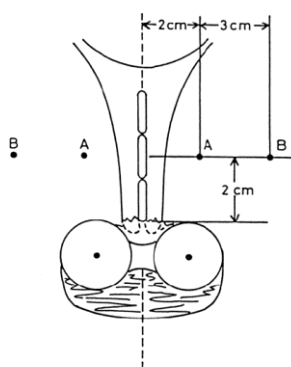


Figura 6. Prescripción de dosis en braquiterapia. Puntos A.

La escuela vienesa con el Dr. Richard Potter a la cabeza desde hace años viene desarrollando la braquiterapia guiada por imagen (IGBT, Image Guide Brachytherapy) realizando a la paciente una RNM, con los aplicadores en posición de tratamiento, en un esfuerzo por prescribir la dosis en volumen en vez de a punto A (135,136). De esta manera se ha conseguido bajar la dosis en recto, vejiga y sigmoides . La prescripción de dosis se realiza a un volumen de alto riesgo (HRCTV high risk CTV).

En el anexo 3 se detalla el contorneo de volúmenes para braquiterapia guiada por imagen, comparación entre ambas modalidades de braquiterapia y la técnica de aplicación.

1.9.3. Quimioterapia concomitante con radioterapia externa. El tratamiento estándar de los tumores no quirúrgicos es la combinación de quimioterapia y radioterapia externa seguida de braquiterapia. Con la radioterapia externa se tratan tanto el primario como los ganglios pélvicos de drenaje (15). Con este primer tratamiento se consigue una disminución del 75 – 80 % del volumen tumoral inicial lo que beneficia a la hora de realizar la braquiterapia. La braquiterapia se suele iniciar al final de la externa, pero hay autores que la administran antes de finalizar externa.

Como la radioterapia pélvica producirá invariablemente fallo ovárico en las mujeres premenopáusicas, se puede valorar la transposición ovárica antes de la RT en mujeres menores de 45 años. (137,138).

Con el tratamiento combinado se disminuye entre el 30 – 50 % el riesgo de muerte por CC frente a RT sola y aunque el régimen de quimio idóneo aún requiere investigación , está claro el papel del CDDP concomitante. Es evidente el aumento en supervivencia (139,140) y en el metaanálisis de Vale (31) se publica que la quimio/radio mejora la supervivencia a 5 años en un 6 %. Se prefiere el CDDP solo a la combinación con 5 – Fu por menor toxicidad y se usa en ocasiones Carboplatino u otras drogas si hay imposibilidad de administrar el platino (141).

Previamente se aludió a los 5 estudios randomizados (90,91,92,93,94) que demuestran que la combinación quimio/radio es superior a radioterapia exclusiva. 36% de reducción de riesgo de muerte. El cisplatino se administra a dosis de 40 mg/m² semanal, durante la radioterapia externa.

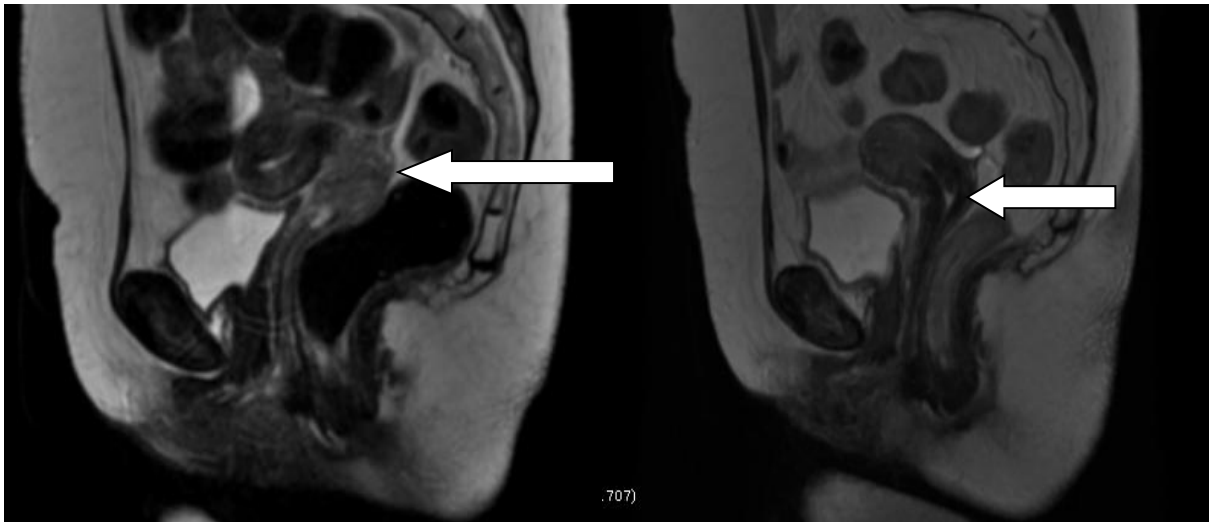


Figura 7. RNM con cortes sagitales en T2 al diagnóstico y tras tratamiento con radioterapia externa mas quimioterapia concomitante y posterior braquiterapia . Se aprecia la normalización de la anatomía del cérvix con respuesta completa del tumor.

1.9.4. Irradiación profiláctica de los ganglios paraórticos. Es sabida la afectación de los ganglios paraórticos por el CC. Si no hay evidencia de afectación de los mismos, no está bien determinado en que casos deben irradiarse de forma preventiva.

Dos estudios randomizados, europeo (EORTC) (142) y americano (RTOG 9001) (143) estudiaron el problema con el mismo planteamiento, randomización entre radioterapia estándar con radioterapia pélvica o radioterapia extendida a ganglios paraórticos. Se analizaron pacientes con CC en estadios II B – III de la FIGO ó N+ pélvicos, sin evidencia de afectación paraórtica. El estudio europeo no encontró diferencias en la supervivencia global pero el americano si. En el estudio de la RTOG incluyó pacientes con estadios IB- IIB y encontró una supervivencia a 5 y 10 años peor en el grupo de radioterapia solo pélvica (55 y 44%) que en el grupo de la radioterapia ampliada a lumboaórticos (67 y 55 %). También mas toxicidad en este último grupo. En el estudio de la EORTC se incluyeron pacientes en estadios II-B ó III , y solo estadios IB si presentaban afectación ganglionar pélvica. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue igual (50 y 53 %). En la actualidad solo se recomienda la irradiación de los ganglios paraórticos caso de evidenciarse su afectación.

1.9.5. Irradiación terapéutica de los ganglios paraórticos. Se administran 45 Gy en todas las cadenas paraórticas (desde D-11, D – 12 hasta L 4-5) mas sobreimpresión en los ganglios afectados hasta 55 Gy con cisplatino 40 mg/m² concomitante.

Varia (144) publica en su trabajo (GOG 125) , el tratamiento de 86 pacientes con adenopatías paraórticas positivas con confirmación histológica, 45 Gy con radioterapia externa mas quimioterapia (cisplatino 50 mg/m² + 5 – Fluorouracilo en infusión continua de 96 horas, 1000 mg/m² , la primera y la última semanas de la radioterapia externa).Reporta una supervivencia global a 3 años 34 %.

1.9.7. Tratamiento de la enfermedad metastásica. El estadio IV – B, con metástasis distantes ya de diagnóstico, ya evolutivas, tiene muy pocas posibilidades de curación. Las pacientes con metástasis distante única (pulmón , hígado o hueso) en ocasiones han conseguido una larga supervivencia tras cirugía , radioterapia o quimio/radio (15).

En caso de metástasis múltiples la situación puede ser muy diversa clínicamente. Generalmente las afectaciones pélvicas se manejan mejor con RT paliativa y el resto con quimioterapia (145,146).

El tratamiento fundamental es el sistémico, con quimioterapia. Se usan los fármacos activos en este tumor : cisplatino (el mas efectivo fármaco en CC (147), carboplatino (148), paclitaxel (149), ifosfamida(150), topotecan(151,152), gemcitabina(153), vinorelbina(154) y bevacizumab (155)

El estudio de la GOG 169 de Moore (156) randomizada las pacientes a recibir, CDDP solo vs CDDP + paclitaxel con mejor supervivencia libre de progresión (SLP) (4,8 meses vs 2,8 meses) pero sin mejoría en la supervivencia global. El GOG 179 (60) compara CDDP vs CDDP/Topotecan en recidivas o persistencias. La combinación tuvo mejor resultados en SLP, respuestas y supervivencia media.

El GOG 204 (157) estudia la adición del bevacizumab a los regímenes de combinación CDDP/paclitaxel y Topotecan/paclitaxel en 452 pacientes con tumores recidivados, persistentes o metastásicos.. Se observó aumento de la supervivencia global (17 vs 13 meses) La FDA ha aprobado la asociación con bevacizumab en los regímenes usados (158).

Basado en todo lo previo el tratamiento quimioterápico de elección en CC recidivado o metastásico es la combinación CDDP /Paclitaxel o carbopaltino/paclitaxel. En pacientes no candidatas a taxanos los regímenes alternativos son cisplatino/topotecan o cisplatino/gemcitabina.

El empleo de vacunas con fines terapéuticos está solo contemplado en estudios clínicos (159). Las pequeñas moléculas y anticuerpos has sido usados en varios estudios clínicos (160,161) y están en fase de desarrollo. Por la porción tumoral hipóxica, frecuente en este tumor, así como la angiogénesis secundaria a este efecto, los fármacos de nueva generación antiangiogénicos deberían tener un papel importante en el tratamiento (5).

La radioterapia paliativa tiene lógicamente un papel, bien por sangrado , bien por dolor local o de alguna metástasis. Se usan frecuentemente regímenes de radioterapia externa en 5 ó 10 días, 330 cGy x 10 sesiones ó 5 sesiones de 400 cGy cada una..

1.10. Toxicidad de la radioterapia. Para cuantificar la toxicidad inducida por el tratamiento existen varias escalas que clasifican el grado de toxicidad desde 0 (no toxicidad) hasta 5 (muerte). Las mas usadas son las de la RTOG , EORTG (anexo 3) y últimamente las de la CTC (Common Toxicity Criteria), versión 4.0 de 2009.

La toxicidad aguda se produce por la inflamación que provoca la radioterapia sobre los tejidos sanos. Es la que ocurre en los 3 primeros meses tras la administración del tratamiento.

La toxicidad crónica (después de 3 meses) es mas compleja y puede incluir lesiones en recto, vejiga, intestino y huesos de la pelvis. Las peores complicaciones (obstrucción intestinal, fibrosis, necrosis y fístulas) están relacionadas con el volumen de tratamiento, dosis total , dosis por fracción y radiosensibilidad intrínseca de cada estructura. (162,163,164) .Ciertas enfermedades predisponen a la toxicidad (163,164) :

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedades del colágeno
- Cirugías abdominales previas
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Diabetes.

La toxicidad severa (que precisa hospitalización y/o cirugía) no debe pasar de 5 – 10 % (5). La toxicidad severa suele aparecer en los primeros 3 -5 años, pero se mantiene un escaso pero mantenido riesgo posterior. Es sabido que el tabaco aumenta la toxicidad.

1.11. Seguimiento. Se debe realizar anamnesis y exploración física cada 3 – 6 meses los 2 primeros años, luego cada 6 – 12 meses hasta el 5º año y luego anual. En las pacientes de más riesgo, siempre los plazos son mas cortos. La primera revisión a los 3 meses es muy importante en las pacientes tratadas con quimio/radioterapia radical para asegurar la respuesta clínica completa, pues caso contrario la paciente debe ser valorada para posible cirugía de rescate.

La citología anual tiene un valor relativo después de la radioterapia, dado que el diagnóstico por citología de la recidiva es muy ocasional (165). Es aconsejable educar a las pacientes con los datos de posible recaída : sangrado vaginal, pérdida de peso, anorexia, dolor pélvico, de caderas , lumbar o extremidades, tos persistente. Además son importantes los consejos de vida saludable para las pacientes : abandono del tabaco y dieta equilibrada, evitar o corregir obesidad. No necesitamos estudios de imagen de rutina (165,166), salvo en las pacientes de alto riesgo de recaída central en las que se realiza PET-CT a los 3 – 6 meses del tratamiento para confirmar respuesta completa (167,168).

Tras tratamiento puede evidenciarse respuesta parcial , pero esta puede convertirse en completa en 2 -3 meses (11).

Las pacientes irradiadas son mas propensas a segundos tumores (colon, recto, vejiga) y se debe tener en cuenta en el seguimiento.

1.12. Supervivencia. La supervivencia del CC ha ido aumentando a lo largo del siglo XX en base a los adelantos tecnológicos de la radioterapia y la asociación con quimioterapia posteriormente. En líneas generales hemos ganado un 15 – 20 de supervivencia a 5 años.

En el trabajo de Allemani y col (169) se revisa la supervivencia por cáncer en 67 países (mas de 25.000.000 de casos) durante el periodo comprendido entre 1995 y 2009, y analizan los periodos 1995 -99, 2000-04 y 2005-09. Describen que la supervivencia a 5 años por CC varia en el mundo desde menos del 50 % a mas de 70% y durante los años analizados, el avance en la supervivencia ha sido ligero. Analizaron 602.225 casos de CC. Las variaciones empiezan en el diagnóstico, así encontramos 1% de Ca “in situ” en África, 20% en América central y del sur y 81% en Oceanía. Se muestran en la tabla algunos ejemplos representativos de los 5 continentes.

Localización	Supervivencia a 5 años 2005 – 2009
Australia	67,1 %
Europa	
Islandia	73 %
Alemania	64,9 %
Italia	68,3 %
Portugal	61,5 %
España	65,5 %
Polonia	53%
America	
Estados Unidos	62,8 %
Canada	66,8 %
Argentina	50,6 %
Colombia	59,3 %
Cuba	64 %
Brasil	61,1 %
Asia	
China	59,9 %
India	45,8 %
Japón	66,3 %
Israel	65,9 %
Taiwan	74 %
Malasia	55,2 %
Africa	
Sudafrica	54,9 %
Gambia	19,5 %
Tunez	42,4 %
Libia	39,4 %

Tabla 9. Supervivencia a 5 años del CC, entre los años 2005 al 2009 en los distintos continentes y países. (169).

En España la supervivencia en los 3 periodos estudiados ha ido aumentando ligeramente. 61,7 % en el periodo 1995 – 99, sube a 63,4 % en el periodo 2000-04 y finalmente 65,2 % en el periodo 2005-09.

2. Hipótesis.

La duración del tratamiento es considerada como factor pronóstico, con influencia en la supervivencia global y libre de enfermedad en las pacientes tratadas con quimio y radioterapia concomitante por carcinoma de cérvix uterino no quirúrgico. Entendemos por duración el tiempo total de tratamiento es decir el que transcurre entre el inicio de la radioterapia externa (generalmente el mismo día que se inicia la quimioterapia concomitante) hasta la realización de la última braquiterapia ginecológica.

La idea clásica recomienda realizar el tratamiento radioterápico durante no mas de 8 semanas ó 55 días, asumiéndose una pérdida de control local y de supervivencia cuando el tratamiento se demora más de esos días. Esta afirmación viene avalada por estudios retrospectivos y sobre todo estudios realizados antes de la asociación de la radioterapia con quimioterapia, de forma que no tiene una comprobación científica irrefutable.

La hipótesis de esta tesis es que, en nuestra población, el tiempo total del tratamiento no influye en la supervivencia global y libre de enfermedad.

3. Objetivo.

Primario : Analizar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad así como la relación de dichas supervivencias con la duración del tratamiento en la población de pacientes portadoras de carcinoma de cervix no quirúrgico y tratadas en nuestro Servicio desde 2007 hasta 2016.

Secundario : Analizar la influencia del resto de variables recogidas de las pacientes tanto en la supervivencia global como libre de enfermedad. Dichas variables son :

- 1) Dependientes de la paciente : edad (con dos grupos, menor o igual de 50 años y mayores de 50), la comorbilidad asociada (hipertensión , diabetes, virus de la inmunodeficiencia humana VIH) , hábito tabáquico y nivel de hemoglobina en la analítica (menor o mayor de 12 gr) .
- 2) Dependientes del tumor : tipo histológico (epidermoide vs adenocarcinoma), estadio FIGO ,tamaño del tumor primario (mayor o menor de 4 cm) presencia de ganglios pélvicos y/o retroperitoneales afectados.
- 3) Dependientes del tratamiento : dosis total administrada (mayor o menor de 82 Gy EQD2) y administración de 5 ó 6 ciclos de quimioterapia concomitante.

4. Material y Métodos .

4.1. Diseño .

De forma prospectiva se han evaluado todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino no quirúrgico que desde el año 2007 hasta el 2016 han sido remitidas a nuestro Servicio para tratamiento. Se ha elaborado una ficha para cada paciente con los datos de la historia clínica, exploración , biopsia, pruebas complementarias de estadiaje, tratamiento , efectos secundarios y revisiones periódicas de las pacientes. Anexo 4.

El protocolo de tratamiento se detalla en el Anexo 5.

4.2. Material y métodos.

Los datos de filiación , antecedentes médicos de interés, naturaleza del primer síntoma de la enfermedad y su fecha , fueron recogidos al realizar la historia clínica a la paciente en su ingreso en nuestro Servicio.

Los datos anatomopatológicos fueron recogidos de la biopsia de la paciente. En dicha biopsia las muestras fueron teñidas con hematoxilina /eosina para su interpretación por el patólogo y la presencia o no de virus se llevó a cabo con análisis del material genético mediante pruebas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa / polymerase chain reaction).

La exploración de las pacientes se realizó en la consulta del Servicio , realizándose exploración visual con espéculo así como tactos vaginal y rectal.

La analítica sanguínea comprendió hemograma completo con cantidad de hematíes, gramos de hemoglobina, volúmenes, número de leucocitos y fórmula así como cifra de plaquetas (realizado con Cell-Dyn Sapphire y Symex XE 2100) así como análisis bioquímico que incluía glucemia, iones , pruebas de función hepática y renal . Realizado con el sistema COBAS C 701.

En las pruebas radiológicas se empleó la TAC (Toshiba Prime Aquillon de 80 detectores) y la RNM (General Electric GE Signa de 1,5 Testas).

En el tratamiento la radioterapia externa se administró con aceleradores lineales, detallando la tabla 10 el equipamiento usado en cada centro.

Servicio Radioterapia	Unidad de tratamiento	Dosimetria Software	Energía fotones
Salamanca	Clinac DHX (Varian) (RapidArd) Tomoterapia	Eclipse (Varian) Tomoterapia HiArt	6 Mv
León	Clinac DHX (Varian)	Eclipse (Varian)	18 MV
Zamora	Primus (Siemens)	Xio (CMS)	18 MV
Burgos	Clinac 2100 (Varian)	Eclipse (Varian)	6 MV

Tabla 10. Equipamiento y software usado en los centros que realizaron la radioterapia externa de las pacientes.

La quimioterapia concomitante se administró en el hospital de Día del Hospital Universitario de Salamanca a cargo del Servicio de Oncología Médica.

La braquiterapia se realizó en el quirófano del Servicio de Oncología Radioterápica del hospital Universitario de Salamanca. El servicio de enfermería de Radioterapia recibe a la paciente y se ocupa de su colocación en mesa de tratamiento, sondaje vesical y rectal, ayuda al anestesista y radioterapeuta, cuidado de la paciente durante el proceso de cálculo, administración del tratamiento y retirada de los aplicadores. La sedación de las pacientes fue realizada por el Servicio de Anestesia del centro. La dosimetría y administración de la irradiación fue realizada por los radiofísicos (Servicio de Radiofísica y protección Radiológica) . Los aplicadores empleados fueron : Fletcher con tandem intrauterino y ovoides vaginales de tres tamaños y el aplicador de Utrecht, igualmente con tandem intrauterino y ovoides vaginales.

Dosimetría calculado con el software ONCENTRA de la compañía Elekta

Los datos de seguimiento , consultas sucesivas , exploraciones y aparición de toxicidad fueron recogidas en la consulta médica.

4.3. Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico histológico de carcinoma **epidermoide o adenocarcinoma** de cérvix uterino con criterios de tratamiento quimio/radioterápico concomitante.
- Estadiaje con exploración ginecológica detallada así como RNM pélvica o TAC pélvico.
- Firma de consentimiento informado
- Completar protocolo de tratamiento con radioterapia externa 45 Gy en pelvis, mas al menos 5 ciclos de cisplatino concomitante semanal mas braquiterapia .
- Seguimiento mínimo de 6 meses.

4.4. Criterios de exclusión.

- Edad menor de 18 años.
- Ausencia de diagnóstico histológico o distinto a **epidermoide o adenocarcinoma**
- Estadiaje insuficiente para poder completar TNM.
- Ausencia de criterios de tratamiento quimio/radioterápico concomitante.
- Incumplimiento del protocolo terapéutico.
- Seguimiento menor de 6 meses..
- Abandono del consentimiento informado.

4.5. Análisis de los datos.

El calculo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) se llevó a cabo desde la fecha de la biopsia (diagnóstico histológico) hasta la fecha de recaída (SLE), muerte o última evaluación clínica (SG). El análisis se llevó a cabo con el método de Kaplan-

Meier. Para el análisis univariable el test de log-rank y el modelo de regresión de Cox para el análisis multivariante. Para el estudio de correlaciones directas entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (valor de significación $p < 0,05$). El análisis estadístico se llevó a cabo con el software estadístico SPSS versión 23.

Para analizar la influencia de la duración del tratamiento se hicieron dos grupos, primero las pacientes en las que el tratamiento dura 56 días o menos vs más de 56 días, eligiéndose esa cifra al ser la duración del tratamiento recomendada de forma clásica. Un segundo análisis se realizó entre las pacientes en la que el tratamiento se demoró 62 días o menos vs más de 62 días para analizar las pacientes con tratamientos aún más largos.

5. Resultados.

Desde enero de 2007 hasta agosto 2016 han sido remitidas a nuestro Servicio 115 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de cervix uterino, de las cuales han sido eliminadas para análisis por incumplimiento de los criterios de inclusión 20 pacientes.

- 1 paciente por diagnóstico histológico de carcinoma microcítico de células pequeñas.
- 1 paciente por no realizar quimioterapia concomitante con la irradiación externa.
- 6 pacientes por no realizar braquiterapia en su plan de tratamiento, en unas ocasiones por mala anatomía y en otras por imposibilidad técnica.
- 12 pacientes por recibir quimioterapia neoadyuvante antes de la quimio/radio concomitante.

5.1. Descripción de la muestra.

95 pacientes se seleccionan para el estudio.

Edad mediana 53,2 años, rango 34 – 82 años.

Para el análisis se realizaron dos grupos : pacientes de 50 años o menos y pacientes con mas de 50 años.

Nacionalidad :

España	85	89,50%
Bulgaria	5	5,20%
Rumania	3	3,20%
Marruecos	1	1,10%
Cuba	1	1,10%

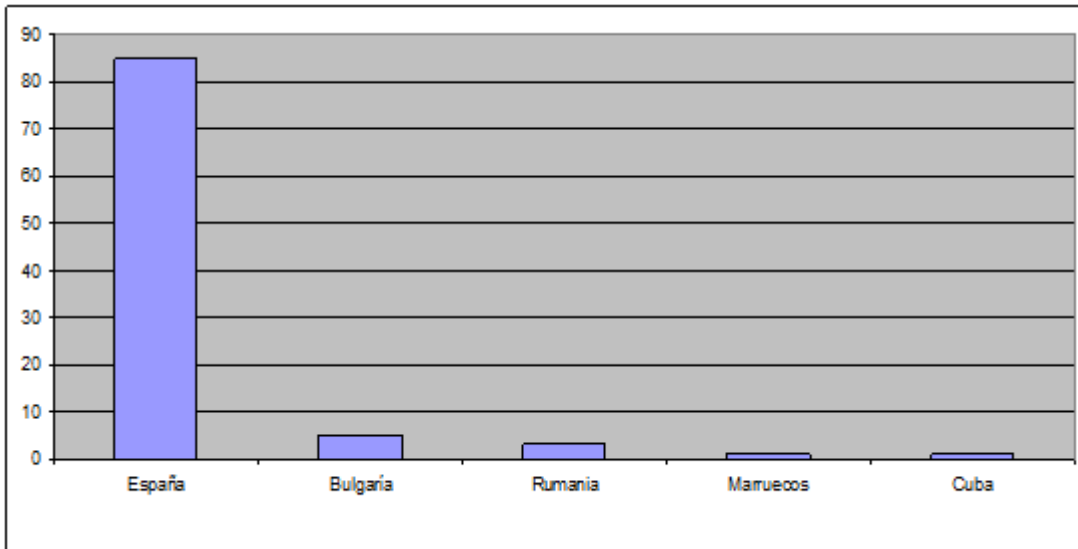


Tabla 11. Número de pacientes de los diferentes países de origen.

Provincia de reclutamiento.

Al ser nuestro Servicio centro de referencia regional de braquiterapia, recibimos pacientes de diversas provincias de la comunidad. Se detalla a continuación la procedencia de las mismas .

Provincia	Nº de pacientes	%
León	33	34,70%
Salamanca	31	32,60%
Zamora	18	18,90%
Burgos	12	12,60%
Ávila	1	1%

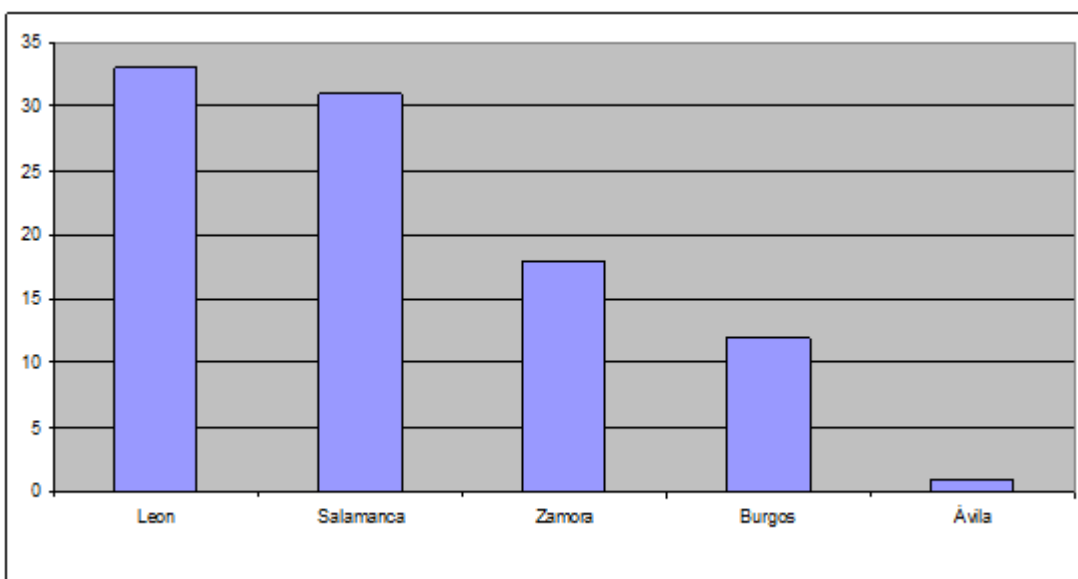


Tabla 12. Número de pacientes por provincia de reclutamiento.

Antecedentes .

De entre los antecedentes que presentaban las pacientes, estudiamos por su posible influencia en la supervivencia la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitas, virus de la inmunodeficiencia humana y el hábito tabáquico.

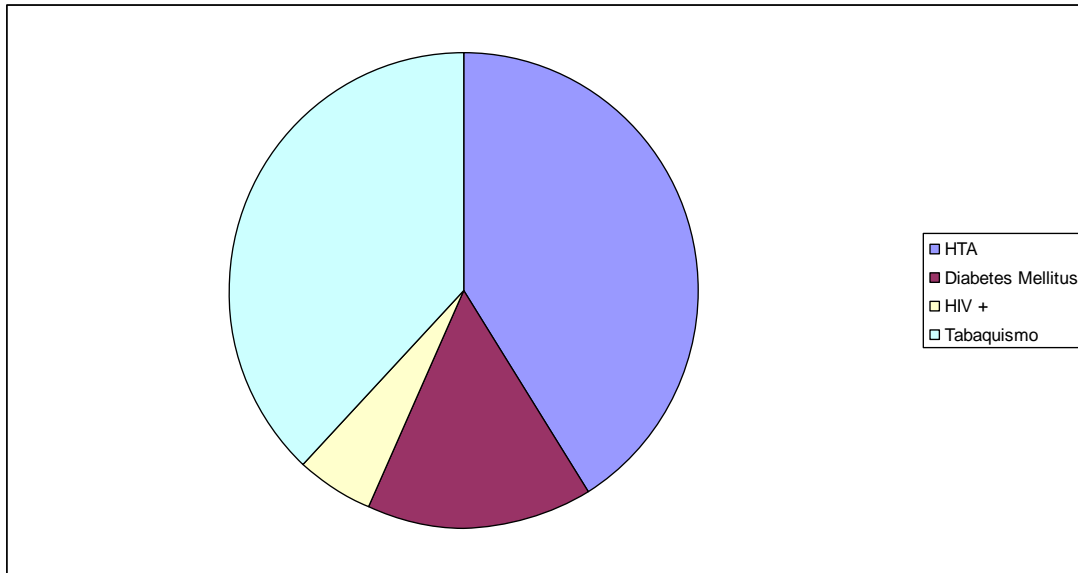


Figura 8. Porcentajes de las patologías y hábitos tóxicos de las pacientes.

HTA	25,20%	24
Diabetes Mellitus	9,50%	9
HIV +	3,20%	3
Tabaquismo	23,20%	22

Nivel sanguíneo de Hemoglobina al diagnósitoco.

Hb > 12 gr	58	61%
Hb < 12 gr	17	18%
No conocido	20	21%

Síntoma inicial :

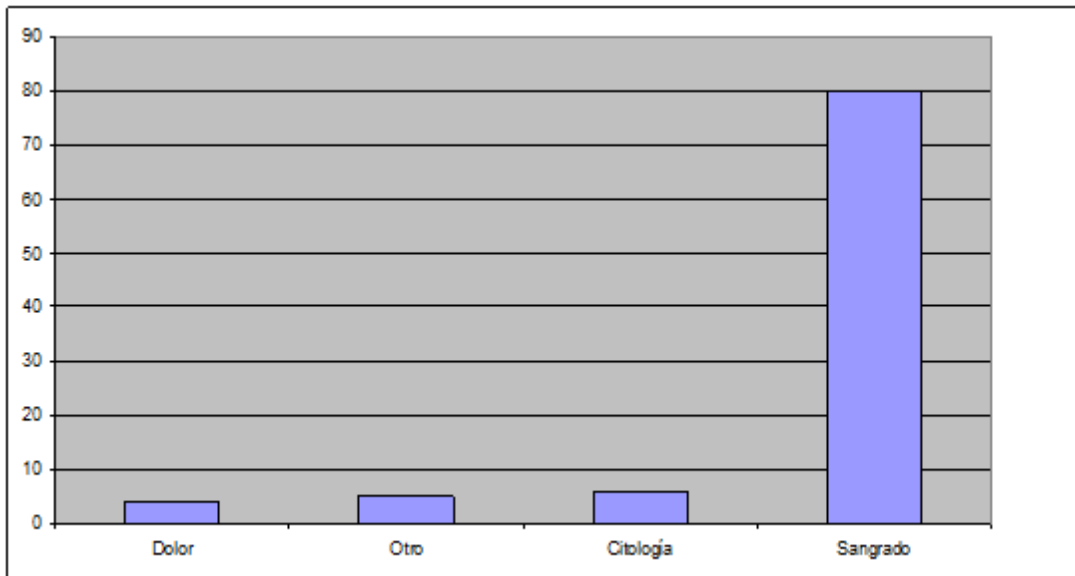


Tabla 13. Síntoma inicial del CC y número de pacientes que lo presentaron.

Anatomía Patológica :

La biopsia cervical confirmó carcinoma epidermoide en 88 pacientes y adenocarcinoma en 7.

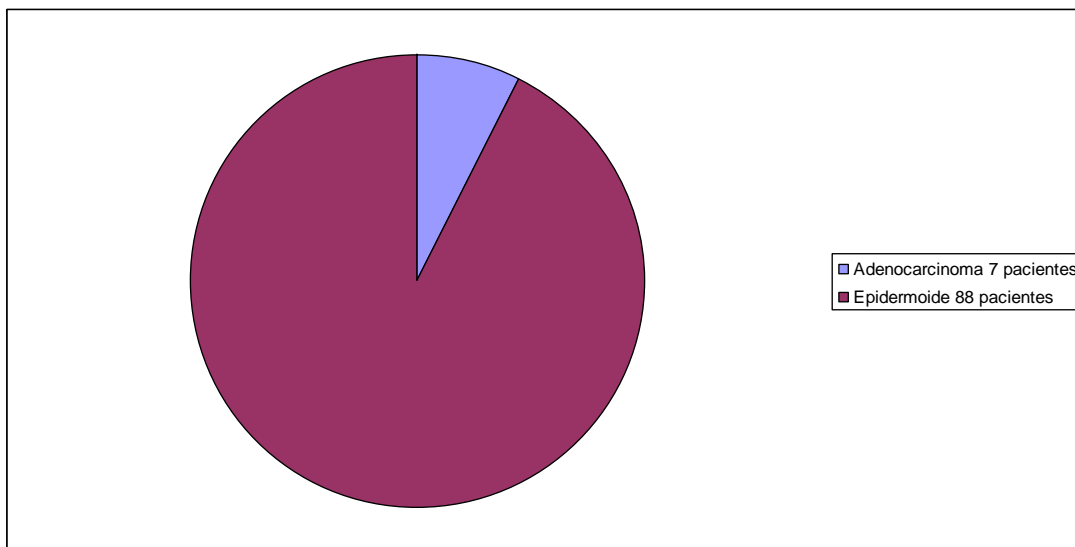


Figura 9. Representación de los dos tipos histológicos que presentaron las pacientes.

Adenocarcinoma	7 pacientes	7,50%
Epidermoide	88 pacientes	92,50%

Presencia de virus del papiloma en la biopsia.

Es sabido que el desarrollo de malignidad en el cáncer de cérvix está asociado prácticamente en el 100% de los casos a la infección previa por HVP. Sin embargo en la biopsia no siempre se halla presente el virus, y así solo en un % pequeño de nuestras pacientes se objetivaba su presencia. Esto tiene dos lecturas,, por una parte en ocasiones cuando aparece el tumor la infección hace años que se había curado y por otra parte no sistemáticamente se estudia su presencia en la biopsia.

Presencia de virus en la biopsia	
Tipo 16	11
Tipo 18	4
Tipo 33	1
Tipo 45	1
Tipos 16 y 68	1
Tipos 31,64 y 68	1

Tiempo entre síntomas y diagnóstico.

La mediana de días entre la aparición de la sintomatología y la realización de biopsia diagnóstica fue de 66 días con rango de 2 a 1088 días.

Estadíaaje.

Para el estadíaaje de las pacientes se realizó en todas las pacientes exploración ginecológica, fundamental para la correcta realización del mismo. Las pruebas radiológicas que se realizaron fueron una combinación de las siguientes, destacando que en la mayoría (62 %) se realizaron varias de ellas y que cuando solo se realizó una , ésta fue la RNM pélvica.

Pruebas de estadíaaje		
RNM pélvica	90 pacientes	95%
TAC pélvico	37 pacientes	39%
PET	19 pacientes	20%
TAC toraco abdominal	16 pacientes	17%
Solo una prueba (RNM)	36 pacientes	38%

Estadios.

Estadios FIGO

I-B2	3	3,10%
II – A	2	2,10%
II – B	49	51,50%
III – A	2	2,10%
III – B	26	27,60%
IV – A	10	10,50%
IV – B	3	3,10%

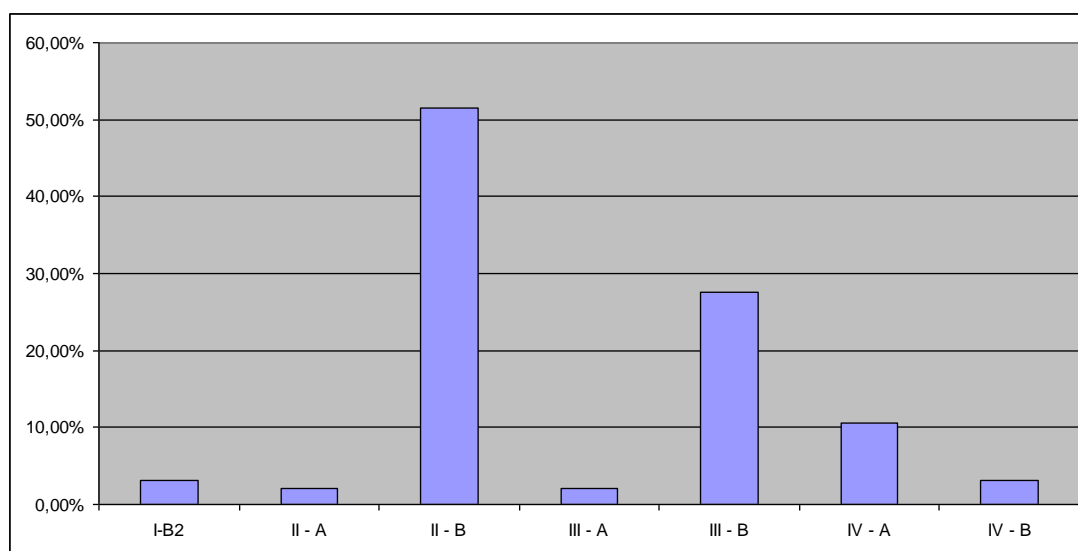


Tabla 14. Estadios FIGO que presentaron las pacientes.

Afectación ganglionar.

Los ganglios pélvicos estaban afectados en 33 pacientes (33,7 %), siendo el diagnóstico siempre radiológico. La afectación de ganglios paraórticos se evidenció en 4 pacientes (4%), siendo el diagnóstico histológico solo en un caso y en los otros 3 radiológico. La linfadenectomía paraórtica se realizó en 10 pacientes (10%) , ninguna paciente fue sometida a linfadenectomía pélvica.

Tamaño del tumor.

La mediana del tumor fue de 5,2 cm, rango 1,2 – 8,6 cm.

Para el análisis se establecieron dos grupos, igual o menor de 4 cm y mayor de 4 cm.

Tratamiento

Duración del tratamiento.

La duración del tratamiento tuvo una mediana de 64 días (37 – 110) .

Se definieron en un primer análisis dos grupos, las pacientes cuyo tratamiento duró 56 ó menos días y las pacientes en las que el tratamiento duró más de 56 días (idea clásico de tratamiento menor de 56 días) y se hizo un segundo análisis dividiendo a las pacientes en las que el tratamiento duró 62 día o menos y en las que el tratamiento duró más de 62 días (por el trabajo de Shaverdin comentado previamente)

En 65 pacientes la duración fue mayor de 56 días y en 50 pacientes la duración del mismo pasó de 62 días.

Dosis de radioterapia externa.

En la tabla 15 de especifican las dosis de radioterapia externa administradas y el número de pacientes que la recibieron.

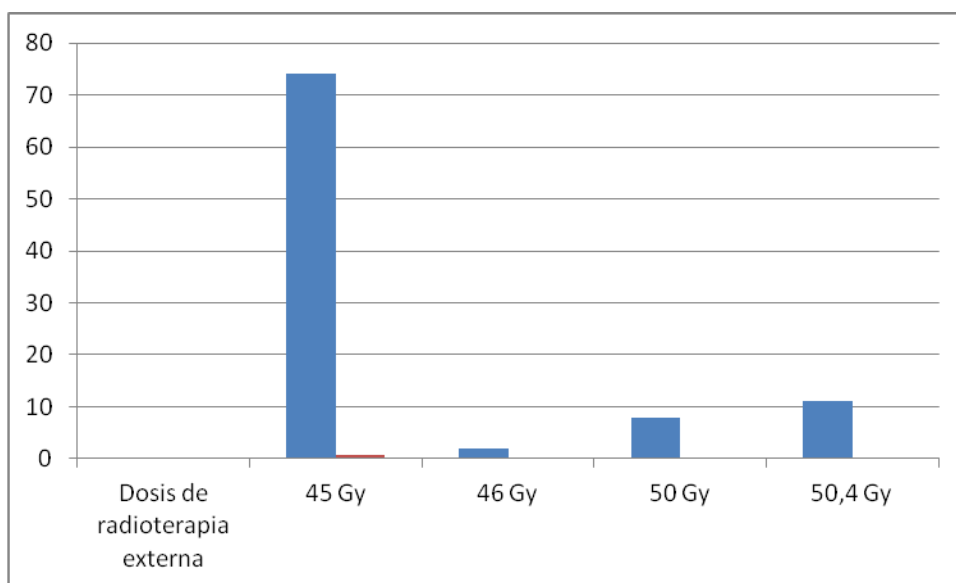


Tabla 15. Dosis de radioterapia externa.

Dosis	Pacientes	%
45 Gy	74	76,60%
46 Gy	2	2%
50 Gy	8	9,10%
50,4 Gy	11	12,20%

La dosis por fracción fue de 1,8 Gy / día en el 91 % de los casos y solo 9% fueron tratadas a 2 Gy por sesión.

Irradiaciones especiales.

En 11 pacientes se administró dosis extra (boost) sobre los ganglios pélvicos afectados, con dosis mediana de 59 Gy (rango 56 – 66 Gy). Los ganglios paraórticos fueron irradiados en 8 casos, todos con dosis de 45 Gy, excepto un caso que recibió 55 Gy por afectación. Se administró boost en parametrios en 10 mujeres (10%) con dosis mediada de 55 Gy (54 – 60 Gy). Por último el primario recibió boost con radioterapia externa en dos casos, con dosis total de 54 Gy en uno y 60 Gy en el otro.

Localización	Pacientes	Dosis mediana (Gy)	Rango de dosis (Gy)
Ganglios pélvicos	11	59	56 – 66
Ganglios paraórticos	8	45	45 – 55
Parametrios	10	55	54 – 60
Primario	2	--	54 - 60

Tabla 16. Sobredosificación (boost) en ganglios, parametrios y primario.

Quimioterapia concomitante.

El tratamiento estándar era la asociación de cisplatino intravenosos con dosis de 40 mg/m² una vez en semana durante la radioterapia externa. La mediana fue administrar 6 ciclos, pero en algunas pacientes no se llegó a esta cifra

Nº de ciclos	Nº pacientes
< 5 ciclos	3
5	30
6	58
7	4

Solo en 6 casos no se administró Cisplatin , en 5 se sustituyó por Carboplatino por insuficiencia renal o fragilidad de las pacientes y en un solo caso se administró la combinación Taxol / Carboplatino.

Para el análisis se establecieron dos grupos, 5 ciclos vs 6 ciclos de platino concomitante.

Braquiterapia.

Las 95 pacientes fueron tratadas con braquiterapia. La mediana de dosis total administrada con esta técnica fue de 28 Gy (rango 12 – 30 Gy) , la mediana de dosis por sesión de 7 Gy (5,5 – 7) y la mediana de aplicaciones fue 4 (2 – 6).

No obstante la dosis por fracción así como en número, de fracciones varió debido a la anatomía de las pacientes así como variaciones en el del protocolo de tratamiento .

Dosis por fracción (Gy)	Pacientes	Número de fracciones	Pacientes
5 – 5,5	5	< 4	3
6	34	4	68
7	56	5	24

Tabla 17. Dosis por fracción y número de fracciones administradas con braquiterapia.

En la dosimetría de la braquiterapia se administraba la dosis en punto A y se recogían las dosis recibidas en vejiga y recto, tanto la dosis media como el punto con mayor dosis.

Para el análisis de la influencia de la dosis se hicieron dos grupos . En que tenía una dosis equivalente (EQD2) sumando radioterapia externa y braquiterapia igual o menor de 82 Gy vs el grupo de pacientes que recibieron mas de 82 Gy.

Efectos secundarios agudos

Se describen en las siguientes tablas los efectos secundarios observados en las pacientes, genitourinarios, gastrointestinales, anales y cutáneos, agudos y crónicos.

Toxicidad GenitoUrinaria aguda Grado	Nº pacientes	%
1	26	27%
2	0	0 %
3	1	1 %

Tabla 18. Toxicidad genitourinaria aguda.

Toxicidad Gastrointestinal aguda Grado	Nº pacientes	%
1	30	31,5 %
2	0	0 %
3	0	0 %

Tabla 19. Toxicidad gastrointestinal aguda.

Toxicidad Anal aguda Grado	Nº pacientes	%
1	5	5 %
2	1	1 %
3	0	0 %

Tabla 20. Toxicidad anal aguda.

Toxicidad Cutánea aguda Grado	Nº pacientes	%
1	2	2 %
2	2	2 %
3	1	1%

Tabla 21 . Toxicidad cutánea aguda.

Toxicidad crónica.

Genitourinaria.

Se ha presentado toxicidad crónica grado I ó II en 4 mujeres (4%) y grado III ó mayor en 6 pacientes (6%) .

Toxicidad grado	Efecto	Pacientes	Porcentaje
I- II	Cistitis	3	3%
	Incontinencia	1	1%
III	Cistitis hemorrágica	3	3%
	Estenosis ureteral	1	1%
IV	Fístula		
	Vesico - Vaginal	2	2%

Tabla 22. Toxicidad genitourinaria crónica.

Gastrointestinal.

La toxicidad crónica gastrointestinal se ha observado en un 15 % de las pacientes, siendo grados I-II en el 7 % y III/IV en 8 %.

Toxicidad	Efecto	Pacientes	%
Grado II	Enteritis	4	4%
	Rectorragia	3	3%
Grado III	Obstrucción que requiere cirugía	5	5%
Grado IV	Fístula recto – vaginal	3	3%

Tabla 23. Toxicidad gastrointestinal crónica.

Recidivas loco-regionales.

Tuvieron recidiva local 8 pacientes, 8,5 %. Por estadios se distribuyó de la siguiente manera :

Estadio	Nº de pacientes con recidiva local	%
I	0	0%
II	7	13,7%
III	1	3,5%
IV	0	0%

Tabla 24. Casos de recidiva local por estadios.

Recidiva ganglionar. 10 pacientes sufrieron recidiva ganglionar. La distribución por estadios fue :

Estadio	Nº de pacientes con recidiva ganglionar	%
I	0	0%
II	8	15,6%
III	1	3,5%
IV	1	7,7%

Tabla 25. Casos de recidiva ganglionar por estadios.

Metástasis distantes.

En total 20 pacientes desarrollaron metástasis distantes. Por estadios :

Estadio	Nº de pacientes que desarrollan metástasis distantes	%
I	0	0%
II	7	13,7%
III	7	25%
IV	6	46,1%

Tabla 26. Metástasis distantes por estadios.

5.2. Análisis estadístico.

5.2.1.SUPERVIVENCIA GLOBAL

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
95	21	74	77,9%

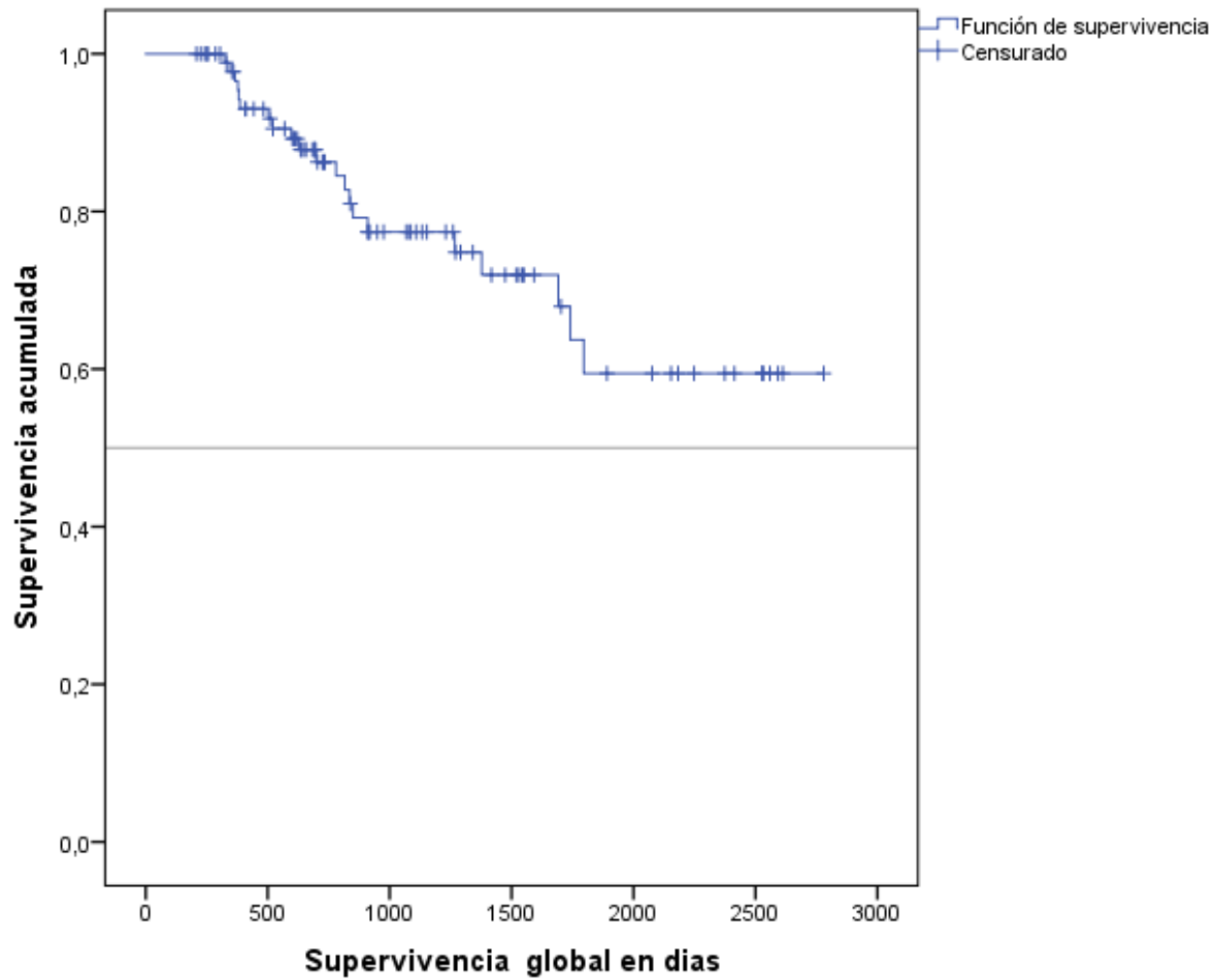
Mediana de seguimiento: 798 días. Percentil 25=533.25 y percentil 75=1460 días.

La mediana de supervivencia no se estima porque sobreviven.

Supervivencia global a 3 años : 78 %

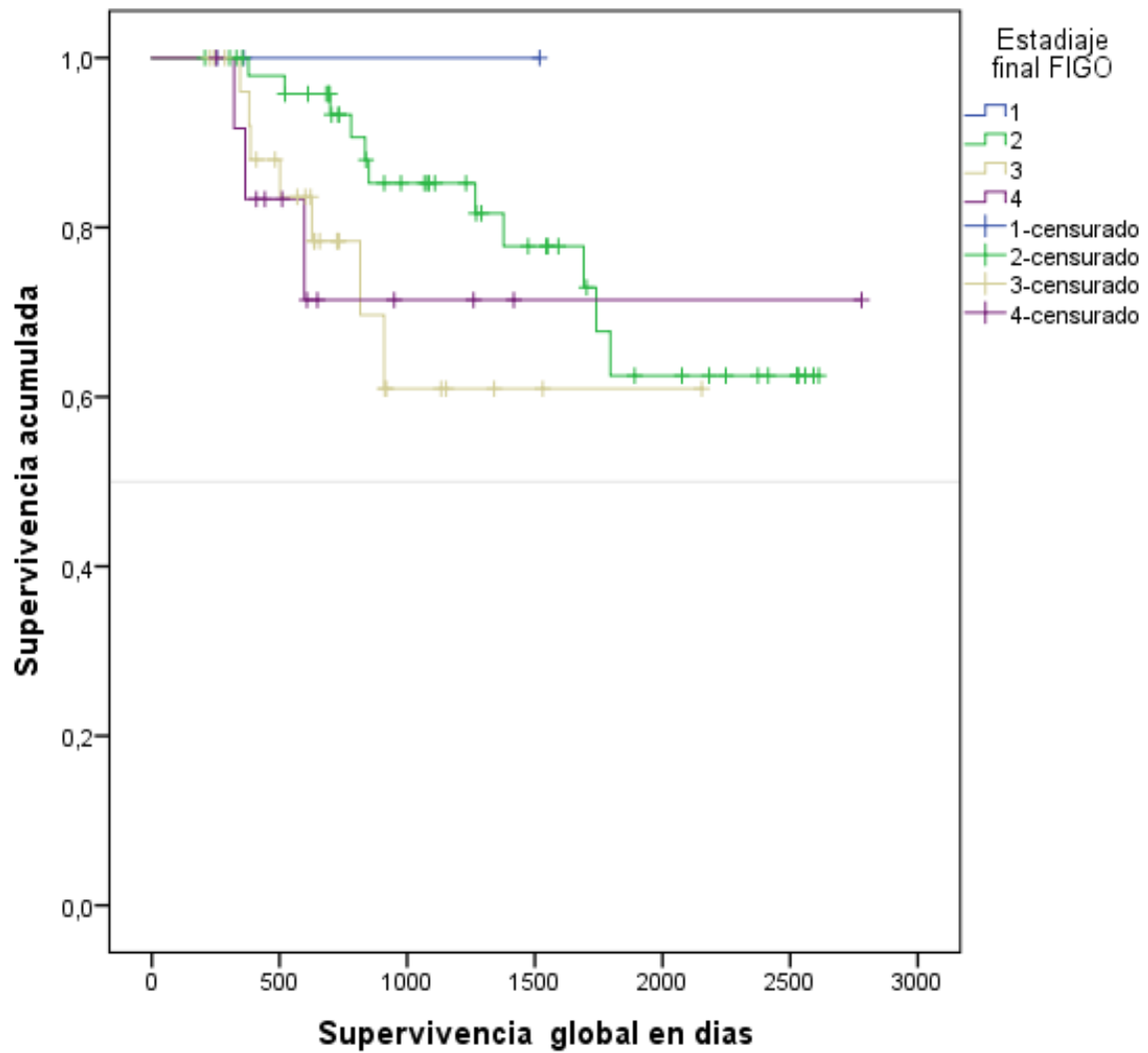
Supervivencia global a 5 años : 60 %

Supervivencia global a 7 años : 60 %



5.2.2.SUPERVIVENCIA GLOBAL POR ESTADIOS

Estadiaje final FIGO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
1	3	0	3	100,0%
2	51	11	40	78,4%
3	28	7	21	75,0%
4	13	3	10	76,9%
Global	95	21	74	77,9%



Estadio	I	II	III	IV
Supervivencia global a 3 años	100%	85%	60%	72%
Supervivencia global a 5 años	100%	62%	60%	72%

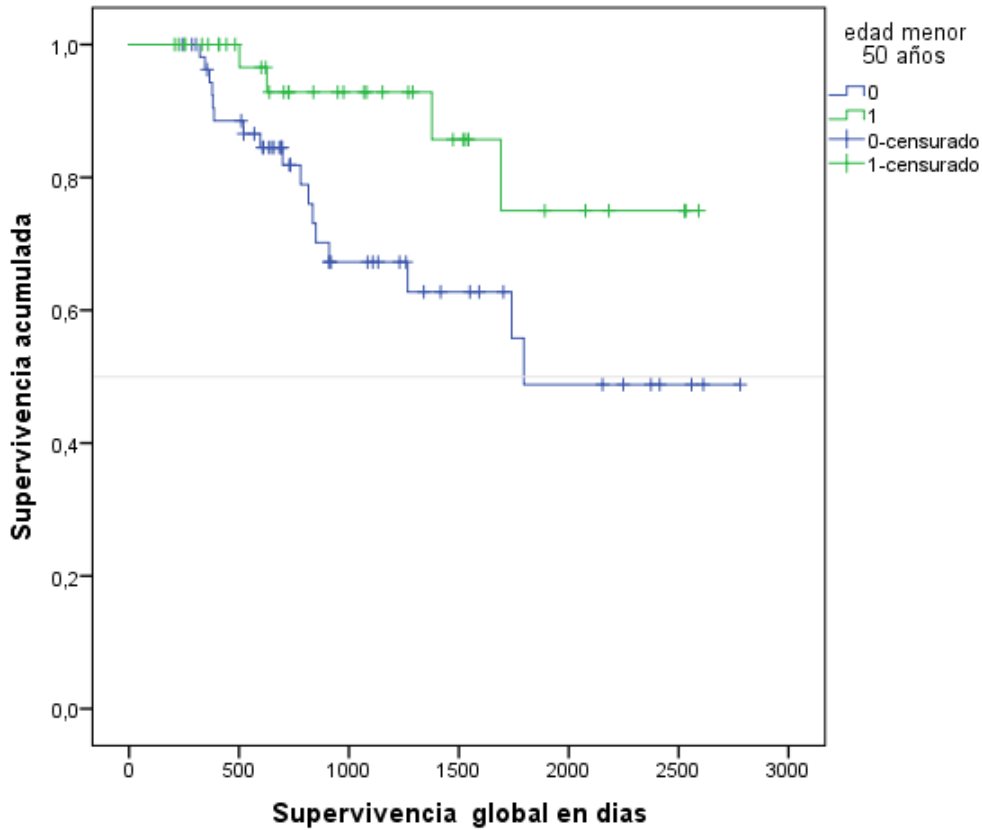
No hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencias para los 4 estadios ($p=0,301$).

Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
1	25	254,00	
	50	360,00	
	75		.
2	25	698,00	
	50	1109,00	
	75	1796,00	
3	25	427,50	
	50	636,50	
	75	911,50	
4	25	387,50	
	50	597,00	
	75	1104,50	

La medianas de supervivencia no se estiman porque sobreviven.

5.2.3.SUPERVIVENCIA GLOBAL POR EDAD



edad menor 50 años	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
0	56	17	39	69,6%
1	39	4	35	89,7%
Global	95	21	74	77,9%

Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de edad ($p=0,028$).

Edad	Menor o igual de 50 años	Mayor de 50 años
Supervivencia global a 3 años	92,3%	70%
Supervivencia global a 5 años	75%	48,9%

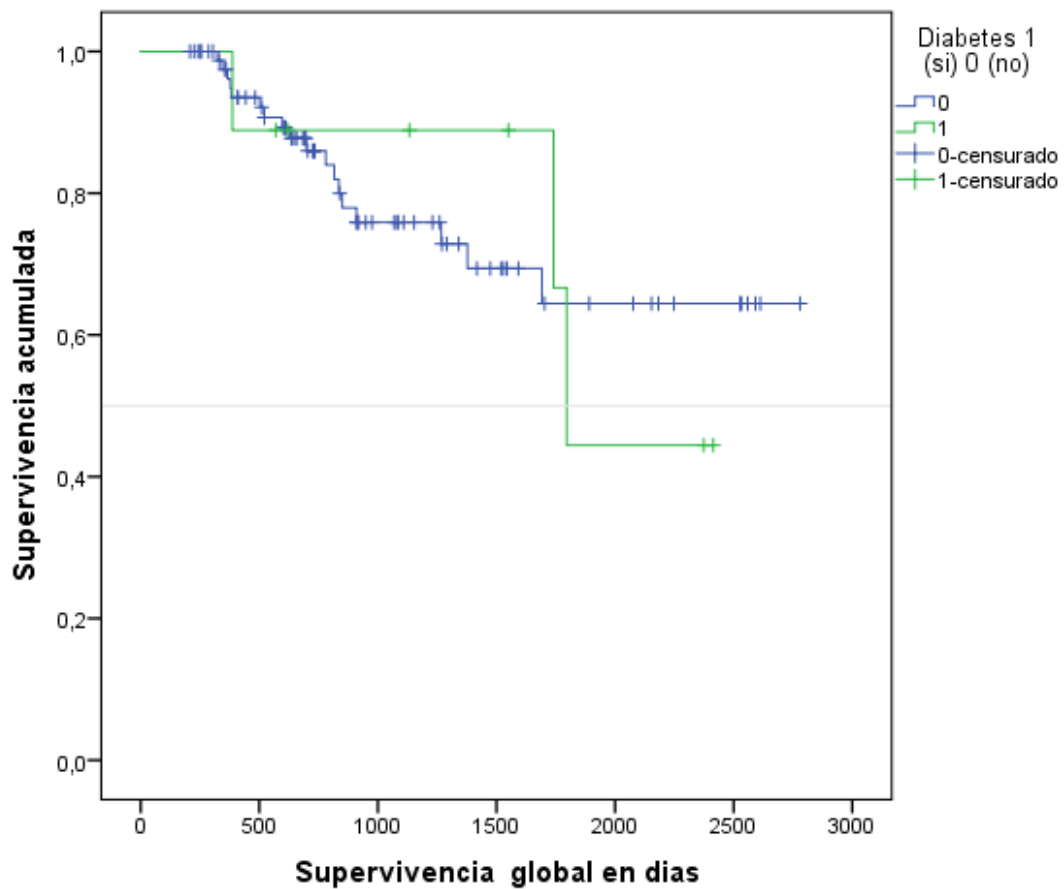
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	576,75	
	50	756,50	
	75	1322,50	
1	25	483,00	
	50	949,00	
	75	1531,00	

Para los menores de 50 años (0) la mediana de supervivencia es: 1796 días

5.2.4. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR DIABETES

Diabetes 1 (si) 0 (no)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
0	86	18	68	79,1%
1	9	3	6	66,7%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de diabetes ($p=0,918$).

Diabetes	Si	No
Supervivencia global a 3 años	87,3 %	75,2 %
Supervivencia global a 5 años	44,5 %	64,1 %

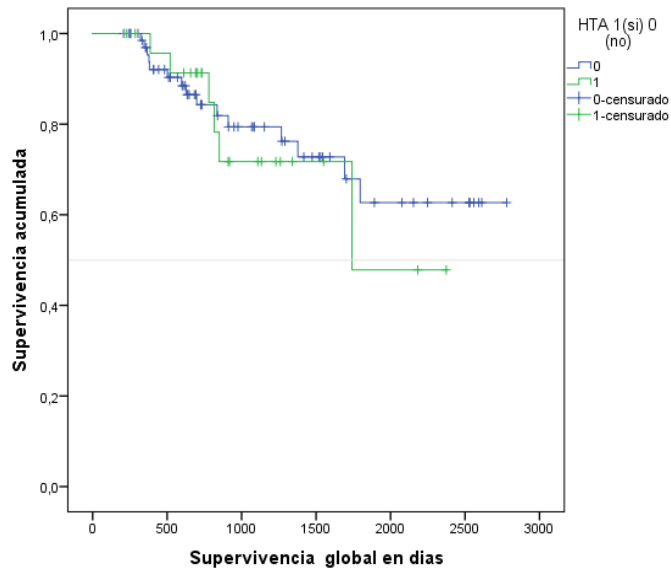
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	517,50	
	50	756,50	
	75	1350,25	
1	25	596,00	
	50	1551,00	
	75	2085,00	

Para los diabéticos (1) la mediana de supervivencia es: 1796 días

5.2.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR HTA

HTA 1(si) 0 (no)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
0	70	15	55	78,6%
1	25	6	19	76,0%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de HTA ($p=0,723$).

Hipertensión	Si	No
Supervivencia global a 3 años	70,4 %	79 %
Supervivencia global a 5 años	46,9 %	61,9 %

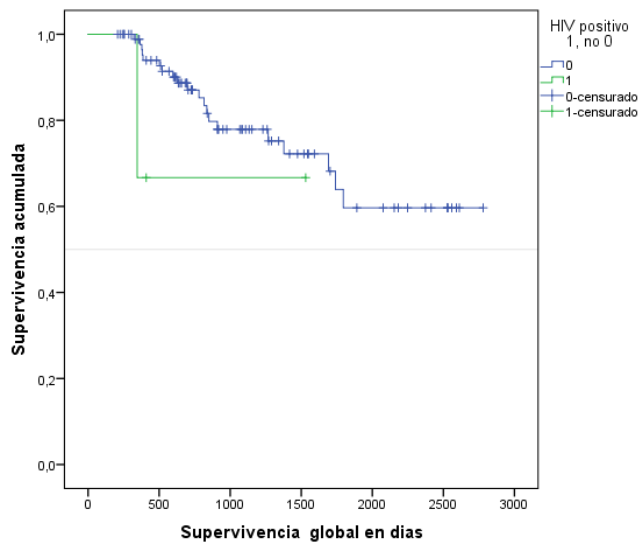
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	497,25	
	50	784,00	
	75	1534,25	
1	25	674,50	
	50	816,00	
	75	1245,00	

Para los HTA (1) la mediana de supervivencia es: 1741 días

5.2.6. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR HIV +

HIV positivo 1, no 0	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
0	92	20	72	78,3%
1	3	1	2	66,7%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de HIV + ($p=0,366$).

HIV	Si	No
Supervivencia global a 3 años	65,6 %	76,8 %
Supervivencia global a 5 años	65,6 %	59,7 %

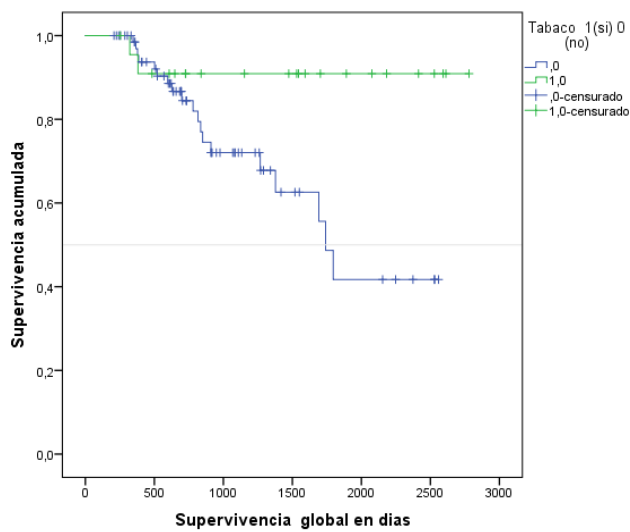
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	576,75	
	50	825,50	
	75	1460,00	
1	25	346,00	
	50	409,00	
	75	.	

La medianas de supervivencia no se estiman porque sobreviven.

5.2.7. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR FUMADORA

Tabaco 1(si) 0 (no)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
0	72	19	53	73,6%
1	23	2	21	91,3%
Global	95	21	74	77,9%



Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de tabaco ($p=0,020$).

Fumadora	Si	No
Supervivencia global a 3 años	90 %	71,2 %
Supervivencia global a 5 años	90 %	40 %

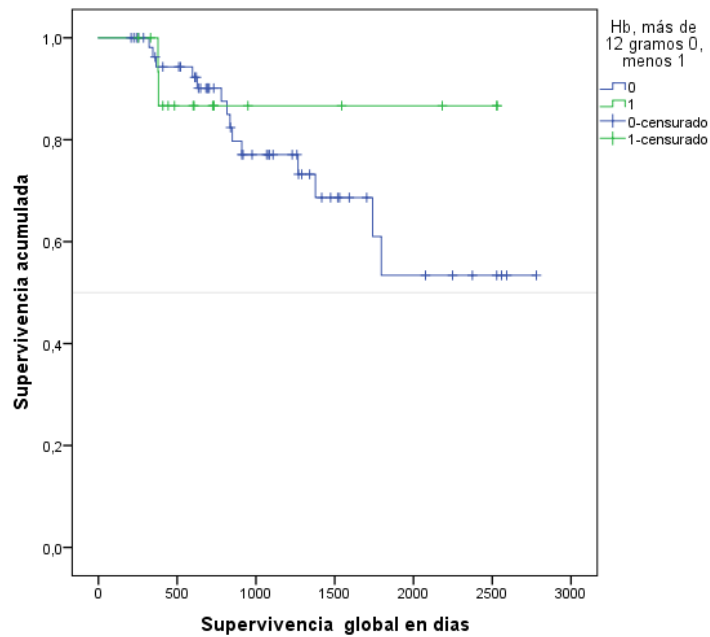
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	512,50	
	50	731,50	
	75	1252,50	
1	25	648,00	
	50	1531,00	
	75	2183,00	

Para los no fumadores (0) la mediana de supervivencia es: 1741 días

5.2.8. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR HEMOGLOBINA

Hb, más de 12 gramos 0, menos 1	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
0	58	14	44	75,9%
1	17	2	15	88,2%
Global	75	16	59	78,7%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de hemoglobina ($p=0,506$).

HB por encima de 12 gr	Si	No
Supervivencia global a 3 años	76,3 %	85,4 %
Supervivencia global a 5 años	54,8 %	85,4 %

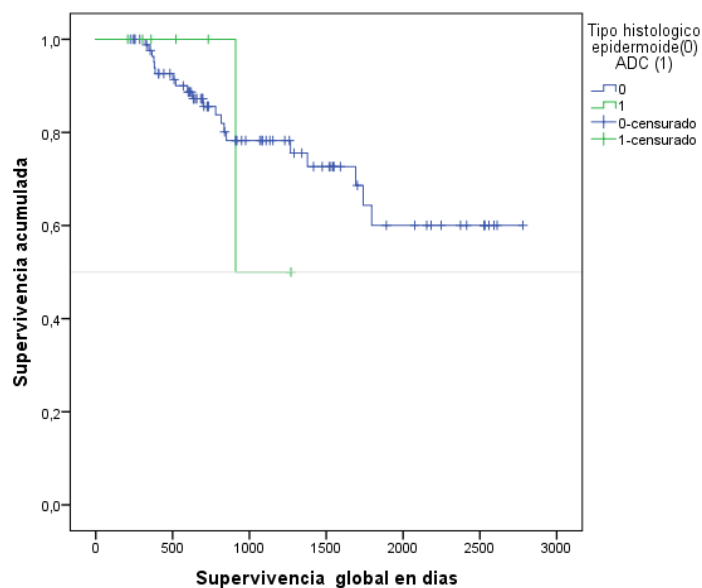
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	619,25	
	50	910,00	
	75	1432,00	
1	25	395,00	
	50	607,00	
	75	1246,50	

La medianas de supervivencia no se estiman porque sobreviven.

5.2.9. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR TIPO HISTOLÓGICO

Tipo histológico epidermoide(0) ADC (1)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
0	88	20	68	77,3%
1	7	1	6	85,7%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de tipo histológico ($p=0,829$).

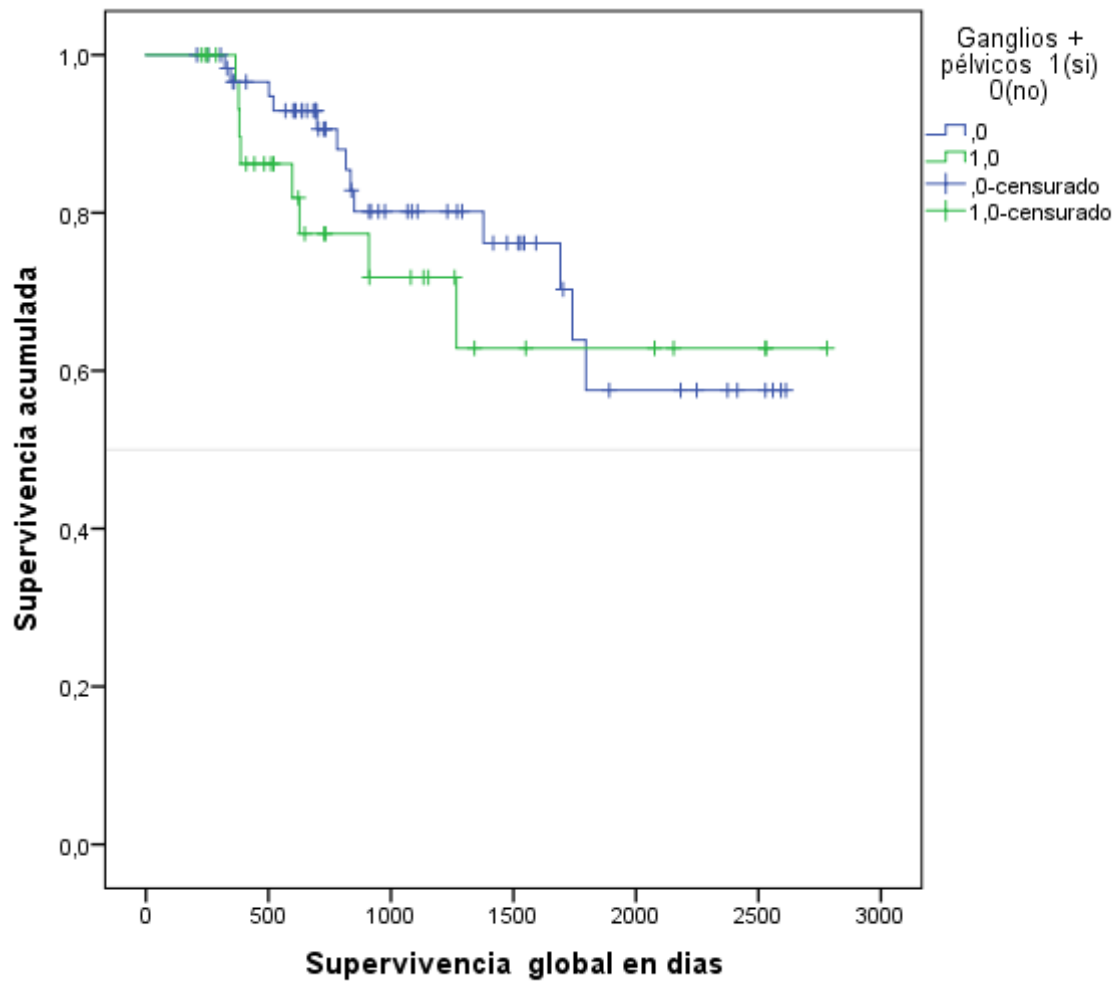
Tipo histológico	Epidermoide	Adenocarcinoma
Supervivencia global a 3 años	77,4 %	49,6 %
Supervivencia global a 5 años	60 %	

Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	598,00	
	50	837,00	
	75	1528,00	
1	25	305,00	
	50	521,00	
	75	910,00	

Para los tipo histológico (1) la mediana de supervivencia es: 910 días

5.2.10. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR GANGLIOS PELVICOS



Ganglios + pélvicos 1(si) 0(no)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
,0	62	13	49	79,0%
1,0	33	8	25	75,8%
Global	95	21	74	77,9%

No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de gánglios ($p=0,438$).

Ganglios pélvicos afectados	Si	No
Supervivencia global a 3 años	70,2 %	80 %
Supervivencia global a 5 años	61,7 %	57,9 %

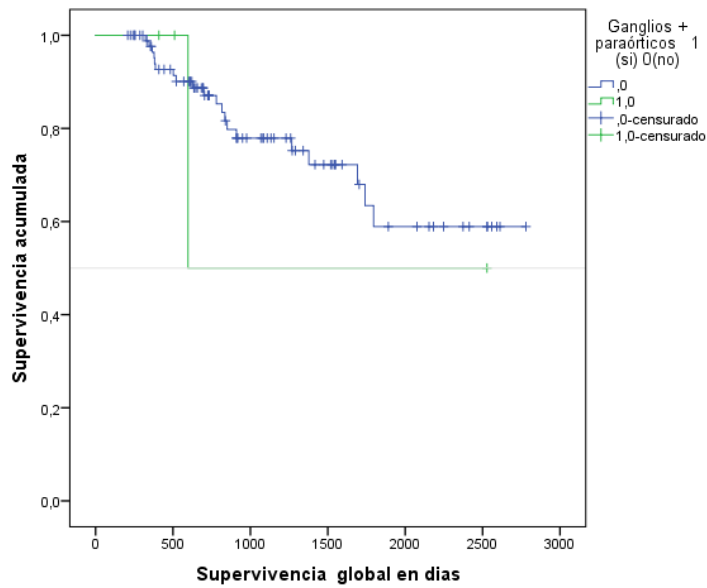
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	629,00	
	50	844,50	
	75	1534,25	
1	25	397,50	
	50	648,00	
	75	1263,50	

La medianas de supervivencia no se estiman porque sobreviven.

5.2.11. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR GANGLIOS PARAORTICOS

Ganglios + paraórticos 1(si) 0(no)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
,0	91	20	71	78,0%
1,0	4	1	3	75,0%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de gánglios ($p=0,801$).

Ganglios paraórticos afectados	Si	No
Supervivencia global a 3 años	50 %	77,6 %
Supervivencia global a 5 años	50 %	59 %

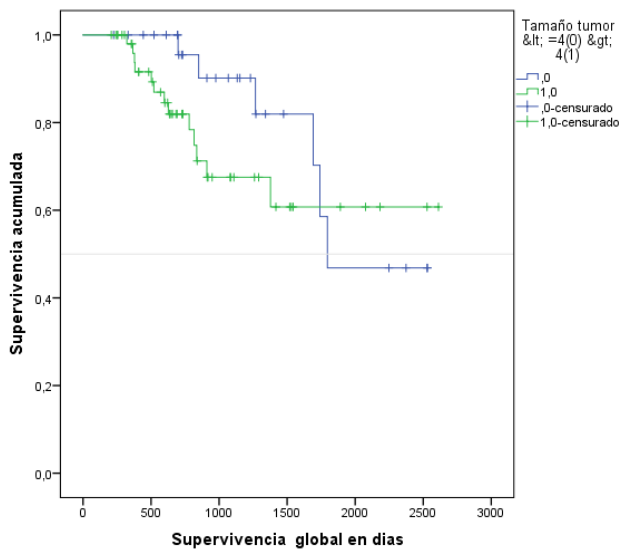
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	570,00	
	50	835,00	
	75	1474,00	
1	25	434,25	
	50	553,50	
	75	2045,25	

Para la presencia de ganglios paraórticos (1) la mediana de supervivencia es: 597 días

5.2.12. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR TAMAÑO

Tamaño tumor $\leq 4(0)$ $\geq 4(1)$	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
,0	29	6	23	79,3%
1,0	55	13	42	76,4%
Global	84	19	65	77,4%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de tamaño ($p=0,253$).

Tamaño ≥ 4 cm	Si	No
Supervivencia global a 3 años	66 %	89 %
Supervivencia global a 5 años	60 %	46 %

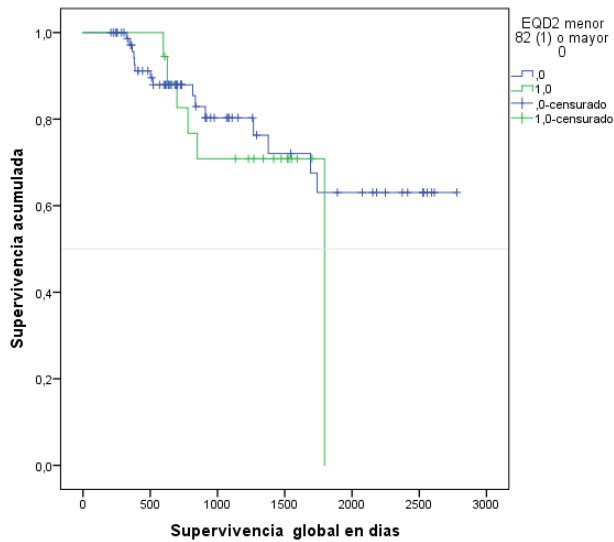
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	697,00	
	50	1068,00	
	75	1583,00	
1	25	409,00	
	50	683,00	
	75	1085,00	

Para los tamaños (0) la mediana de supervivencia es: 1796 días

5.2.12. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR DOSIS

EQD2 menor 82 (1) o mayor 0	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
,0	77	15	62	80,5%
1,0	18	6	12	66,7%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de tamaño (p=0,539).

Dosis \geq 82 Gy EQD2	Si	No
Supervivencia global a 3 años	80 %	69 %
Supervivencia global a 5 años	62 %	0 %

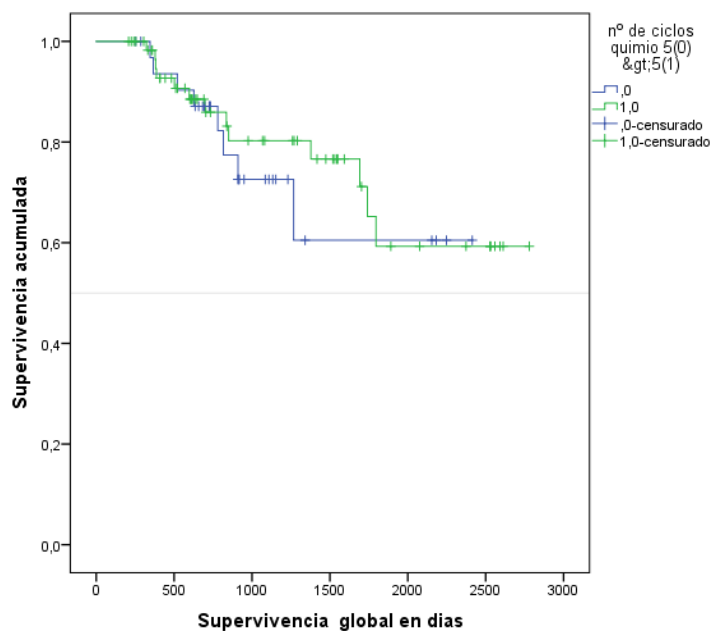
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	463,00	
	50	727,00	
	75	1279,00	
1	25	759,50	
	50	1305,50	
	75	1536,00	

Para las dosis (1) la mediana de supervivencia es: 1796 días.

5.2.13. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR CICLOS

nº de ciclos quimio 5(0) >5(1)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
,0	33	8	25	75,8%
1,0	62	13	49	79,0%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos ciclos ($p=0,650$).

Mas de 5 ciclos de quimioterapia	Si	No
Supervivencia global a 3 años	72 %	80 %
Supervivencia global a 5 años	50 %	40 %

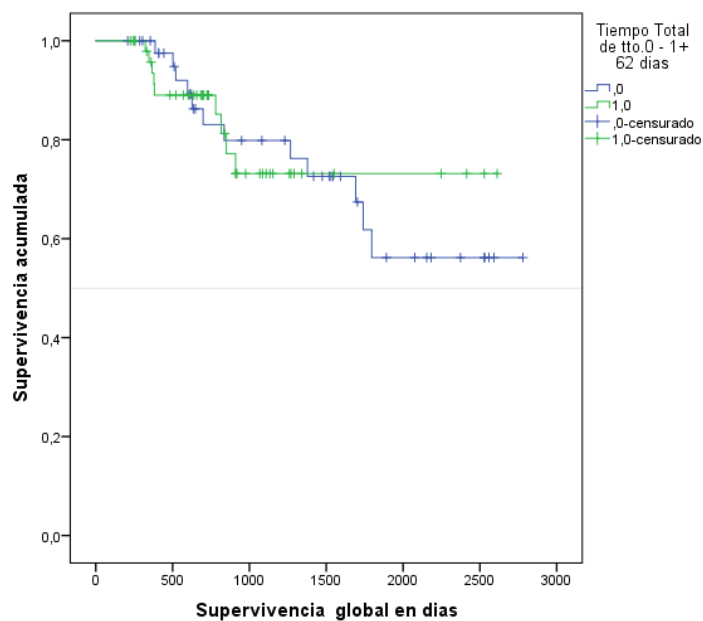
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	670,50	
	50	816,00	
	75	1143,00	
1	25	483,00	
	50	733,00	
	75	1551,00	

La medianas de supervivencia no se estiman porque sobreviven.

5.2.14. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR DURACION 62

Tiempo Total de tto.0 - 1+ 62 días	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
,0	45	12	33	73,3%
1,0	50	9	41	82,0%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para LA DURACION (p=0,935).

Duración de más de 62 días	Si	No
Supervivencia global a 3 años	73 %	79 %
Supervivencia global a 5 años	73 %	55 %

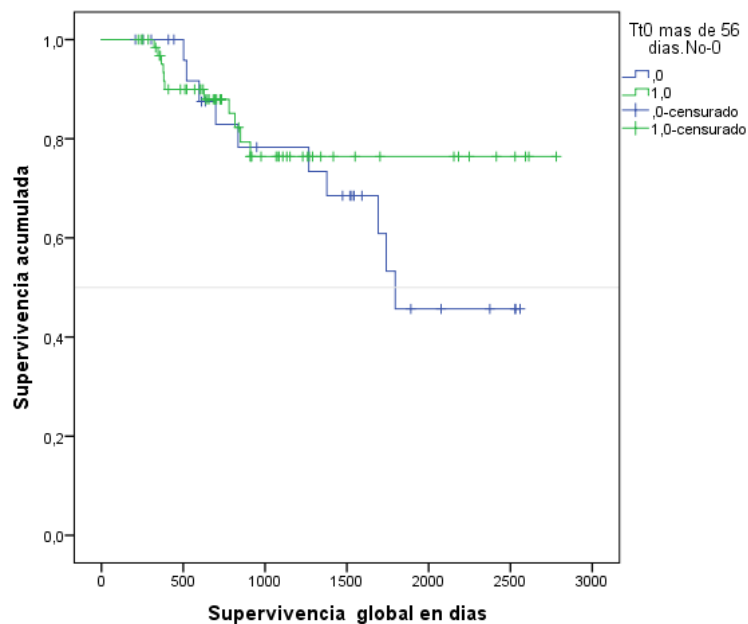
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	515,00	
	50	1230,00	
	75	1768,50	
1	25	557,75	
	50	731,50	
	75	1091,00	

La medianas de supervivencia no se estiman porque sobreviven.

5.2.15. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR DURACION 56

Tt0 mas de 56 dias.No-0	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
,0	29	10	19	65,5%
1,0	66	11	55	83,3%
Global	95	21	74	77,9%



No Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para LA DURACION ($p=0,346$).

Duración de más de 56 días	Si	No
Supervivencia global a 3 años	76 %	78 %
Supervivencia global a 5 años	76 %	46 %

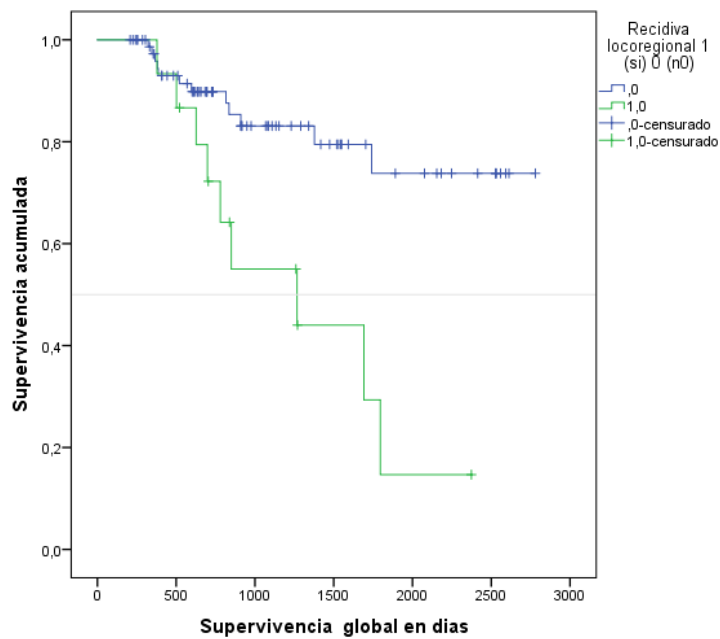
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	558,50	
	50	1378,00	
	75	1768,50	
1	25	518,25	
	50	731,50	
	75	1172,25	

Para LA DURACIÓN (0) la mediana de supervivencia es: 1796 días

5.2.16. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR RECIDIVA LOCOREGIONAL

Recidiva locoregional 1(si) 0 (n0)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
,0	80	12	68	85,0%
1,0	15	9	6	40,0%
Global	95	21	74	77,9%



Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para recidiva locoregional ($p=0,001$)

Recidiva loco regional	Si	No
Supervivencia global a 3 años	55 %	84 %
Supervivencia global a 5 años	14 %	74 %

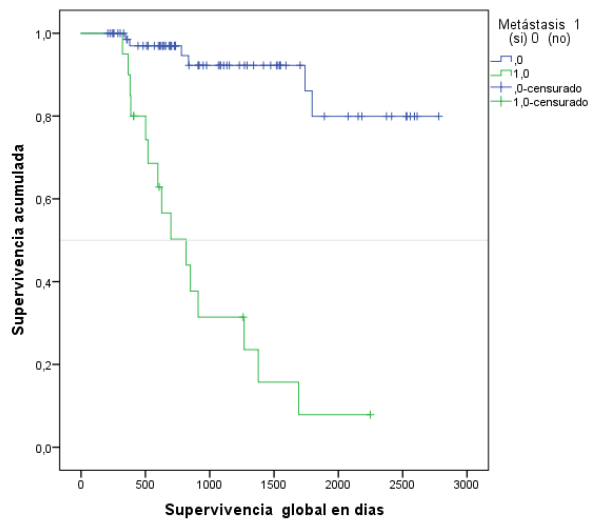
Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	512,50	
	50	774,50	
	75	1507,75	
1	25	627,00	
	50	839,00	
	75	1270,00	

Para LA RECIDIVA (1) la mediana de supervivencia es: 1796 días

5.2.17. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR METASTASIS

Metástasis 1 (si) 0 (no)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
0	75	6	69	92,0%
1	20	15	5	25,0%
Global	95	21	74	77,9%



Hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para la aparición de metástasis ($p=0,001$)

Aparición de metástasis distantes	Si	No
Supervivencia global a 3 años	30 %	95 %
Supervivencia global a 5 años	6 %	80 %

Medianas de seguimiento:

Supervivencia global en días			
0	25	611,00	
	50	910,00	
	75	1544,00	
1	25	409,00	
	50	617,00	
	75	1172,50	

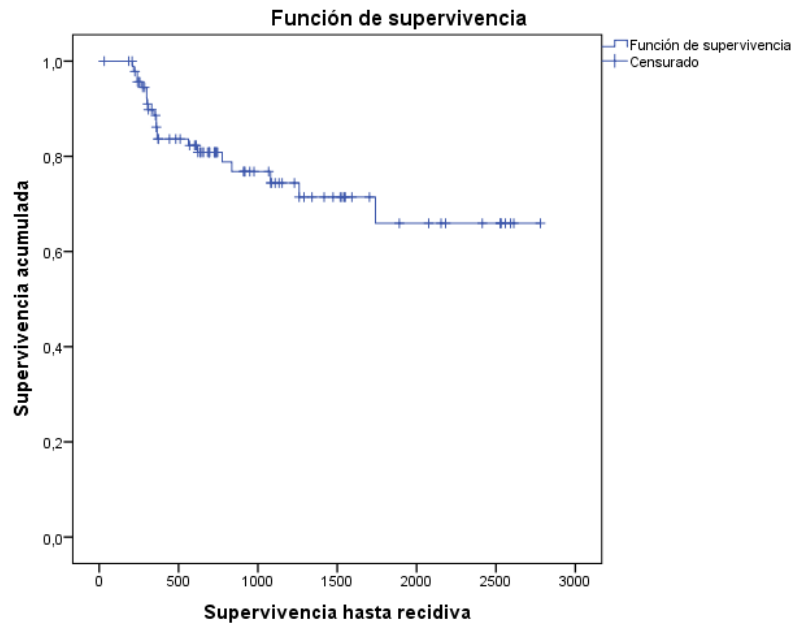
Para metástasis (1) la mediana de supervivencia es: 1267 días

5.2.18. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

Se presentaron 21 recaídas (loco-regional y/o metástasis distantes) en las 95 pacientes estudiadas. La mediana de supervivencia no aparece al estar la curva por encima del 50%.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2090,380	131,737	1832,176	2348,584



La supervivencia libre de enfermedad fue 78% a 3 años y 65% a 5 años.

Se empleó el modelo multivariante de regresión de Cox considerando todos los factores de riesgo estudiados (edad, HTA, diabetes, HIV, tabaco, nivel de hemoglobina, tipo histológico, estadio FIGO, afectación de ganglios pélvicos y paraórticos, dosis menor o mayor de 82 Gy y tiempo total de tratamiento mayor o no de 56 y 62 días. Solo la edad mayor de 50 años tiene significación estadística ($p=0,037$) en la supervivencia libre de enfermedad. La posibilidad de recidiva es 3,2 veces mayor en las pacientes mayores de 50 años.

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
166,740	4,850	1	,028	5,342	1	,021	5,342	1	,021

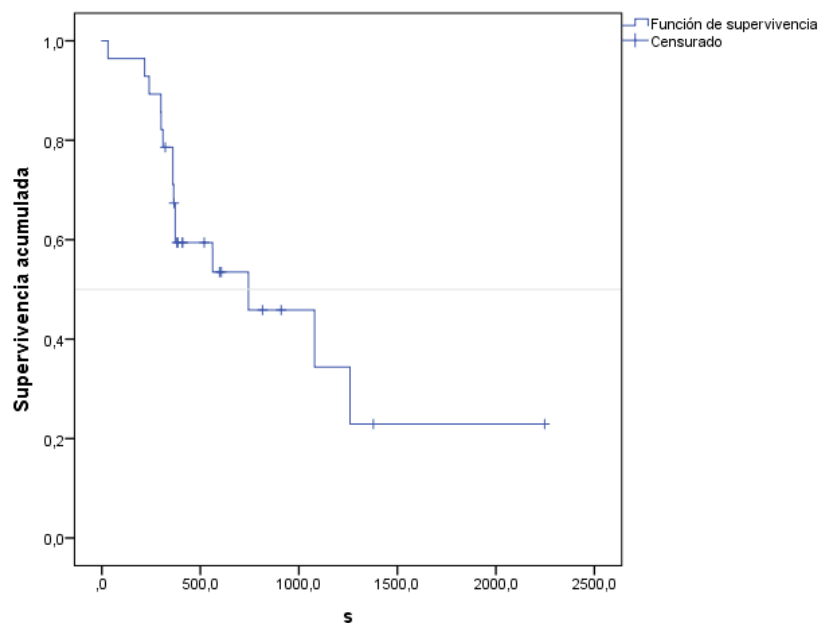
a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
edadmayor50años	1,164	,558	4,351	1	,037	3,201	1,073	9,554

5.2.19. SUPERVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON RECIDIVA LOCOREGIONAL

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
28	15	13	46,4%



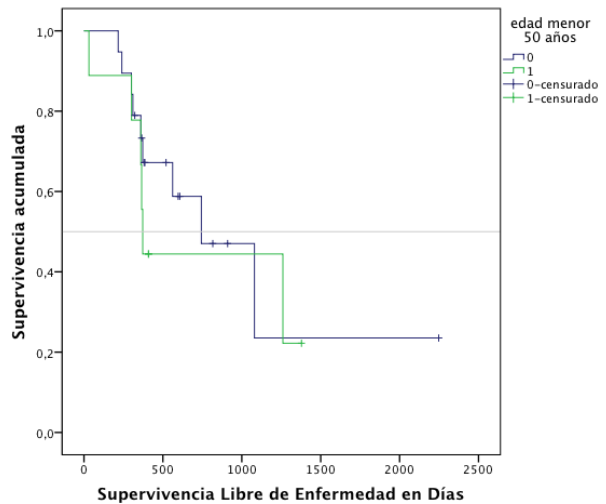
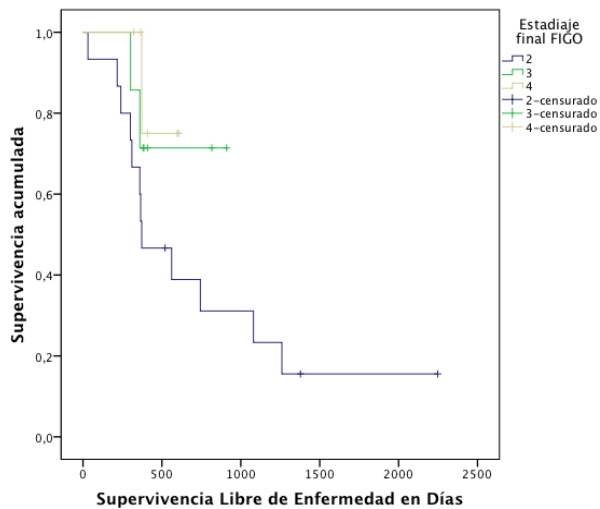
MEDIANA DE SUPERVIVENCIA: 744 DIAS

MEDIANA DE SEGUIMINETO: 383,5 DIAS

Supervivencia a 3 años : 35 %

Supervivencia a 5 años : 22 %

Se analizó la influencia de los factores estudiados en la supervivencia de las pacientes que habían recidivado, ninguno de los factores estudiados se mostró significativo.



No hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencias para los 4 estadios ($p=0,160$).

No hay diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia para los dos grupos de edad, mayor o menor de 50 años ($p=0,615$).

De igual manera no obtuvieron significación estadística en la supervivencia de las pacientes con recidiva ninguno de los otros factores estudiados, presencia o no de Diabetes Mellitus ($p=0,858$), presencia o no de HTA ($p=0,653$), portadora o no de HIV ($p=0,463$), fumadoras o no fumadoras ($p=0,731$), tipo histológico ($p=0,820$), afectación o no de ganglios pélvicos ($p=0,817$), afectación o no de ganglios paraórticos ($p=0,264$), tamaño tumoral ($p=0,172$), número de ciclos de quimioterapia ($p=0,306$), duración del tratamiento mayor de 62 días o no ($p=0,996$) y duración o no mayor de 56 días ($p=0,912$).

5.2.20. ANALISIS UNI Y MULTIVARIANTE.

	HR	P_VALOR	HR	P_VALOR
ESTADIOS				
2	2462,5	0,936		
3	5642,9	0,929		
4	5099,6	0,930		
EDAD	3,185	0,037	2,404	0,124
DIABETES	1,067	0,918		
HTA	1,188	0,724		
HIV+	2,465	0,382		
FUMADOR	4,904	0,034	1,452	0,646
HEMOGLOBINA	1,649	0,511		
T.HISTOLOGICO	1,249	0,829		
G.PELVICOS	1,415	0,441		
G.PARAORTICOS	1,296	0,801		
TAMAÑO	1,753	0,259		
DOSIS	1,178	0,751		
CICLOS	1,229	0,651		
DURACION 62	1,038	0,935		
DURACION 56	1,515	0,349		
RECIDIVA_LOCO	3,783	0,003	1,568	0,347
METASTASIS	13,879	0,000	10,017	0,000

ANALISIS UNIVARIANTE

EDAD: El riesgo de morir es de 3,185 más si la edad es superior a los 50 años que si es inferior.

FUMADOR: El riesgo de morir es de 4,904 más si los pacientes son no fumadores que si lo son.

RECIDIVA_LOCO: El riesgo de morir es de 3,783 más si los pacientes presentan recidiva que si no la presentan.

METÁSTASIS: El riesgo de morir es de 13,879 más si los pacientes presentan metástasis a si no la presentan.

EN EL ANALISIS MULTIVARIANTE SOLO TIENE SIGNIFICACION ESTADISTICA LA APARICION DE METÁSTASIS.

6. Discusión

Los objetivos principales de esta tesis son analizar los resultados obtenidos en nuestro centro en el CC en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad con el tratamiento combinado de quimio/radioterapia y determinar que influencia tiene en estos resultados la duración total del tratamiento. Comienzo la discusión con los objetivos principales, para analizar seguidamente el resto de factores analizados.

La supervivencia global en el carcinoma de cérvix está influida por gran cantidad de factores. Hemos visto en la introducción que el primer factor es geográfico y que existe variación entre continentes y países, fundamentalmente con peores resultados en los países menos desarrollados (169). La supervivencia a 5 años en España, todos los estadios y entre los años 2005 a 2009 fue en el trabajo de Allemani (169) de 65,5%.

En nuestras pacientes tenemos una supervivencia global a 3, 5 y 7 años de 78, 60 y 60% respectivamente. Hay que destacar que solo había 5 casos iniciales (3 pacientes Ib2 y 2 mujeres estadio IIA). Nuestros resultados están discretamente por debajo de las series mundiales y europeas que muestran una supervivencia a 5 años en las pacientes estadios IIB a IVA del 65 % a 5 años. En comparación con las series nacionales estamos en el límite bajo, pues hemos visto un horquilla de supervivencia global a 5 años entre 80 y 60% (30-41)

El segundo factor fundamental en la supervivencia es el estadio al diagnóstico, siendo excelente en los tumores iniciales (estadios I y II), aceptable en los estadios III y mala en estadios IV (5,10,11,14,26)

Estadio FIGO	Supervivencia a 5 años
IA1 – IB1 y IIA1	90 – 95 %
IB2 – IIA1 – IIA2	80 – 85 %
II B	70 – 80 %
III	40 – 60 %
IV A	15 – 25 %

Tabla 27. Supervivencia por estadios.

La supervivencia por estadios encontrada en nuestra serie fue muy buena en los estadios iniciales, 100% a 3 y 5 años, inferior a las publicadas en la literatura para los estadios II, 85 % a 3 años pero nos cae a 62% a 5 años (si bien entonces la curva sigue aplanada hasta los 7 años), buena para los estadios III , 60 % a 3 y 5 años y extraordinariamente buena para los estadios IV : 72 % a 3 y 5 años.

Los resultados del estadio II a 5 años se pueden explicar por dos motivos. Primero la mediana de tamaño tumoral fue 5,2 cm, es decir dentro del

estadio II y en comparación con las series revisadas (27-41) tratamos tumores de peor pronóstico y en pacientes con primarios grandes está descrito mayor % de recidivas tardías por encima de 3 años (71) y segundo la dosis administrada en braquiterapia se prescribió en punto A (punto situado 2 cm exterior y 2 cm craneal a la intersección del tándem y la línea superior de los ovoides vaginales, independiente del tamaño y forma del tumor). Las publicaciones repasadas en la introducción que usan braquiterapia guiada por imagen han podido hacer escalada de dosis hasta depositar en el HRCTV (High risk clinical target volumen , volumen que incluye todo el cérvix mas el tumor conocido) dosis \geq de 87 Gy (83,84,85,87) y con ello conseguir mejores resultados en el control local. El estudio randomizado francés STIC publicado en 2012 por Charra-Brunaud (88) con 705 pacientes, diseñado para comparar la braquiterapia 2D con la braquiterapia guiada por imagen establece que ésta última obtiene mejores resultados de control local y menor toxicidad. En nuestro Servicio desde mayo 2016 la braquiterapia está guiada por imagen, pero las pacientes analizadas son anteriores al nuevo protocolo de tratamiento. Por estos dos motivos pensamos que los estadios II pueden estar por debajo de las cifras esperadas.

En el estadio IV obtenemos unos resultados inesperadamente buenos. Analizando estas pacientes encontramos que había 13 casos. 3 estadios IV-B, todas por afectación ganglionar paraórticas y todas diagnosticadas por criterios radiológicos de RNM, a ninguna de estas pacientes se le realizó histología ni PET. Los otros 10 casos fueron estadios IV A , 5 con afectación vesical, 2 rectal y 3 de ambos, recto y vejiga. Estas 10 pacientes fueron diagnosticadas

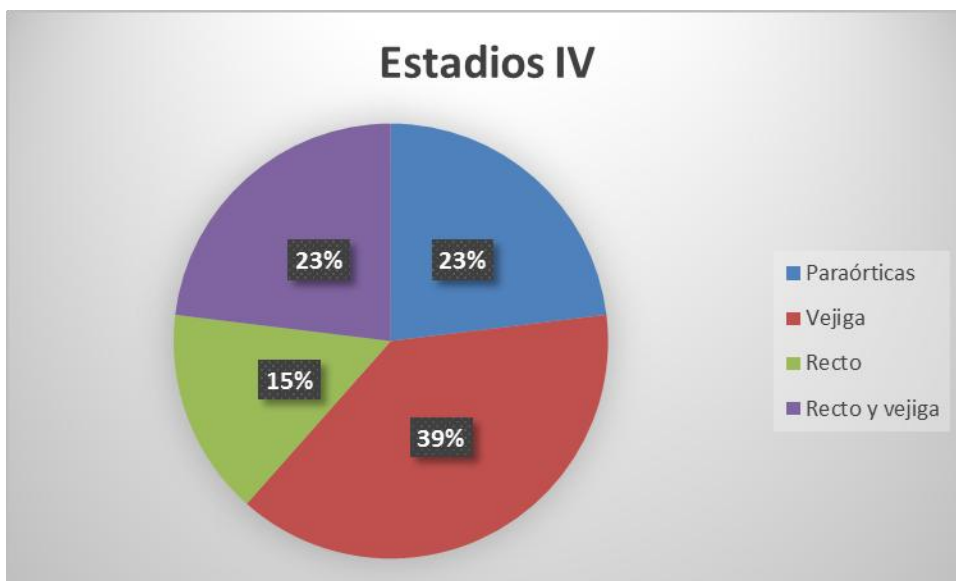


Figura 10. Representación de la causa de estadio IV

2 por biopsia vesical positiva, 2 por presencia de fístula tumoral vesico vaginal y otra por alteraciones macroscópicas en la cistoscopia aunque no se hizo biopsia. Los otros 5 casos fueron diagnosticados por criterios de RNM.

Explicamos estos inesperados buenos resultados por dos motivos, primero la muestra con pocos casos puede estar sesgada y segundo que las pacientes estadiadas por RNM quizá fueran sobreestadidas , dejando patente que el estadio IV A por afectación de recto y o vejiga precisa alteraciones en la recto y/o cistoscopia y confirmación histológica de la misma.

Las recidivas loco regionales que se presentaron están en consonancia con lo publicado para los estadios I y II, pero vuelven a ser los datos extraordinariamente buenos para los estadios III y IV. Así en recidiva local y regional tenemos en estadio I : 0% en ambos caso, estadio II : 13,7 y 15,6%, estadio III : 3,5% en ambos casos y en el estadio IV : 0 y 7,7% respectivamente. Pérez (70) publica sus recidivas locales a 5 años por estadio : 12%,20%,41% y 72% para los estadios I,II,III y IV respectivamente.

La supervivencia libre de enfermedad que obtenemos también está dentro de los límites encontrados en las publicaciones de series nacionales e internacionales. En nuestra serie es de 78% a 3 años y 67% a 5 años.

El tiempo total de tratamiento ha sido ampliamente comentado en la introducción al ser uno de los objetivos de esta tesis. Hemos visto que a lo largo de las diferentes etapas del tratamiento en el CC , radioterapia exclusiva (externa mas braquiterapia), combinación de la radioterapia externa con quimioterapia mas braquiterapia prescrita a punto A y últimamente los tratamientos de braquiterapia guiada por imagen , se ha descrito que el tiempo de tratamiento influye en los resultados, ya supervivencia global, ya libre de enfermedad o en ambas (100,104). El límite más referenciado son las 7 semanas con pérdidas entre 0,5 y 1,5 % en el control local al pasar de esos días (103,107). Como se comentó previamente, el trabajo de Shaverdian (107) concluye que la duración del tratamiento mas de 62 días tiene importancia pronóstica, pero solo en las pacientes tratadas exclusivamente con radioterapia, de forma que al hacer tratamiento combinado quimio/radio, la duración mayor de 62 días pierde su significación. Tergas (99) como ya vimos realiza su estudio con 7209 pacientes y compara la duración del tratamiento mayor o menor de 8 semanas sin encontrar diferencias en la supervivencia. Solo encontró peores resultados en las pacientes cuyo tratamiento duró mas de 10 – 12 semanas (84 días).

Analizamos la duración de tratamiento haciendo dos cortes, uno con las pacientes cuyo tratamiento duró más de las 7 semanas clásicas (55 días)

frente de las que duró menos y otro análisis con el corte en los 62 días marcado por Shaverdin.

Tenemos 50 pacientes (52,6%) cuyo tratamiento duró mas de 62 días y 45 casos (47,4%) en las que duró 62 días o menos. La supervivencia global a 5 años entre ambos grupos (73,4 vs 55,7 %) no demostró diferencias ignificativas entre ambas duraciones de tratamiento ($p=0,935$).

En cuanto a la duración mayor o no de 56 días, 29 pacientes (30,5%) tuvieron un tratamiento igual o menor de 56 días y 66 (69,5%) mayor de 56 días. La superivencia a 5 años fue de 48,7% para las pacientes de tratamiento mas corto y de 69,5% para aquellas en las que el tratamiento duró mas de 56 días. Nuevamente, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,346$).

La duración del tratamiento en un factor muy importante en nuestro medio. Tratamos pacientes que proceden de otras provincias y temenos quirófano con anestesia solamente un día a la semana. Estos dos factores predisponen a posibles retrasos en la finalización de la braquiterapia y es muy frecuente que el tratamiento se demore mas de 7 semanas. Como vemos hasta un 70 % de nuestras pacientes pasan de 56 días de tratamiento. Nuestros resultados que no muestran significación entre ambos grupos y que coinciden con los autores que publican estas mismas conclusiones nos tranquilizan en el ejercicio diario. En nuestro medio el tratamiento tiene una mediana muy alta ,64 días y las pacientes cuyo tratamiento se demoró mas de las peligrosas 10 semanas descritas por Tergas fueron 36 pacientes, un 39%.

Edad. Encontramos dos grupos de edad con peor pronóstico, por un lado las mayores de 50 años y por otro las menores de 40 años. Las pacientes mayores de 75 años tiene peor supervivencia global y son mas propensas a proctitis por radiación , pero la supervivencia cáncer específica, recidivas locales y metástasis son iguales a las pacientes mas jóvenes (42). Esta peor supervivencia global viene influida por la comorbilidad y esperanza de vida de las pacientes mas añosas. Moore (43) describe en su trabajo un aumento del 2% en el riesgo de muerte por CC por cada año por encima de los 50. En las paeintes mas jóvenes, menores de 40 años, Bae (44) encuentra peor supervivencia.

Nosotros estudiamos los resultados según esta apreciación de Moore y hacemos dos grupos de pacientes, mayores o menores de 50 años. Las pacientes mayores de 50 años tiene peor supervivencia frente a las menores de 50 años, 70% vs 92% y 49 vs 78 % a 3 y 5 años respectivamente, esta diferencia tiene significación estadística ($p=0,028$).

Dentro de los antecedentes de las pacientes analizamos la presencia de, Diabetes Mellitus , HTA o Virus de la inmunodeficiencia adquirida .

La presencia de Diabetes Mellitus está asociada al desarrollo de ciertos tipos de tumores malignos, como cáncer de estómago, páncreas, colorrectal, esófago, mama y también de cérvix. El mecanismo es la resistencia a la insulina y aumento de concentración de factores de crecimiento insulin-like, activación de PI3K (Fosfoinositida 3 kinasa subunidad catalítica p110alfa), y las vías Ras-Raf (170). Pero las pacientes en tratamiento con Metformina muestran una menor mortalidad y morbilidad por cáncer (170). En el caso de las pacientes con CC se ha evidenciado mejor supervivencia libre de enfermedad, aunque no con aumento de supervivencia global (45) y también menor mortalidad en las pacientes de más de 66 años, como publica Han (171) en su trabajo con 181 pacientes diagnosticadas de CC y en tratamiento con Metformina. Este efecto no se ha observado con ningún otro antidiabético, si bien Xia (172) ha sugerido por su trabajo experimental que la combinación con el antirretroviral nelfinavir puede tener sinergismo y potenciar el tratamiento del CC en humanos. Su efecto parece ligado a la activación de la vía AMP-kinasa y a la inhibición de la proteína mTOR (proteína clave en la regulación del crecimiento celular, apoptosis y síntesis proteica) (170). Tseng (46) ha publicado que la metformina tiene un efecto protector del desarrollo de CC.

En nuestra serie las pacientes diabéticas fueron solamente 9 pacientes, un 9,5% si bien de ellas todas menos una tomaban Metformina. La supervivencia global a 5 años entre los dos grupos fue mejor en las pacientes no diabéticas, 64 vs 45 %, pero no alcanzó la significación estadística la diferencia ($p=0,918$). De esta manera no hemos podido demostrar en nuestras pacientes un efecto protector o beneficioso de la Metformina en la evolución de la enfermedad.

La presencia de hipertensión en las pacientes con cáncer es conocida y atribuida a la gran coprevalencia de ambas enfermedades. Tiene factores etiológicos comunes como la vida sedentaria, obesidad, tabaco, alcohol y dieta deficiente. Hay que diferenciar la aparición de un CC en una paciente hipertensa del desarrollo de hipertensión debido al CC por compresión adenopática retroperitoneal o por hidronefrosis. Nos interesa el primer supuesto, ver si las pacientes hipertensas que desarrollan un CC tienen o no peor pronóstico que las normotensas. Las pacientes con HTA y CC tienen un aumento de morbilidad y mortalidad (47), así como una peor supervivencia libre de enfermedad (45). En nuestra serie un 25% de las pacientes presentaban hipertensión cuando fueron diagnosticadas y tratadas por el CC. La supervivencia a 5 años fue del 63% en las pacientes no hipertensas vs 48% si presentaban esta enfermedad. No hubo significación estadística entre ambos grupos, $p=0,723$, de forma que la hipertensión no fue factor negativo en la evolución de las pacientes.

La coexistencia de CC e infección por VIH ha tenido en el pasado mal pronóstico por el estado inmunitario de las pacientes. En la actualidad con los

tratamientos retrovirales y buen control de la carga tumoral su asociación es baja y su influencia en el pronóstico menor (173) . No existen protocolos especiales para estas pacientes y su tratamiento es igual a las no infectadas (174) En nuestra serie son muy pocas pacientes las que presentan asociación de ambas patologías (solo 3 casos) y su evolución ha sido muy parecida a las pacientes no infectadas, así la supervivencia a 5 años fue de 66% para las pacientes infectadas, vs 58 % para las que no padecían la enfermedad, sin significación estadística entre ambas ($p=0,366$). Las pacientes tratadas en nuestra serie estaban bien controladas con su tratamiento antiretroviral, sin carga tumoral detectable y recibieron el tratamiento a dosis plenas sin diferencias entre las pacientes infectadas y las que no, al igual que en los resultados como hemos visto.

El hábito tabáquico es conocido como en mayor factor extrínseco asociado al desarrollo de diversos tumores malignos, entre ellos el CC (51,52). Como hemos visto en la introducción, el Tabaco es factor de riesgo para padecer un CC y además es factor pronóstico . Se ha descrito disminución de la supervivencia global supervivencia libre de enfermedad y control local (53). También se ha relacionado su consumo con el tamaño del tumor (54). En nuestra serie encontramos un 24,2 % de mujeres fumadoras con CC. En contraposición a lo esperado, de entre nuestras pacientes las mujeres fumadoras sobreviven a 5 años más que las no fumadoras, 90,3 % vs 40,2 % con significación estadística, $p=0,020$. No encontramos una explicación para este resultado.

El nivel de Hb al diagnóstico se ha relacionado con un peor pronóstico global en las pacientes. Es extensa la bibliografía en este sentido (26,56,57,58,59,60,61). Como se comentó en la introducción las causas posibles de esta peor evolución se asocian a la hipoxia, angiogenesis tumoral, astenia y menor tolerancia a la quimioterapia. En estas publicaciones se establece el límite entre 11 y 12 gr, con peor evolución de las pacientes que presentan cifras por debajo de estos valores. Hay autores en contra que no encuentran diferencias (63,64)

En las pacientes analizadas encontramos 20 casos (21%) en los que no se conocía la cifra de hemoglobina a la hora de recoger los datos . En el resto un 17,9 % (17 pacientes) presentaron cifras por debajo de 12 gr. La supervivencia a 5 años fue de 83,6 % para estas pacientes vs 54 % para las que presentaban cifras mayores de 12 gr. Sin diferencias significativas entre los dos grupos, $p=0,506$. Nuevamente encontramos un resultado en contra de la mayoría de la bibliografía , aunque ya ha sido reportado el hallazgo de no influencia en la supervivencia global.

Se ha descrito resultados contradictorios en cuanto a la supervivencia según el tipo histológico del tumor, es común encontrar peor supervivencia en

las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma o adenoescamoso (26,65,66,67), así por ejemplo, como se comentó, el trabajo de Hong (175) con 928 pacientes la supervivencia de los epidermoides fue del 66% a 5 años, siendo la de los adenocarcinomas de 50%. Describe además peor respuesta a la radioterapia. Otros autores (63,64) no encuentran diferencias en sus resultados dependiendo de las distintas histologías.

Nosotros presentamos un 92,6 % de casos con biopsia de epidermoide y 7,4% de mujeres con adenocarcinoma. La supervivencia global de ambos grupos fue a 5 años de 59 % vs 50,2%, sin significación estadística, $p=0,829$.

Tamaño tumoral. El tamaño de la lesión está sujeto a controversia. Hemos visto en la introducción gran número de artículos que describen unos peores resultados con tumores mayores de 4 ó 5 cm frente a tumores más pequeños (5,10,29,44,70) . También que hay autores en cuyos resultados el tamaño tumoral no fue tan importante y los resultados no mostraban diferencias significativas (40).

En nuestra serie la mediana del tamaño tumoral fue de 5,2 cm con rango 1,2 a 8,6. Con el análisis de dos grupos, mayor de 4 cm vs igual o menor de 4 cm, la supervivencia global a 3 años fue de 63,7 % vs 90,5 % en los pacientes con tumores menores de 4 cm y a 5 años 60,2 vs 46,7 % respectivamente. No encontramos significación estadística entre ambas categorías de tamaño, $p=0,253$. Si bien se observa tendencia a la significación entre los dos grupos de tamaño por la diferencia en las supervivencias, ésta no se alcanza.

La presencia de ganglios pélvicos y /o paraórticos es un factor de mal pronóstico (5,10,11,69,72,73). Como se describió con anterioridad la supervivencia de las pacientes es muy inferior cuando existe afectación ganglionar pélvica , descendiendo de 67-92 % a 5 años sin adenopatías vs 39-54% si estas son positivas . La afectación paraórtica tiene aún pero pronóstico , con supervivencia al año de 33% y de 16% a los 2 años (73).

En nuestras pacientes 33 tenían afectación de los ganglios pélvicos (siempre por criterios radiológicos) y 62 pacientes no. Sobrevivieron a 5 años 62,3 % de las pacientes con ganglios vs 58,7% en las que no había afectación ganglionar. No había significación estadística entre ambos grupos ($p=0,438$). Estos resultados en contra de la evidencia bibliográfica pueden explicarse por la sobrestadificación radiológica de las pacientes .

Las pacientes que presentaron ganglios paraórticos afectados fueron solo 4 (4,2%). Estas pacientes presentan una supervivencia a 5 años de 50% vs 58,8% en las pacientes en que no se evidenció afectación. No diferencias significativas entre ambos grupos con una $p=0,801$. La afectación paraórtica es una de las peores eventualidades que pueden presentar las pacientes y su supervivencia se ve muy influida negativamente por este hecho (14). Solo

explicamos la no significación por el pequeño número de casos y por el seguimiento aún corto en la pacientes con ganglios positivos (84,19,17 y 13 meses)

Dosis. La dosis total de radiación administrada se ha mostrado clave en el control local (26,81,83,84,85,86,88,89). Para tumores iniciales es suficiente una dosis de 75 - 80 Gy en punto A , y para tumores mas avanzados, al menos 85 - 90 Gy en punto A (11,70) . En las publicaciones mas recientes, ya con el uso de la braquiterapia guiada por imagen la dosis se prescribe al HRCTV. Las dosis publicadas para mayor control local oscilan entre 84 Gy (83), 85 Gy (82) y mas de 87 GY (87).

El protocolo de braquiterapia del Servicio fue durante un tiempo de 4 aplicaciones de 6 Gy, para pasar después a 4 aplicaciones de 7 Gy, con ello subimos las dosis EQD2 y comparamos aquellas pacientes en las que la dosis fue inferior o superior a 82 Gy. A 5 años la supervivencia global fue de 69,7% para las pacientes con menos dosis y de 70,5 % en las pacientes con mas de 82 Gy. No hubo diferencia significativa ($p=0,539$).

La asociación de quimioterapia (basada en cisplatino) mas radioterapia es el tratamiento estándar en el CC no subceptible de cirugia. Ya se citaron los 5 estudios clásicos que muestran aumento de supervivencia frente a radioterapia exclusiva (90,91,92,93,94). La administración semanal del platino con dosis de 40 mg m² es el regimen más usado y el empleado en nuestra serie. En número de ciclos administrados varía entre 5 y 6 dependiendo de la tolerancia hematológica (que suele ser muy buena) y la duración de la radioterapia externa, generalmente 25 días, 5 semanas.

El trabajo de Nugent (98) con 118 pacientes describe que aquellas pacientes que recibieron menos de 6 ciclos tuvieron menor supervivencia libre de enfermedad y global. En nuestra serie las pacientes que reciben 6 ciclos tienen una supervivencia global a 5 años de 60,39% vs 59,8 % en las pacientes que recibieron 5 ciclos, sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,650$). La tolerancia al platino semanal es muy buena y es raro el caso en que no se llega al número previsto de administraciones. En nuestra serie no observamos pacientes en las que fuera necesaria la suspensión de la administración de quimioterapia y parece lógico que no haya diferencia entre 5 ó 6 ciclos. Solo 3 pacientes reciben menos de 5 ciclos

La aparición de recidiva loco-regional, que apareció en 15 pacientes (15,8%) motivó una fuerte caída en la supervivencia global a 5 años : 74,5 % en las pacientes sin recidiva vs 17,6 % a 5 años en aquellas que recayeron

($p=0,001$). Esta pobre supervivencia a 5 años nos informa de la importancia del control local y de la dificultad de rescate de estas pacientes, donde generalmente el tratamiento local ya sea cirugía o radioterapia, está comprometido por la radioterapia previa.

La aparición de metastasis distantes tuvo una mediana de aparición de 12 meses desde el diagnóstico (rango 6 – 42 meses) y también ocasionó una fuerte caída de la supervivencia global. 20 pacientes, (21%) desarrollaron metástasis distantes y mostraron una supervivencia a 5 años de 8,2 % vs 80,3 % en las pacientes en las que no aparecieron metastasis ($p=0,001$).

7. Conclusiones.

PRIMERA: La supervivencia global y libre de enfermedad observada en las pacientes con carcinoma de cervix en estadios no quirúrgicos tratadas en nuestro estudio con tratamiento combinado quimio/radioterápico está dentro de los valores habituales publicados en las series nacionales e internacionales.

SEGUNDA : Cuando analizamos la supervivencia global por estadios obtenemos unos valores inferiores de lo esperado en estadio II y superiores a lo esperado en los estadios III y IV .

TERCERA : Dentro de los factores pronósticos evaluados, las pacientes mayores de 50 años, no fumadoras y aquellas en las aparecía recidiva locoregional así como metastasis distantes, tienen peor supervivencia global

CUARTA : En el análisis multivariante el único factor con significación estadística en la supervivencia global fue al aparición de metastasis distantes.

QUINTA : La supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes tratadas con combinación de quimio/radioterapia no se vio influida por la duración total del tratamiento mayor o menor de 56 días, como se postulaba en la hipótesis .

SEXTA: De igual forma la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes tratadas con combinación de quimio/radioterapia no se vio influida por la duración total del tratamiento mayor o menor de 62 días.

8. Anexos.

ANEXO 1. Clasificación FIGO y TNM.

TNM : American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor-Node-Metastases (TNM) seventh edition (2010)

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics, Surgical Staging Systems for Carcinoma of the Uterine Cervix 2009.

TX: No se puede evaluar el tumor primario debido a la falta de información. Se deben realizar más pruebas.

T0 : No se detecta tumor primario en el cuello del útero.

Tis: Existencia de cáncer in situ. Significa que el cáncer se encuentra sólo en la capa de células que cubren el cuello del útero y no ha invadido los tejidos más profundos.

Estadio I

T		FIGO
T1	Limitado al útero	I
T1a	Carcinoma invasivo microscópico. Invasión del estroma \leq 5mm, extensión horizontal \leq 7 mm.	I A
T1a1	Lesión \leq a 3 mm de profundidad y \leq 7 mm en extensión horizontal	I A1
T1a2	Lesión $>$ 3 mm pero $<$ 5 mm de profundidad y extensión horizontal \leq 7 mm	I A2
T1b	Lesión macroscópica objetivable o microscópica $>$ que T1a2	I B
T1b1	Lesión clínicamente visible menor de 4 cm	I B1
T1b2	Lesión de más de 4 cm	I B2

Estadio II

T		FIGO
T2	El carcinoma ha crecido más allá del útero pero sin alcanzar la pared pelviana ni el tercio inferior de vagina.	II
T2a	El tumor no ha invadido el tejido próximo al cuello del útero.	II A
T2a1	Lesión clínicamente visible \leq 4 cm en su diámetro mayor	II A1
T2a2	Lesión clínicamente visible $>$ 4 cm	II A2
T2b	Tumor con invasión parametrial	II B

Estadio III

T3	El tumor se extiende a pared pélvica y/o tercio inferior de vagina y/o produce hidronefrosis o riñones no funcionantes.	III
T3a	El tumor invade 1/3 inferior de vagina sin extensión a pared pélvica	III A
T3b	El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis	III B

Estadio IV

T4	El tumor ha invadido la mucosa de la vejiga o recto y ha crecido más allá de la pelvis	IV A
-----------	--	-------------

N. Metástasis a los ganglios linfáticos regionales

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (ganglios cercanos al cuello del útero).

N0 : No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: El tumor ha invadido los ganglios linfáticos regionales. El estadio será IIIB del TNM

M. Metástasis a distancia. Cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (pulmones, huesos).

MX: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M0 : No se detectan metástasis a distancia.

M1: Hay metástasis a distancia. (diseminación peritoneal , afectación ganglionar supraclavicular , mediastinica o paraaortica , pulmones , hígado o hueso . El estadio será IVB del TNM.

ANEXO 2. Radioterapia externa

Simulación.

La simulación con TAC es el estándar en el tratamiento del CC. En dicha actividad se realiza una TAC de pelvis +/- lumboaórticos a la paciente con los sistemas de inmovilización empleados y que se reproducirán en el tratamiento. Hay que saber que la mejor imagen del tumor la conseguimos con RNM (tejidos blandos e invasión parametrial) y que la PET en las pacientes no quirúrgicas ayuda al estadiaje ganglionar (15). Es preciso combinar esta información con la exploración física para asegurar afectación o no parametrial y vaginal. Estos estudios de imagen son muy recomendables en estadios IB2 en adelante.

Preparación mas usada para la simulación (11)

- Vejiga llena (beber 2 -3 vasos de agua 1 - 2 horas antes)
- Recto vacío, enema o micralax el día anterior y la mañana de la prueba.
- Ayunas si se va a aponer contraste intravenoso.
- Colocación : decúbito supino , bien alineada , brazos al pecho o a la cabeza si se van a tratar los paraórticos.
- Sistema de inmovilización : existen muchas posibilidades, desde la simple almohada y brazos al pecho hasta el uso de inmovilizadores tipo Combifix o plano inclinado para las rodillas (Figura 10). Se puede administrar contraste oral para localizar asas de intestino delgado.

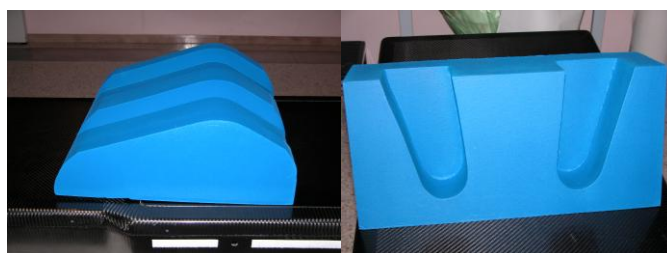


Figura 11. Sistemas de inmovilización para radioterapia externa. Reposo rodillas y apoya pies separados (fotos superiores) o ensamblados (abajo).

Contorneo de volúmenes .

Consiste en la delimitación, en cada corte de la TAC realizada en la simulación, de las zonas o volúmenes que se quieren irradiar así como de los órganos sanos (OAR) u órganos de riesgo que se encuentran cercanos al volumen de tratamiento.

Definiciones .

- GTV (Gross tumor volume) : enfermedad macroscópica presente
- CTV (Clinical target volume) : GTV + enfermedad microscópica previsible.
- PTV (Planning target volume) : volumen que se quiere tratar con la dosis prevista. CTV mas margen de seguridad.
- OAR. Órganos de riesgo, órganos sanos cercanos al volumen de tratamiento.

La RTE debe cubrir la enfermedad macroscópica GTV,(si está presente), útero entero, parametrios, ligamentos uterosacros (si hay sospecha de su afectación, incluir toda la cara anterior del sacro en CTV), margen vaginal suficiente (3 cm mas allá de enfermedad), ganglios pélvicos hasta la íliaca común (presacros , ilíacos externos e internos y obturadores). Si existe gran riesgo de afectación ganglionar (tumores bulky, ganglios sospechosos o confirmados en la parte inferior de la pelvis), se deben cubrir también los ilíacos comunes. En las pacientes con afectación de los ilíacos comunes o paraórticos, se deben irradiar los paraórticos hasta el nivel al menos de los vasos renales , para lesiones que afectan tercio inferior vaginal hay que cubrir también los ganglios inguinales (11,15).

OAR : Órganos de riesgo que se contornean en simulación con TAC :intestino delgado, recto, vejiga y cabezas femorales. Si se irradian paraórticos también riñones y médula espinal.

Prescripción de dosis :

- Radioterapia externa :
 - Enfermedad microscópica : 45 - 50 Gy a 1,8 – 2 Gy/fracción sobre pelvis .
 - Boost adicional de 10 – 15 Gy en adenopatías afectadas no resecaadas o parametrios invadidos por la enfermedad.

Dosis limitantes en los órganos de riesgo (11) :

- Vejiga : no más de 45 Gy el 85 % del órgano (salvo vejiga vacía o incontinencia).

- Recto : no más de 45 Gy el 85 % del órgano, salvo infiltración tumoral.
- Intestino Delgado : no más de 30 Gy el 100% ni más de 40 Gy el 30 %.
- Riñones : no más de 20 Gy el 33% de su volumen y/o más de 18 Gy el 100%.
- Médula espinal : no más de 40 Gy el 100% y ningún punto por encima de 43 Gy.

Energía del haz , generalmente se emplean fotones entre 6 y 25 MV provenientes de aceleradores lineales de electrones.

Dosimetría.

La radioterapia externa ha ido avanzando tecnológicamente desde la radioterapia calculada en un punto del eje central del haz , pasando por la radioterapia 3 D (en la que la dosis se administra a un volumen y no a un punto), hasta la actual IMRT, radioterapia de intensidad modulada.

La IMRT permite ajustar con mayor precisión las dosis deseadas a los volúmenes de tratamiento con dos ventajas inmediatas : mejor protección de los órganos sanos y posibilidad de administrar mas dosis a los volúmenes de tratamiento (PTVs). Permite además adminisitrar dosis distintas en distintas partes de los PTV (boost integrado).

Se ha desarrollado por la aparición en las unidades de tratameinto de los colimadores multiláminas y por el imprementación de la dosimetría inversa. Los colimadores multiláminas permiten el tamaño y la forma del campo que deseemos y además con sus movimientos durante la irradiación permiten modular la dosis y administrar en la misma sesión dosis distintas en distintas áreas. La planificación inversa consiste en que la dosimetría realizada por los radiofísicos se ajuste a los requerimientos exigidos al tratamiento, partiendo de ellos y eligiendo los campos de tratamiento ideales a tal propósito.

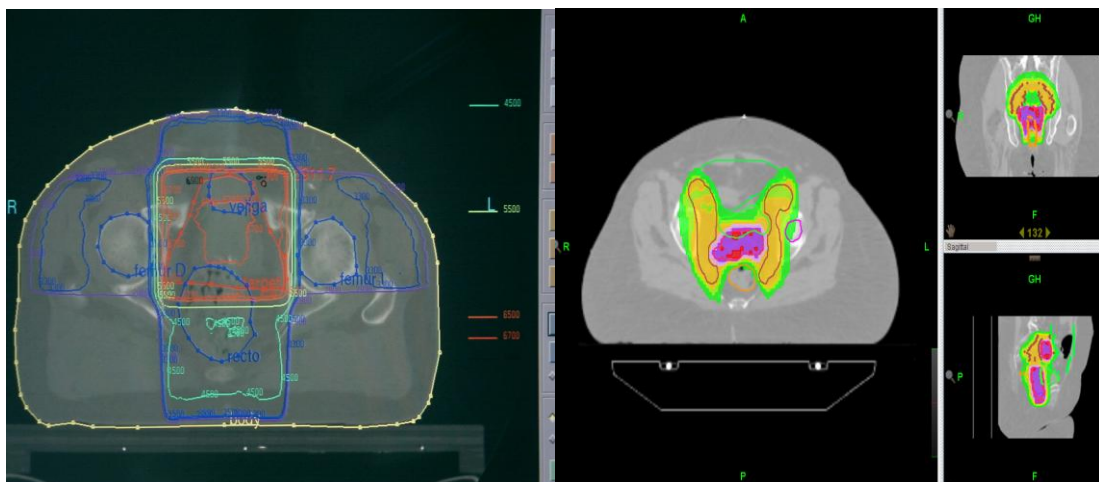


Figura 12. Izquierda dosimetría clásica usando 4 campos en caja. Derecha, dosimetria con IMRT.

La IMRT por tanto se ha mostrado muy útil en disminuir la dosis en intestino delgado y consecuentemente la posibilidad de toxicidad gastrointestinal en las pacientes. Ya hay evidencia de que en las pacientes tratadas de forma postcirugía (176,177,178) desarrollan menos toxicidad gastrointestinal usando IMRT vs radioterapia 3D convencional. También muy útil usando el boost integrado que permite administrar dosis profilácticas en todas las cadenas ganglionares no afectadas y a la vez y en los mismos días de tratamiento pero con fraccionamiento distinto, dosis mas altas en las adenopatías afectadas.

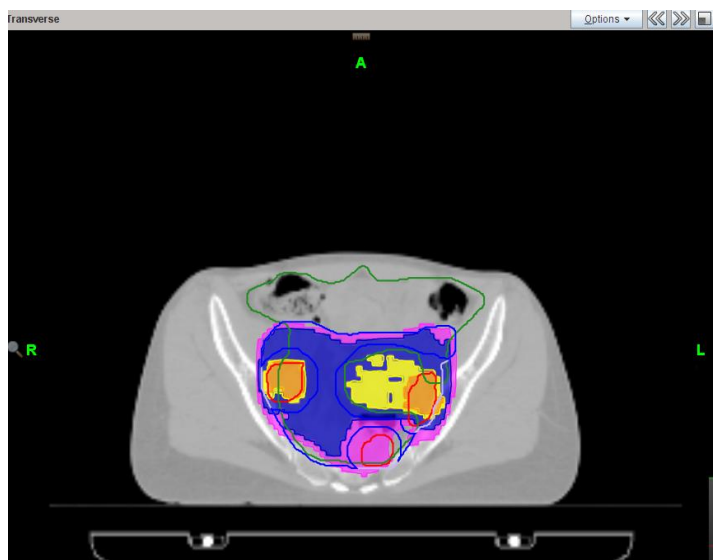


Figura 13. Dosimetría con IMRT. En esta paciente, con adenopatías pélvicas afectadas, la IMRT nos permite usar la técnica de boost integrado y administrar en las mismas sesiones distintas dosis en los ganglios afectados que en el resto de la pelvis.

Su uso en las pacientes no quirúrgicas tiene aún algunas dudas por resolver : validar definición de los PTVs, inmovilización del paciente y de los PTVs, toxicidad y reproductividad (178,179)

Existen guías de contorno desarrolladas por las sociedades científicas como la Guía de contorno de la RTOG GYNAtlas, RTOG 0724 y GOG 263 .

ANEXO 3. Braquiterapia

BQT. Prescripción de dosis. Comparación braquiterapia 2D vs guiada por imagen.

La dosimetría clásica necesita la realización de dos radiografías ortogonales y su digitalización (11). Inconvenientes :

- Prescripción de dosis en puntos no en volúmenes.
- Gran gradiente de dosis en punto A.
- Órganos de riesgo valorados por puntos y no por volumen

Si se utiliza braquiterapia guiada por imagen , con TAC y/o RNM para la planificación, la prescripción de dosis se realiza en volumen, que se contornean como se hace para la radioterapia externa. El Dr R. Potter y la GEC-ESTRO definieron dichos volúmenes y la dosis que deben recibir como (135,136) :

- HR CTV (High risk CTV) debe incluir :
 - Tumor macroscópico al hacer la aplicación
 - Todo el cérvix
 - Extensión tumoral extracervical
 - Zonas grises parametriales en RNM
 - Dosis tan altas como se pueda, $D_{90} \geq 87$ Gy
- IR CTV (intermediate risk CTV)
 - HR CTV + márgenes (en general 1 cm, pero individualizar según OAR)
 - Dosis a enfermedad microscópica (>60Gy)
- Órganos de riesgo :
 - Recto y sigmoides que se contornean por su pared externa
 - Vejiga.

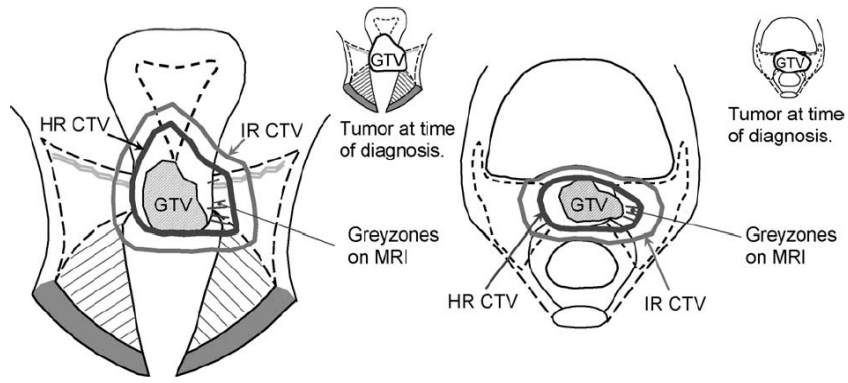
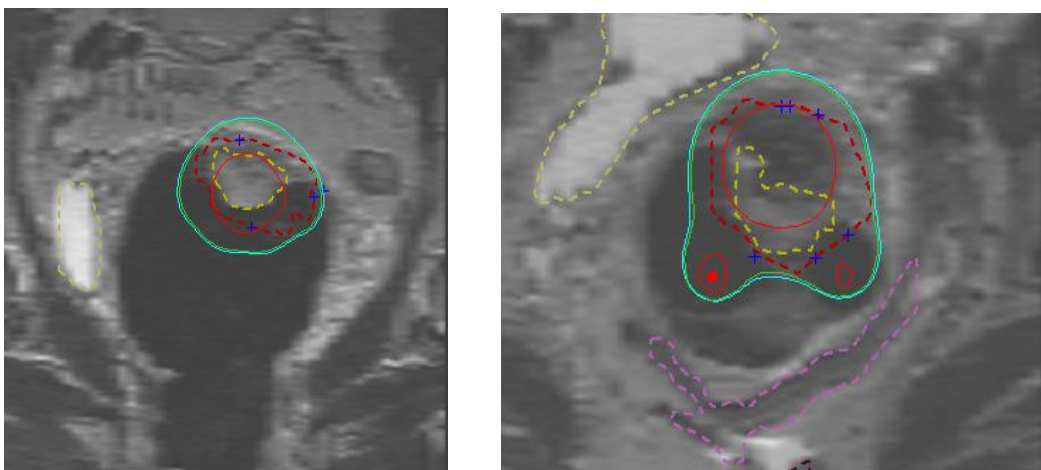
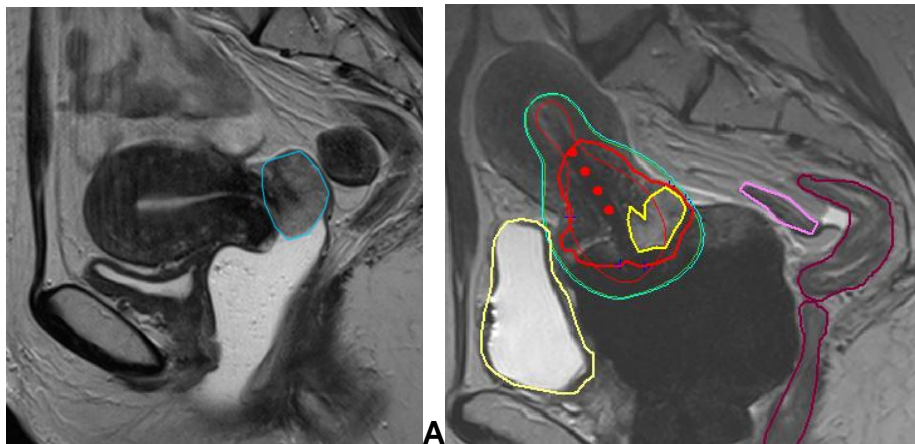


Figura 14. Esquema de los volúmenes a contornear según la GEC – ESTRO (135).



B

Figura 15. Ejemplo de contorneo. A : GTV. B : rojo HRCTV, azul IRCTV, amarillo vejiga, morado sigmoides y granate recto. Cortesía del Dr. Mario Federico.

- EL TAC no discrimina el tumor cervical del resto del cérvix ni identifica la infiltración parametrial ni vaginal ni del cuerpo endometrial, de forma que para guiar el tratamiento y delimitar correctamente el HR CTV necesitamos la RNM. Si no se dispone de RNM , la braquiterapia guiada por TAC nos permite al menos tener histograma dosis volumen (HDV) de los órganos de riesgo (recto, vejiga y sigma) (11,135), y debemos contornear todo el cérvix sin poder discernir el tumor. La recomendación actual es tener al menos una RNM, bien después de acabar la radioterapia externa (para fusión con TAC con aplicadores o al menos para guiar la aplicación) o bien en la primera aplicación de braquiterapia con los aplicadores puestos. Es una de las conclusiones del trabajo de Wang que realiza una comparación TAC vs RNM en braquiterapia guiada por imagen analizando 13 estudios (465 pacientes). La TAC sobreestima el diámetro lateral, infraestima el longitudinal y valora igual que la RNM en antero posterior. La dosis en HRCTV está mejor cubierta con RNM, pero no hay diferencias oncológicas entre ambas técnicas (180)

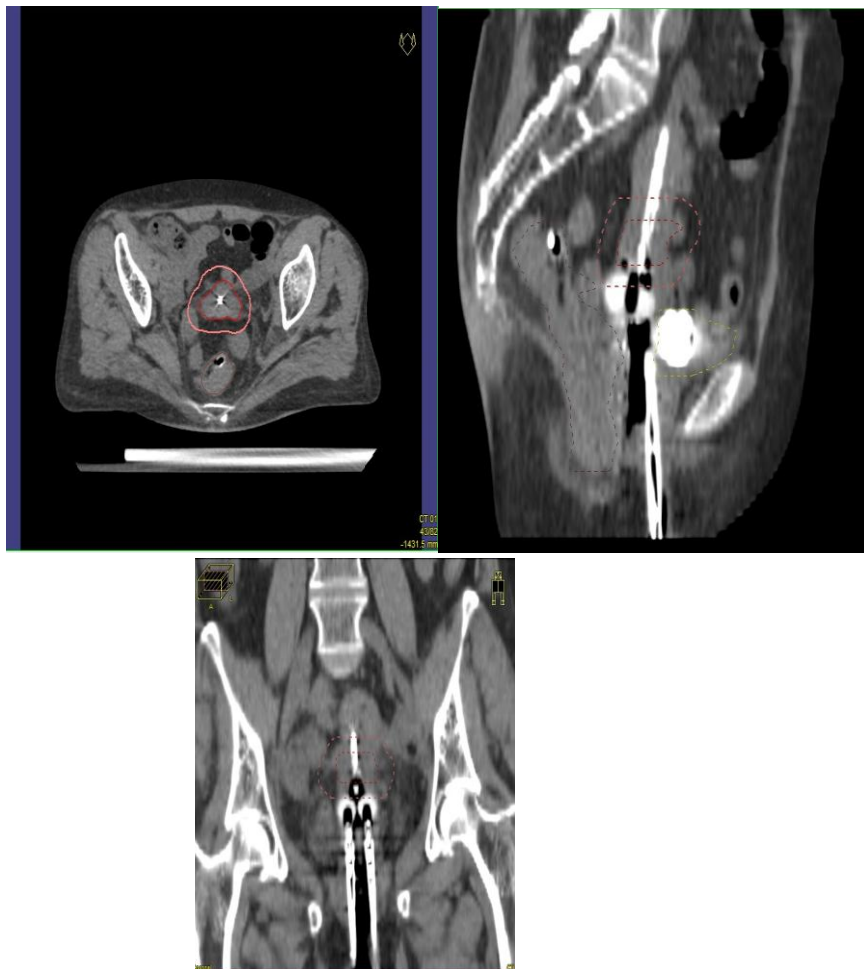


Figura 16. Ejemplo de contorneo con TAC . Rojo HRCTV , Rosa : IRCTV.

	Braquiterapia 2D	Braquiterapia 3D
Dosis total (Externa + Braqui)	Dosis nominal	Dosis biológica equivalente
Prescripción de la dosis	Punto A	Volumen
Volúmenes	Solo volumen tumoral	<ul style="list-style-type: none"> • Voluménes tumoral + OAR • CTV : HR CTV, IR CTV
Volumen de referencia	Volumen de isodosis 60 Gy	Volumen de isodosis 60 Gy y 85 Gy _{EQD2}
Optimización de la dosis	Basada en dosis puntuales y forma de la isodosis	Basada en dosis puntuales , forma de la isodosis e HDV
Informe de la dosis	Punto A , vejiga, recto, y forma de la isodosis.	Igual que 2D + volúmenes

Tabla 28. Diferencias entre la braquiterapia clásica prescrita a punto A y la braquiterapia guiada por imagen.

BQT. Dosimetría.

La dosis a administrar en braquiterapia como hemos dicho se prescribe en el punto A o bien al volumen de alto riesgo HRCTV. Hay que sumar dicha dosis a la administrada con radioterapia externa de forma que entre ambas se consiga una dosis radical en el tumor.

Con radioterapia externa administramos 45 – 50 Gy en la pelvis y si existe afectación parametrial o ganglionar, 10 Gy de sobredosis en dichas afectaciones. La dosis total acumulada (externa mas braquiterapia) en punto A (ó HRCTV) debe ser de 80 – 90 Gy (α/β 10 a 2 Gy/fracción), sin sobrepasar 80 y 90 Gy (α/β 3 a 2 Gy/fracción) en recto y vejiga respectivamente (11).

Existen múltiples esquemas de braquiterapia combinada con la radioterapia externa, uno de los más comunes , 5 aplicaciones de 6 Gy cada

una de ellas nominales a punto A. Son 30 Gy nominales, equivalentes a los 40 Gy usados con baja tasa (LDR) (15). La escuela vienesa del Dr. Potter emplea 4 aplicaciones de 7 Gy cada una de ellas.

Ejemplos de regímenes empleados :

- 45 Gy con externa pelvis + 5,4 – 9 Gy en parametrio o ganglios afectos y en estadios IB, IIA : 5 aplicaciones de 6 Gy cada una de ellas, lo que escribimos 6Gy x 5 . También puede administrarse 6Gy x 4 ó 7 Gy x 3.
- Estadios mas avanzados :IB IV A : misma radioterapia externa mas 6 Gy x 5 , 7 Gy x 4 ó 7 Gy x3.
- La dosis de 80 – 85 Gy en LDR equivale a 96 – 102 Gy en HDR.

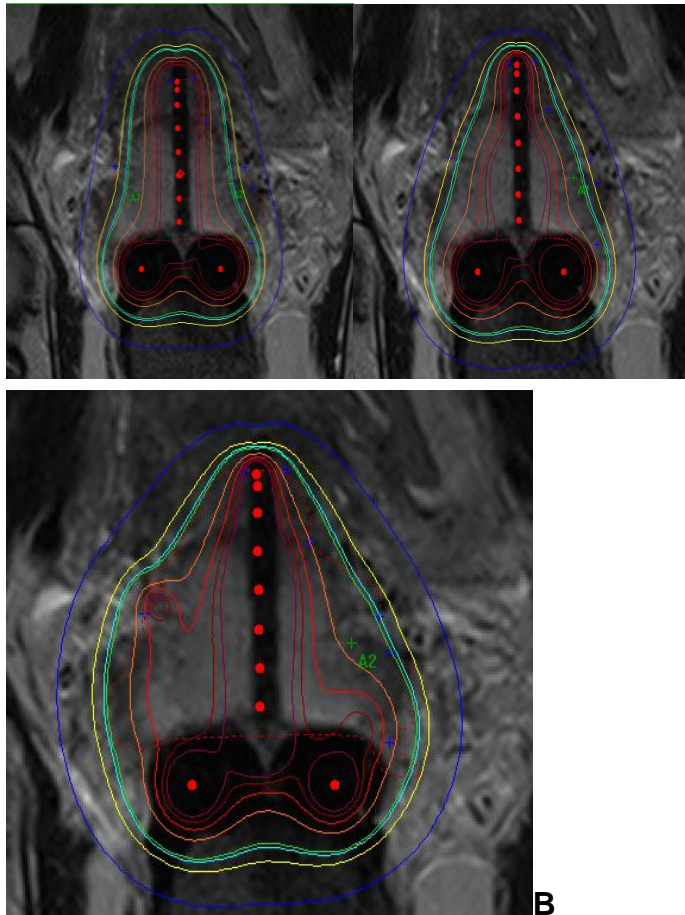
En cuanto a la dosis que reciben los órganos de riesgo es preciso no sobrepasar 5 Gy a 2 cc de recto/sigma ni 6 Gy a 2 cc de vejiga en cada una de las aplicaciones, para mantener la dosis EQD2 por debajo de 80 Gy₃, 2Gy/fracción y 90 Gy₃, 2Gy/fracción respectivamente(11,136).

La GOG determine como dosis de tolerancia en el punto rectal no más de 4,1 Gy (68% de dosis en punto A) y vejiga 4,6 Gy (77% de dosis en punto A).por fracción.

Órgano	Dosis limitante
1/3 vagina	120 – 140 Gy
2/3 inferiores	80 – 85 Gy
Punto vesical ICRU	75 – 80 Gy
Punto rectal ICRU	70 – 75 Gy

Tabla 29. Dosis recomendadas limitantes en los órganos sanos.

La dosimetría clásica nuestra una forma de pera, como se observa en la figura 17 A, pero en ocasiones no es suficientes con los aplicadores clásicos (tándem + ovoides) y precisamos la colocación de agujas (implante intersticial) para desplazar la dosis a la zona mas afectada y cubrirla de forma adecuada. Figura 17 B.



A

B

Figura 17. A. Dosimetría típica de una braquiterapia ginecológica que muestra la distribución de dosis con su habitual forma de pera. B. La afectación del parametrio derecho precisa la colocación adicional de agujas que desplazan la dosis a esa zona. Cortesía del Dr. Mario Federico.

La braquiterapia intersticial está indicada en casos de

- Pobre anatomía para un implante estándar
- Enfermedad bulky
- Extensa afectación parametrial o de pared pélvica

En USA menos de 6% de las braquiterapia ginecológicas asocian intersticial.

Al ser un tratamiento desarrollado en Europa, ha tardado en encontrar el respaldo que merece en USA, donde poco a poco va desplazando a la dosimetría en punto A, y se va imponiendo la braquiterapia guiada por imagen.

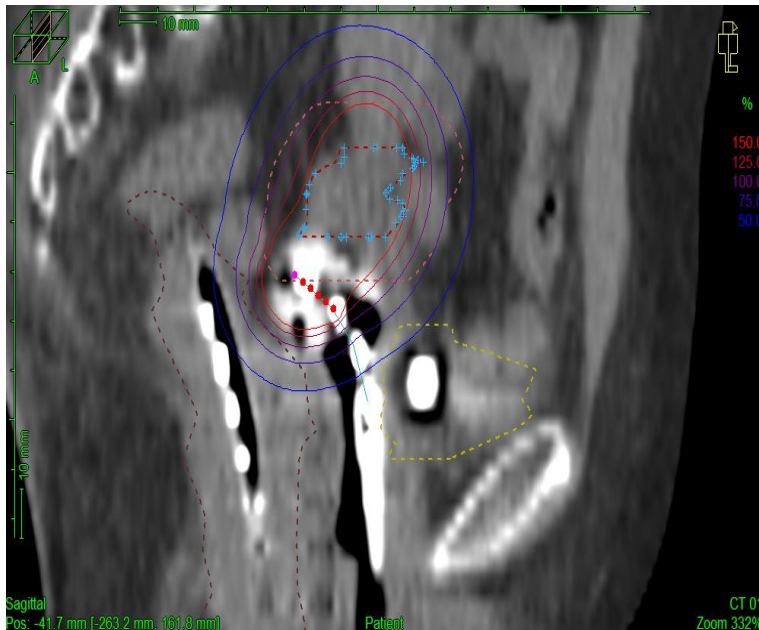


Figura 18. Dosimetría en implante guiado por TAC. Se observan los aplicadores así como el HRCTV (punteado azul) y la isodosis de 7 Gy (rojo).

BQT. Técnica de la braquiterapia.

La braquiterapia ginecológica se realiza en quirófano. La paciente viene con la preparación deseada para que el recto esté vacío. En los tratamientos radicales es preciso para una buena geometría del implante introducir el tándem intrauterino al menos 6 cm desde el OCE y no más de 8 cm. Si no se usa TAC /RNM para planificar, es deseable marcar con clips metálicos los labios anterior y posterior del cérvix.

La aplicación se realiza bajo sedación y anestesia con monitorización. Se puede emplear raquianestesia, que permite una mejor exploración de la paciente o el uso de fármacos intravenosos (Propofol + Midazolam + Fentanilo), con monitorización de tensión arterial y saturación de O₂. Si en la aplicación se puede colocar un Sleeve intrauterino (figura 19), las siguientes aplicaciones pueden hacerse simplemente con analgesia (en nuestro protocolo se contempla esta posibilidad que ahorra sedaciones a la paciente y acorta el tratamiento).

Si se usa baja tasa y la paciente debe ingresar, hay que hacer prevención de la trombosis venosa con heparina

El tiempo de realización de la braquiterapia también es variable, se puede iniciar en las primeras dos semanas de la radioterapia externa en tumores pequeños o acabando la irradiación en los grandes, siempre teniendo en cuenta no pasar de las 8 semanas de tratamiento.



Figura 19. Visión lateral y craneal de Sleeve de 4 cm de longitud. Su utilidad colocado en el OCE es evitar sedación en los sucesivos implantes.

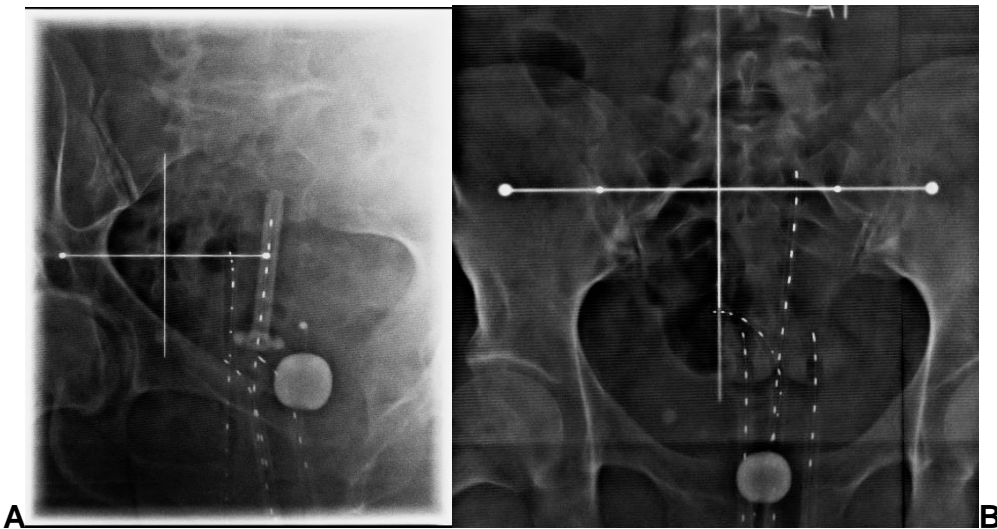


Figura 20. Rx de braquiterapia. A con sleeve colocado intraútero, dentro de él los fiadores del tandem intrauterino. Se observa el balón vesical así como la sonda rectal y los fiadores paralelos de los ovoides. B. Implante igual que A pero sin sleeve.

ANEXO 4. Escalas de toxicidad RTOG/EORTC.

Escala de toxicidad aguda RTOG/EORTC.

Órgano	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Intestino Delgado/ Grueso	Aumento de la frecuencia del ritmo intestinal que no requiere medicación / disconfort rectal que no requiere medicación	Diarrea que precisa control farmacológico/secreción mucosa rectal/dolor abdominal o rectal que precisa analgesia	Diarrea que precisa soporte parenteral/secreción rectal mucosa o hemática/distensión abdominal	Obstrucción aguda o subaguda, perforación/sangrado que requiere transfusión/dolor abdominal que requiere derivación intestinal	Muerte
Vejiga	Polaquiuria y nicturia doble a la basal/disuria, urgencia que no requiere medicación	Frecuencia urinaria menor de 1 hora/disuria, dolor pélvico o espasmos vesicales que requieren analgesia	Frecuencia con urgencia y nicturia < 1 hora/disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere opiáceos frecuentes/hematuria macroscópica con o sin coágulos	Hematuria que precisa transfusión/obstrucción aguda no secundaria a coágulos, ulceración o necrosis.	
Piel	Eritema,depilación, descamación seca	Eritema brillante,descamación húmeda parcheada, edema moderado	Descamación húmeda confluyente, edema importante	Ulceración, hemorragia, necrosis	

Escala de toxicidad crónica RTOG/EORTC.

Órgano	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Intestino Delgado/ Grueso	diarrea leve retortijones leves movimiento intestinal < 5 veces al día secreción rectal o sangrado leve	diarrea o retortijones moderados movimiento de intestino > 5 veces al día mucosa rectal excesiva o sangrado intermitente	Obstrucción o sangrado que requieren cirugía	Necrosis Perforación Fístula	Muerte
Vejiga	atrofia epitelial leve telangiectasia menor (hematuria microscópica)	aumento de frecuencia moderada telangiectasia generalizada hematuria microscópica intermitente	aumento de frecuencia graves y disuria telangiectasia generalizada grave (a menudo con petequias) hematuria frecuentes Reducción de la capacidad de la vejiga (<150 cc)	necrosis / vejiga contracción vesical (capacidad <100 cc) cistitis hemorrágica severa	
Piel	atrofia ligera cambio de pigmentación Alguna pérdida de cabello	atrofia parcheada, telangiectasia moderada; pérdida total del cabello	marcada atrofia; telangiectasia severa	ulceración	

ANEXO 5: Ficha recogida de datos

Filiación

- Nombre
- Edad
- Nº de historia clínica
- Nacionalidad
- Provincia que nos remite a la paciente

Datos de la paciente

- Antecedentes : HTA , Diabetes mellitus, VIH
- Primer síntoma
- Fecha de biopsia
- Tiempo entre primer síntoma y biopsia

Datos del tumor :

- Tipo histológico
- Presencia de virus en la biopsia
- Exploración : tamaño del primario, localización de la afectación en cérvix, fijación o no del mismo, , afectación de fondos vaginales, uni o bilateral, afectación de parametrios, uni o bilateral.
- Analítica : hemograma, pruebas de función hepática y renal, glucemia e iones, estudio de coagulación.
- TAC pélvico y/o RNM pélvica : tamaño del primario, afectación vaginal, parametrial y ganglionar.
- Estadio FIGO

Tratamiento :

- Radioterapia externa : dosis, fraccionamiento, días de duración, dosis extra o boost en parametrios, ganglios o primario.
- Quimioterapia concomitante, fármaco, dosis, número de ciclos.
- Braquiterapia : dosis total, número de aplicaciones, dosis por aplicación , dosis en vejiga y recto .

Seguimiento :

- Toxicidad vesical , rectal y cutánea aguda y crónica
- Recidiva local :presencia o no, fecha, tratamiento y resultado
- Recidiva ganglionar : presencia o no, fecha, tratamiento y resultado
- Metástasis distantes: presencia o no, fecha, tratamiento y resultado
- Presencia de segundo primario : localización e intervalo con el primario.
- Fecha de última revisión
- Estado de la paciente : libre de enfermedad, viva con enfermedad, exitus (causa del mismo, tumoral o no).

ANEXO 6. Protocolo de tratamiento.

1) Quimio/radioterapia concomitante.

1.a) Radioterapia externa.

1.a.1) Volúmenes de tratamiento : La radioterapia externa se diseñó para cubrir la enfermedad macroscópica (GTV), útero entero, parametrios, ligamentos uterosacros, margen vaginal suficiente (3 cm mas allá de enfermedad), ganglios pélvicos hasta la ilíaca común (presacros , ilíacos externos e internos y obturadores). En los casos de gran riesgo de afectación ganglionar (tumores bulky, ganglios sospechosos o confirmados en la parte inferior de la pelvis), se incluyeron también los ilíacos comunes. En las pacientes con afectación de los ilíacos comunes o paraórticos, se irradiaron los ganglios paraórticos hasta el nivel al menos de los vasos renales , no hubo lesiones que afectaran tercio inferior vaginal, casos en los que hay que cubrir también los ganglios inguinales.

1.a.2.) Dosis : 45 – 50,4 Gy sobre pelvis , volúmenes especificados en punto anterior. Dosis extra ó boost hasta 55 Gy en ganglios pélvicos o paraórticos afectados , así como en parametrios de forma uni o bilateral.

1.a.3.) Fraccionamiento. 1,8 - 2 Gy al día, 5 días en semana, 25 sesiones.

1.a.4.) Energía del haz : fotones entre 6 y 25 MV provenientes de aceleradores lineales de electrones

1.a.5.) Dosis limitantes en los órganos de riesgo :

Vejiga : no más de 45 Gy el 85 % del órgano (salvo vejiga vacía o incontinencia).

Recto : no más de 45 Gy el 85 % del órgano, salvo infiltración tumoral.

Intestino Delgado : no más de 30 Gy el 100% ni más de 40 Gy el 30 %.

Riñones : no más de 20 Gy el 33% de su volumen y/o más de 18 Gy el

Médula espinal : no más de 40 Gy el 100% y ningún punto por encima de 43 Gy.

1.b.) Quimioterapia : Cis platino (CDDP) intravenoso a dosis de 40 mg/m², una vez en semana durante la radioterapia externa (5 – 6 ciclos). En pacientes determinadas se empleó Carboplatino para disminuir toxicidad.

2.) Braquiterapia ginecológica.

2.a.) Número de aplicaciones y dosis por aplicación : 4 aplicaciones de 7 Gy cada una ó 5 de 6 Gy.

2. b.) Prescripción de la dosis : 100 % de la dosis en punto A. Dosimetría en 2D con 2 radiografías ortogonales tomadas con los aplicadores en posición.

2.c.) Dosis en recto y vejiga. Dosis media en recto menor del 75 % de la dosis prescrita a punto A. Dosis máxima, menor del 100 % de la dosis prescrita. Dosis media vesical : menor del 80 % de la dosis prescrita. Dosis máxima ; menor del 100 % de la dosis prescrita.

2.d.) Realización : 1 , máximo 2 aplicaciones semanales, una vez terminada la radioterapia externa.

9. Bibliografía .

1. Cruz Hernández J.J. y Cruz González F. “*Biología tumoral : proliferación tumoral. Difusión tumoral*” en : Oncología Clínica. Cruz Hernández J.J. ,Rodríguez Sánchez C.A. y Del Barco Morillo E. 4ª edición. Nova Sidonia. 2008.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics 2002*. CA Cancer J Clin 2005;55:74-7108.
3. Kamangar F, Dores GM, Anderson Wf. *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents : defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*. J Clin Oncol 2006;24:2137-2150.
4. Chan JK, Berek JS. *Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer*. J Clin Oncol 2007;25:2975-2982.
5. Scott Bermudez R.,Huang K. and I-Chow Hsu. “*Cervical Cancer*” in Handbook of Evidence – Based Radiation Oncology. Hansen E.K. and Roach III M. Second Edition. Springer. 2010.
6. Barnholtz-Sloan J, Patel N, Rollison D et al. *Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity*. Cancer Causes Control 2009;20:1129-1138.
7. Wang SS, Carreon JD, Gomez SL, Devesa SS. *Cervical cancer incidence among 6 asian ethnic groups in the United States, 1996 through 2004*. Cancer 2001;116:949-956.
8. .Bray F, Loos AH, McCarron P et al. *Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence en 13 European countries : changing risk and the effects of screening*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:677-686.
9. Watson M,Saraiya M, Benard V et al. *Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003*. Cancer 2008;113:2855-2864.
10. Koh W.I. and Moore D.H. *Chapter 56 : Cervical Cancer*, in Clinical Radiation Oncology. Gunderson L.L.- Tepper J.E. 3 edición 2011.Elsevier.
11. Pérez Regadera J.,Sánchez Muñoz A. y Pérez Escutia M.A. *Cap 8.16:” Cáncer de cérvix”* en Oncología Radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica . Calvo F., Biete A.,Pedraza V.,Giralt J.,De las Heras M. ARAN ediciones SL, 2010.
12. *Cancer de cuello de útero. Guía para la gestión integrada de procesos asistenciales relacionados con el cancer : “Proyecto Oncoguías”*. Documento de trabajo. Edita : Junta de Castilla y León, Conserjería de Sanidad. Impresión Gráficas Lafalpoo.2007.
13. Statista : STATISTA es.statista.com Estado de Salud
14. Del Barco Morillo E., Martín Gómez T.,y Cruz Hernández J.J. “ *Epidemiología del cáncer. Factores de riesgo*” en. Oncología Clínica. Cruz Hernández J.J.,Rodríguez Sánchez C.A. y Del Barco Morillo E. 4ª edición. Nova Sidonia. 2008.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2017 – October 10, 2016.
16. Arbyn M,Dillner J. *Review of current knowledge on HPV vaccination : an appendix to the European Guidelines of Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*. J Clin Virol 2007;38:189-197.

17. Rambout L, Hopkins L, Hutton B et al. *Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women : a systematic review of randomized controlled trials*. CMAJ 2007;177:469-79.
18. Holguera Blázquez C . “Resonancia Magnética en la Estadificación del Cáncer de Cérvix” en Francisco Casquero Ocio. Guía de tumores ginecológicos Oncología Radioterápica.. Grupo de Trabajo de Tumores Ginecológicos. SEOR. 2013. Arán Ediciones, S. L.
19. Lee D, Kim HZ, Jeong KW et al. *Human papillomavirus E2 down-regulates the human telomerase reverse transcriptase promoter*. J Biol Chem 2002;277:48-56.
20. Clemmesen J, Poulsen H: Report of the Ministry of the Interior, Document 3. Copenhagen, 1971.
21. Kottmeier HL: *Evolution et traitement des epitheliomas*. Rev Fr Gynecol Obstet. 56:821,1961
22. Delgado G, Bundy B , Zaino R et al. *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;38:352-357.
23. Vergote I, Amant F, Berteloot et al. *Laparoscopic lower para-aortic staging lymphadenectomy in stage IB2, II and III cervical cancer*. Int J Gynecol Cancer 2002;12:22-26.
24. Mortier DG, Stroobants S, Amant F et al. *Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy and positron emission tomography scan as staging procedures in patients with cervical carcinoma stage IB2 – IIB*. Int J Gynecol Cancer 2008;18:723-729.
25. Reig Castillejo A., Sancho García S. y Córdoba Largo S. “Cirugía Conservadora en el Cáncer de Cérvix” en Francisco Casquero Ocio. Guía de tumores ginecológicos Oncología Radioterápica.. Grupo de Trabajo de Tumores Ginecológicos. SEOR. 2013. Arán Ediciones, S. L.
26. Yalman D, Aras AB, Ozkök S et al. *Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer*. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(3-4):309-14.
27. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU 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):428-433. Epub 2016 Apr 29.
28. Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M et al. *Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients*. Radiother Oncol. 2016 Sep;120(3):447-454. Epub 2016 May 2.
29. Ariga T, Toita T, Kato S et al. *Treatment outcomes of patients with FIGO Stage I/II uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy: a multi-institutional retrospective research study*. J Radiat Res. 2015 Sep;56(5):841-8. Epub 2015 Jun 24.
30. Azcoaga Blasco J.; Toledo Serrano M.D.; Villanueva Alvarez A et al. 584. J-196. *Ca. de cérvix en el H. Carlos Haya de Málaga. Toxicidad y supervivencia*. XIV Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Málaga 16-19 de octubre 2007. Pag 150 . Clinical and Translational Oncology volumen 9, extraordinario 3 octubre 2007.
31. Pérez-Regadera J.; Alcobe J.; Lora D et al. 164. *Irradiación extendida en el manejo del cáncer de cérvix*. .XIV Congreso de la Sociedad Española de

- Oncología Radioterápica (SEOR). Málaga 16-19 de octubre 2007. Pag 153 . Clinical and Translational Oncology volumen 9, extraordinario 3 octubre 2007.
32. Caeiro Muñoz M.; Huidobro Vence G.; Grande Ventura C. et al. J-214. *Radioterapia conformada asociada a quimioterapia con cisplatino y tegafur oral de manera sincrónica en cáncer de cérvix uterino avanzado y/o de alto riesgo. Análisis intermedio de 7 años* .XIV Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Málaga 16-19 de octubre 2007. Pag 155 . Clinical and Translational Oncology volumen 9, extraordinario 3 octubre 2007.
 33. Reig A.; Membrive I.; Foro P.; Sanz X et al. *Radioquimioterapia en la neoplasia cervical avanzada. Resultado de 56 pacientes*. XV Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Castellón 6-9 de octubre 2009. Pag 134. Clinical and Translational Oncology volumen 11, extraordinario 3 octubre 2009.
 34. Casquero F.; Cacicedo J.; Del Hoyo O et al. 7069 *Resultados del tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa de dosis del carcinoma de cérvix*. XV Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Castellón 6-9 de octubre 2009. Pag 147. Clinical and Translational Oncology volumen 11, extraordinario 3 octubre 2009.
 35. Luna J.; Olivera J.; Vara J et al. 7001 *Tratamiento del carcinoma de cérvix con radioterapia y braquiterapia de alta tasa de dosis empenado raquianestesia previa. Evaluación de resultados*. XV Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Castellón 6-9 de octubre 2009. Pag 164. Clinical and Translational Oncology volumen 11, extraordinario 3 octubre 2009.
 36. Gómez S.; D'Ambrosi R.; Gascón N. et al. *Prognostic significance of the AG-SCC on the survival of the cervical cancer treated with chemoradiotherapy (CT-RT)*. XVII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Vigo 18-21 junio 2013. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy vol 18, S-1. 2013. Pag S233.
 37. Marín i Borrás S.; Gil-Martín M.; Olivera M. et al. *Concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer : Pronostic factors, toxicity, long-term survival*. XVII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Vigo 18-21 junio 2013. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy vol 18, S-1. 2013. Pag S229.
 38. Casado M.; Ambrosi R.D.; Guaradado S. et al. *Nodal-stading methods in cervical cancer. Preliminary results on overall survival*. XVII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Vigo 18-21 junio 2013. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy vol 18, S-1. 2013. Pag S230.
 39. Casquero Ocio F. *Cruces University Hospital Experience in the treatment of Cervical Cáncer*. XVIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Valencia 4-6 junio 2015. Clinical and Translational Oncology volumen 17, extraordinario june 2015, pag 16.
 40. Chávez Jiménez, T. C.; Guardado Gonzáles, S.; Moreno Hurtado, A. et al. *In Cervical Cancer : The tumor size affects survival?*. XVIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Valencia 4-6 junio 2015. Clinical and Translational Oncology volumen 17, extraordinario june 2015, pag 170.

41. Romero Ruperto, F.; Cantizani Maillo, P.; García Cabezas, S. et al. *Locally advanced cervical carcinoma treated with radiochemotherapy : our results.* XVIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Valencia 4-6 junio 2015. *Clinical and Translational Oncology* volumen 17, extraordinario june 2015, pag 170.
42. Wang YM, Wang CJ, Fang FM. et al. *Differences in the outcomes and complications between elderly and younger uterine cervical cancer patients treated by definitive radiotherapy - A propensity score-matched study.* *Gynecol Oncol.* 2017 Mar 5 (17):30155-5.
43. Moore KN, Java JJ, Slaughter KN. et al. *Is age a prognostic biomarker for survival among women with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis.* *Gynecol Oncol.* 2016 Nov;143(2):294-301.
44. Bae HS, Kim YJ, Lim MC et al. *Predictors of Radiation Field Failure After Definitive Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer.* *Int J Gynecol Cancer.* 2016 May;26(4):737-42.
45. Hanprasertpong J, Jiamset I, Geater A et al. *The Effect of Metformin on Oncological Outcomes in Patients With Cervical Cancer With Type 2 Diabetes Mellitus.* *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jan;27(1):131-137.
46. Tseng CH. *Metformin use and cervical cancer risk in female patients with type 2 diabetes.* *Oncotarget.* 2016 Sep 13;7(37):59548-59555.
47. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins Wde A. *Hypertension in patients with cancer.* *Arq Bras Cardiol.* 2015 Mar;104(3):246-52.
48. Drew WL, Mintz L, Miner RC, Sands M, Ketterer B. *Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men.* *J Infect Dis* 1981;143:188-92.
49. Ntekim A, Campbell O, Rothenbacher D. *Optimal management of cervical cancer in HIV-positive patients: a systematic review.* *Cancer Med.* 2015 Sep;4(9):1381-93.
50. Delory T, Ngo-Giang-Huong N, Rangdaeng S, et al and the PapilloV study group. *Human Papillomavirus infection and cervical lesions in HIV infected women on antiretroviral treatment in Thailand.* *J Infect.* 2017 Feb 28.(17):30071-3.
51. Sinha DN, Suliankatchi RA, Gupta PC, et al. *Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis.* *Tob Control.* 2016 Nov 30. pii: tobaccocontrol-2016-053302.
52. Joseph N, Nelliyanil M, Supriya K, et al. *Association between occupational history of exposure to tobacco dust and risk of carcinoma cervix: A case-control study.* *Indian J Cancer.* 2016 Jan-Mar;53(1):44-9.
53. Mayadev J, Lim J, Durbin-Johnson B, Valicenti R, Alvarez E. *Smoking Decreases Survival in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Radiation.* *Am J Clin Oncol.* 2016 Jan 22. [Epub ahead of print]
54. Neamtiu IA, Bloom MS, Dumitrascu I, et al. *Impact of exposure to tobacco smoke, arsenic, and phthalates on locally advanced cervical cancer treatment-preliminary results.* *PeerJ.* 2016 Sep 8;4:e2448.
55. Waggoner SE, Darcy KM, Fuhrman B, et al. *Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: a Gynecologic Oncology Group study.* *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):853-8.

56. Grogan M, Thomas GM, Melamed I et al. *The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix*. *Cancer*. 1999 Oct 15;86(8):1528-36.
57. Girinski T, Pejovic-Lenfant M, Bourhis J, et al.: *Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy. Results of a retrospective study of 386 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16:37-42
58. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, et al.: *Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer*. *Gynecol Oncol*. 2008;108:317-325
59. Moreno-Acosta P, Carrillo S, Gamboa O et al . *Novel predictive biomarkers for cervical cancer prognosis*. *Mol Clin Oncol*. 2016 Dec;5(6):792-796.
60. Li X, Tan C, Zhang W, et al. *Correlation Between Platelet and Hemoglobin Levels and Pathological Characteristics and Prognosis of Early-Stage Squamous Cervical Carcinoma*. *Med Sci Monit*. 2015 Dec 16;21:3921-8.
61. Liu SC, Huang EY, Hu CF, 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;81(4):339-45.
62. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS et al. *Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and IR-192 high-dose-rate brachytherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Oct 1;42(3):531-40.
63. Wang D, Wu M, Ren T et al. *Effects of pre-chemotherapy hemoglobin and platelet levels in patients with stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy*. *Yonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2012 Aug;47(8):577-81.
64. Stehman FB, Bundy BN, Disaia PJ, et al.: *Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group*. *Cancer*. 67:2776-2785 1991.
65. Zhou J, Wu SG, Sun JY et al. *Comparison of clinical outcomes of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy: a population-based analysis*. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Jan;143(1):115-122.
66. Yokoi E, Mabuchi S, Takahashi R et al. *Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma*. *J Gynecol Oncol*. 2017 Mar;28(2):e19.
67. Chen JL, Huang CY, Huang YS et al. *Differential clinical characteristics, treatment response and prognosis of locally advanced adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of cervix treated with definitive radiotherapy*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jul;93(7):661-8.
68. Modarress M, Maghami FQ, Golnavaz M et al. *Comparative study of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy effects before radical hysterectomy in stage IB-IIB bulky cervical cancer and with tumor diameter greater than 4 cm*. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 May-Jun;15(3):483-8.

69. Chang C, Chen J, Chang WY, Chiang AJ. *Tumor Size Has a Time-Varying Effect on Recurrence in Cervical Cancer*. J Low Genit Tract Dis. 2016 Oct;20(4):317-20.
70. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. *Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 May 1;41(2):307-17. Erratum in: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Nov 1;45(4):1093.
71. Eifel, P. J.; Jhingram, A.; Brown, J.; Levenbrank, C.; Thames, H. *Time course and outcome of central recurrence after radiation therapy for carcinoma of the cervix*. International Journal of Gynecological Cancer: May/June 2006 - Volume 16 - Issue 3 - p 1106–1111
72. Benito V, Carballo S, Silva P 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 Feb 1.(17)30092-4.
73. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F: *Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix*. J Clin Oncol. 2001;19:3745-3749.
74. Pahisa J, Martínez-Román S, Martínez-Zamora MA, et al. *Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer*. Int J Gynecol Cancer. 2008 ;18:584 58-9.
75. Lakosi F, de Cuyper M, Viet Nguyen P et al. *Clinical efficacy and toxicity of radio-chemotherapy and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer patients: A mono-institutional experience*. Acta Oncol. 2015;54(9):1558-66.
76. Casado, M.; Pedraza, S.; Gil, B et al. *Impact of nodal staging by imaging in advanced cervix cancer*. XVIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Valencia 4-6 junio 2015. Clinical and Translational Oncology volumen 17, extraordinario junio 2015, pag 169.
77. Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. *Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3).CD008217.pub3.
78. Lai CH, Huang KG, Hong JH et al. *Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer*. Gynecol Oncol 2003;89:160-167.
79. Marnitz S, Martus P, Köhler C et al. *Role of Surgical Versus Clinical Staging in Chemoradiated FIGO Stage IIB-IVA Cervical Cancer Patients-Acute Toxicity and Treatment Quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Feb 1;94(2):243-53.
80. Gold M.A.; Tian C.; Whitney C.W.; Rose P.G.; 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;112:1954–63.
81. Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I et al. *Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy*. Radiother Oncol. 2015 Feb;114(2):257-63.

82. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A et al. *Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer.* Radiother Oncol. 2016 Sep;120(3):441-446.
83. Dyk P, Jiang N, Sun B et al. *Cervical gross tumor volume dose predicts local control using magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging-guided high-dose-rate and positron emission tomography/computed tomography-guided intensity modulated radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Nov 15;90(4):794-801.
84. Gill B,S, Kim H, Houser CJ et al. *MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Mar 1;91(3):540-7.
85. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C et al. *Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Sep 1;75(1):56-63. Epub 2009 Mar 14.
86. Krebs L, Maillard S, Gaillot-Petit N, Ortholan C, Nguyen TD. *Total radiation dose and overall treatment time are predictive for tumor sterilization in cervical carcinoma treated with chemoradiation and pulsed-dose-rate brachytherapy.* Brachytherapy. 2015 Jan-Feb;14(1):16-22.Epub 2014 Nov 7.
87. Schmid MP, Kirisits C, Nesvacil N et al. . *Local recurrences in cervical cancer patients in the setting of image-guided brachytherapy: a comparison of spatial dose distribution within a matched-pair analysis.* Radiother Oncol. 2011 Sep;100(3):468-72. Epub 2011 Sep 14.
88. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M 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.
89. Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M et al. *Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients.* Radiother Oncol. 2016 Sep;120(3):447-454.
90. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. *Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma.* N Engl J Med. 1999 ;340:1154-61.
91. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. *Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.* N Engl J Med 1999;340:1144-1153.
92. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. *Pelvis radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvis and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer.* N Engl J Med 1999;340:1137-1143.
93. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, 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.
94. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd 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;18:1606-1611.

95. Meng XY, Liao Y, Liu XP et al. *Concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy versus exclusive radiotherapy in high-risk cervical cancer: a meta-analysis*. *Onco Targets Ther*. 2016 Mar 31;9:1875-88.
96. Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, Lorusso D, Barni S. *Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*. 2014 Jul;134(1):166-71.
97. Datta NR, Stutz E, Liu M et al. *Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb 7.
98. Nugent EK, Case AS, Hoff JT et al. *Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors*. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):438-41.
99. Tergas AI, Neugut AI, Chen L et al. *Radiation Duration in Women with Cervical Cancer Treated with Primary Chemoradiation: A Population-Based Analysis*. *Cancer Invest*. 2016;34(3):137-47.
100. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. *The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer*. *Radiother Oncol* 1992;25:273-279.
101. Lanciano R.M., Pajak T.F., Martz K., Hanks G.E. "The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation : a Patterns-of-Care study". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:391-397.
102. Girinsky T.,Rey A,Roche B.et al. "Overall treatment time in advanced cervical carcinomas : a critical parameter in treatment outcome". *Int J Radiat Oncolo Biol Phys* 1993;27:1051-1056.
103. Perez C.A., Grigsby P.W.,Castro-Vita H., Lockett M.A. " Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy". *Int J Radiat Oncolo Biol Phys* 1995;32:1275-1288.
104. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R et al. *The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1301-1307.
105. Delaloye JF, Coucke PA, Pampallona S, De Grandi P. *Effect of total treatment of time on event-free survival in carcinoma of the cervix*. *Gynecol Oncol*. 1996 Jan;60(1):42-8.
106. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS et al. *Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and IR-192 high-dose-rate brachytherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Oct 1;42(3):531-40.
107. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Ko HL, Lin FJ. *The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy*. *Radiother Oncol*. 2003 Apr;67(1):69-76.
108. Shaverdian N, Gondi V, Sklenar KL et al. *Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 1;86(3):562-8. doi: 10. Epub 2013 Apr il.
109. Song S., Rudra S., Michael D et al. *The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy*. *Cancer Volume* 119, Issue 2,15 January 2013 Pages 325–331
110. Khalil J, El Kacemi H, Afif M, Kebdani T, Benjaafar N. *Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent*

- chemoradiotherapy: results from a single institution.* Arch Gynecol Obstet. 2015 Nov;292(5):1091-9. Epub 2015 Apr 26.
111. Pathy S, Kumar L, Pandey RM et al. *Impact of Treatment Time on Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma.* Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(12):5075-9.
 112. Kim YJ, Kim JY, Kim Y et al. *Magnetic resonance image-guided brachytherapy for cervical cancer : Prognostic factors for survival.* Strahlenther Onkol. 2016 Dec;192(12):922-930. Epub 2016 Oct 12.
 113. Eng-Yen Huang, Hao Lin, Chong-Jong Wang, Chan-Chao Chanchien, Yu-Che Ou. *Impact of treatment time-related factors on prognoses and radiation proctitis after definitive chemoradiotherapy for cervical cancer.* Volume 5, Issue 9, September 2016 .Pages 2205–2212
 114. Kato H, Torigoe T. *Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma.* Cancer 1977;40:1621-8
 115. Pérez – Regadera Gómez J., Sancho García S. y Casquero Ocio F.. “*Como seleccionar pacientes con cáncer de cérvix precoz (IB-IIA) para tratamiento quirúrgico o radioterápico*” en Francisco Casquero Ocio. Guía de tumores ginecológicos Oncología Radioterápica.. Grupo de Trabajo de Tumores Ginecológicos. SEOR. 2013. Arán Ediciones, S.
 116. Takeshima N, Hirai Y, Katase K et al. *The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metástasis in cervical cáncer.* Gynecol Oncol 1998;68:262-266.
 117. Bolger BS. *Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma.* Gynecol Oncol 1997;65:309-313.
 118. Holguera Blázquez C. “*Resonancia Magnética en la Estadificación del Cáncer de Cérvix*” en Francisco Casquero Ocio. Guía de tumores ginecológicos Oncología Radioterápica.. Grupo de Trabajo de Tumores Ginecológicos. SEOR. 2013. Arán Ediciones, S. L.
 119. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, et al. *Invasive cervical carcinoma : Comparison of MR imaging and surgical findings.* Radiology 1988;166(3):623-31.
 120. Hancke K., Heilmann V., Straka P. et al. *Pretreatment staging of cervical cáncer : is imaging better than palpation ? Role of CT and MRI in preoperative staging of cervical cancer : Single institution results for 255 patients.* Ann Surg Oncol 2008 Oct;15(10):2856-61.
 121. Rockall AG, Ghosh S, Alexander-Setre F et al. *Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA.* Gynecol Oncol 2006;101(2):244-9.
 122. Bipat S, Glas AS, van der Velden J. et al. *Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma. A systematic review.* Gynecol Oncol 2003;91:59-66
 123. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F: *Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix.* J Clin Oncol. 2001;19:3745-3749.
 124. Liu B, Gao S, Li S. *A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies.* Gynecol Obstet Invest. 2017 Feb 10.

125. Lai CH, Huang KG, Hong JH et al. *Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer*. Gynecol Oncol 2003;89:160-167.
126. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, et al.: *Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer*. Gynecol Oncol. 1999 ; 74:436-442 .
127. 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;10:CD006651.
128. Obermair A, Gebiski V, Frumovitz M et al. *A phase III randomized clinical trial comparing laparoscopic or robotic radical hysterectomy with abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer*. J Minim Invasive Gynecol 2008;15:584-588.
129. Obermair A, Janda M, Baker J et al. *Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial*. Eur J Cancer. 2012 May;48(8):1147-53.
130. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, et al.: *Low dose rate versus high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. A clinical trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;28:335-341
131. Teshima T, Inoue T, Ikeda T, et al.: *High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital*. Cancer. 1993;72:2409-2414
132. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, et al.: *High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. A randomized trial*. Cancer. 2002; 94:117-124
133. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, et al.: *Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:1424-1431.
134. International Commission of Radiation Units and Measurements. *Dose and volumen specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology*. Bethesda : ICRU;1985.
135. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E et al; *Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO WorkingGroup. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV*. Radiother Oncol. 2005 Mar;74(3):235-45.
136. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al ; *GEC ESTRO Working Group. Recommendations from gynaecological(GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology*. Radiother Oncol. 2006 Jan;78(1):67-77.
137. Pahisa J, Martínez-Román S, Martínez-Zamora MA, et al. *Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer*. Int J Gynecol Cancer. 2008 ;18:584 58-9.
138. Morice P, Juncker L, Rey A, et al. *Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination*. Fertil Steril. 2000 ;74(4):743-748.

139. Rose PG, Ali S, Watkins E et al. *Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study.* J Clin Oncol. 2007 ;25:2804-10.
140. Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. *Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial.* Am J Obstet Gynecol. 2007 ;197:503.e1-6.
141. Vale C, Tierney JF, Stewart La et al. *For the Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration Group : Reducing uncertainties about the effect of chemoradiotherapy for cervical cancer. A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials.* J Clin Oncol 2008;26:5802-5812.
142. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A et al. *Is prophylactic para-aortic irradiation orthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma ? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group.* Radiother Oncol 1988;11:101-112.
143. Rotman M, Pajak TF, Chol K et al. *Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic nodes in stages IIB and IB-IIA cervical carcinomas. Ten years treatment results of RTOG 79-20.* JAMA 1995;274:387-393.
144. Varia MA, Bundy BN, Deppe G et al. *Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes : extended field radiationtherapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy : a Gynecologic Oncology Group study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:1015-1023.
145. Smith SC, Koh WJ. *Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001 ;15:265-278.
146. Spanos WJ Jr, Perez CA, Marcus S et al. *Effect of rest interval on tumor and normal tissue response--a report of phase III study of accelerated split course palliative radiation for advanced pelvic malignancies (RTOG-8502)* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;25:399-403.
147. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H et al. *Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group.* Cancer. 1981 ;48:899-903.
148. McGuire WP 3rd, Arseneau J, Blessing JA, et al. *A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study.* J Clin Oncol. 1989 ;7:1462-1468.
149. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopulos G. *Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study.* J Clin Oncol. 1996 ;14:792-795.
150. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al. *A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix.* Cancer Chemother Pharmacol. 1986;18:280-283.
151. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al. *Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group.* Gynecol Oncol. 2000 Jun;77:446-449.
152. Mudderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL Jr. *A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study.* Gynecol Oncol. 2001 May;81:213-215.

153. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. *Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group*. Gynecol Oncol. 2005 Jan;96:103-107.
154. Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al. *Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol. 2004 ;92:639-643.
155. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. *Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study*. J Clin Oncol. 2009 ;27:1069-1074.
156. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, 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 ;22:3113-3119.
157. Tewari KS, Sill MW, Long 3rd HJ et al. *Incorporation of Bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer GOG 204 : A phase 3 randomized trial of the Gynecologic Oncology Group*. Presented at 2013 ASTRO Annual Meeting
158. National Cancer Institute. FDA approval for Bevacizumab. 2014.
159. Monie A, Tsen SW, Hung CF, Wu TC *Therapeutic HPV DNA vaccines*. 2009 Sep;8(9):1221-1235.
160. González-Cortijo L, Carballo N, González-Martín A, et al. *Novel chemotherapy approaches in chemoradiation protocols*. Gynecol Oncol. 2008 ;110:S45-48.
161. Nogueira-Rodrigues A, Moralez G, Grazziotin R, et al. *Phase 2 trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer*. Cancer. 2014 ;120:1187-1193.
162. Erickson-Whitmann B, Rownd J, Khater K. "*Biologic and physical aspects of radiation oncology*" in Barakat R, Markman M, Randall M, eds. Principles and Practice of Gynecology Oncology, 5th ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins; 2009 :325-380.
163. Forrest JL, Ackerman I, Barbera L et al. *Patient outcome study of concurrent chemotherapy, external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy in locally advanced carcinoma of the cervix*. Int J Gynecol Cancer 2010;20:1074-1078.
164. Perez Ca, Grigby PW, Lockett MA et al. *Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix : dosimetric and clinical correlation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:855-866.
165. Elit L, Fyles AW, Devries MC et al. *Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol. 2009 ;114:528-535.
166. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. *Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations*. Am J Obstet Gynecol. 2011 ;204:466-78.
167. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. *Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer*. Gynecol Oncol. 2009 ;112:104-9.
168. Sironi S, Picchio M, Landoni C, et al. *Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET/CT in the detection of recurrence*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 ;34:472-479.

169. Allemani C. ;Weir H.K.; Carreira H. et al. *Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25.676.887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)*. Lancet 2015, vol 385,pp977-1010.
170. Pawalowska M, Markowska A. *The influence of metformin in the etiology of selected cancers*. Contemp Oncol (Pozn). 2012;16(3):223-9. Epub 2012 Jul 6.
171. Han K, Pintilie M, Lipscombe LL et al. *Association between Metformin Use and Mortality after Cervical Cancer in Older Women with Diabetes*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Mar;25(3):507-12.
172. Xia C, Chen R, Chen J et al. *Combining metformin and nelfinavir exhibits synergistic effects against the growth of human cervical cancer cells and xenograft in nude mice*. Sci Rep. 2017 Mar 2;7:43373.
173. Delory T, Ngo-Giang-Huong N, Rangdaeng S et al and the PapilloV study group. *Human Papillomavirus infection and cervical lesions in HIV infected women on antiretroviral treatment in Thailand*. J Infect. 2017 Feb 28.(17)30071-3.
174. Ntekim A, Campbell O, Rothenbacher D. *Optimal management of cervical cancer in HIV-positive patients: a systematic review*. Cancer Med. 2015 Sep;4(9):1381-93.
175. Hong JH, Tsai CS, Wang CC et al. *Comparison of clinical behaviors and responses to radiation between squamous cell carcinomas and adenocarcinomas/adenosquamous carcinomas of the cervix*. Chang Gung Med J. 2000 Jul;23(7):396-404.
176. Erpolat OP, Alco G, Caglar HB et al. *Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy : a national multi-center study*. Eur J Gynaecol Oncol 2014;35:62-66.
177. RTOG 1203 Protocol Information. Radiation Therapy Oncology Group; 2013.
178. D'Souza DP, Rumble RB, Fyles A et al. *Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of gynaecological cancers*. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012 Sep;24(7):499-507.
179. Lim K, Small W,Jr, Portelance L et al. *Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:348-355.
180. Wang F, Tang Q, Lv G et al. *Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in cervical cancer brachytherapy: A systematic review*. Brachytherapy. 2017 Mar - Apr;16(2):353-365. Epub 2016 Dec 10.