

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO QUIMIORADIANTE CONCURRENTES  
CON BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA EN CÁNCER DE CERVIX AVANZADO:  
RESULTADOS DE UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD EN ARGENTINA.

Giavedoni María Eugenia<sup>1\*</sup>, Staringer Lucas<sup>2</sup>, Garrido Rosa<sup>1</sup>, Bertoncini Cintia<sup>2</sup>, Sardi Mabel<sup>2</sup>, Perrotta Myriam<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Servicio de Oncología Radiante, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

\* Autor correspondiente. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina. Perón 4230, CP 1199, Capital federal, Argentina. Phone: + 54 911 49590200. Email: [maria.giavedoni@hospitalitaliano.org.ar](mailto:maria.giavedoni@hospitalitaliano.org.ar)

## Resumen

### Objetivo:

Describir nuestra experiencia con la quimiorradioterapia concurrente (CCRT) utilizando radioterapia pelviana conformada tridimensional (3D-CRT) y braquiterapia intracavitaria de alta tasa de dosis (HDR-ICBT) con cisplatino semanal en el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado.

### Métodos:

Se identificaron 43 pacientes entre enero de 2009 y diciembre de 2015. Se revisaron retrospectivamente sus registros médicos y se recopilaron y analizaron datos sobre las características de las pacientes, el tumor, el tratamiento y las toxicidades.

### Resultados:

La edad media fue de 45 años (IR: 26). El tamaño mediano del tumor fue de 45 mm (IR: 20). Treinta y ocho pacientes (88%) tenían un tamaño de tumor cervical  $\geq 40$  mm. El tamaño mediano del tumor cervical evaluado por RM fue de 52 mm (IR: 17). Veintidós pacientes (51%) tenían ganglios agrandados en la RM ( $\geq 10$  mm). La RM mostró el compromiso del parametrio en veintinueve pacientes (67%). Quince pacientes tuvieron ganglios paraaórticos positivos (36%). La mediana del tiempo total de tratamiento fue de 58 días (RI: 20). Diecisiete pacientes (39%) recibieron radioterapia en campo extendido. El cisplatino se administró simultáneamente en una mediana de 5 cursos. La mediana del período de seguimiento fue de 32 meses (IR: 28 meses). Se observó toxicidad aguda grado 3 a nivel gastrointestinal en siete pacientes (16%). Se observó toxicidad tardía grado 3/4 en catorce pacientes (33%). Siete pacientes (16%) persistieron con la enfermedad y cinco de ellos murieron. La tasa de recaída local fue del 9%. Once pacientes se sometieron a una histerectomía después del tratamiento. El intervalo libre de enfermedad fue de 24,2 meses. La tasa de sobrevida global a 2 años fue del 82,9%.

### Conclusión:

La quimiorradioterapia concurrente parece ser un régimen eficaz para pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado con toxicidad aceptable.

### Palabras clave:

Cáncer de cervix, radioterapia, tratamiento quimioradiante concurrente, braquiterapia

## Introducción

En el 2012 se diagnosticaron a nivel mundial 528.000 casos nuevos de mujeres con cáncer de cuello de útero [1]. En la Argentina se diagnostican por año 4.956 mujeres de la misma enfermedad y mueren por año 2.127. El cáncer de cuello de útero, en nuestro país, es el tercer cáncer más frecuente entre mujeres (después del cáncer de mama y colorrectal) y el segundo más frecuente entre las mujeres de 14 a 44 años [2].

El cáncer de cuello se estadifica mediante el examen clínico ginecológico. En 2009 se publicó la versión más actualizada de la estadificación del cáncer de cuello por el Comité de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) [3]. Desde el año 2009, FIGO recomienda, siempre que sea posible, una valoración con resonancia nuclear magnética (RNM), ya que es el mejor método diagnóstico en la estadificación locoregional de este cáncer. Esto fue ratificado en la reciente estadificación FIGO publicada en el 2018, donde se incorpora a la estadificación, los hallazgos imagenológicos y patológicos [4].

A partir del estadio IB2 se considera cáncer de cérvix localmente avanzado [5]. Las recaídas locales, regionales y a distancia son más probables en este grupo de pacientes.

En el tratamiento del cáncer de cuello de útero localmente avanzado, cinco estudios clínicos randomizados fase III [6] [7] [8] [9] [10] y dos metaanálisis [11] [12] mostraron mejoría significativa en la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión con radioquimioconurrencia con platino, respecto de radioterapia exclusiva, o con hidroxiurea. A partir de estos estudios, en el año 1999 el National Cancer Institute (NCI) emitió la recomendación de uso, convirtiéndose así la radioquimioconurrencia en el tratamiento estándar para el cáncer cervicouterino en estadios localmente avanzados [13]. A pesar del desarrollo y el mejoramiento en las técnicas de radioterapia, no es posible alcanzar la dosis de radiación requerida por la patología sin la utilización de braquiterapia. Si bien las distintas formas de entrega producen las mismas cifras de sobrevida global, la braquiterapia de alta tasa incorporada en las últimas décadas, mejora la opción de uso, facilitando la práctica para el operador, mejorando la tolerancia para las pacientes y acortando el tiempo de tratamiento [14]. La radioterapia es curativa para el cáncer cervicouterino localmente avanzado en aproximadamente 65-75% de las pacientes en estadios IIB, en el 30-50% de las pacientes en estadios IIIB y en el 10-15% de las pacientes en estadios IVA. Sin embargo, el tratamiento radiante en los cánceres

ginecológicos trae a la luz cuestionamientos, con respecto a la calidad de vida aportada a las pacientes por su toxicidad.

Existen muy pocas comunicaciones sobre este tipo de tratamiento en Sudamérica [15], siendo la mayoría de otras regiones [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] y que examinan los beneficios y la morbilidad del tratamiento. Por lo tanto, esta investigación aportaría mayor conocimiento respecto al tratamiento en el cáncer de cuello uterino en nuestra región y fomentaría el registro prospectivo y la difusión de sus resultados en América Latina. Nos proponemos en este trabajo describir la experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires, en el tratamiento de quimiorradiación concurrente y braquiterapia de alta tasa en el cáncer de cuello de útero en estadios localmente avanzados a través del análisis de una cohorte retrospectiva entre 2009 y 2015.

### **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio descriptivo y observacional en el Servicio de Ginecología y Oncología Radiante (Mevaterapia) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

La población de estudio fueron pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino de origen epitelial en estadios localmente avanzados que hayan recibido radioterapia pelviana externa con técnica tridimensional conformada (3D) más braquiterapia de alta tasa y concurrencia con cisplatino como tratamiento primario en los registros durante el período 2009-2015. Se excluyeron pacientes con radioterapia pelviana previa, presencia de otro tipo de cáncer concomitante, antecedente de histerectomía subtotal o total, pacientes que hubieran iniciado su tratamiento en otro centro asistencial y pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma neuroendócrinos.

### **Trabajo de campo:**

Se revisaron las historias clínicas correspondientes a las pacientes seleccionadas y se recolectó la información en una base de datos construida para tal fin. Para cada paciente se evaluaron las siguientes variables: edad, performance status, body mass index, cirugías anteriores, último valor de hemoglobina pretratamiento, clearance de creatinina pretratamiento, tipo histológico del tumor, tamaño tumoral, estadio FIGO, características tumorales en la RNM, estadificación ganglionar por imágenes o cirugía, características del tratamiento radiante, características de quimioterapia concurrente, variables en cuanto al seguimiento oncológico, toxicidades, persistencia, recurrencia (con confirmación histológica) y fallecimiento.

Se revisaron las imágenes de las RNM realizadas por las pacientes en el contexto de la estadificación pretratamiento, para evaluar factores pronósticos como el tamaño tumoral, el compromiso y localización de ganglios linfáticos, el compromiso de parametrios, el compromiso de tabiques e invasión a otros órganos adyacentes. Se consideró como: 1) signos de compromiso ganglionar: diámetro mayor a 1 cm en su eje menor, alteración en la morfología ganglionar, señal alterada en T2 o imagen heterogénea y restricción en difusión, 2) signos de compromiso parametrial: interrupción del anillo fibroso para cervical o irregularidad tumor- parametrio y 3) signo de compromiso de tabiques: infiltración de grasa anterior o posterior.

Si bien hay diferentes criterios para clasificar una toxicidad aguda [23] o crónica [24] ], en este trabajo definimos como límite 90 días de iniciado el tratamiento.

Como toxicidad mayor se reportan grado 3, 4 y 5. Contrariamente toxicidad aceptable son las categorizadas grado 1 y 2.

Las toxicidades hematológicas agudas se clasificaron según el Score National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 3.0 (CTCAE) [25] y las toxicidades agudas no hematológicas y las toxicidades crónicas se clasificaron según el score Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [26]. Pero este último puede ser considerado inadecuado para categorizar algunas de las complicaciones más comunes del tratamiento radiante del cáncer de cuello de útero, por lo cual se identificaron más variables en esta categoría de acuerdo a lo publicado en el estudio de la Dra. Eifel [27].

Los datos del seguimiento oncológico se obtuvieron de las visitas médicas guardadas en la historia clínica electrónica del Hospital o mediante llamados telefónicos que los investigadores realizaron a aquellas pacientes cuyo último control no fue realizado en la Institución.

### **Evaluación y tratamiento estándar:**

Todas las pacientes son habitualmente examinadas por médicos ginecólogos oncológicos y por médicos especialistas de oncología radiante. La evaluación pretratamiento consiste en la realización de historia clínica, evaluación física y examinación pelviana, biopsia del cuello de útero y RNM de abdomen y pelvis.

La estadificación del área lumboaórtica para definir el tratamiento radiante se realiza de dos maneras. A través del estudio PET TC (tomografía de emisión de

positrones) o a través de una cirugía de estadificación laparoscópica lumboaórtica. Esta última se comenzó en nuestra institución bajo protocolo de investigación a partir del año 2012.

La radioterapia externa se administra con técnica 3D. Se realizó una tomografía de pelvis con contraste oral en el tomógrafo institucional (Philips Brilliance CT 16-slice). Las imágenes tomográficas son importadas al sistema de planificación (Blue Frame Shell Versión 14.05.00). La planificación se realiza con campos anterior, posterior y ambos laterales, conocida como técnica de cuatro campos o de caja en la zona de la pelvis y con campos anterior, posterior y lateral en zona lumboaórtica. Se utiliza energía de fotones de 6MV, 10MV y 15MV. Las pacientes reciben una dosis de 50-50.4 Gy en 25-28 fracciones en zona pelvis y 45 Gy en 25 fracciones en región lumboaórtica. Algunos pacientes realizan boost parametrial de 5.4 Gy en 3 fracciones adicionales. Con respecto a la braquiterapia, hasta julio del 2015 como fuente radioactiva se utilizó iridio 192 con técnica 2D según los lineamientos internacionales (ICRU 38) [28]. Luego se reemplazó por cobalto 60 con técnica 3D y aplicadores compatibles con tomografía axial computada. Se realiza delimitación de volúmenes a tratar según el consenso de The Groupe European de Curietherapie (GEC) y the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) [29]. Tanto en la técnica 2D como la 3D utilizan un esquema de 6 Gy por fracción para una dosis total de 24 Gy. Se realizaron 2 fracciones por semana, para un total de 4 fracciones.

A las pacientes se les indica quimioterapia concurrente con cisplatino a una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima de 70 mg) una vez por semana, por 5 ciclos durante el período de administración de la terapia radiante. Esquema coincidente con lo descrito en la bibliografía [30] [9] [7] [31]. Las causas que motivan la suspensión de la quimioterapia fueron las siguientes: 1) Fiebre más de 38° C., 2) Neutropenia (menor a 1500/mm<sup>3</sup>), 3) Trombocitopenia (menor a 75.000/mm<sup>3</sup>), 4) Vómitos, 5) Diarrea, 6) Disminución del clearance de creatinina a menos de 50 ml/minuto, 7) Status performance 2 o más. La quimioterapia se reanuda cuando la toxicidad pasa a un grado 1. Las pacientes reciben en la premedicación: hidratación con solución fisiológica, solución de manitol, ranitidina 50 mg EV, dexametasona 8 mg EV y ondansetrón 8 mg EV.

Se solicita laboratorio con hemograma, hepatograma, ionograma y clearance de creatinina en la evaluación inicial y se repite a las 3 semanas. Se realiza un seguimiento clínico semanal durante el tratamiento. Luego, se las controla cada 3 meses los primeros 2 años y cada 6 meses hasta cumplir los 5 años. Se solicita estudio control con imágenes luego del tratamiento. Se describen hallazgos negativos, positivos o dudosos en las imágenes. Consideramos hallazgos dudosos a los cambios inflamatorios que no permiten ser categóricos y que es necesario un nuevo control en un tiempo prudencial (superior a los 3 meses).

### **Análisis estadístico:**

Se realizó un análisis descriptivo, cuyas variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartilo, mientras que las categóricas fueron resumidas como frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis de seguimiento, se calculó el tiempo de seguimiento como la diferencia entre la fecha del diagnóstico y la del último control o muerte. Se analizaron tres condiciones de las pacientes: fallecimiento por enfermedad, persistencia (pacientes que mantienen enfermedad activa a pesar del tratamiento) y recaída (reaparición de la enfermedad en pacientes con respuesta al tratamiento).

Para el evento muerte, se estimó la tasa de letalidad como número de pacientes fallecidas por cada 100 personas-año y la supervivencia global a 2 años como porcentaje de pacientes vivas cada 100 pacientes con cáncer de cuello uterino, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Para este análisis se excluyeron pacientes con seguimiento menor de 2 años (n= 35).

Para el evento recaída, se estimó la tasa recaída como número de casos recidivados por 100 personas-año, expresándose con su intervalo de confianza del 95%, e intervalo libre de enfermedad como el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de la primera recaída, último control médico o fallecimiento, expresándose como mediana en meses y rango intercuartilo. Para este cálculo se excluyeron pacientes con seguimiento menor de 2 años (n= 32).

Se calculó el porcentaje de persistencia tumoral y fallecimiento en el total de la cohorte.

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA 13.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina (CEPI).

## **Resultados**

Se incluyó un total de 43 pacientes. Las características de las pacientes se enumeran en la tabla 1. Seis pacientes (14%) comenzaron el tratamiento con un nivel de hemoglobina menor de 10 g/dl. De total, 5 pacientes (11%) requirieron transfusión sanguínea previa al tratamiento. Siete pacientes (16%) comenzaron con un nivel de clearance de creatinina menor de 70 ml/min.

Tabla 1.

<b>Características</b>	<b>Medida</b>
Pacientes (n)	43
Edad en años, mediana (RIC) <sup>△</sup>	45(26)
Performance status (n/%)	
0	32/ 74,4
1	10/ 23,3
2	1/ 2,3
Índice de masa corporal en kg/m <sup>2</sup> , mediana (RIC) <sup>△</sup>	23.8(7.5)
Paciente con antecedente de cirugías anteriores (n/%)	
No	30/ 69,8
SI	13/ 30,2
Hemoglobina pretratamiento en g/dL, mediana (RIC) <sup>△</sup>	12(2.1)
Clearance de creatinina en ml/min, mediana (RIC) <sup>△</sup>	97(47.7)

<sup>△</sup> Rango intercuartilo

En la tabla 2 se detallan las características del tumor. Treinta y ocho pacientes (88,4%) presentaron un tamaño tumoral cervical  $\geq$  a 4 cm. Doce pacientes (28%) presentaron un tamaño tumoral  $\geq$  a 6 cm. Se observó compromiso ganglionar por imágenes en el área pelviana en 19 pacientes y en el área lumboaórtica en solo 1 paciente. En solo 2 pacientes el compromiso ganglionar fue en ambas áreas. El compromiso parametrial se detectó por RNM en 24 pacientes en estadios II y III y 5 en estadios IB y IIA, compromiso claramente no detectado por el examen físico. El compromiso de tabiques se observó en 12 pacientes (28%) por RNM. La estadificación ganglionar lumboaórtica se realizó por cirugía laparoscópica en 23 pacientes (23/43), de las cuales 9

tenían compromiso (9/23), y por PET en 20 pacientes (20/43), de las cuales 6 fueron positivas (6/20). Dos pacientes no tuvieron estadificación lumboaórtica.

Tabla 2.

<b>Características</b>	<b>Medida</b>
Tipo histológico (n/%)	
Escamoso	37/ 86
Adenocarcinoma	4/ 9,3
Otros	2/ 4,7
Tamaño tumoral en cm, mediana (RIC) <sup>Δ</sup>	45(20)
Estadío tumoral (FIGO) (n/%)	
IB2	12/ 27,9
IIA2	6/ 14,0
IIB	15/ 34,9
IIIB	10/ 23,3
Tamaño tumoral por imágenes (RNM) en cm, mediana (RIC) <sup>Δ</sup>	52(17)
Compromiso ganglionar por imágenes (RNM) (n/%)	
Negativo	21/ 48,8
Positivo	22/ 51,2
Infiltración parametrial por imágenes (RNM) (n/%)	
Negativo	14/ 32,6
Positivo	29/ 67,4
Estadificación Lumboaórtica pretratamiento (cirugía) (n/%)	
No	20/ 46,5
Si	23/ 53,5
Compromiso ganglionar lumboaórtica (PET/ cirugía) (n/%)	15/ 36

<sup>Δ</sup> Rango intercuartilo

En la tabla 3 se enumeran las características del tratamiento radiante. Con respecto al tiempo de duración del tratamiento radiante (externa y braquiterapia), se obtuvo una mediana de 58 días (rango intercuartilo: 20 días). Un total de 29 pacientes (67,4%) cumplieron con el tratamiento radioquimioconcurrente en  $\leq 63$  días. En la mayoría de las pacientes (95%) el tratamiento fue en forma secuencial. Una paciente requirió flash hemostático como parte del tratamiento, debido a su anemia al momento de presentación, y tres pacientes realizaron boost en parametrio. Diecisiete pacientes realizaron radiación en campo extendido: 15 pacientes por compromiso (cirugía y PET) y 2 pacientes por compromiso pelviano masivo. La mediana de tiempo de radiación a campo extendido fue de 41 días (rango intercuartilo: 6 días). Con respecto a la quimioterapia sensibilizante, la

mediana de ciclos realizados fue de 5 ciclos. Solo 7 pacientes (16%) debieron suspender la quimioterapia. Las principales causas fueron: diarrea, disminución del clearance de creatinina y vómitos.

Tabla 3.

<b>Características</b>	<b>Medidas</b>
Tratamiento radiante (n/%)	
RT externa + BT	26/ 60,5
RT externa + BT + campo Lumboaórtico (grupo 2)	17/ 39,5
Dosis de radioterapia (cGy) (n/%)	
Externa	
46	1/ 2,3
48.6	2/ 4,7
50	20/ 46,5
50.4	17/ 39,5
55.8	3/ 7,0
Dosis fracción radioterapia externa (cGy) (n/%)	
1.8	22/ 51,2
2	21/ 48,8
Energía de radioterapia (n/%)	
Externa	
F6Mv	23/ 53,5
F10Mv	10/ 23,3
F15Mv	10/ 23,3
Campo lumboaórtico	
F6Mv	8/ 47,1
F10Mv	5/ 29,4
F15Mv	4/ 23,5
Fuente de braquiterapia (n/%)	
Ir192	33/ 76,7
Co60	10/ 23,3
Tiempo total de tratamiento (días)	
RT externa, mediana (RIC) <sup>Δ</sup>	40(7)
RT externa + BT, mediana (RIC) <sup>Δ</sup>	58(20)
RT externa + BT + campo Lumboaórtica, mediana (RIC) <sup>Δ</sup>	84(19)
Paciente con tiempo total de tratamiento (< 63 días) (n/%)	29/ 67,4
Paciente que han recibido ≥ 4 ciclos de quimioterapia (n/%)	39/ 90,6

RT: radioterapia, BT: braquiterapia, <sup>Δ</sup> Rango intercuartilo

Se enumeran en la tabla 4 la frecuencia de toxicidades aguda y crónica seleccionadas para esta investigación, según el mayor grado alcanzado. Si bien la mayoría de las pacientes presentó toxicidad aguda gastrointestinal o urinaria, solamente el 16% tuvo toxicidad severa (grado 3) a nivel del tubo digestivo. Solo dos pacientes presentaron toxicidad aguda grado 4: una paciente con neuropatía sensitiva incapacitante y una paciente con shock séptico secundario a piometra. Fuera de estas toxicidades reportadas en la tabla, 12 pacientes (28%) se presentaron con alguna toxicidad aguda: dolor pelviano (n=1), trastornos a nivel vaginal (n=3), sofocos (n=3), fracturas óseas (n=1), alteraciones hidroelectrolíticas (n=4). Del total, solo 5 pacientes requirieron internación.

Tabla 4.

Efecto adverso agudo	Grados (n)				
	0	1	2	3	4
Gastrointestinal baja	1	5	30	7	
Urinaria	1	17	25		
Astenia	1	21	20	1	
Dermatológica	18	23	2		
Vómitos	39	3	1		
Anemia (hemoglobina)	13	19	11		
Leucopenia	14	19	6	4	
Neutropenia	33	4	6		
Plaquetopenia	39	4			
Infecciosa	39		3		1
Neuropatía motora	42			1	
Neuropatía sensitiva	39		2	1	1
Alteración de transaminasas	40	1	2		
Alteración de la bilirrubina	43				
Hiponatremia	36	4		3	
Alteración del clearance de creatinina	30	6	7		
Efecto adverso crónico	Grados (n)				
	0	1	2	3	4
Extremidades/ Neuromuscular	39	1	2		1
Hematoquezia	21	5	12	4	1
Alteraciones en rectosigma	21	2	11	5	4
Diarrea	29	4	7	3	
Alteraciones en la vagina	28	6	9		
Alteraciones urinarias	36	2	3		2

Luego de agrupar las toxicidades según paciente, observamos que 14 pacientes (33%) se presentaron con alguna toxicidad crónica grado 3/4. De estos, la mayoría

tuvieron síntomas a nivel recto-sigma con dolor y tenesmo. Las toxicidades intestinal y urinaria se presentaron con una mediana de tiempo desde el fin del tratamiento de 10.8 (RI: 4.9) y 10.8 (RI: 14.7) meses, respectivamente. De total, 11 pacientes requirieron internación. Se encontraron otras toxicidades crónicas no reportadas en la tabla 4: fractura ósea (n=1), menopausia (n=8), trombosis (n=2), depresión de la médula ósea, piometra/hematometra, dolor pelviano y edema.

Cuatro pacientes presentaron fistulas: 2 recto-vaginales y 2 vesico-vagino-rectales. La mediana de tiempo a la aparición de la fistula es de 9.5 meses (RI: 1.6). En 2 pacientes la fistula fue debido a persistencia tumoral.

La mediana de tiempo al primer estudio imagenológico de control fue de 2,7 meses. 41 pacientes realizaron RNM (95%) y se encontraron hallazgos negativos en el 51%, hallazgos positivos en el 23% o dudosos en el 26%.

Posterior al tratamiento, a 10 pacientes (23%) se les realizó biopsia cervical por sospecha de persistencia de enfermedad (clínica o RNM), de los cuales 4 fueron positivos para la enfermedad. Por otro lado, en 11 pacientes (26%) se realizó histerectomía de rescate, con las siguientes indicaciones: piometra, metrorragia persistente, probable o clara persistencia clínica o persistencia confirmada por patología. De las histerectomías realizadas, 3 resultaron positivas para cáncer (3/11).

En la tabla 5 se presentan los resultados oncológicos. Del total, 29 pacientes (67%) tuvieron un tiempo de seguimiento > 2 años, siendo el mínimo de 6 meses (debido a fallecimiento por enfermedad) y el máximo de 78 meses.

Tabla 5.

<b>Seguimiento</b>	<b>Medida</b>
Tiempo de seguimiento en meses, mediana (RIC) <sup>△</sup>	32(28)
Tasa de letalidad (personas- año)	5/ 100
Sobrevida global a 2 años (%)	82.9
Tasa de recaída (persona- año)	5,7/ 100
Recurrencia (n)	6/ 35
Tasa de recurrencia local (%)	9
Tiempo a la recaída en meses, mediana (RIC) <sup>△</sup>	20,9(9,26)
Intervalo libre de enfermedad en meses, mediana (RIC) <sup>△</sup>	24,2(24,2)
Persistencia (n/ total)	7/43
Fallecimiento (n/ total)	6/43

<sup>△</sup> Rango intercuartilo

## Discusión:

En este trabajo se reporta la experiencia en 43 pacientes con radioterapia pelviana 3D conformada y braquiterapia de alta tasa con quimioterapia concurrente en el cáncer de cérvix avanzado. A 2 años, la sobrevida global fue de 82,9% con una tasa de persistencia tumoral de 16% y recurrencia local de 9%. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 32 meses se observó toxicidad gastrointestinal aguda grado 3 en 16% y toxicidad crónica grado 3/4 en 33%.

En la tabla 6 se realiza una comparación con otros estudios disponibles de la

Table 6

Estudio, año	Q1/RT concurrente (n)	País	Estadio FIGO (I, II, III, IV) (%)	Tratamiento radiante utilizado					Seguimiento				Toxicidad			
				Técnica	EBRT (DT) Gy	Campos	Boost	Dosis Boost (Gy)	Braquiterapia (BT)	Tasa sobrevida global temprana (meses)	Tasa de SG a 5 años (%)	Mediana de seguimiento	Tasa de recidiva local (%)	Clasificación de toxicidad (aguda// crónica)	Toxicidad tardía G3 o G4 (%)	Áreas evaluadas- Toxicidad crónica
Souhami, 1993	50	Canadá	0, 40, 54, 6	Convencional (2D)	46	pelvis cajón				HDR-BT 30 Gy (3x10 Gy)	65% a 44	27	7 (16%)	RTDQ//Pilepich	13/50 (26)	Vejiga, intestino
Toita, 2005	40	Japón	2, 33, 65, 0	Convencional (2D) con 18 MV	50	APPA	si	6-10		HDR-BT 18 Gy (3x6 Gy)	79% a 36	37	3 (7%)	NCI-CTC version 2.0//RTDQ/EORTG	1/40 (2.5)	Vejiga, intestino
Pötter, 2006	48	Austria	4, 50, 42, 4	CT based 3D conformal	50	pelvis cajón				MRI-based 3D HDR-BT (5-6 o 7 x7 Gy)	61% a 36	33	10 (21%)	NCI//LENT SOMA score	2 (4)	Vagina, vejiga, intestino
Atahan, 2007	89/183	Turquía	10, 64, 26, 0	Convencional (2D)	50	pelvis cajón o APPA				HDR-BT 28 Gy (4x7 Gy)		55	45 (26%)	RTDQ/EORTG//RTDQ/EORTG	8/183 (8)	Vejiga, intestino
Parker, 2009	92	UK	8, 63, 26, 3	Convencional (2D)	45	pelvis cajón				HDR-BT 24 Gy (4x6 Gy)	72% a 24	55	26	//NCI-CTC version 3.0	4/92 (4)	Vagina, vejiga, intestino, neuromuscul/ ext
Kato, 2010	120	Southest Asia	0,0, 50, 50	Convencional (2D) ALE/60CO	50	pelvis cajón o APPA	si	10-15		LDR-BT o HDR-BT	79,6% a 24	27,3	14 (12%)	NCI-CTC version 3.0//RTDQ/EORTG	3/120 (2.5)	Vejiga, intestino
Al Aqlbi, 2013	74	Arabia Saudita	0, 66, 26, 8	CT based 3D conformal	45-50,4	APPA				HDR-BT 28 Gy (4-6x7 Gy)		64,5	60 (11%)	NCI-CTC version 3.0//RTDQ/EORTG	3 (4)	Urinario, intestino, neuropatía, hipoacusia
Glavedoni, 2016	43	Argentina	28, 49, 23, 0	CT based 3D conformal	50	pelvis cajón	si	5,4		HDR-BT/TAC- based 3D 24 Gy (4x 6Gy)	82,9% a 24	32	3 (9%)	NCI-CTC version 3.0 y RTDQ/EORTG//RTDQ/EORTG	14/43 (32.5)	Vagina, vejiga, intestino, neuromuscul/ ext

Q1/RT: quimioradioterapia concurrente, FIGO: International Federation of Gynecologists and Obstetrics, CT: tomografía, 3D: three dimensional, ALE: acelerador lineal, 60CO: cobalto 60, Gy: gray, APPA: anterior posterior, HDR: BT: braquiterapia de alta tasa, LDR: BT: braquiterapia de baja tasa, MRI: resonancia nuclear magnética, SG: sobrevida global, RTDQ: Radiation Therapy Dose Quantification, NCI-CTC: Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute, RTDQ/EORTG: European Organization for Research and Treatment of Cancer, LENT SOMA: Late Effects Normal Tissue Task Force- Subjective, Objective, Management, Analytic scales, Neuromuscul/ ext: neuromuscular/ extremidades

□ Pilepich, M. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1987; 13 (3):351-357

literatura actual. Se observaron amplias diferencias en el tratamiento, registro, definición y evaluación de las toxicidades; lo que dificulta el análisis comparativo.

Es bien sabido que el tiempo total del tratamiento es uno de los factores pronósticos más importantes en las pacientes con cáncer de cuello tratadas con radioterapia. En este sentido, dos trabajos han demostrado un descenso significativo del control pelviano y la tasa de sobrevida global cuando el tratamiento se excede de las 6 semanas [32] [21]. En este trabajo, si bien, todas las pacientes completaron el tratamiento radiante propuesto, 14 lo realizaron en mayor tiempo del recomendado. Esto probablemente se debió a la disponibilidad de equipos de braquiterapia, a demoras por días no laborables y a situaciones especiales por parte de las pacientes como por ejemplo: situaciones no médicas y pacientes residentes a largas distancias del centro de radiación.

Por otro lado, en julio del 2015, el servicio de radioterapia adquirió un equipo de braquiterapia con planificador 3D, lo cual mejoró la combinación entre ambos tratamientos radiantes, mejorando los tiempos terapéuticos. Esta incorporación, prevé una reducción en la toxicidad observada en las pacientes tratadas a partir de esta fecha. Actualmente se está incorporando en el tratamiento de cáncer de cuello la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y la Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada

(VMAT). Sería interesante conocer en el futuro cómo esta tecnología influye en la sobrevida y toxicidad de las pacientes tratadas.

En cuanto a toxicidad aguda, Toita observó que la leucopenia grado 3/4 fue el efecto adverso más frecuente y encontró un 25% de incidencia en toxicidad grado 3/4 en plaquetas [21]. Pötter encontró 4% de anemia grado 3, 23% de leucopenia grado 3/4 y 10% de trombocitopenia grado 3 [33]. Al Asiri reportó 5% de leucopenia grado 3/4 [22]. A diferencia de lo publicado previamente, nuestro trabajo mostró menor toxicidad aguda hematológica, siendo la mayoría grado 1/2 y solo 9% de leucopenia grado 3. Toita reportó 28% de náuseas y vómitos grado 3/4 y 15% de diarrea grado 3/4 [21]. Al Asiri observó 5% de náuseas y vómitos grado 3/4 [22]. Nuestro trabajo arroja casi nula toxicidad a nivel náuseas y vómitos y 16% diarrea grado 3, esto último coincidente con lo reportado.

En cuanto a la toxicidad crónica, los síntomas gastrointestinales son los efectos adversos más comúnmente observados luego de la radioterapia pelviana; más de un 50% de las pacientes experimentan alguna forma de este tipo. El tiempo promedio de presentación es de 8-10 meses luego del tratamiento [24]. Ogino reportó una tasa de complicaciones rectales tardías grado 1, 2, 3 y 4 del 5.6%, 31.7%, 6.8% y 8.1%, respectivamente [34]. Nuestro estudio arroja resultados similares: 4.7%, 25.6%, 11.6% y 9.3%, respectivamente. Así mismo, Souhami reportó toxicidad severa posterior al tratamiento: úlcera rectal (n=10), obstrucción del intestino delgado (n=2) y fistula recto-vaginal (n=2) [17]. Otros autores reportaron menor toxicidad crónica intestinal. Toita observó 8 pacientes (20%) con complicaciones gastrointestinales (todos los grados) [21]. Pötter no reporta ninguna toxicidad tardía a nivel gastrointestinal grado 3/4 [33]. Por otro lado, Nakano realizó un estudio con largo seguimiento (22 años) y reporta complicaciones mayores colorectales a 5, 10 y 20 años una tasa del 3.8%, 4.4% y 5.3% respectivamente [35]. Estos resultados advierten la posibilidad de aparición de toxicidades a largo plazo.

Los efectos urológicos son leves siendo los más comunes las estrecheces de la uretra y la cistitis actínica [24]. Sin embargo, aumentan su frecuencia en el tiempo. Nakano reporta complicaciones urológicas mayores a 5, 10 y 20 años tasas del 0.8%, 0.9% y 1.3% respectivamente [35]. En nuestro estudio, la toxicidad crónica a nivel urinario fue del 16% y solo 2 pacientes tuvieron toxicidad severa (grado 4), en igual proporción que lo reportado por Pötter [33].

El impacto de los rayos en el hueso es reconocido y puede manifestarse de distintas formas. El evento más común es la fractura pelviana. Pueden ser asintomáticas

y diagnosticarse con imágenes. El tiempo medio para la ocurrencia es de 6-20 meses después de finalizada la radiación [24]. En nuestra serie encontramos dos casos sintomáticos: una fractura vertebral L4 que requirió vertebroplastia y otro caso con osteonecrosis en sínfisis pubiana y fractura de sacro que mejoró con tratamiento médico.

La radioterapia en la pelvis es particularmente tóxica para los ovarios en pacientes premenopáusicas y puede llevar a la paciente a menopausia precozmente. Esta descrito que los síntomas vasomotores y genitourinarios (atrofia, disfunción) del estado menopáusico afecta a más del 80% de las pacientes y empeora la calidad de vida [24]. En nuestro estudio 11 pacientes refirieron sofocos y sequedad vaginal y 9 pacientes presentaron dispareunia o acortamiento vaginal. Estos trastornos están relacionados con el tratamiento y trastorno hormonal ocasionado. Consideramos que estos valores están subrepresentados debido a que esta toxicidad es muy difícil de evaluar y requiere una sistematización, con un interrogatorio dirigido para lograr una pesquisa adecuada, lo que no está incorporado aún en nuestra práctica habitual. Debido a la relevancia para la calidad de vida de las pacientes, consideramos que es necesaria la pesquisa para el seguimiento y tratamiento en equipo multidisciplinario.

En el contexto de las toxicidades, cabe remarcar que el 39% de población realizó radiación en campo extendido y en 26% de las pacientes se realizó cirugía postradiación. Ambas situaciones influyen consistentemente en la tasa de las toxicidades, produciendo un incremento en las mismas.

La frecuencia de toxicidad tardía observada resultó elevada comparando con otras investigaciones. Esto podría deberse a un seguimiento meticuloso y sistemático de las pacientes luego del tratamiento radioterápico para la detección de posibles secuelas originadas del mismo, inclusive detectando y registrando efectos adversos infrecuentes.

Si bien el tiempo de seguimiento fue corto, este estudio arrojó una alta tasa de sobrevida global temprana y baja tasa de recaída local. Esto probablemente sea debido a: la estricta selección de pacientes en un marco interdisciplinario, al pleno convencimiento del tratamiento por el equipo médico con delimitación de volúmenes según pautas, a la planificación estricta y al control clínico inter-tratamiento de las pacientes. Todo esto hace al cumplimiento del tratamiento y a la buena adherencia por parte de las pacientes.

Con respecto al tratamiento en sí, la prescripción de la dosis y la planificación se ajustaron a normativas ya citadas. Por último, hay que remarcar un considerable

porcentaje de pacientes en estadios IB2 (N=12), lo que favorece obtener mejores resultados oncológicos y menor posibilidad de tener efectos adversos asociados al tratamiento.

Algunos cirujanos completan la histerectomía en pacientes luego del tratamiento radioquímico concurrente en pacientes seleccionadas (gran tamaño tumoral de inicio, enfermedad residual postratamiento). Resultados del Estudio GYNECO 02 parecen sugerir que la realización de la histerectomía postradiación no tiene impacto terapéutico en las pacientes con respuesta completa clínica y radiológica [36]. En nuestro estudio 11 pacientes fueron operadas luego del tratamiento, lo que implicó para ellas mayor morbilidad asociada a la cirugía. Por lo tanto, es deseable reducir el número de cirugías postradiación.

Con respecto al tipo histológico, en este trabajo la mayoría fueron epidermoide (N=37) y muy pocos fueron de otros tipos histológicos, por lo tanto no fue posible conocer y registrar si existen diferencias con respecto a los resultados del tratamiento radioterápico.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Debido a que se tratan de resultados de un único centro privado con poco número de pacientes es difícil extrapolar estos resultados a otros centros. Sin embargo, sería de interés realizar un estudio multicéntrico con alcance nacional. Por otro lado, pudo haber existido en este trabajo subreporte de complicaciones, de toxicidades grado 1 y 2, debido a las dificultades de seguimiento y reconocimiento de síntomas relacionados tiempo después del tratamiento. Además, las toxicidades tardías pueden no estar representadas debido a que algunas pacientes no sobreviven lo suficiente para experimentar las complicaciones tardías de la radiación. Otra limitación que presenta este estudio es que al tratarse de un estudio retrospectivo las historias clínicas pudieron tener registros incompletos. Por último, se trata de un estudio con tiempo de seguimiento corto para evaluar los resultados oncológicos y toxicidades tardías.

Como fortaleza de este trabajo podemos señalar: que es una población homogénea con un número razonable de pacientes dentro de una misma institución en Argentina, que utiliza moderna tecnología radiante y que no tuvo pérdida de seguimiento de pacientes ya que hemos recuperado información con el llamado telefónico.

## **Conclusión:**

Este estudio nos facilitó un primer diagnóstico de situación actualizado sobre el tratamiento radiante primario en las pacientes con cáncer de cuello de útero en estadios localmente avanzados tratadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires durante el período 2009-2015.

Los efectos adversos tardíos más comúnmente observados en nuestra población fueron los síntomas gastrointestinales. En síntesis, la tasa de toxicidad aguda fue menor a lo esperado y la tasa de toxicidad crónica fue elevada, evaluando las distintas situaciones posibles y los distintos sitios de estudio. Sería interesante la comparación con resultados de otros estudios dentro de América Latina. Este trabajo aporta conocimiento sobre la situación actual de las pacientes y los tratamientos disponibles en la región.

Con el tiempo de seguimiento, la tasa de sobrevida global temprana es superior a lo reportado en estudios publicados internacionalmente.

En conclusión, nuestros resultados con respecto al tratamiento radioquímico concurrente con braquiterapia de alta tasa en cáncer de cuello de útero en estadios localmente avanzados han demostrado resultados favorables con buen control local, siendo bien tolerada y con una aceptable porcentaje de complicaciones.

Creemos que nuevos adelantos nos permitirá tratar el cáncer cervicouterino de manera más avanzada, con tratamientos multimodales, terapias moleculares y cirugías menos radicales, con menor morbilidad.

## ***Conflict of interest:***

The authors do not have any conflicts to disclose. No economic funding was provided to support this project.

## ***Agradecimientos:***

### ***Acknowledgements:***

Dra. Vicens Jimena del Departamento de Investigación, Dr. Díaz Federico y Dra. Krakosky Vanesa del Servicio de Oncología Radiante, Dra. Chacón Carolina del Servicio de Diagnóstico por imágenes y Dra. Patrono del Servicio de Ginecología, del Hospital Italiano de Buenos Aires.

## **Bibliografía**

[1] I. Globocan, “[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx),” *World*

- Health Organization*, 2012. [Online]. Available: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). [Accessed: 23-Jun-2016].
- [2] L. Bruni *et al.*, “ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Argetina. Summary Report.” 2014. .
- [3] S. Pecorelli, L. Zigliani, and F. Odicino, “FIGO staging for carcinoma of the cervix,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 105, no. 2, pp. 107–108, 2009.
- [4] N. Bhatla, D. Aoki, D. Nand, and S. Rengaswamy, “Cancer of the cervix uteri,” *Int J Gynecol Obs.*, vol. 143, pp. 22–36, 2018.
- [5] L. a Rojas-Espailat and P. G. Rose, “Management of locally advanced cervical cancer.,” *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 17, no. 5, pp. 485–492, 2005.
- [6] H. Keys *et al.*, “Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage Ib Cervical Carcinoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 15, pp. 1154–1161, 1999.
- [7] P. Rose *et al.*, “CONCURRENT CISPLATIN-BASED RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 15, pp. 1144–1153, 1999.
- [8] C. W. Whitney *et al.*, “Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study,” *J Clin Oncol*, vol. 17, no. 5, pp. 1339–1348, 1999.
- [9] M. Morris *et al.*, “Pelvic Radiation With Concurrent Chemotherapy Compared With Pelvic and Para-Aortic Radiation For High-Risk Cervical Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 15, pp. 1137–1143, 1999.
- [10] W. A. Peters *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*, vol. 18, no. 8, pp. 1606–1613, 2000.
- [11] J. A. Green *et al.*, “Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis,” *Lancet*, vol. 358, no. 9284, pp. 781–786, 2001.
- [12] H. Lukka *et al.*, “Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - A meta-analysis,” *Clin. Oncol.*, vol. 14, no. 3, pp. 203–212, 2002.
- [13] American College of Obstetricians and Gynecologists., “ACOG practice bulletin.

- Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists,," *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, vol. 78, no. 1, pp. 79–91, Jul. 2002.
- [14] "High dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix," *NICE National Institute for Health and Care Excellence*, 2006. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg160>. [Accessed: 27-Jun-2016].
- [15] R. San Martín T. *et al.*, "CANCER CERVICOUTERINO EN ESTADIO IB2: TRATAMIENTO CON RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE Y CIRUGIA," *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.*, vol. 68, no. 6, pp. 447–457, 2003.
- [16] I. L. Atahan, C. Onal, E. Ozyar, F. Yiliz, U. Selek, and F. Kose, "Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: A retrospective study," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 17, no. 4, pp. 833–842, 2007.
- [17] L. Souhami *et al.*, "a Phase I / II Clinical Trials ADVANCED CARCINOMA OF THE CERVIX," vol. 27, no. 4, pp. 871–878, 1993.
- [18] A. M. Parker Kate, Gallop- Evans Eve, Hanna Louise, "FIVE YEARS ' EXPERIENCE TREATING LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER WITH CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY AND HIGH-DOSE-RATE BRACHYTHERAPY : RESULTS FROM A SINGLE INSTITUTION K ATE P ARKER , M . R . C . P . ,\* E VE G ALLOP -E VANS , P H . D . ,\* L OUISE H ANNA ," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 74, no. 1, pp. 140–146, 2009.
- [19] T. Nakano *et al.*, "Cervical cancer A regional cooperative clinical study of radiotherapy for cervical cancer in east and south-east Asian countries q , qq," *Radioter. Oncol.*, vol. 84, pp. 314–319, 2007.
- [20] S. Kato *et al.*, "MULTI-INSTITUTIONAL PHASE II CLINICAL STUDY OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER IN EAST AND SOUTHEAST ASIA," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 77, no. 3, pp. 751–757, 2009.
- [21] T. Toita *et al.*, "Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 96, no. 3, pp. 665–670, 2005.
- [22] M. Al Asiri *et al.*, "Five-year outcome of concurrent radiotherapy and chemotherapy in Saudi women with locally advanced cervical cancer: Single-institution experience," *Ann. Saudi Med.*, vol. 33, no. 4, pp. 327–333, 2013.
- [23] T. Toita, R. Kitagawa, P. T. Hamano, and K. Umayahara, "Feasibility and Acute

- Toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy ( CCRT ) With High Y Dose Rate Intracavitary Brachytherapy ( HDR-ICBT ) and 40-mg / m<sup>2</sup> Weekly Cisplatin for Japanese Patients With Cervical Cancer,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 22, no. 8, pp. 1420–1426, 2012.
- [24] L. Van Le and M. McCormack, “Enhancing Care of the Survivor of Gynecologic Cancer :,” *Am Soc Clin Oncol Educ Book.*, vol. 35, pp. 270–275, 2016.
- [25] “National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for adverse Events, version 3.0 (CTCAE). Bethesda: National Cancer Institute.,” 2003.
- [26] J. D. Cox, J. Stetz, and T. F. Pajak, “Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC),” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 31, no. 5, pp. 1341–1346, 1995.
- [27] P. J. Eifel, C. Levenback, J. T. Wharton, and M. J. Oswald, “Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix.,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 32, no. 5, pp. 1289–300, 1995.
- [28] “ICRU. Dose and volumen specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Report 38,” *Bethesda, MD Int. Comm. Radiat. Units ans Meas.*, 1985.
- [29] R. Pötter *et al.*, “Clinical and Translational Radiation Oncology The EMBRACE II study : The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies,” *Clin. Transl. Radiat. Oncol.*, vol. 9, pp. 48–60, 2018.
- [30] B. J. Monk, K. S. Tewari, and W.-J. Koh, “Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 20, pp. 2952–65, 2007.
- [31] G. Thomas, “Improved Treatment for Cervical cancer- Concurrent chemotherapy and radiotherapy,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 1198–1206, 1999.
- [32] E. K. Nugent *et al.*, “Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: An analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 116, no. 3, pp. 438–441, 2010.
- [33] R. Pötter *et al.*, “3D conformal HDR-brachy- and external beam therapy plus simultaneous Cisplatin for high-risk cervical cancer: Clinical experience with 3 year follow-up,” *Radiother. Oncol.*, vol. 79, no. 1, pp. 80–86, 2006.
- [34] I. Ogino *et al.*, “Late rectal complication following high dose rate intracavitary

- brachytherapy in cancer of the cervix.,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 31, no. 4, pp. 725–34, Feb. 1995.
- [35] T. Nakano *et al.*, “Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix,” *Cancer*, vol. 103, no. 1, pp. 92–101, 2005.
- [36] P. Morice *et al.*, “Results of the GYNECO 02 Study, an FNCLCC Phase III Trial Comparing Hysterectomy with No Hysterectomy in Patients with a (Clinical and Radiological) Complete Response After Chemoradiation Therapy for Stage IB2 or II Cervical Cancer,” *Oncologist*, vol. 17, pp. 64–71, 2012.

**Legends:**

- Tabla 1. Características basales de las pacientes con cáncer de cuello uterino (n=43)
- Table 2. Características tumorales de las pacientes con cáncer de cuello uterino (n=43)
- Table 3. Características del tratamiento radioquimioconcurrente en pacientes con cáncer de cuello uterino (n=43)
- Table 4. Perfil de toxicidades agudas y crónicas en pacientes con cáncer de cuello uterino (n=43)
- Table 5. Resultados del seguimiento oncológico pacientes con cáncer de cuello uterino (n=43)
- Table 6. Tabla comparativa de estudios disponibles en la literatura actual.