



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

PRONÓSTICO DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO ESTADIOS IIB-IIIIB TRATADOS CON RADIOQUIMIOTERAPIA: EXPERIENCIA HOSPITAL VAN BUREN, VALPARAÍSO, CHILE

Prognosis of stage IIB-IIIIB cervical cancer treated with radiochemotherapy: experience from the Van Buren Hospital, Valparaíso, Chile

José Antonio Solís, M.D.* , Mónica Silva, M.D.** , Erasmo Bravo, M.D.*** , Marielisa León, M.D.* , Guillermo Merino, M.D.** , Rodrigo Díaz; M.D.** , Christian Franck, M.D.*** , Javier Egaña, M.D.*** , Soledad Martínez.**** , Karina Rosso*****

Recibido: junio 19/07 - Revisado: septiembre 10/07 - Aceptado: noviembre 13/07

RESUMEN

Objetivo: analizar retrospectivamente resultados y factores pronósticos de pacientes con cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIIB tratados con radioquimioterapia concomitante.

Materiales y métodos: desde septiembre 1999 a diciembre del 2002, 164 pacientes ingresaron con el diagnóstico de cáncer de cérvix, seleccionándose 83 en estadios IIB-IIIIB, las que fueron tratadas con radioterapia y cisplatino semanal por cinco semanas.

Resultados: el 89,15% completó cinco ciclos de quimioterapia. La mediana de sobrevida global fue de 41 meses, con una sobrevida global (SG),

sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida libre de recurrencia loco-regional (SLRLR) a tres años de 68,8%, 66,3% y 83,1%, respectivamente. Factores pronósticos de sobrevida fueron etapa IIIIB, diámetro tumoral clínico ≥ 7 cm, no realización de braquiterapia y enfermedad biparametrial.

Conclusiones: el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante con cisplatino en pacientes con cáncer cervicouterino estadios IIB-IIIIB, es posible de realizar en el Hospital Carlos Van Buren perteneciente al sistema de salud público chileno, con buena tolerancia, resultados y factores pronósticos similares a los de la literatura internacional.

Palabras clave: cáncer cérvico uterino localmente avanzado, radio quimioterapia, cisplatino.

SUMMARY

Objective: a retrospective study analysed results and prognostic factors regarding patients suffering from stage IIB-IIIIB cervical carcinoma treated with cisplatin-based chemotherapy concurrently with standard radiotherapy.

Material and methods: 164 patients were admitted to the hospital from September 1999

* Servicio de Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile. Cátedra de Oncología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Correspondencia: Servicio de Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Hontaneda 2560, Valparaíso, Chile. Teléfono: 056-32-2204518. Fax: 056-32-2204631. Correo electrónico: jose.solis@uv.cl

** Servicio de Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

*** Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile. Cátedra de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

**** Alumno Interno, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

to December 2002 who had been diagnosed with cervical cancer; 83 patients suffering from stage IIB-IIIIB were selected. Treatment consisted of radiotherapy plus weekly cisplatin-based chemotherapy lasting five weeks.

Results: 89.15% of the patients received 5 cycles of chemotherapy. Median overall survival rate was 41 months, with 68.8% 3-year overall survival, 66.3% disease-free survival and 83.1% loco-regional disease-free survival rates. Prognostic factors for survival were: stage IIIIB, ≥ 7 cm clinical tumour diameter, patients who had not undergone brachytherapy and biparametrial disease

Conclusions: a radiation treatment and concurrent weekly cisplatin therapy regimen in patients suffering from stage IIB-IIIIB cervical carcinoma proved feasible in the Carlos Van Buren Hospital (Chilean public health system) having good tolerance, results and prognostic factors similar to those reported in the international literature.

Key words: locally-advanced cervical cancer, chemo-radiation, cisplatin.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres y una de las principales causas de muerte en mujeres de países en vías de desarrollo, donde la enfermedad frecuentemente se diagnostica en etapas avanzadas¹⁻³ y afecta a mujeres jóvenes (promedio 47 años) dando como resultado un elevado número de años de vida perdidos por cada paciente.^{4,5} En Chile constituye la primera causa de muerte en mujeres en el grupo entre 20 y 44 años y la sexta en el grupo entre 45 a 64 años.⁶ La radioterapia ha constituido el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad localmente avanzada;⁷⁻¹⁰ sin embargo, la dosis de radioterapia necesaria para lograr alta proporción de control tumoral en lesiones de gran tamaño excede las dosis toleradas por tejidos normales en la pelvis, lo que conduce a complicaciones.¹¹ La recurrencia local es un problema significativo, con incidencia de falla pelviana de 35% a 90%.⁷⁻¹⁰ Por lo anterior, los esfuerzos para

mejorar resultados han consistido en estrategias que utilizan dos o más modalidades de manera sinérgica como son radioterapia y quimioterapia. Basado en los resultados colectivos de seis estudios aleatorizados¹²⁻¹⁸ y dos metaanálisis^{19,20} el tratamiento estándar del cáncer cérvico uterino localmente avanzado es radio quimioterapia concomitante basado en cisplatino. Luego de la publicación de los primeros cinco estudios prospectivos aleatorizados¹²⁻¹⁶ y con la recomendación de *National Cancer Institute* de utilizar radio quimioterapia,²¹ basada en cisplatino en pacientes que requieran radioterapia, el servicio de oncología del Hospital Carlos Van Buren adoptó como tratamiento estándar en pacientes con cáncer cérvico uterino localmente avanzado radio quimioterapia concomitante basada en cisplatino semanal, por ser el esquema con mejor relación costo-efectividad,²² desde septiembre de 1999.

El propósito de este estudio fue evaluar los resultados de radio quimioterapia concomitante basada en cisplatino, así como identificar factores pronósticos de sobrevida y control local en pacientes con cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIIB de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics, por sus siglas en inglés)²³ tratados en el servicio de oncología del Hospital Carlos Van Buren desde septiembre de 1999 hasta diciembre del 2002.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIIB, atendidos entre septiembre de 1999 y diciembre del 2002, derivados al servicio de oncología del Hospital Carlos Van Buren, que es el centro de referencia de radioterapia oncológica de pacientes del sistema público de salud (nivel socioeconómico bajo y medio) de la IV y V región (país dividido geopolíticamente en regiones) que corresponden a la zona centro-norte del país.

Criterios de exclusión: comorbilidad asociada, fallecimiento antes de iniciar tratamiento, otro

cáncer y recidiva datos incompletos. Los pacientes fueron inicialmente evaluados con examen físico y pelviano, hemograma, perfil bioquímico, función renal, radiografía de tórax y pielografía endovenosa. Cistoscopia, rectoscopia y enema baritado se utilizaron dependiendo de la sintomatología del paciente. TAC de abdomen y pelvis se obtuvo en la mayoría de los pacientes. Se realizó valorización del estadio clínico en forma conjunta por médicos del servicio de oncología y del servicio de ginecología en reunión multidisciplinaria. Los casos fueron seguidos periódicamente por miembros del servicio de oncología del Hospital Carlos Van Buren y médicos del hospital de origen por al menos 3 años o hasta la muerte.

Se planificó radioterapia externa, braquiterapia intracavitaria y concomitantemente quimioterapia endovenosa semanal basada en cisplatino, según esquemas que se detallan a continuación. Los pacientes recibieron radioterapia pelviana externa utilizando equipo cobalto-60 o acelerador lineal de 6 MV, 4 campos, fracciones de 1,8 a 2 Gy/día, cinco días a la semana por cinco semanas hasta completar dosis de 45 a 50,4 Gy. El campo pelviano AP-PA se extendió por cefálico hasta unión L4-L5, por caudal 4 cm distal al margen tumoral y 2 cm por fuera de la pared pelviana en forma lateral. Para los campos laterales los límites cefalo-caudal fueron los mismos que en los campos AP-PA, siendo el límite anterior 1 cm anterior a la sínfisis pubiana y el posterior incluyó todo el sacro. Una sobreimpresión adicional a parametrios de hasta 10 Gy fue agregada dependiendo de la extensión de la enfermedad, administrándose a través de campos AP-PA paralelos opuestos con un bloque rectangular en línea media.

Se efectuó braquiterapia con baja tasa de dosis en una aplicación intracavitaria, utilizando aplicadores de Fletcher-Suit-Delclos con fuentes de cesio 137, 1 a 2 semanas luego de completar radioterapia externa. La carga estándar de cesio-137 fue de 15-10-10 mgRaEq en el tándem central y 15 mgRaEq en colpostatos vaginales de 2 cm de diámetro. Se realizó dosimetría computacional de braquiterapia desde el

2001. En caso de no poder realizar braquiterapia se dio sobreimpresión de 61 a 65 Gy al tumor central con radioterapia externa. Se planificó dosis total de 85 Gy a punto A.

Se administró quimioterapia concomitante a radioterapia externa consistente en cisplatino 40 mg/m² de superficie corporal, con una dosis máxima de 70 mg por ciclo. Se programaron cinco ciclos semanales, comenzando durante la primera semana de radioterapia externa. La quimioterapia fue suspendida transitoriamente cuando el control hematológico semanal mostraba reducción del recuento absoluto de leucocitos menor de 3.000 mm³ y/o reducción de neutrófilos menor de 1.500 mm³ y/o reducción de plaquetas menor de 100.000 y/o deterioro de función renal manifestada como una depuración de creatinina inferior de 50 ml/min. En caso de persistencia de toxicidad grado 3 o mayor, por más de dos semanas, la quimioterapia fue suspendida en forma definitiva.

Se analizó en forma retrospectiva la toxicidad aguda y crónica producida por radioterapia, utilizando la escala de toxicidad del RTOG/EORTC.²⁴

A los pacientes se les registró el tiempo desde el diagnóstico con biopsia hasta la muerte o a la conclusión del estudio en febrero del 2005. Las recurrencias fueron calificadas como loco-regionales (pelvis) o a distancia (fuera de la pelvis). Llamamos sobrevida libre de enfermedad loco-regional (SLELR) al tiempo desde el diagnóstico hasta el último control o a la primera recurrencia loco-regional y sobrevida libre de enfermedad (SLE), también incluyó el primer sitio de metástasis a distancia. Sobrevida global (SG) fue determinado como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte o último control. Los factores pronósticos estudiados fueron: tipo de invasión parametrial y vaginal, tipo histológico, suspensión de quimioterapia, utilización de braquiterapia, edad, valor de hemoglobina, días en completar tratamiento, diámetro tumoral y estadio clínico. No se incluyó compromiso paraaórtico por falta de datos en descripción radiológica.

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando *software STATVIEW*, un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo. El test de Mantel-Cox²⁵ fue utilizado para realizar análisis univariable de factores pronósticos. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier²⁶ fueron generadas para analizar supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de enfermedad loco-regional.

RESULTADOS

De los 109 pacientes se incluyeron 83 con cáncer cérvico uterino estadios IIB- (42,1%) y III B (57,8%). Se excluyeron 26: por comorbilidad asociada, 14; muerte antes de iniciar el tratamiento, 5; otro cáncer y recidiva, 5; y datos incompletos, 2. La histopatología carcinoma escamocelular fue el tipo histológico más común con un 91,5% seguido de adenocarcinoma con un 7,2% y carcinoma adenoescamoso con 1,2%. La mediana de la edad fue de 46 años (rango de 23 a 77 años), el 62,6% eran menores de 51 años. El diámetro tumoral clínico previo al inicio de la terapia y el compromiso parametrial o vaginal se observan en la **tabla 1**. El diámetro promedio del cuello uterino fue de 5,09 cm. Se observó compromiso vaginal en el 80,7%, llegando a la mitad inferior de vagina en el 8,4%.

El promedio de dosis de radioterapia externa sobre pelvis fue de 48,5 Gy, con una mediana de dosis sobre parametrio derecho e izquierdo de 10 y 12 Gy, respectivamente. Se logró realizar braquiterapia en el 91,5% de los pacientes, administrando una dosis mediana de 4.095 mgRaEq/h. La mediana de dosis calculada a punto A fue de 80,05 Gy. La mediana de días en completar el tratamiento fue de 61 días. La tolerancia al esquema de quimioterapia mostró que se completó el curso planeado de tratamiento en el 89,15% de los pacientes (**tabla 2**), y al menos 4 ciclos de quimioterapia el 92,7%.

Al tiempo del análisis en febrero del 2005 el 33,73% de los pacientes habían fallecido. Con una mediana de seguimiento de 54 meses en pacientes vivos (rango de 38 a 66 meses), la mediana de supervivencia fue de 41 meses, con una SG a 3 años de 68,8%.

Tabla 1. Características basales tumorales de los pacientes

Características	Grupo total
Diámetro tumoral clínico	
Mediana	5 cm
< 3 cm	1 (1,2%)
3,1-4 cm 3-3,9 cm	13 (15,66%)
4,1-5 cm 4-4,9 cm	22 (26,5%)
5,1-6 cm 5-5,9 cm	16 (19,27%)
6,1-7 cm 6-6,9 cm	18 (21,68%)
≥ 7 cm	13 (15,66%)
Invasión parametrial	
Unilateral	42 (50,6%)
Bilateral	41 (49,3%)
Invasión vaginal	
No	16 (19,2%)
Fondo de saco	41 (49,3%)
Mitad superior	19 (22,8%)
Mitad inferior	7 (8,4%)

Tabla 2. Tolerancia al tratamiento y correlación con hemograma.

Nº de Ciclo	Porcentaje de pacientes	HB. g/dl	Rcto. GB. mm ³	Plaquetas
1	100 %	12,4 g/dl	7252 mm ³	287934
2	80 (96,3 %)	12,2 g/dl	5936 mm ³	260723
3	79 (95,18 %)	11,9 g/dl	4757 mm ³	238480
4	77 (92,7 %)	11,9 g/dl	41127 mm ³	216777
5	74 (89,15 %)	11,6 g/dl	3650 mm ³	203960

Abreviación: N° de ciclo = número de ciclos, HB. = hemoglobina, Rcto. GB. = recuento de glóbulos blancos.

El análisis univariable de factores pronósticos mostró que el estadio III B, un diámetro tumoral clínico ≥ 7 cm y la no realización de braquiterapia fueron factores asociados con mal pronóstico de SG (**tabla 3**).

El análisis univariable mostró que los factores de mal pronóstico de SLELR fueron diámetro tumoral

Tabla 3. Análisis univariable de factores pronósticos a tres años.

Factor pronóstico	SG	SLE	SLELR
Diámetro tumoral			
< 7 cm	49 70,6% (p = 0,0159)	48 69% (p = 0,0016)	60 86,4% (p < 0,0001)
≥ 7cm	8 58,3%	7 50%	9 64,8%
Braquiterapia			
Sí	53 70,7% (0,0181)	51 68% (p = 0,0123)	64 85,9% (p = 0,0006)
No	3 40%	3 40%	3 40%
Estadio clínico			
IIB	30 85,7% (p = 0,034)	29 82,9% (p = 0,026)	31 88,4% (p = 0,29)
III B	27 55,6%	26 53,3%	38 78,6% NS
Invasión biparametrial			
No	32 75% (p = 0,069)	32 75% (p = 0,0492)	38 (90%) (p = 0,51)
Sí	26 62,5% NS	24 57,5%	31 (76%) NS
Invasión vaginal 1/3 inferior			
No	53 70,3% p = (0,041)	51 67,6% (p = 0,7)	64 83,8% (p = 0,0145)
Sí	4 50% NS	4 50% NS	5 66,7%
Edad ≤ 50 años	40 (65,3%) p = 0,62 NS	32 61,2% (p = 0,7) NS	42 80,2% (p = 0,43) NS
Edad > 50 años	23 (74,2%)	23 74,2%	27 87%
Hemoglobina < 12 g/dl	19 56,7% (p = 0,99) NS	18 53,3% (p = 0,78) NS	26 77,9% (p = 0,61) NS
Hemoglobina > 12 g/dl	37 75,5%	37 75,5%	42 87,6%
Tipo histológico			
Escamocelular	52 68,9% p = 0,53 NS	50 66,2% p = 0,52 NS	63 83% (p = 0,52) NS
Otro	5 66,7%	5 66,7%	6 83,3%
Suspensión de quimioterapia			
Sí	6 66,7% (p = 0,59) NS	6 66,7% (p = 0,56) NS	7 77,8% (p = 0,48) NS
No	51 69%	49 66,2%	62 83,7%
Días completar tratamiento			
≤ 56 días	22 74,1% p = 0,48 NS	22 74,1% (p = 0,61) NS	26 88,6% (p = 0,48) NS
> 56 días	36 66%	34 62,3%	43 80,2%

Abreviación: SG = sobrevida global, SLE = sobrevida libre de enfermedad, SLELR = sobrevida libre de enfermedad loco-regional, NS = no significativo.

clínico ≥ 7 cm infiltración vaginal mitad inferior (p = 0,0145) y no realización de braquiterapia (p = 0,006).

Se observaron recidivas loco-regionales en el 12,04% de los pacientes y metástasis a distancia en el 15,6%. Las recidivas loco-regionales fueron exclusivas en seis casos, concomitantes con metástasis a distancia en dos casos y dos casos tuvieron recidiva local y luego a distancia. El 90% de las recidivas pelvianas y el 61,5% de las metástasis a distancia se desarrollaron durante los primeros 24 meses. Los sitios de recurrencias loco-regionales fueron pelvis

masiva en 5 pacientes, vagina en 4 pacientes y vejiga en 1 paciente. Los sitios de metástasis a distancia fueron: ganglios paraaórticos 4 pacientes, pulmonar 5, fosa supraclavicular 2, hepático 1 y óseo 1. La mediana de sobrevida desde el diagnóstico de metástasis fue de 2 meses y luego de recidiva local de 5,5 meses. Se registraron 3 casos de un segundo cáncer, siendo 2 casos de cáncer renal y 1 caso de cáncer de colon.

Registramos toxicidad aguda en el 13,4% de los pacientes y tardía en el 34,1% de los casos, con una mediana de tiempo de aparición de 36 meses (tabla 4).

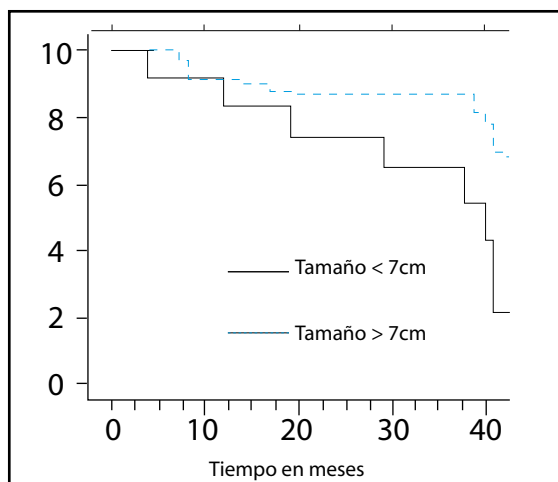


Figura 1. Sobrevida global dependiente de tamaño tumoral clínico.

Las curvas de supervivencia y la supervivencia libre de recurrencia loco-regional según el tamaño tumoral se observan en las **figuras 1 y 2**.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados de SG, SLE y SLELR son similares a los informados en la literatura internacional.^{14,15,27} La tolerancia al tratamiento es comparable a lo informado en la literatura nacional e internacional.^{11-13, 25-28} La toxicidad tardía del tratamiento fue gastrointestinal y genitourinaria leve a moderada, similar a lo reportado en los trabajos retrospectivos y aleatorizados.^{14,15, 29,30}

El promedio de edad,^{15,16} subtipo histológico¹²⁻¹⁶ y características del tratamiento tales como dosis de radioterapia y tiempo de tratamiento^{12,13} son similares a los informados por algunos de los trabajos prospectivos aleatorizados.

Nosotros encontramos que un diámetro tumoral clínico ≥ 7 cm fue de mal pronóstico de sobre-

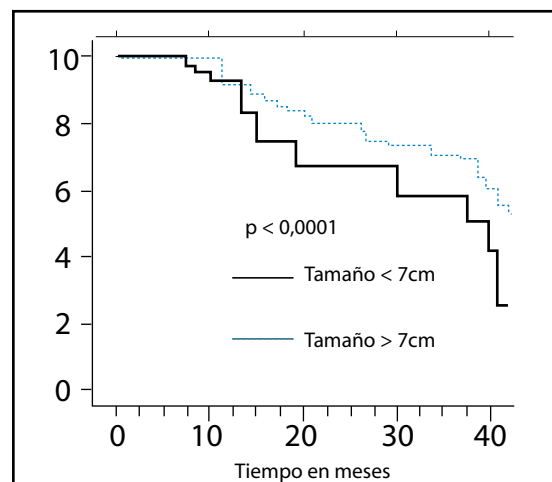


Figura 2. Sobrevida libre de enfermedad loco-regional dependiente de tamaño tumoral.

vida, lo que es un factor conocido en pacientes tratadas con radioterapia exclusiva.^{9,31-34} Aunque impreciso, una evaluación clínica del diámetro tumoral podría reflejar más exactamente el volumen tumoral y, por lo tanto, predecir de manera más precisa la extensión de la invasión de la pared pelviana, lo cual es un hallazgo altamente subjetivo. Estudios quirúrgicos clásicos demostraron que muchos casos que se pensó por examen físico de tener infiltración de pared pelviana fueron fijados a estructuras adyacentes por tejido cicatricial, debido a infecciones antiguas o injurias obstétricas.³⁵ La importancia del diámetro tumoral fue reconocida en la revisión de la FIGO de 1995,³⁶ produciéndose una división de etapa IB a IB1 en lesiones menores de 4 cm e IB2 para lesiones ≥ 4 cm. Sin embargo, este concepto no se extendió a etapa II ó III, siendo una debilidad del sistema de estadificación FIGO,²³ que necesita ser compensado informando los diámetros tumorales clínicos cuando los resultados se

Tabla 4. Resumen toxicidad.

Toxicidad	Nº Pctes.	0	1	2	3	4	5
Toxicidad aguda	10	73	2	6	2	0	0
Gastrointestinal	4	79	2	2	0	0	0
Hematológica	6	77	0	4	2	0	0
Toxicidad tardía	29	54	11	16	1	1	0
Gastrointestinal	23	60	8	14	0	1	0
Genitourinaria	6	77	3	2	1	0	0

Abreviación: Nº Pctes. = número de pacientes.

reportan por etapas, permitiendo comparación entre publicaciones. Observamos que invasión biparametrial fue factor de mal pronóstico de SLE^{10,33,37} y la invasión de tercio inferior de vagina fue factor de mal pronóstico de SLELR,³⁸ siendo los dos factores anteriores indicadores de gran volumen tumoral. Estos resultados enfatizan el valor de un cuidadoso examen pelviano para evaluar la extensión pelviana y el volumen de la enfermedad central. Aunque no se encuentran en la clasificación de la FIGO, imágenes modernas incluyendo la resonancia nuclear magnética y el PET proveen una determinación más confiable del diámetro tumoral, pudiendo ser usado prospectivamente en todos los casos para calcular medidas y correlacionarlo con los resultados.^{38,39} Otro factor pronóstico de sobrevida encontrado en nuestra casuística fue el uso de braquiterapia, lo que también ha sido factor pronóstico reconocido en trabajos de radioterapia exclusiva,^{31,37,40} debiendo realizar el máximo esfuerzo para su utilización. La etapa clínica FIGO fue un factor pronóstico de SG y SLE, lo que es consistente con la mayoría de los estudios.⁷⁻⁹

Es importante que continúen las investigaciones en los campos de imágenes como el FDG-PET, el rol de los diferentes esquemas de quimioterapia⁴¹⁻⁴⁴ y nuevas técnicas de radioterapia⁴⁵⁻⁴⁹ para mejorar los resultados.

Nuestra experiencia demuestra que el tratamiento con radioterapia pelviana externa, braquiterapia y quimioterapia concomitante basada en cisplatino semanal (40 mg/m²) en pacientes con cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIB es posible de realizar en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, perteneciente al sistema de salud público chileno, con buena tolerancia y resultados comparables a los de la literatura internacional.

REFERENCIAS

1. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
3. Stat bite: Cervical cancer mortality worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:434.
4. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. http://www.seer.cancer.gov/csr/1973_1996/
5. Waggoner S. Cervical cancer. *Lancet* 2003;361:2217-25.
6. Ministerio de Salud de Chile, Programa Nacional de Cáncer. http://www.minsal.cl/ici/S_1%5CU_14/programa%20nacional%20de%20cancer.PDF
7. Barrillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:969-78.
8. Perez CA, Grigsby P, Nene S, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69:2796-806.
9. 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;41:307-17.
10. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667-76.
11. Fletcher GH. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol* 1973;46:1-12.
12. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
13. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant 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;17:1339-48.
14. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggis CL 3rd, 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.
15. Eifel P, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby P, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
 16. Morris M, Eifel P, Lu J, Grigsby P, Levenback C, Stevens R, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.
 17. Peters WA 3rd, Liu PY, Barret RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
 18. Pearcey R, Brundage M, Drovín P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966-72.
 19. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
 20. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer --a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14:203-12.
 21. NCI Issues Clinical Announcement on Cervical Cancer: Chemotherapy Plus Radiation Improves Survival. <http://www.cancer.gov/newscenter/cervicalcancer>.
 22. Rose PG, Lappas PT. Analysis of the cost effectiveness of concurrent cisplatin-based chemoradiation in cervical cancer: Implications from five randomized trials. *Gynecol Oncol* 2000;78:3-6.
 23. American Joint Committee on Cancer. *AJCC: Cancer Staging Manual, Sixth Edition*. Editorial Springer; 2002. p. 267-73.
 24. Cox JD, Stetz J, Pajaj TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6.
 25. Kaplan EL, Meir P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
 26. Mantel N, Haenzel W. Chi-square test with one-degree of freedom extensions of Mantel-Haenzel procedure. *J Am Stat Assoc* 1963;58:690-700.
 27. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci JA 3rd, Moore D, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluoracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8289-95.
 28. San Martín R, Suárez E, Olfos P, Escudero P, Rojas L, Larraguibel P, et al. Cáncer cervicouterino en estadio IB2: tratamiento con radioquimioterapia concomitante y cirugía. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68:447-57.
 29. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams C. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:217-26.
 30. Cetina L, Rivera L, Hinojosa J, Poitevin A, Uribe J, López-Graniel C, et al. Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results. *BMC Womens Health* 2006;6:3.
 31. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:95-100.
 32. Kovalic JL, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:905-10.
 33. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy: I. A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-85.
 34. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The Influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:9-16.
 35. League of Nations Health Organization inquiry into the results of radiotherapy in cancer of the uterus. Atlas illustrating the division of cancer of the uterine cervix into four stages according to the anatomico-clinical

- extent of growth. Stockholm: Kungl-Boktryckeriet P.A. Norstedt & Sener; 1938.
36. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Staging announcement: FIGO staging of gynecologic cancers: cervical and vulva. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:319.
 37. Hricak H, Lacey C, Sandles LG, Chang YC, Winkler ML, Stern JL. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988;166:623-31.
 38. Miller T, Grigsby P. Measurements of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:353-9.
 39. Logsdon MD, Eifel PJ. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:763-75.
 40. Saibishkumar EP, Patel FD, Sharma SC, Karunanidhi G, Ghoshal S, Kumar V, et al. prognostic value of response to external radiation in stage IIIB cancer cervix in predicting clinical outcomes: a retrospective analysis of 556 patients from India. *Radiother Oncol* 2006;79:142-6.
 41. Higgins RV, Naumann WR, Hall JB, Haake M. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:499-503.
 42. Dubay RA, Rose PG, O'Malley DM, Shalodi AD, Ludin A, Selim M. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:121-4.
 43. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasat Y, Tangkaratt S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluoracil and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1226-32.
 44. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-33.
 45. Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Waggoner SE, Fleming G, et al. initial clinical experience with intensity-modulated whole pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82:456-63.
 46. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:261-6.
 47. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, et al. Intensity modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1330-7.
 48. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ, et al. Impact of intensity modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1388-96.
 49. Gertzen K, Colonello K, Heron DE, Lalonde RJ, Fitian ID, Comerici JT, et al. Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;102:182-8.

Conflicto de intereses: ninguno declarado