

“Rol del Boost con Braquiterapia Vaginal en el Manejo Coadyuvante de Pacientes con Cáncer de Cervix Estadio IB1-IB2 Tratadas con Histerectomía y Radioterapia Pélvica en el Ion Solca, Guayaquil Ecuador del 1 de Noviembre del 2000 al 31 de Octubre del 2002”

*Autor: Dra. Ma. Eugenia Gamboa Afcha**

*Director: Dr. Roberto Falquez Mata***

* *Medico Residente de Radiación Oncológica*

** *Medico Radio - Oncólogo Jefe de Servicio de Braquiterapia*

Abstracto

PROPÓSITO: Determinar el papel del boost con Braquiterapia vaginal en el manejo adyuvante de pacientes con cáncer de cérvix E IB1-B2 tratadas con Histerectomía radical y Radioterapia pélvica y conocer los beneficios sobre el control local versus los efectos secundarios en órganos vecinos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se estudiaron 54 pacientes femeninas que fueron enviadas al departamento de Radiación Oncológica y al Servicio de Braquiterapia del ION Solca “Dr. Juan Tanca Marengo” en Guayaquil - Ecuador, con diagnóstico de Cáncer de Cérvix E I B1-B2 tratadas con cirugía asociadas o no a Braquiterapia del 1 de Noviembre del 2000 al 1 de Noviembre del 2002, se incluyeron 52 pacientes para tratamiento combinado, 30 recibieron Cirugía mas Teleterapia mas Braquiterapia y 22 recibieron Cirugía mas Teleterapia exclusiva. Se estudiaron la edad, el tipo histológico, los estudios complementarios, el tipo de cirugía, técnicas y dosis de teleterapia y braquiterapia, y se analizaron las complicaciones agudas y crónicas presentadas.

RESULTADOS: Desde el 1 de Noviembre del 2000 al 31 de Octubre del 2002 se han estudiado 54 pacientes de las cuales fueron incluidas en el estudio 52, 30 de ellas fueron parte del grupo uno, (cirugía mas teleterapia mas braquiterapia) y 22 del grupo dos, (cirugía mas teleterapia sola). La sobrevida global y el control local de la enfermedad no se vieron modificados en ninguno de estos brazos, lo que si vimos es un aumento de complicaciones gastrointestinales y genitourinarias en el grupo de cirugía mas teleterapia mas braquiterapia respecto del grupo de cirugía mas teleterapia sola, con valores de $p = 0.0001$ para las complicaciones gastrointestinales y 0.002 para las complicaciones genitourinarias.

CONCLUSIONES: La Braquiterapia vaginal como boost en pacientes que padecen CACU E IB1-B2 que han sido sometidas a cirugía mas teleterapia no se recomienda en aquellas pacientes estudiadas cuidadosamente sin factores de riesgo desfavorables, debido a que se puede lograr igual control de la enfermedad con menos complicaciones con cirugía mas teleterapia sola.

Abstracto

PURPOSE: To determine if the additional vaginal cuff irradiation is necessary or not in patients with cervix cancer, stages IB 1 - IB 2, that has been treated previously with radical hysterectomy and pelvic radiotherapy, to get better local control and global survival vs presence of complications.

MATERIAL AND METHODS: We study 54 patients from Radiation Oncology Department, of ION SOLCA Guayaquil Ecuador, with Cervix cancer stages IB1- IB2, that have been treated with surgery plus pelvic radiotherapy plus or not brachytherapy. They have been divided into two arms, group one included surgery plus RxT (radiotherapy) plus BxT (Brachytherapy), and group two included those patients with surgery plus external RxT alone. We studied, aged, histologic type, surgery type, dosis and technics of teletherapy and brachytherapy, and we analyzed the presence of complications.

RESULTS: Have been studied 30 patients of group one and 22 patients of group two, we found no differences between this two groups in local control and global survival, but we found differences about the presence of gastrointestinal and genitourinary complications. The group of surgery plus teletherapy plus brachytherapy respect the group of surgery plus teletherapy alone with p value of 0.0001 for gastrointestinal complications and 0.002 for genitourinary complications.

CONCLUSIONS: The brachytherapy vaginal cuff boost in patients with cervix cancer IB 1 - IB 2 that have been treated with surgery plus pelvic radiotherapy is not useful to get better local control and global survival in some patients carefully chosen without desfavorable factors, because this therapy represent and increase in the complications.

RESUMEN

PROPÓSITO: Determinar el papel del boost con Braquiterapia vaginal en el manejo adyuvante de pacientes con cáncer de cérvix E IB1-B2 tratadas con Histerectomía radical y Radioterapia pélvica y conocer los beneficios sobre el control local versus los efectos secundarios en órganos vecinos.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la patología oncológica más frecuente en nuestro medio y por medio de la detección temprana a través de campañas preventivas y las ventajas económicas y de accesibilidad de la citología cervico-vaginal se tiende a diagnosticar cada vez más etapas iniciales de esta patología por lo que resulta necesario tener conductas terapéuticas bien definidas. Así, la determinación del beneficio o riesgo del uso de la Braquiterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix E IB1-B2 resulta fundamental ya que de ello dependerá lograr un buen control de la enfermedad con calidad de vida.

El estudio realizado es prospectivo azaarizado de cohorte en el que se han seleccionado dos grupos de pacientes, Grupo 1, aquellas con diagnóstico de Cáncer de cérvix E IB1-B2 tratadas con cirugía mas radioterapia externa mas braquiterapia y el grupo 2, aquellas con diagnóstico de cáncer de cérvix E IB1-B2 tratadas con cirugía más radioterapia externa sola. Se ha observado que ambos grupos han obtenido similares tiempos de sobrevida y control de la enfermedad con la característica de una mayor manifestación de complicaciones gastrointestinales y genitourinarias en el grupo 1 respecto del grupo 2, lo que nos lleva a sugerir que tomando en cuenta las características histopatológicas la conducta de Cirugía más Radioterapia externa sola es una buena alternativa terapéutica que no conlleva un aumento innecesario de complicaciones.

CAPÍTULO II

HIPÓTESIS.-

La braquiterapia tiene un rol limitado después de la histerectomía radical mas linfadenectomía pélvica y radioterapia pélvica para el cáncer de cérvix temprano produciendo un mayor número de complicaciones gastrointestinales y genitourinarias, sin lograr un mejor control de la enfermedad.

CAPÍTULO III

3. MARCO TEÓRICO

3.1. ANTECEDENTES: El Cáncer del Cérvix es con mucho la primera neoplasia maligna en la mujer que habita países en vías de desarrollo.

Los primeros intentos por curar el cáncer de cérvix fueron efectuados mediante la amputación simple del cérvix. A comienzos del siglo XIX, Marie Asnne Boivin fue una de las primeras en realizar este procedimiento, después de algunos fracasos se optó por la histerectomía simple, decidiendo que el tratamiento quirúrgico debería ser más radical. En 1895, Emil Reis de Chicago inicia con las Histerectomías abdominales Radicales, con linfadenectomía

pélvica, procedimiento que se popularizó en Europa con Wertheim, con lo que se obtuvieron mejores resultados, sin embargo algunos tumores en particular requerían algo más como por ejemplo tratamientos complementarios con radioterapia o quimioterapia. (1)

Desde principios del siglo pasado la Radioterapia ha sido uno de los pilares fundamentales sobre los que descansa el manejo de los tumores malignos en general y del cáncer de cuello uterino en particular. Así, desde 1903 se le atribuye a Alexander Graham Bell la sugerencia de H.Strebel de utilizar Braquiterapia intersticial*** e intracavitaria**** para el Cáncer de Cérvix, en ese momento el radioisótopo***** utilizado era el Radium y la carga era manual, no diferida. Kelly y muchos ginecólogos siguieron con el uso del Radium intravaginal al observar mejores resultados en el control de la enfermedad. En 1906 se utilizaron aplicadores de carga diferida empezando a utilizarse Co-60 como fuente radioactiva, con el advenimiento del Curietron se pasa de baja tasa de dosis donde se usa Cesio 37, a alta tasa de dosis que usa Iridio 192, siendo esta aplicación totalmente automatizada.(2).

3.2. ETIOLOGÍA/EPIDEMIOLOGÍA: El cáncer de cérvix es la neoplasia más frecuente en mujeres en países en vías de desarrollo y ocupa el cuarto lugar en aquellos del primer mundo. La sociedad americana del cáncer estima que se presenta 13.500 nuevos casos por año y que se producirán 6.000 muertes por esta causa en los EEUU cada año.

La presentación de esta enfermedad es mucho más baja en poblaciones judías por la tradición de la circuncisión en hombres judíos.

Otro factor importante a ser considerado es el bajo nivel socioeconómico y cultural de las poblaciones del 3º mundo que influyen con hábitos de higiene, actividad sexual temprana, multiparidad e infecciones pélvicas múltiples con descarga genital y papiloma virus humano y herpes genital simple tipo 2 (HSII), cervicitis crónica y displasia severa, han sido también asociados a un elevado riesgo de adquirir la enfermedad. Se ha descrito también relación de Cáncer de Cérvix con el uso de DES (dietilestilbestrol) durante los primeros meses de gestación.

Sin embargo todas las mujeres están expuestas a un riesgo determinado por lo que resulta muy importante el screening que se realice a través del Pap Test que permite detección temprana de una forma simple (3, 19) cuyo costo es bajo haciendo de esta técnica un método accesible de alta sensibilidad y especificidad para aquella población mayoritaria del tercer mundo.

3.3 HISTORIA NATURAL: Se piensa que la enfermedad comienza en la unión escamocolumnar y en apariencia existe una continua evolución desde el NIC (Neoplasia Intraepitelial) hacia el cáncer escamocelular. La edad media de las mujeres con NIC es de 15 años, inferior al de las mujeres con cáncer invasivo, sugiriendo una progresión relativamente lenta. La historia natural del HPV está en parte influenciada por el sistema inmune del huésped, en todos los estadios del NIC puedan regresar espontáneamente, permanecer sin cambios o progresar a carcinoma invasivo; reflejan este hecho, un pequeño porcentaje de lesiones parece que obvian esta progresión y pueden evolucionar en un periodo sustancialmente más corto de



tiempo (21). Una vez que se establece el cáncer invasivo el tumor se disemina principalmente por extensión local a otras estructuras pélvicas y secuencialmente por cadenas linfáticas. El carcinoma del cérvix puede diseminarse a los nodos paracervicales y linfáticos parametriales, metastatizando a nodos linfáticos obturadores (considerados el grupo medial a nodos iliacos externos) a otros nodos iliacos externos y a nodos hipogástricos. La probabilidad de metástasis a nodos linfáticos en E IA1 es del 1 %, para E IA2 es del 5 al 8%, para los E IB es de 11,4% y para E IIB es de 21,5 %. La diseminación hematogena a través del plexo venoso y venas paracervicales ocurren con menos frecuencia pero es relativamente más alta en estadios avanzados, los sitios más comunes de metástasis son pulmón, mediastino y linfáticos supraclaviculares, hueso e hígado (5, 20,21).

Cerca del 90 % de los cánceres de cérvix son escamocelulares, 7 al 10 % son adenocarcinomas y 1 a 2 % son del tipo de células claras.

Weutz y Reagan han clasificado al CACU escamocelular que se origina a partir de células epiteliales en queratinizante, no queratinizante y de células pequeñas.

3.4. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS: El Adenocarcinoma aparece a partir de mucosa cilíndrica del endocérvix. El cáncer adenoescamoso es raro (2 al 5% de todos los carcinoma del cuello uterino), se caracteriza por presentar componente glandular y epitelial.

El carcinoma de células vidriosas es considerado un tumor adenoescamoso pobremente diferenciado. Pequeños grupos de Adenoescamoso incluyen al Carcinoma de células claras y adenocarcinoma mesonefrico, carcinoma adenoquistico o cilindroma. El carcinoma de células pequeñas, carcinoma basaloide, sarcomas y linfomas malignos son otros tipos histológicos posibles en carcinoma del cérvix (3)

3.5. CONSIDERACIONES DE LA CLASIFICACIÓN: A causa de que la clasificación FIGO (Tabla 1.) para estadiar el cáncer del cérvix debe ser aplicado en todos los países del mundo (incluyendo aquellos en vías de desarrollo, donde predomina el Cáncer del cervix), la clasificación se basa en los hallazgos clínicos y muy pocos estudios imagenológicos complementarios (Standard de tórax, Pielograma intravenoso, ecografía abdominopélvica). La FIGO ha prohibido el uso de TC e IRM para estadiar, la IRM resulta muy útil para la evaluación de recidivas de cualquier modo la evaluación de parametrios resulta muy subjetiva por tanto altamente variable. Por otro lado también existe la clasificación de la AJC (America Joint Comitee), que describe la clasificación TNM, aplicable en pacientes sometidas a procedimientos quirúrgicos.

Existen otras clasificaciones como la de SGO (Society Gynecology Oncology), la de grupos europeos que no han logrado desplazar a la clásica clasificación de la FIGO a pesar de sus falencias. La clasificación de la FIGO habla solo parcialmente del tamaño tumoral, hasta 1994 eran incluidas en la misma categoría (IB) aquellos tumores tan pequeños como de 8 mm, hasta aquellos tan grandes como de 8 a 10 cm, a partir de 1994, se hace la división en IB1 (clínicamente < 4 cm) y IB2 (clínicamente > 4 cm). Sin embargo todavía en los estadios II y III no es considerado el tamaño. A causa

ESTADIO	CLASIFICACIÓN FIGO DEL CÁNCER DE CÉRVIX
0	Carcinoma insitu
IA 1	Invasión estromal microscópica mínima no > 3mm en profundidad ni > 7 mm en extensión horizontal
IA 2	Tumor invade > 3mm y < 5 mm en profundidad mm o menos en extensión horizontal
IB 1	Tumor limitado alcérvix menor de 4 cm
IB 2	Tumor limitado alcérvix mayor de 4 cm
II A	Sin compromiso parametrial evidente
II B	Tumor que infiltra parametrios pero no la pared pélvica
III A	Tumor con extensión a tercio inferior de vagina extensión a pared pélvica
III B	Tumor con infiltración a parametrios hasta la paredpélvica. Hidronefrosis o riñón no funcionando
IV A	Tumor que invade mucosa de vejiga o recto ó allá de la pelvis verdadera
IV B	Metástasis a distancia

de que el tamaño tumoral clínico es frecuentemente usado como criterio de selección del tratamiento, estas fallas de información (fundamentalmente en literatura quirúrgica) dificultan poder comparar resultados de diferentes tratamientos (30).

3.5. FACTORES PRONÓSTICOS: Los factores pronóstico más significativos analizados en un estudio multivariado son, expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF, (p= 0.009 y p=0.001) y tamaño tumoral (p=0.01 y p=0.003) para los rangos de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

Otros factores pronósticos importantes son la presencia de nodos linfáticos positivos, la invasión estromal profunda, permeación linfática, invasión vascular, tipo histopatológico y modalidad terapéutica. (23).

Jacobus Van Der Velden et al. Consideran como factores de mal pronóstico en etapas tempranas la presencia de nodos linfáticos pélvicos, invasión parametrial y márgenes positivos (5). Chien-Sheng Tsai luego de un estudio que analiza la combinación clínica y los parámetros patológicos fueron considerados como factores pronóstico independientes al tamaño tumoral voluminoso, nodos linfáticos positivos e invasión parametrial (6).

3.6. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS: Las lesiones IA que se encuentran dentro de la clasificación de cáncer microinvasivo de la SGO pueden ser tratados conservadoramente con histerectomía simple, conización y radioterapia intracavitaria para pacientes con contraindicación quirúrgica.

Lesiones infiltrantes deben ser tratadas con cirugía radical, disección



ganglionar o radioterapia.

En estadio IB - IIA, la cirugía y la radioterapia dan tasas de curación similares cuando los pacientes se seleccionan con criterios estrictos. Los Carcinomas escamo celulares < de 4 a 5 cm y los adenocarcinomas < 3 cm son posibles candidatos a tratamiento quirúrgico. Las opciones terapéuticas convencionales para enfermedad IB- IIA son la histerectomía radical con disección de los ganglios linfáticos pélvicos. Pacientes con factores de riesgo de recidiva a partir de resultados de estudios histopatológicos también deberán recibir radioterapia adyuvante (31).

Son indicaciones de radioterapia postoperatoria:

- * Ganglios linfáticos pélvicos positivos
- * Márgenes quirúrgicos positivos
- * Invasión estromal profunda
- * Permeación linfática vascular (3)

El rol de la Teleterapia es, disminuir el volumen tumoral endocervical para poder lograr administrar una elevada distribución de dosis con Braquiterapia (2). Mejorar la geometría tumoral al lograr disminuir el tumor exocervical que distorsiona la anatomía y así lograr una optima Braquiterapia (3). Esterilizar la enfermedad paracentral y nodal que recibe una dosis inadecuada por Braquiterapia. (30).

Técnicamente se prefiere haces de 15 a 18 MV porque tejidos dentro de la región build-up rara vez se encuentran comprometidos. Con estas energías se pueden utilizar 4 campos, un campo anterior un campo posterior y dos campos laterales. Cuando se utilizan energías de 4 - 6 MV se deben usar cuatro campos para disminuir la dosis en tejidos subcutáneos y usualmente permite proteger parte del intestino delgado anterior y recto posterior e inferior. La técnica de tratamiento y los bloques de cerrobend deben ser cuidadosamente realizados para abarcar todos los sitios conocidos en enfermedad y aquellos potenciales de enfermedad microscópica.

El límite superior se localiza en L4 - L5 ó L5 - S1, los bordes laterales a 1,5 cm ó 2 cm del hueso pélvico, borde inferior se localiza a nivel a 4 cm por debajo de la enfermedad vaginal indicada con un marcador radio-opaco. Si se realizan campos laterales el borde posterior debe incluir sacro hasta incluir por lo menos S3, si la enfermedad es muy inicial y los ligamentos uterosacros y nodos presacros no son considerados como riesgo significativo. Se puede utilizar CT e IRM para delimitar campos de tratamiento.

Dosis de 40 a 50 Gy a toda la pelvis logra administrar 52 a 56 Gy a las paredes pélvicas lo que ha sido considerado como ideal en fraccionamiento de 1,8 a 2 Gy día prescrito a isocentro. Dosis mayores se ha demostrado que aumenta significativamente las complicaciones. No hay una diferencia clara en la disminución de fraccionamiento a dosis menores de 2 Gy, hay quienes prefieren dar fracciones de 1,7 o 1,8 Gy por día, se debe recordar que dosis de 1,8 Gy por día prescrita a 95% de la línea de isodosis es equivalente a 1,9 Gy prescrito a isocentro. En la mayor parte de los casos la isodosis del 98% cae 3 a 5 mm sobre la del 95%.

Cuando las curvas de prescripción se encuentran entre el 90 a 98%

la mayor parte del volumen de tratamiento recibe una dosis mayor que la prescrita (30).

Existen varios sistemas de planificación creados por las firmas exportadoras de material de tratamiento medico, dentro de estas podemos mencionar a los sistemas Helax, Varis, Prowess, que permiten múltiples opciones de evaluación de los planes realizados. El tratamiento con radioterapia intracavitaria, (braquiterapia), del cáncer del cérvix no debe ser subestimado. La braquiterapia permite la administración de radiaciones exclusivamente en contacto con el sitio problema. Según el ICRU 58, el volumen blanco contendrá aquellos tejidos que serán irradiados de acuerdo a una dosis de radiación específica para un tratamiento curativo. El volumen blanco es el que representa presencia de tumor y cualquier otro tejido donde se presume tumor (9).

La ABS (American Braquitherapy Society), recomienda la adición de radioterapia post - operatoria para aquellos subgrupos de pacientes que tienen por lo menos dos de los siguientes factores de riesgo para la recurrencia: Invasión estromal mayor a 1/3, invasión al espacio linfático vascular, diámetro del tumor > 4 cm. (10)

El radium 226 (226 Ra) fue el primer radioisótopo utilizado muy ampliamente para el tratamiento del cáncer del cérvix con radioterapia intracavitaria, luego se cambió por el Cobalto 60 (CO-60) y posteriormente este fue cambiado por Cesio 137 (137 Cs). El Iridio 192, utilizado para implantes intersticiales de carga diferida y Yodo 125 para implantes permanentes con semillas.

La distribución de la radiación alrededor de la fuente radioactiva depende de las propiedades físicas del radio-isótopo incluyendo su encapsulación y la actividad de las fuentes, sin tomar en cuenta esto, la ley del cuadrado de la distancia juega el mayor rol en la distribución dos veces la longitud física de la fuente, la ley del cuadrado de la distancia puede ser aplicada, a distancias próximas, la dosimetría es más compleja. El uso de colpóstatos lo mas grandes posible o cilindros vaginales entregaran una dosis tumoricida en profundidad de la administrada a mucosa vaginal.

Fletcher diseñó colpostatos cilíndricos que tienen protección parcial de tungsteno en ambos topos superiores. Suit- Delclos modificó esto para braquiterapia de carga diferida.

Existen miniovales de 1,2 cm, ovales de 1,6 cm; 2,0cm ; 2,5 cm y 3,0 cm diámetro.

Delclos et al, enfatiza que la dosimetría con los colpóstatos tipo Fletcher es única ya que con otros aplicadores las dosis en recto y vejiga son mayores (32).

En presencia de útero la prescripción se realiza según ICRU 38 en punto A (localizado a 2 cm por encima de la hoz del cérvix y a 2 cm a derecha e izquierda de este punto), los puntos B (localizados a 2 cm por encima de la hoz del cérvix y a cinco cm a derecha e izquierda), no sirven para evaluar la dosis recibida en parametrios. El ICRU 38 también permite la localización de los puntos que representan a vejiga (v) y recto (r1-r2), que permite tener una apreciación de la dosis que no deben sobrepasar las de tolerancia de cada tejido para evitar complicaciones. Así la dosis en recto y vejiga



por ejemplo no debe exceder 80 - 90 % de la dosis total a puntos A (32). También se reporta que la tasa de dosis no debe ser superior a 0.5 - 0.8 Gy/hr, para evitar complicaciones en estos órganos de riesgo.

Cuando se trata de pacientes con antecedentes de cirugía uterina la prescripción de la dosis se modifica a 0.5 cm de mucosa en el muñón vaginal, la posibilidad de obtener dosis altas en recto y vejiga aumenta debido a que con la ausencia del útero toda la distribución de radiación se encuentra a nivel del muñón vaginal. La planeación se realiza con ayuda de físicos médicos a través de los sistemas de planificación que nos permiten evaluar varios planes de tratamiento para así poder elegir la mejor opción terapéutica.

Según el ICRU 38 el punto de referencia de vejiga se obtiene de la siguiente forma: Se utiliza una sonda foley, el balón debe ser llenado con 7cc de fluido radio-opaco. El catéter es halado hacia fuera y abajo hasta dejar el balón contra la uretra. En la radiografía lateral, el punto de referencia es obtenido dibujando una línea en la superficie posterior del balón. El punto de referencia es tomado en esta línea en la superficie posterior del balón. En una radiografía frontal el punto de referencia es tomado en el centro del balón. El punto de referencia del recto se obtiene de la siguiente forma: en la radiografía lateral se dibuja una línea anteroposterior desde el final de la última fuente intrauterina (o desde la fuente media intrauterina). El punto es colocado en esta línea, 5 mm por detrás de la pared vaginal posterior. La pared vaginal posterior es visualizada por la opacificación de la cavidad vaginal por medio del empaquetamiento con gasa furacinada radiopaca. En la radiografía anteroposterior, el punto de referencia de recto se encuentra en el nivel inferior de la última fuente intrauterina o a nivel de la fuente media intrauterina.

La tolerancia del tejido sano a la radiación terapéutica respecto de la dosis tumoricida se ha calculado así:

Para recto, 5% de las pacientes a 5 años presentarán complicaciones si 3/3 del recto recibe 60Gy, 50% de las pacientes a 5 años presentaran complicaciones si 3/3 de recto recibe 80Gy.

Para vejiga, 5% de las pacientes a 5 años presentarán complicaciones si 2/3 de la vejiga recibe 80 Gy y si 3/3 de la vejiga recibe 60Gy; por otro lado, 50% de las pacientes a 5 años presentarán complicaciones si 3/3 de vejiga recibe 80Gy.

El RTOG/EORTC (Radiation Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment Cáncer) ha clasificado las complicaciones agudas y crónicas del I al V (tablas 2,3,4 y 5) Gray y Kottmeir describen menos del 5 % de incidencia de complicaciones grado II - III de complicaciones rectales con dosis menores de 60 Gy; 14,2 % con dosis 79,99 Gy y 21 % con dosis por encima de este valor.

Peckham et al observó una incidencia de proctitis y fístulas rectales del 3% - 5% con dosis menores a 75Gy y del 12 % con dosis mayores.

Okama et al. Reporta una incidencia de 11.2 % y 18,5 % de complicaciones rectales. Una incidencia mas alta de complicaciones grado II-III fueron descritas con dosis de 70 Gy en vejiga y 74 Gy en recto. Potish enfatiza la importancia del tipo del aplicador y la

geometría en la inducción de secuelas en vejiga o recto. La incidencia total del grado II- III de complicaciones en vejiga fue menos del 20% con dosis acumulativa de 90Gy.

CAPÍTULO IV

4. OBJETIVOS:

4.1 OBJETIVOS GENERALES:

4.1.1. Comparar el tratamiento del cáncer de cérvix E IB1-B2 tratados con cirugía y teleterapia asociados o no a braquiterapia del 1 de Noviembre del 2000 al 1 de Noviembre del 2002 en el Servicio de Braquiterapia del Departamento de Radio-Oncología del ION Solca Guayaquil Ecuador en el 100 % de mujeres de riesgo.

4.1.2. Evaluar el control de la enfermedad en pacientes con cáncer de cérvix E IB1-B2 tratadas con cirugía mas radioterapia pélvica con o sin braquiterapia vaginal.

4.1.3. Identificar las complicaciones genitourinarias y gastrointestinales en este grupo de pacientes, para establecer protocolos de tratamiento en el Departamento de Radio-Oncología y el Servicio de Braquiterapia del ION Solca Guayaquil - Ecuador.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

4.2.1. Identificar la asociación de falla de enfermedad por presencia de: invasión estromal, nodos linfáticos positivos, bordes quirúrgicos positivos, tamaño de la lesión, energía de radiación utilizada, dosis total de radioterapia, dosis total de teleterapia y braquiterapia.

CAPÍTULO V

5. MATERIALES Y MÉTODOS:

5.2. METODOLOGÍA :

5.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN: Se han estudiado dos brazos de pacientes distribuidas al azar, el estudio es de tipo prospectivo, randomizado. Se asocia variables en un tiempo determinado, (dos años), evaluando tiempos de sobrevida global, control local de la enfermedad y presencia de complicaciones agudas y crónicas. Se obtendrán estudios futuros a raíz de las conclusiones y se podrán aplicar a los protocolos de la Institución.

5.2.2. ÁREA DE ESTUDIO: Pacientes del Departamento de Radiación Oncológica referidas para tratamiento adyuvante a la cirugía.

5.2.3. UNIVERSO: Pacientes femeninas de edades comprendidas entre 30 y 80 años, con diagnóstico de Cáncer de Cérvix estadios IB1 - IB2 remitidas para radioterapia adyuvante a cirugía.

5.2.4. MUESTRA: Pacientes femeninas de edades comprendidas entre 30 y 80 años, con diagnóstico de Cáncer de Cérvix estadios IB1 - IB2 sometidas a cirugía que fueron enviadas al Departamento de Radiación Oncológica del ION SOLCA Guayaquil - Ecuador, para tratamiento complementario entre el 1 de Noviembre del 2000 al 31 de Octubre del 2002.



5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

5.3.1. GRUPO 1: Se incluyeron a todas aquellas pacientes femeninas comprendidas entre los 30 y 80 años de edad que cursaron con Cáncer de Cérvix Estadios IB1 - B2 sometidas a cirugía oncológica en nuestra Institución como primer paso del manejo de su patología de base y que recibieron 45 - 50 Gy sobre pelvis como teleterapia adyuvante y 20 a 40 Gy prescritos a 0.5 cm de mucosa como boost en el muñón vaginal con Braquiterapia.

5.3.2. GRUPO 2: Se incluyeron todas aquellas pacientes femeninas comprendidas entre 30 y 80 años que cursaron con Cáncer de Cérvix Estadios IB1 - IB2 sometidas a cirugía oncológica en nuestra Institución como primer manejo de su patología de base y que recibieron 45 a 50 Gy sobre pelvis como teleterapia adyuvante.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Fueron excluidas todas aquellas pacientes que fueron sometidas a:

* Cirugía no oncológica

* Cirugía fuera de la Institución

* Que no fueron sometidas a cirugía

* Que presentaban enfermedad concomitante que contraindiquen en forma relativa o absoluta la Radioterapia

5.5. VARIABLES DEL ESTUDIO:

5.6. VARIABLES INDEPENDIENTES:

5.6.1. Braquiterapia

5.6.2. Teleterapia

5.6.3. Cirugía

5.7. VARIABLES DEPENDIENTES: Cáncer de Cérvix E IB1-B2

5.8. VARIABLES INTERVINIENTES:

5.8.1. Control local de la enfermedad

5.8.2. Sobrevida global

5.8.3. Complicaciones agudas y crónicas

5.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

GRUPO 1 Y 2

5.6.1. Historia Clínica

5.6.2. Protocolo quirúrgico, record operatorio

5.6.3. Hallazgos histopatológicos, invasión estromal, invasión linfática vascular, tamaño de la lesión.

5.6.4. Estudios de Imágenes: Standard de tórax, urograma ecretorio, ecografía abdominopelvica, tomografía abdominopélvica.

5.6.5. TELETERAPIA: Simulación, Planificación y Tratamiento

5.6.6. TÉCNICA SIMULACIÓN: La paciente es introducida en el ambiente del simulador que es un equipo de fluoroscopia donde se procede a localizar el campo de tratamiento luego de colocar reparos en el fondo vaginal y contraste baritado en el recto, se toman cuatro campos, un anteroposterior, un posteroanterior y dos laterales.

5.6.7. TÉCNICA DE PLANIFICACIÓN: La planificación del tratamiento se realizó en el sistema de planificación Helax, con los mismos cuatro campos descritos en la simulación, cuyos límites superiores se encuentran en L5-S1 y los límites inferiores en el borde

inferior de los huesos Isquiión, los bordes laterales de los campos AP y PA se encuentran a 1,5 o 2 cm del hueco pélvico, los campos laterales izquierdo y derecho cuyos límites superior e inferior se conservan respecto a los campos AP y PA, tienen como límites anterior el hueso púbico, posterior a nivel de la unión S2-S3. Se utilizan protecciones (multiláminas o cerrobend) sobre cabezas femorales, huesos Iliacos, parte de recto y el tercio posterior de sacro.

5.6.8. TRATAMIENTO: Las pacientes fueron tratadas cinco días a la semana, en fraccionamiento de 1,8 Gy a 2 Gy día, con equipos de Rayos X, Aceleradores Lineales, con energías de 6 y 18 MV, así como equipos emisores gama con Co-60, un Teratron 780, con energía de 1,25 MV

5.6.9. REGISTRO DE DATOS: Se lleva a cabo en la hoja de tratamiento pre-establecida por el departamento de Radiación Oncológica para el tratamiento de todos los pacientes, donde se especifica la dosis tumor por teleterapia y la dosis a órganos vecinos de riesgo (recto/vejiga).

SOLO GRUPO 1:

5.6.9.1. BRAQUITERAPIA LDR (Low dose rate), Baja tasa de dosis.

5.6.9.2. TÉCNICA:

Es necesario preparar a la paciente un día previo al procedimiento, nada de ingesta por vía oral, lavado intestinal, anticoagulación profiláctica.

Procedimiento: En Radioquirófano se realiza bajo sedación, anestesia raquídea o anestesia peridural, previa asepsia y antisepsia la colocación de sonda vesical, Foley No 14, inflándose el balón con 7cc de medio de contraste, luego de un examen ginecológico bimanual se procede a la colocación de colpóstatos de tipo Fletcher o Manchester de 1,2 cm; 1,4 cm; 2,0 cm; 2,5 cm; o 3,0 cm de diámetro en función de la capacidad vaginal y se realiza empaquetamiento con gasa furacinada con contraste radiopaco, se procede a fijar el sistema y a la toma de imágenes por medio de IBU (Unidad Integrada de Braquiterapia, que permitirá el envío de las mencionadas imágenes al sistema Plato de planificación de braquiterapia de baja tasa, de esta forma se obtiene el plan de tratamiento a partir de una prescripción que se encuentra entre 20 a 40 Gy calculados a 0,5 cm de mucosa donde se obtiene además los histogramas dosis volumen que nos permiten evaluar las dosis a órganos críticos como recto y vejiga.

5.6.9.3. TRATAMIENTO:

Las pacientes son tratadas en habitaciones habilitadas para esto con el blindaje adecuado y con equipos de tratamiento de carga diferida, Selectrones de la Núcletron.

5.6.9.4. REGISTRO DE DATOS:

Se lo realiza en la hoja de tratamiento de Braquiterapia para baja tasa, preestablecida para tratamiento de todas las pacientes tratadas en esta área.

5.7. EVALUACIÓN DE COMPLICACIONES:

Las complicaciones agudas y crónicas serán evaluadas de acuerdo con las clasificaciones realizadas por RTOG/EORTC (Radiation Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer), para los sistemas gastrointestinal y genitourinario. (Tablas 2 a 5).



COMPLICACIONES AGUDAS GASTROINTESTINALES RTOG/EORTC TABLA.2.				
0	I	II	III	IV
Sin cambios	Incremento en la frecuencia, cambios en la calidad del hábito intestinal, sin requerir medicación, disconfort rectal que no requiere analgésicos	Diarrea que requiere drogas para simpatolíticas (Lomotil), descarga mucosa, requiere uso de toallas sanitarias, dolor abdominal o rectal que requiere analgésicos	Diarrea que requiere soporte parenteral, descarga mucosa o sanguínea requiere toalla sanitaria, distensión abdominal	Obstrucción aguda o subaguda, fistula o perforación, Hemorragia gastrointestinal que requiere transfusión, dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión

COMPLICACIONES AGUDAS GENITOURINARIAS RTOG/EORTC TABLA.3.				
0	I	II	III	IV
Sin cambios	Aumento de frecuencia urinaria, nocturia, doble de habitual antes del tratamiento, disuria, urgencia, requiere medicación	ellono Aumento de frecuencia urinaria, nocturia, menos frecuente que cada hora. Disuria, urgencia, espasmo vesical, requiere anestesia local (Piridium)	Frecuencia con urgencia y nocturia cada hora más frecuente, disuria, dolor pélvico o espasmo vesical, requiere narcótico frecuente, hematuria macroscópica sin obstrucción	Hematuria que requiere transfusión, obstrucción vesical aguda

COMPLICACIONES CRÓNICAS GASTROINTESTINALES RTOG/EORTC TABLA.4.					
0	I	II	III	IV	V
Nada	Diarrea moderada, dolor tipo cólico moderado, movimiento intestinal, 5 veces al día. Descarga	Diarrea moderada y movimiento intestinal cólico > 5 veces al día. Mucosa rectal sangrado intermitente	Telangiectasia generalizada. Requiere cirugía, obstrucción y sangrado	Necrosis, perforación, fistula,	Muerte

COMPLICACIONES CRÓNICAS GENITOURINARIAS RTOG/EORTC TABLA.5.					
0	I	II	III	IV	V
Nada	Atrofia epitelial leve. Telangiectasia menor. Hematuria microscópica	Frecuencia severa y disuria. Telangiectasia generalizada Hematuria intermitente macroscópica	Frecuencia severa y disuria. Telangiectasia generalizada. Capacidad vesical reducida	Necrosis. Capacidad vesical <100 cc. Cistitis hemorrágica, cistitis	Muerte

5.8. EVALUACIÓN DE RESULTADOS:

Los criterios para definir como control local del tumor están basados en la ausencia de enfermedad maligna detectable por clínica, a través de un examen ginecológico exhaustivo; citología, colposcopia, ecografía abdominopélvica, tomografía abdominopélvica, standard de tórax, estudios de laboratorio cuadro hemático y química sanguínea.

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS:

Desde el 1 de Noviembre del 2000 al 31 de Octubre del 2002 se han estudiado 54 pacientes con diagnóstico de cáncer cervico-uterino E IB1-B2 que han sido remitidas al Departamento de Radiación Oncológica y al Servicio de Braquiterapia, luego de haber sido sometidas a cirugía, las 54 pacientes han sido divididas en dos grupos siendo 31 las pertenecientes al grupo 1 y 23 al grupo 2, una paciente del grupo 2 abandonó el tratamiento con radioterapia antes de completarlo. Una paciente del grupo 1 completó tratamiento pero no acudió mas a sus controles, la familia informa que se encuentra fuera del país. Por tanto quedaron para el estudio 30 pacientes en el grupo 1 y 22 pacientes en el grupo 2.

El promedio de edad fue de 54 años (rango de 30 a 81 años). En el grupo 1, once pacientes fueron menores de 50 años y 11 fueron mayores de 50 años, en el grupo 2, 18 fueron menores de 50 años y 12 fueron mayores de 50 años.(TABLAS 6,7).

GRUPO 1

EDAD	No.CASOS	%
31-40	4	13.3
41 -50	13	43.3
51 -60	5	16.7
>60	8	26.7
TOTAL	30	100

Tabla 6

GRUPO 2

EDAD	No.CASOS	%
20 - 30	1	4,5
31- 40	5	22,7
41 - 50	5	22,7
51 - 60	5	22,7
>60	6	27,3
TOTAL	22	100

Tabla 7



El tipo histopatológico predominante fue el Escamocelular 55,8 %; otros tipos histológicos fueron el 44,2 %, dentro de los cuales podemos mencionar 25% adenocarcinoma, 15,3% adenoescamoso y 1,9% linfopitelial.(TABLAS 8,9).

GRUPO 1

TIPO HISTOLÓGICO	No.CASOS	%
Adenocarcinoma	7	23.3
Escamocelular	17	56.6
Adenoescamoso	6	20
Total	30	100

Tabla 8

GRUPO 2

TIPO HISTOLÓGICO	No.CASOS	%
Adenocarcinoma	6	27.3
Escamocelular	12	54.5
Adenoescamoso	2	9
Otros	1	4.5
Total	22	100

Tabla 9

La invasión estromal fue descrita en 16 pacientes representando una media de 22 en el grupo 1 y 26 pacientes con una media de 21 en el grupo 2. La invasión linfovascular fue descrita en 11 pacientes del grupo 1 de los cuales 9 fueron positivos; en el grupo 2 ocho pacientes tenían descripción de invasión linfovascular de los cuales 4 eran positivos y cuatro eran negativos. Los nodos linfáticos fueron descritos en 18 pacientes del grupo 1 de los cuales 5 tenían ganglios positivos y 13 negativos, en el grupo 2 seis presentaron nodos positivos y 10 fueron negativos.(TABLA 10).

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	Grupo 1 %	Grupo 2 %
Invasión Estromal	93.3	77
Invasión Linfovascular	26.7	18.2
Nodos Linfáticos	16.7	22.7
< 4cm	60	50
> 4 cm	13.3	27.3

Tabla 10

Tumores menores de 4 cm se presentaron en el 55,8% y mayores de 4 cm en el 19,2 %. Desafortunadamente 25% de las pacientes sometidas al estudio no tuvieron este dato en los reportes de patología.

El 76,7% de las pacientes del Grupo 1 fueron sometidas a histerectomía radical modificada, siendo 82% de los pacientes del grupo 2 sometidas a este procedimiento. Los 23.3% y 18% restantes de los grupos respectivos fueron sometidas a histerectomía simple.(TABLA 11).

TIPO DE CX	GRUPO1	GRUPO 2
HRA	76.7	81.8
HS	23.3	18.2

Tabla 11

De todas las pacientes 96% de los pacientes recibieron por lo menos 50 Gy sobre toda la pelvis.(TABLA 12).

DOSIS RxT ExT	GRUPO 1	GRUPO 2
50 Gy	96.7	95.4
< 50 Gy	3.3	4.5

Tabla 12

Del grupo 1 el 36,6 % recibió 20 Gy prescritos a 0,5 cm de mucosa por braquiterapia y 63,3% recibió mas de 20 Gy.(TABLA 13 y 14).

DOSIS BXT	Nº Casos %
> 20 Gy	36.7
= 20 Gy	63.3

Tabla 13

ENERGÍA	GRUPO 1 %	GRUPO 2 %
18 MV	50	90.9
6 MV	26.7	4.5
1,25 MV	23.3	4.5

Tabla 14

Las complicaciones manifestadas por los pacientes fueron tanto Gastrointestinales, como Genitourinarias.

En el grupo uno 12 pacientes presentaron complicaciones gastrointestinales agudas grado I- II, en grupo 2 fueron 2 pacientes; del total de pacientes estudiadas 25 % presentaron esta complicación, representando el 40 % del grupo uno y 9 % del grupo 2. Comparando ambos grupos de estudio de acuerdo a los tests no paramétricos (Mann - Whitney / Wilcoxon) se encontró una significancia estadística de 0.0001 para las complicaciones gastrointestinales (TABLA 15), y de 0.002 para las complicaciones genitourinarias.

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES		
	Presentes	Ausentes
Cx+ RXT	9,10%	90,90%
Cx + RxT+BxT	40%	60%

Tabla 15

Con el Chi cuadrado (Pearson Chi-Square, Fisher) se encontró significancia estadística con un valor de 0.0001 para las complicaciones gastrointestinales presentadas por el grupo 1 respecto del grupo 2 y de 0.002 para las complicaciones genitourinarias.(TABLA 16).



COMPLICACIONES GENITOURINARIAS		
	Presentes	Ausentes
Cx+ RxT	4,55%	95,45%
Cx+ RxT+BxT	26,60%	73,40%

Tabla 16

El grupo 1 presentó 26.6 % de complicaciones genitourinarias frente a 4.5 % de complicaciones genitourinarias del grupo 2. La significancia estadística según los tests del Chi cuadrado fue de 0.002. Según los tests de Pearson y la correlación de Spearman, basados en una aproximación normal la significancia estadística fue del 0.001. Haciendo una correlación de los tests de Pearson, Spearman y Kendall se confirma la diferencia estadísticamente significativa de la presencia de complicaciones genitourinarias y la administración de 20 Gy de braquiterapia, con una $P = 0.001$ para el grupo 2, sin embargo esto no se logra confirmar para complicaciones gastrointestinales $P = 0.176$. (TABLA 16 A). Así como tampoco se encuentra relación de estas complicaciones con la administración de teleterapia.

CORRELACIÓN DE PEARSON, SPEARMAN Y KENDALL			
GRUPO	Complicaciones GI	Complicaciones GI 1-2/3-4	Complicaciones GI GU
GRUPO 1	$r = 0,254$ $p = 0,176$	$r = 0,254$ $p = 0,176$	$r = 0,761$ $p = 0,001$
GRUPO 2	$r = 0,118$ $p = 0,60$	-	$r = 0,069$ $p = 0,760$

Grupo 1- Cx+RxT+BxT Grupo 2 – Cx+RxT

De acuerdo a estos datos existe relación solamente entre Complicaciones GU y 20 Gy

Tabla 16A

Tres pacientes del grupo 1 presentaron complicaciones severas gastrointestinales grados III - IV representando un 10 % de ese grupo, siendo para el test de Pearson Chi Cuadrado 0.127, para el test de Fisher el 0.253, sin relevancia estadística.

En el grupo 2 una paciente presentó una falla localizada a nivel de adenopatías para-aórticas, al cierre del estudio la paciente se encontraba viva con enfermedad activa, este caso representó 4,5 %. El valor según el test de Perason Chi Cuadrado fue de 1.390 con una significancia de 0.238, el test de Fisher en cambio mostró 0.423 de significancia. (TABLA 17).

CONTROL LOCAL		
	Ausente	Presente
Cx+ RxT	4.55 %	95.45 %
Cx+ RxT+BxT	0 %	100 %

Tabla 17

En el grupo 1 hubo un fallecimiento, la causa fue la presentación de una segunda neoplasia primaria de Recto que dio metastasis a cerebro, pulmón y piel, representando 3,3% de mortalidad para el grupo 1, siendo estadísticamente no significativo, con un valor de 0.748 para el test de Pearson Chi-Cuadrado, y una correlación de Spearman de 0.120. Los tests no paramétricos de Mann - Whitney U y Wilcoxon reportaron una significancia de 0.392. La evaluación de sobrevida según edad de las pacientes (menores de 50 y mayores de 50 años) de acuerdo al test de Log Rank aportó un resultado estadístico de 0.50 con una significancia de 0.4775. (TABLA 18). Los tests no paramétricos tuvieron una significancia de 0.243, nada de esto fue estadísticamente significativo.

SOBREVIDA		
	No Pac. Sobrevivieron	No Pac. Fallecieron
Cx + BxT	100 %	0 %
Cx + RxT + BxT	96.6 %	3.4 %

Tabla 18

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN:

Existen distintos protocolos de tratamiento para cáncer de cérvix E IB1 - B2, dentro de estos el más difundido y bien aceptado es la radioterapia sumada a la cirugía con o sin braquiterapia, esta última terapéutica es controversial a causa de las complicaciones que puede conllevar. En nuestro estudio se ha encontrado que tanto la cirugía más radioterapia más braquiterapia como la cirugía más radioterapia sola tienen respuestas similares respecto al control local de la enfermedad, es así que hemos encontrado en grupo 1: 100 % de control local regional comparado con el grupo 2: 95 % y una sobrevida global de 96,7 % para el grupo 1 versus 100% para el grupo 2. Relacionado con estudios previos, K. Albuquerque muestra una recurrencia local del 2% y una recurrencia pélvica del 4 %, y una falla sistémica del 10% (35), en nuestro estudio la falla sistémica fue de 3,3 % para el grupo 1. Katherin Greeven en su estudio no encuentra diferencias estadísticamente significativas en sus dos brazos de estudio (19) donde también compara la radioterapia sola versus la radioterapia más la braquiterapia posterior a cirugía en tumores ginecológicos. Ampil et al. reporta un control del 83% para aquellos pacientes tratadas con cirugía más radioterapia más braquiterapia y de un 88% para aquellas tratadas con cirugía más radioterapia exclusiva y la sobrevida a cinco años de 67 a 69% respectivamente para ambos grupos. El National Cancer Institute sugiere como opciones terapéuticas para etapas tempranas la radioterapia pélvica postoperatoria y quimioterapia para aquellas pacientes que presenten enfermedad microscópica en restos parametriales o nodos linfáticos pélvicos positivos o márgenes quirúrgicos (36). Estudios realizados en los que comparan la radioterapia postoperatoria en pacientes con enfermedad residual han demostrado un pronóstico ominoso comparado con aquellas que no presentaron enfermedad residual. La necesidad de un boost con braquiterapia en muñón vaginal a continuación de la radioterapia externa no está claro. Ampil et al (15) recomienda

braquiterapia sin embargo en sus series no ha demostrado ventaja alguna con la adición de braquiterapia respecto a mejorar el control local o la sobrevida global. Wien Klin et al recomienda radioterapia adyuvante en los estadios tempranos del cáncer del cérvix que presenten determinados factores de riesgo, según su clasificación que alcancen un score mayor a 6 (37, 38). Hay autores que describen alto control local y baja morbilidad en estadios iniciales con lesiones voluminosas o no de cáncer de cérvix con una cirugía limitada posterior a braquiterapia sola, (39,40,41,46); sin embargo se debe tomar muy en cuenta en estos casos que las características histopatológicas respecto a factores de riesgo son muy importante para obtener buenos resultados. Okada M, demuestra mayor sobrevida en pacientes con Cáncer de cérvix con nodos linfáticos positivos o extensión parametrial tratadas con cirugía mas radioterapia pélvica (42). Uno T. indica que sus resultados con radioterapia pélvica fueron efectivos en la prevención de recurrencia en pacientes con nodos negativos en el cáncer del cérvix (53). Perez C.A., sugiere radioterapia luego de la cirugía en pacientes con Cáncer de cérvix E IB, voluminoso (44), sin embargo Kim H.K. no recomienda una histerectomía adyuvante posterior a la radioterapia en forma rutinaria en aquellas pacientes con un E IB bulky. (45). Busch M considera necesaria la radioterapia postoperatoria en estadios iniciales del cáncer del cérvix en aquellos de alto riesgo (47,48). Photopolus et al describe buen control de recurrencia central pélvica con la administración de braquiterapia exclusiva sin embargo su grupo de pacientes estaba reducido a aquellas que no tienen factores de riesgo elevado. Factores pronóstico que influyen en las respuestas al tratamiento han sido estudiadas ampliamente, es así que Shyh-An Yeh et al expone como factores pronóstico al estatus de nodos linfáticos, la histología, compromiso miometrial, edad, duración de la interrupción del tratamiento y el intervalo entre la cirugía y la radioterapia (50). En nuestro estudio en el grupo 2 luego de 50 Gy de radioterapia pélvica no se administró braquiterapia en 22 pacientes con iguales características histopatológicas respecto del grupo 1 y solo tuvimos un paciente (4.5%, $p=0.243$) que presentó una recidiva a nivel de muñón vaginal, porque presentaba márgenes próximos positivos (2 mm), lo que se correlaciona con el estudio realizado por Christopher H. Crane quien omitió la braquiterapia en cinco pacientes con enfermedad mínima residual luego de 50 Gy con teleterapia y no encontró recidiva. Es muy probable que 50 Gy con teleterapia resultaran en un control adecuado de enfermedad microscópica en parametrios, nodos pélvicos y muñón vaginal (16). Además de márgenes próximos, en nuestro estudio no hubo recidivas que se pudieran justificar a causa de determinados factores de riesgo, como se muestra por ejemplo en el realizado por Chien Sheng Tsai, donde el tamaño tumoral voluminoso, invasión estromal mas de dos tercios, márgenes próximos o positivos, invasión vascular / linfática, metástasis a nodos linfáticos (6). La combinación de márgenes próximos positivos, tamaño tumoral de 40 mm y pobre grado de diferenciación o tamaño de 40 mm y profundidad estromal de 15 mm son considerados como efectos adversos, para Snijders (52).

En nuestro estudio se presentó un caso de recidiva a nivel de paraaórticos en el grupo 2, esto representó en 4,5%, porcentaje comparado al obtenido por John O. Schorge 19% en su grupo de pacientes que recibieron cirugía mas radioterapia pélvica (14) Pierluigi reporta 4% para IB1 y 13% para IB2 de diseminación paraaórtica (53). La experiencia francesa encontró entre un 10 a un 20 % de pacientes que presentaron metástasis paraaórtica en estadios

IB, 12,5 % para IIA y 14,9 % para IIB, la sobrevida a 5 años con tratamiento en paraaórticos con enfermedad confirmada a este nivel es de 50 % reportada por Lovechio et al en cinco años de seguimiento (32) A. Snijders muestra 26% de recurrencia pélvicas y un 44% de fallas a distancia (52). La evaluación de la infiltración del espacio vascular resulta importante, en nuestro estudio en el grupo 1 se reportaron 8 casos con infiltración linfovascular siendo tres casos negativos; en el grupo 2 fueron 4 positivos y 4 negativos para infiltración linfovascular, no siendo estadísticamente significativo, sin embargo el estudio de Andreas Obermaier muestra un poder del estudio de p menor 0.0001 por presencia de infiltración del espacio linfovascular.(54), en nuestro estudio no se tomó en cuenta este factor. El factor de crecimiento endotelial vascular el tamaño tumoral resultan importantes como factores pronósticos según el estudio realizado por IK Jae Lee, (56.)

Para tumores del tipo adenocarcinoma son considerados como factores pronósticos importantes no solo la invasión en profundidad del estroma sino también el tamaño del tumor en largo y ancho considerándose que volúmenes tumorales mayores a 500 mm³ tienen mayor riesgo de presentar metástasis a nodos linfáticos pélvicos y/o recurrencias (51). Alexander Sedlis, no encontró en su estudio falla a nivel paraaórtico, mas bien presentaron fallas nodales a distancia como fosa supraclavicular, lo que representó el 1,5 % de toda la población estudiada, en esta investigación presentó una mortalidad por la enfermedad del 10 % y por otras causas del 0,7 %, (4), en nuestro estudio hubo una mortalidad del 3.3%, en un paciente del grupo 1 que fallece por presentar un segundo primario y metástasis a distancia múltiples. J. Kilm sugiere que para pacientes con factores de riesgo como: nodos pélvicos positivos, metástasis, invasión vascular y linfática, a parametrios, invasión profunda de la pared cervical la conducta terapéutica ideal sería la administración de radioterapia pélvica más quimioterapia (55). Según varios autores son importantes como factores pronóstico a ser considerados: Edad, tipo histológico, tamaño tumoral, invasión estromal, invasión linfática vascular, enfermedad residual, nodos linfáticos pélvicos, factor endotelial, márgenes próximos o positivos, grado histológico, factores que deben ser considerados en el momento de la decisión terapéutica. (19, 13, 34, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71). Atkovar considera como factores independientes al grado histológico y a los márgenes quirúrgicos positivos (70). La selección del paciente, la técnica de tratamiento y las consideraciones estadísticas entre modalidades han sido consideradas también como factores pronóstico (32)

Los daños producidos a la mucosa a causa de las terapias en estudio deben ser reemplazados por tejidos de granulación y telangiectasia. El trauma mecánico de las heces demuestra un importante rol en el daño producido. En nuestro estudio se han presentado complicaciones agudas y crónicas que han sido clasificadas según el RTOG/EORTC para grupo uno del 36.3% de complicaciones gastrointestinales y para grupo dos del 9%.

Chong Long demostró que a medida que pasa el tiempo las complicaciones pueden ir disminuyendo sin, embargo la diarrea severa es uno de las complicaciones que puede persistir por tiempo prolongado (34). El estudio de Rahul A. Concluye que muchas pacientes con determinados factores de riesgo elevado se mantuvieron sin enfermedad activa durante su periodo de



seguimiento por lo que para estas pacientes cualquier tipo de terapia adyuvante en estas pacientes sería un sobre-tratamiento y esto incrementaría la morbilidad. GOG ha investigado el valor de la radioterapia pélvica en pacientes seleccionadas con estadios IB y concluye que estas complicaciones pueden llegar a ser el doble. Perez CA en su análisis demuestra que existe un aumento de complicaciones gastrointestinales, rectosigmoides específicamente cuando la tasa de dosis en el punto de recto es mayor a 0.8 Gy /hr; en nuestro estudio, ninguna de las pacientes presentó valores iguales ni superiores a esta cifra, en el mismo estudio mostraron una incidencia de grado 2 y 3 de complicaciones vesicovaginales de un 20 % con dosis acumulativas de 90 Gy en el punto de vejiga y grado 3 en recto con dosis de superiores a 75 Gy, 7,2 % de ileitis (33). La mayor parte de complicaciones descritas por radioterapia son grado 1 - 2, van del 13 al 21,4 %, grado 3 y 4 son de 7 % y 1 % respectivamente según el estudio de Isabelle Barillot. MD. (72), en nuestro estudio las complicaciones grado 1-2 gastrointestinales para el grupo uno fueron del 36,3% y las genitourinarias fueron del 26,6%, y para el grupo dos las complicaciones gastrointestinales fueron del 9 % y las genitourinarias del 4,5 %. Complicaciones tardías como úlceras y telangiectasis rectales se presentaron en el 10% de nuestras pacientes. Tan HS describe complicaciones urinarias grado 1-2 pero de larga data reportadas con disfunción vesical en un 20 %, y edema de extremidad superior y suprapúbica en un 28 %, (73) nosotros evaluamos solamente las complicaciones genitourinarias y gastrointestinales. Indudablemente las complicaciones serán mayores con la radioterapia pélvica que si no reciben tratamiento adyuvante posterior a la cirugía, sin embargo hemos visto que las complicaciones serán mayores con la adhesión de radioterapia intracavitaria además de radioterapia pélvica, estas complicaciones pueden llegar a ser el doble, según el reporte del GOG (5), nuestro estudio muestra 4 a 5 veces más complicaciones en el grupo uno respecto del grupo dos. Las complicaciones pueden llegar a disminuir la calidad de vida de las pacientes, en el estudio presentado por Shyh Ann Yeh muestra un seguimiento de 5 años en los que encuentran 66% de morbilidad intestinal y 82 % de morbilidad genitourinaria (50). Existe una mayor incidencia de complicaciones intestinales y genitourinarias si luego de una cirugía amplia se procede a la administración de radioterapia radical (radioterapia pélvica mas braquiterapia) lo demostramos en nuestro estudio, y se correlaciona con el estudio de Ampil menciona que hay una elevada incidencia de complicaciones entéricas serias cuando se realiza full radioterapia sumada a la cirugía que incluyó vaciamiento nodal. (15). Atkovar encontró 5% de complicaciones grado II- II (70). También se han descrito complicaciones hemorrágicas, daño vesical y daño ureteral asociados con procedimientos combinados (74). John O. Schorge, presenta 3.6% de obstrucción intestinal, 5,4% de fístulas vesicovaginal y 1,8% de obstrucción ureteral (14)

En nuestro estudio se han presentado como complicaciones tardías, en el grupo uno tres casos de complicaciones gastrointestinales en las que se demuestran por histopatología la presencia de telangiectasia, úlceras y angiodisplasia, representando el 10 % en otros estudios lo que presentaron como complicaciones tardías mas bien fueron: Fístulas rectovaginales, vesicovaginales y obstrucciones ureterales. (75), que nosotros no encontramos en nuestro estudio. Hisao Ito, describe en su estudio como pacientes que recibieron radioterapia pélvica mas braquiterapia presentaron mayores complicaciones severas 38%. Dos de ellas murieron por complicaciones del intestino delgado, 4 desarrollaron fístulas

rectovaginales y requirieron colostomía (76). Varios autores coinciden en que las complicaciones son mayores con la radioterapia mas braquiterapia y que las complicaciones mas frecuentes son las fístulas rectovaginales y vesicovaginales, obstrucciones ureterales y en ocasiones necrosis vaginales. (11, 77, 78, 79).

CAPÍTULO VIII

8. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

8.1. CONTRASTACIÓN DE RESULTADOS

Se realizó luego de realizados tratamientos de teleterapia y braquiterapia en los brazos 1 y 2, vaciado de datos de la ficha clínica, del protocolo, elaborándose cuadros estadísticos para cruce de variables utilizándose para ello las pruebas de Chi Cuadrado (Pearson - Chi Cuadrado, Fisher), Kaplan Meier, Log Rank y pruebas no paramétricas de Mann - Whitney U y Wilcoxon.

8.2 ANÁLISIS:

Se analizó los resultados obtenidos en ambos brazos 1 y 2 de la investigación para lograr un adecuado control local de la enfermedad, sobrevida global del total de pacientes tratadas con relación a las complicaciones gastrointestinales y genitourinarias presentes. Se consideró la asociación estadística $p < 0,01$.

Para la elaboración del informe de la tesis se utilizó el modelo de la Universidad de Guayaquil - Ecuador.

CAPÍTULO IX

9. CONCLUSIONES:

9.1. El Cáncer del cérvix E IB1 - B2 tiene una mayor presentación en mujeres que se encuentran entre los 41 y 50 años

9.2. El tipo histológico de presentación más frecuente es el Escamocelular no queratinizante

9.3. La infiltración estromal predominante fue de 2/3

9.4. La mayor parte de las pacientes al momento del diagnóstico presentaron lesiones menores de 4 cm.

9.5. Las dosis de 50 Gy solo sobre la pelvis demostró ser tan eficaz como 50 Gy sobre pelvis mas 20 o m40 Gy a 0,5 cm de mucosa, en pacientes tratadas con cirugía previa, con una selección adecuada de los criterios histológicos.

9.6. Ambos brazos demostraron buen control de la enfermedad a 26 meses de seguimiento.

9.7. Las complicaciones clasificadas según RTOG/EORTC, gastrointestinales y Genitourinarias se presentaron con mayor frecuencia en el Grupo 1 (Cx+RxT+BxT).

9.8. No existe diferencia estadísticamente significativa entre el Cáncer de cérvix EIB 1 - B2, Escamocelular, Adenocarcinoma y Adenoescamoso respecto del control local y la sobrevida global.

CAPÍTULO X

10. RECOMENDACIONES:



10.1. Se sugiere realizar una actualización del presente estudio ampliando el tiempo de seguimiento a cinco años.

10.2. Se sugiere protocolizar tratamiento en el Instituto tanto en técnicas quirúrgicas como en técnicas de radiación oncológica.

10.3. Se sugiere que todos los informes de histo - patología contengan siempre como información base de la modalidad terapéutica a seguir la siguiente información:

- * Tamaño de la lesión
- * Invasión estromal (en cm o en tercios)
- * Invasión linfática vascular
- * Características ganglionares.

Bibliografía

1. John A. Rock. Desarrollo Histórico de Cirugía Pelviana, Tratamiento del Cáncer cervical, Ginecología quirúrgica. Editorial Panamericana, Bs.As. pg.: 22-23,1993.
2. Richard F Mould, A Century of X ray and radioactivity in medicine. Institute of Physics publishing, Bristol and Phyladelphia, pg:120 - 147, London U.K., 1993.
3. Carlos A. Pérez. Uterine Cervix, Principles and Practices of Radiation Oncology, Lippincott, Washington, DC.USA, Ed. 2°, pg: 1143- 1194, 1994.
4. Alexander Sedlis,M.D. A randomized trial of pelvic therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic linphadenectomy: A Gynecology Oncology Group Study. Ginecologic Oncology 73, pg:177 - 183, 1999.
5. Jacobus van Der Velden, M.D. A limited rol for adyuvant radiotherapy after Wertheim/Okabayashi radical hysterectomy for cervical cancer confined to the cervix. Gynecologic Oncology75, pg:233-237, 1999.
6. Chien- Sheng Tsai, M.D. The prognostic factor for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and post-operative radiotherapy. Ginecologic Oncology, 75,pg:328-333, 1999.
7. Atkovar G. Postoperative radiotherapy in carcinoma of cervix: treatment results and prognostic factors. Radiother.Oncol, 1995 June 35 (3): 198 - 205, 1995
8. Rahul A.K. Surgical Pathological factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative plevic lymph nodes . Cancer.80:1234-1240, 1997
9. ICRU Report 38, Dose and volume specification by reporting intracavitary therapy in gynecology, Copyright International Commission in radiation unitts and meassurements , Bethesda, Maryland, USA,pg:1-20, 1985.
10. Subir Nag, Clifford Chao.The American Brachytherapy Society for carcinoma of the cervix. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol52, N°1 pg:22-48, 2002.
11. Kimberly Hart, M.D., postoperative radiation for cervical cancer with patologic risk factors. Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys.vol 37, N°4,pg: 833-838, 1997.
12. Chien -Sheng Tsai.. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical Hysterectomy and post operatory radiotherapy. Ginecol. Oncol. Vol 75, pg:328-333, 1999
13. Garipagaoglu M., Prognostic factors in satge IB-IIA cervical carcinomas treated with postoperative radiotherapy. Eur. J. Gynaecol.Oncol, 20 (2);131-135., 1990
14. Schorge. J. Stage IB y IIA cervical with negative lymph node ther role of adyuvant radiotherapy after radical hysterectomy. Ginecol. Oncol., 66:31-35, 1997
15. Federico Ampil, M.D. Efective postoperative external radiotherapy after hysterectomy in early stage carcinoma of the cervix. Is additional vaginal cuff irradiation necessary? Cancer 60 pg: 280-288, 1987
16. Christopher H. Crane, M.D.. Occult carcinoma discovered after simple hysterectomy treated with postoperative radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys.Vol 43, N°5.pg:1049-1053, 1999
17. Perkins Pl. Posthysterectomy megavoltage irradiation in treatment of cervical carcinoma. Gyn. Oncol, 17: 340-48, 1984
18. Randall M. Role of intracavitary cuff boost after adyuvant external irradiation in early endometrial. Int. J. Radiat.Oncol.Biol.Phys, 10:49-54, 1990
19. Greeven J.. Is there a role for braquiterapy vaginal cuff boost in the adyuvant management of patients with uterine confined endometrial cancer?. Int. J. Radiot. Oncol. Biol. Phys, 42:101-104, 1998
20. Timothy Dziuk;J Michael Kerley. Gynecological Tumors,WashingtonEd. Mosby; pg 225 - 243 , 1997
21. Deumis A. Casiato, Oncología clínica, Marban, Los Angeles USA, ED 4ª 1; pg 241, 200
22. Patricia J. Eifel, MD. ASTRO, The cervix cancer refrecher course, No 7, 2001.
23. IK-Ja Lee MD Prognostic value of vascular endotelial growth factor in stage IB cancer of the uterine cervix.http://www.elsevier.com. IJROBP, vol 54 (3) 2002, pg 768-779.
24. Michael W. Cánceres Ginecológicos. MD Anderson Oncología, Marban.2000. Houston Texas, USA, 2ª Ed..pg 384 - 385, 2000
25. Carlos A. Perez, Jean Claude Horiot.LDR BxT for carcinoma of the cervix. North America and French experience,



- brachytherapy for 21th century, Ed^a 1.pg 212 - 215, 2001
26. Carlos A. Perez, MD. Perry W Radiation Therapy Morbidities in carcinoma of uterine cervix: Dosimetric and clinical correlation. *IJROBP*. Vol 44, N^o 4, pg 855-866, 1999
 27. Chong - Jong Wang The correlation of acute toxicity and late rectal injury in Radiotherapy for cervical carcinoma. Evidence sugestive of consequential late effet (CQLE).*IJROBP* Vol. 40 N^o1 pg. 85 - 91, 1998
 28. Timothy Dziuk, J. Michael Kerley Gynecological tumors. Washington.Pages 225 - 243. Copyrigh by Mosby-Year Book, Inc, 1997
 29. Demis A. Casiato Oncologic Clinical, Marban, los Angeles USA, Ed 4^o Pg 241,2001.
 30. Patricia Eifel, MD. Cancer of Cervix Refresher course ASTRO, November 2001.
 31. Michael W. Cancers Gynecologics. MD Anderson Oncologia, Marban Houston Texas, USA, 2^o ed, paginas 384 - 385, 2000.
 32. Carlos Perez, Jean Claude Horiot. LDR BxT for carcinoma of cervix. North and Frech expereince, BxT por 21th century, Ed 1^o, pages 212-215, 2001.
 33. Carlos A. Perez. MD Radiation therapy morbidity in carcinoma of the cervix uterine: dosimetric and clinical correlation. *IJROBP*, Vol.44 N^o 4 pages 855-866, 1999.
 34. Chong- Jong Wang.MD. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: Evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *IJROBP*, Vol 40 N^o 1 pages 85 - 91, 1998.
 35. K Albuquerque, Annual meeting scientific abstracts, ASTRO 43^o edición 2209, 2001.
 36. National Cancer Institute, PUB MED. <http://www.Ncbi.nc.nih.gov>
 37. PUB MED, Medline, Aug.3,102 (15):432-7 1990 <http://www.Ncbi.nc.nih.gov>
 38. PUB MED, May-June 20 (3B): 2235- 9, 2000<http://www.Ncbi.nc.nih.gov>
 39. *IJROBP* 2001, July 15,50(4):873-81, (c) Elsevier Science 2001. <http://wwwElsevier.com>
 40. Contracept fertil sex 1998 sep:26 (9):674-85, PUB MED, MEDLINE, <http://www.Ncbi.nc.nih.gov>, 1998
 41. Cancer radiotherapy, April, 6 (2):85-98 <http://www.Ncbi.nc.nih.gov2002>.
 42. *Ginecol Oncol*, July 70 (1) 61-4 1998<http://www.Ncbi.nc.nih.gov>
 43. *Anticancer Res Mach-April*, 22 (2B);1213 - 6, 2002<http://www.Ncbi.nc.nih.gov>.
 44. Perez C.A. Kao, Radiation Therapy alone or combined with surgery in the treatment of bowell - shaped carcinoma of the uterine cervix (stages IB - IIA - IIB), *IJROBP*, Vol 11(11); 1903-1999, 1985.
 45. Kim HK. Bulky barrel - shaped factors for pelvic control and treatment outcome. *Am J. Clin Oncol*, Jun 22(3), 232-6, <http://www.Ncbi.nc.nih./query.fcgi>, PUBMED, MEDLINE,1999.
 46. Atlan D. MD. Operable stage IB and II cancer of the uterine neck; retrospective comparison between preoperative uterovaginal curietherapy and initial surgery followed by radiotherapy *Cancer Radiotherapy*, June 6, (4), 217 - 37, 2002
 47. Bush M. Results of postoperative radiotherapy of cervix carcinoma after radical versus non radical hysterectomy. *Radiol Med (Torino)*, Jan Feb, 93 (1-2): 110 - 4
 48. Blon JD *Ginecol Oncol Oct* , 47 (1) :21 - 7 <http://www.Ncbi.nc.nih.gov:80>, 1992.
 49. Photopolus G.J. Vaginal radiation brachytherapy reduce central recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma *Ginecol Oncol Aug*:38 (2):187.90, 1990.
 50. Shyh-An Yeh MD. Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of cervix uterine cervix:treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol*, 72, 10-15 (1999).
 51. A. Covens, MD. Prognostic factors for relapse and pelvic lymph node metastases in early stage I Adenocarcinoma of cervix. *Gynelogy Oncology* 74, 423 - 427, 1999
 52. A. Snijders - Keilhhollz, Adyuvant radiotehrapy following radical hysterectomy for pacients with early stage cervical carcinoma (1984-1996), *Radiotherapy and Oncology*, vol 52, Issue 2, Pages 161 - 167, 2000.
 53. Pierluigi Benedetti-Paccini, Early cervical carcinoma, *American Cancer Society*, pages 2267- 2274,feb. 2000.
 54. Andreas Obermaier, MD.The influence of vascular space involment on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma. *The American Cancer Society*, pages 689-696 1998.
 55. J. Kim. Combinedchemoradiation should be considered for the uterine cervix with rik factors after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *IJROBP*, vol 54, Issue 2 (suplement 0), pg 284, 2002.
 56. IK-Jae Lee MD, Prognostic value of vascular endotelial growth factor in stage IB carcinoma of uterine cervix, *IJROBP*, Vol 54 (3) (2002)pages 768 - 779(c)2002 Elsevier Siencec Inc.
 57. Gonzalez, G.MD. Carcinoma of uterine cervix stage IB and IIA: results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration tha parametrium and/or lymph node metastasis.



- IJROBP 1989 feb; 16 (2):389-95, MEDLINE 1989.
58. Tay SK. MD. Outcome of early cervical carcinoma treated by Wertheim hysterectomy with selective postoperative radiotherapy. *Ann Acad Med Singapore*, 1998 Sep; 27 (5): 613 - 7, MEDLINE 1998.
59. Kodaira T, MD. Retrospective analisis of postoperative radiotherapy for node negative cervical carcinoma with stage IB - IIB disease. *Jpn J Clin Oncol* 2002 Jul; 32 (7): 255 - 61. MEDLINE 2002
60. Mariano Martin, MD. Multivariate analysis of morphometric characteristics of tumours as prognostic factors in the survival of patients with uterine cervix cancer treated with radical surgery. *European Journal of obstetrics anf Gynecology*, vol 105, Issue 2, pages, 170 - 176, Elsevier Sience (c) 2002.
61. Seong J. MD, Postoperative radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Yonsei Med J*. 1990 Dec; 31 (4); 367 - 74. MEDLINE 1990
62. Aoki Y, MD. High risk group in node positive patients stage IB - IIA and cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecology Oncol* 2000 May; 77 (2);305 - 9. MEDLINE 2000.
63. Van Bommel PF. A reviw of prognostic factors in early satge carcinoma of cervix (FIGO IB - IIA) and implications for treatment strategy. *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987 Sep; 26 (1); 69-84, MEDLINE, 1987.
64. Lin HH. Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA, IIB cervical cancer after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet Gynecol* 1996 Aug; 88 (2): 274 - 9, MEDLINE 1996.
65. Soisson AP. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patinets with IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990 Jun; 37 (3): 390-5 MEDLINE, 1990
66. Frigerio L. Adjustive radiotherapy after radical hysterectomy in high risk early stage cervical carcinoma. Assessment of morbidity and recurrences. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15 (2): 132 - 7 MEDLINE, 1994
67. Vavra N. The value of adjuvant irradiation in patients with cervical carcinoma in histopatological stage Ib and negative lymph nodes. *Strahlenther Onkol* 1991 Sep; 167 (9): 509 - 13 MEDLINE, 1991
68. Tsai CS. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999 Dec, 75 (3): 328-33 MEDLINE 1999
69. Chatani M. Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. *Strahlenther Onkol* 1998 Oct; 174 (10):504 -9 MEDLINE, 1998.
70. Atkovar G. Postopetrative radiotherapy in carcinoma of the cervix treatment results and prognostic factors. *Radiotherapy oncol* 1995 Jun;35 (3):198-205 MEDLINE, 1995.
71. Rahul A. Surgical pathologic factor that predict recurrence in stage IB y IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic Lymph nodes. American Cancer Society (c) 1997
72. Isabelle Barriot. MD. Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas: baseline results to compare new strategies, *IJROBP*. Vol 48, Issue 1 pages 189-200 MEDLINE ,2001.
73. Tan HS. MD. A reviw of patient with high risk carcinoma of the cervix treated with combined surgery and postoperative radiotherapy. *Ann Acad Med Singapore* 1998 Sep, 27 (5): 618 - 21 MEDLINE 1998.
74. Michel R. MD. Combined Brachytherapy and surgery for early carcinoma of uterine cervix: analisis of extent of surgery on outcome. *IJROBP*, Vol 50 (4) pages 873-881 (c) Elsevier Science,2001.
75. Perry W. Grigsby.MD. Lack effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA treated with peoperative irradiation and surgery. *IJROBP*, Vol 45, N° 3, pages 645 - 651, (c) Elsevier Science. 1999.
76. Hisao Ito. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Ginecology Oncol* 67, 154 - 161 1997.
77. Vinita Patanaphan MD. Cancer of cervix uterine IB, treatment results and prognostic factors. *Cancer* 57:866-870, 1986.
78. KarinWollschlaeger, MD. Acute problems durin LDR Intracavitary Brachytherapy for cervical carcinoma. *Gynecology Oncol*.Vol76,67,72, 2000.
79. Robert Bourne. The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix. *IJROBP*, Vol 9,pages 1445-1450, 1983.
80. Makoto Okada, M.D., Indication and efficacy of radiation therapy following radical surgery in patients with stage Ib to IIB cervical cancer, *Gynecology Oncology*, 70, 61 - 64 , 1998



**PREVENGA EL CÁNCER
MODERE SU CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS, GRASAS
NO FUME**

