

R. 23. 512

T.D.
G/169

Universidad de Sevilla

Facultad de Medicina

Cancer de Cervix

Tratamiento convencional versus hiperfraccionado

Estudio uni y multivariante

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 102 número 277 del libro
correspondiente. **17 OCT. 1995**
Sevilla, _____

El Jefe del Negociado de Tesis,

Benito Laffitte



Tesis presentada por Jaime Gómez-Millán Barrachina,

para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

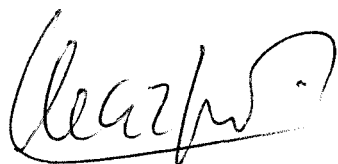
Sevilla, Año 1995

LUIS ERRAZQUIN SAENZ DE TEJADA, PROFESOR ASOCIADO DE LA
CATEDRA DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

CERTIFICA:

QUE D. **JAIME GOMEZ-MILLAN BARRACHINA**, ha realizado bajo
mi dirección y la del Dr. **ISMAEL HERRUZO CABRERA**, el trabajo que
lleva por título "CANCER DE CERVIX. TRATAMIENTO
CONVENCIONAL VERSUS HIPERFRACCIONADO. ANALISIS UNI Y
MULTIVARIANTE", y reúne las condiciones necesarias para optar al grado
de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y, para que así conste y surta los efectos oportunos, firman el presente certificado en
Sevilla, a tres de Octubre de mil novecientos noventa y cinco.



AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos:

Agradecimiento a mi amigo y compañero Ismael Herruzo, por la atención y ayuda prestada, por el tiempo que me ha dedicado, sin el cual esta tesis nunca se hubiera realizado.

Al Dr. Luis Errazquin, por sus consejos y orientaciones en la ejecución de este trabajo, mostrando interés en todo momento por la realización de esta tesis.

Al Dr. Galán Montenegro, por sus valiosos consejos prácticos y su colaboración desinteresada en este trabajo, tanto en aspectos técnicos como radiobiológicos.

Al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen del Rocío, especialmente al Dr. García Fernández, por ser el primer impulsor de este trabajo, y al resto de la plantilla, responsables de mi formación como oncólogo.

A Manuel Sanchez Hidalgo, por su valiosa colaboración en la preparación de la iconografía de esta tesis.

A la Srta Adoración Parejo Mateo, Administrativa del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen del Rocío, por su paciente colaboración en la recopilación de historias clínicas.

A todos aquellos que, de una manera u otra han colaborado en el desarrollo de esta tesis.

DEDICATORIA

A Ana

A mis padres

INDICE

Indice

Introducción.....1

Cáncer de cérvix1

Introducción..... 1

Anatomía..... 2

Incidencia y Epidemiología..... 4

Historia natural y presentación..... 5

Anatomía Patológica..... 8

Detección y diagnóstico..... 10

Evaluación y estadiaje clínico..... 12

Estadiaje quirúrgico..... 17

Factores pronósticos..... 19

Tratamiento.....28

Bases radiobiológicas del tratamiento con fraccionamiento convencional e hiperfraccionado..... 51

Análisis de regresión de Cox..... 71

Planteamiento del problema y objetivos.....	73
Material y método.....	76
Resultados.....	100
Grupo global: Estadística descriptiva. Análisis univariante.....	102
Grupo hiperfraccionado: Estadística descriptiva. Análisis univariante.....	134
Regresión de Cox.....	170
Discusión.....	178
Conclusiones.....	205
Resumen.....	211
Bibliografía.....	215

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Cancer de cérvix.

Introducción

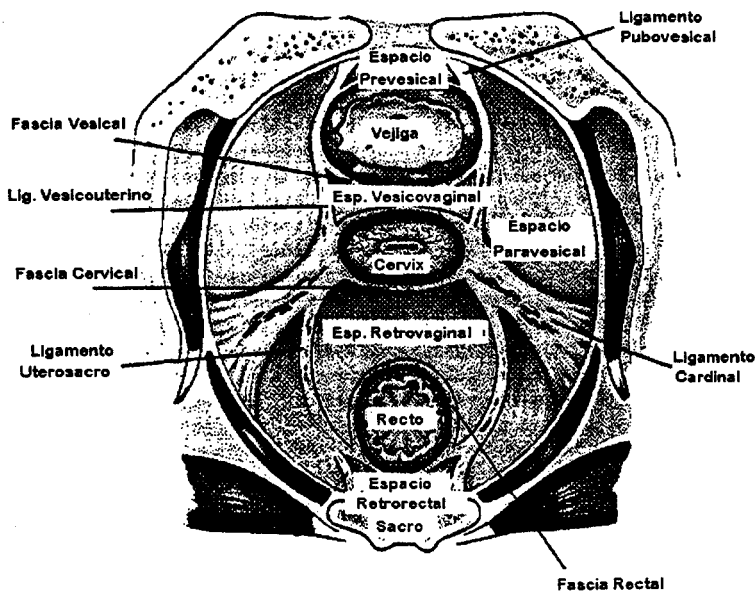
El carcinoma de cérvix es la tercera causa más frecuente de cáncer en la mujer. Su causa es desconocida, aunque su desarrollo parece venir asociado a diferentes agresiones sobre el tejido cervical.

Es un órgano accesible a la exploración, siendo de todos los tumores del tracto genital femenino, el que puede prevenirse más eficazmente mediante una técnica de screening, eficaz y barata, que permite la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas.

En general la radioterapia obtiene altas tasas de control tumoral, incluso en estadios inoperables. La fácil accesibilidad de esta área anatómica permite la aplicación de distintas técnicas radioterápicas, contribuyendo a las altas tasas de curabilidad conseguidas con esta arma terapéutica en el tratamiento del cáncer de cérvix.

Anatomía

El útero es un órgano localizado en la pelvis menor, situado entre la vejiga y el recto (Ilustración 1).



Ilust. 1. Anatomía de la pelvis femenina

Está compuesto de dos partes, el cuerpo y el cuello o cérvix, ambos unidas por el istmo. El cuello se divide en una porción supravaginal y otra intra vaginal. La porción supravaginal está separada de la cara posterior de la vejiga por tejido celular laxo. La porción intravaginal del cérvix, un segmento libre que se proyecta dentro de la cúpula vaginal formando los fondos vaginales, está cubierta con membrana mucosa, y se abre en la cavidad vaginal a través de un orificio externo, conocido como ectocérvix. La mucosa endocervical supravaginal se dispone en forma de pliegues ramificados cubiertos por

epitelio cilíndrico, mientras que la porción intravaginal del cérvix está cubierta con epitelio escamoso estratificado, que es esencialmente idéntico al epitelio de la vagina. La mucosa de los 2/3 superiores del cérvix contiene glándulas endocervicales secretoras de moco. En el orificio externo, y ocasionalmente en el canal endocervical, se encuentra la transición desde las glándulas endocervicales hacia las glándulas endometriales, conocida como zona de transformación. El estroma del cervix está compuesto de tejido conectivo con fibras musculares estratificadas y tejido elástico, que se encuentra fundamentalmente alrededor de las paredes de los vasos sanguíneos.

El útero se encuentra sostenido por distintos ligamentos, que se dividen en: anchos, redondos, uterosacros, anterior y posterior. Los ligamentos anchos contienen a las trompas de Falopio, y unen al útero con las paredes laterales de la pelvis. Los ligamentos redondos se sitúan entre las capas del ligamento ancho, penetrando por el canal inguinal hacia los labios mayores. Los ligamentos uterosacros se extienden desde la segunda o tercera vértebra sacra hasta la unión del cervix y cuerpo uterino. El ligamento posterior, o rectouterino, se extiende desde la pared posterior del útero hasta el recto y sacro, formando el saco de Douglas.

El flujo sanguíneo del cervix proviene de la arteria uterina y la ovárica. La arteria uterina es una rama de la iliaca interna, y la arteria ovárica emerge directamente desde la aorta.

El cervix tiene una rica irrigación linfática, descrita por vez primera por Plentl y Friedman (1). Bajo la mucosa, y rodeando las glándulas endocervicales, se encuentran multitud de vasos linfáticos microscópicos, que tras irse uniendo progresivamente, abandonan el cervix mediante tres troncos laterales, anterior y posterior. Los troncos laterales superiores drenan en los ganglios ilíacos internos superiores, pudiendo algunas ramas de este tronco drenar directamente a la cadena ilíaca externa o a la ilíaca común. Los troncos medios laterales drenan a los ganglios inferiores de la cadena ilíaca interna, conocidos como ganglios obturadores. Las ramas más inferiores de este tronco pueden drenar hacia los ganglios glúteos o continuar directamente hacia los ganglios paraórticos bajos. El tronco colector posterior sigue a los ligamentos uterosacros, terminando en los ganglios rectales superiores, presacros, y posiblemente en los ilíacos comunes. Por último, los troncos colectores anteriores ascienden hasta alcanzar los ganglios ilíacos internos.

Incidencia y epidemiología

En EE.UU. se ha estimado una incidencia de carcinomas invasores de 12900 casos nuevos al año, y un número muy superior de displasias preinvasoras y carcinomas in situ (2).

La edad más frecuente de incidencia del cáncer invasor se sitúa entre los 48 y 55 años, con una media de 53,8 años (3).

Se consideran los siguientes factores de riesgo: mujeres de baja condición socioeconómica, que hayan comenzado sus relaciones sexuales a una edad temprana, con un alto número de parejas, con un primer embarazo en edad temprana, y en multiparas (4).

Se han realizado distintas investigaciones con objeto de clarificar el papel de distintos agentes infecciosos en el desarrollo del cáncer de cervix. La identificación de herpes virus del tipo 2 (HSV-2) y el hallazgo, en pacientes con cáncer de cervix, de un alto número de anticuerpos contra este virus sugieren una clara correlación (5). Sin embargo, no se ha demostrado una relación de causa-efecto, pudiendo desempeñar un papel como cofactor (6).

El papilomavirus humano (HPV) parece estar asociado con el desarrollo de esta neoplasia (7), siendo los tipos 16, 18, los que más frecuentemente se asocian a estos tumores.

Historia natural y presentación

El carcinoma nace en la zona de transformación y se convierte en invasor cuando las células epiteliales malignas rompen la membrana basal y penetran en el estroma. El crecimiento posterior resulta en una lesión visible que va invadiendo progresivamente cada vez más tejido cervical. El tiempo medio que transcurre desde el carcinoma in situ al carcinoma invasor se estima entre 5 y 10 años (8).

Macrocópicamente, el carcinoma cervical puede presentar diversos aspectos dependiendo del tipo de crecimiento tumoral: exofítico, infiltrativo y ulcerado. El exofítico es una masa polipoidea y friable con tendencia al sangrado. El infiltrativo hace que el cervix adopte una consistencia dura por infiltración submucosa. El crecimiento extenso en el estroma del endocervix puede dar lugar a un cervix aumentado de tamaño e indurado, conocido como “cervix en barril”. El ulcerativo suele destruir una parte del cervix, reemplazándolo por un gran cráter asociado a infección local y exudado purulento.

El tumor, en su extensión extracervical, tiende a invadir los fondos de saco vaginales laterales antes que los anteriores o posteriores, extendiéndose también a los parametrios y posteriormente fijándose a la pared pélvica. Puede presentar invasión del cuerpo del útero, con valor pronóstico (9), aunque no se contempla en el estadiaje de las Federaciones Internacionales de Obstetricia y Ginecología (FIGO) (10). El cáncer cervical avanzado puede extenderse por invasión directa a estructuras contiguas, tales como vejiga, ureteres, y recto.

Las cadenas linfáticas pélvicas más frecuentemente invadidas son la hipogastrica, obturadora e ilíaca externa. Fuera de la pelvis, la siguiente estación linfática afecta es la cadena ilíaca común y paraórtica. Generalmente, la afectación ganglionar linfática suele ser progresiva, correlacionándose a menudo con el estadio tumoral.

En general, y después de numerosos estudios realizados con casos pertenecientes a series quirúrgicas, se estima que hasta un 15% de los pacientes en estadio I, un 28,6% de los estadios II y un 47% de los estadios III tienen ganglios linfáticos pélvicos afectados (11). Asimismo, un 6% de pacientes con estadio I, un 16,5% con estadio II, y un 28,6% con estadio III, tienen ganglios positivos paraórticos (12) (tabla 1).

Tabla 1. Porcentajes de ganglios afectados según estadio clínico.

Estadio clínico	Ganglios pélvicos	Ganglios paraórticos
I	15,4	6,3
II	28,6	16,5
III	47	28,6

La diseminación hematogena a distancia es más frecuente en los tumores más avanzados. Las localizaciones metastásicas más comunes son hígado, pulmones, ganglios mediastínicos, hueso y médula ósea. Carlson y cols (13) describen una incidencia de metástasis a distancia de un 4,7% en estadios IB y un 9,2% en estadios IIA. Desde el estadio IIB hasta el IV, los mismos autores describen una incidencia media del 20,4%, que va desde el 16,2% en estadios IIB hasta un 24% en estadios IV.

Debido a la progresiva aceptación de la citología de screening para el carcinoma cervical, es cada vez más frecuente el diagnóstico de estos tumores en fases asintomáticas o preinvasivas (14). Las mujeres que no son diagnosticadas a través de un programa de screening suelen presentar sangrado vaginal postcoital que posteriormente

se transforma en hemorragia intermenstrual. Algunas lesiones pueden producir secreciones serosanguinolentas o purulentas.

El dolor pélvico o lumbar bajo puede ser causado por metástasis pélvicas o paraórticas, infiltración parametrial afectando a la pared de la pelvis, u obstrucción renal. La sensación de pesadez y las molestias en la pelvis baja pueden estar asociados con inflamación crónica, necrosis tumoral, o una combinación de ambas. La hidronefrosis bilateral de causa tumoral puede producir una insuficiencia renal obstructiva. El bloqueo linfático debido a metástasis ganglionares puede producir un edema uni o bilateral de extremidades inferiores.

La urgencia y frecuencia urinarias son relativamente comunes y pueden ser el resultado de la presión o efecto masa del tumor central, sin existir invasión de la vejiga necesariamente. Las rectorragias o la obstrucción rectosigmoidea son menos frecuentes, e indicativas de enfermedad avanzada.

Anatomía Patológica

El carcinoma escamoso es el tipo más frecuente, constituyendo entre el 75% y el 90% de todos los cánceres de cervix. Se dividen en no queratinizantes y queratinizantes. Los no queratinizantes se estiman en un 70% y se caracterizan por poseer un abundante citoplasma, y numerosas figuras mitóticas (15). Los queratinizantes constituyen el 25% y se caracterizan por formar perlas de queratina y puentes intercelulares prominentes, con

figuras mitóticas poco comunes. El carcinoma verrucoso, una rara variante del carcinoma escamoso, ocupa el 5% restante y se caracteriza por ser exofítico, hiperqueratósico, siendo excepcional la producción de metástasis a distancia (15).

El Adenocarcinoma de cérvix ocurre entre un 10% a 20% de los casos. Nacen de las glándulas columnares endocervicales y están compuestos de glándulas formadas por células columnares con núcleos bizarros, aumentados de tamaño y con un número alto de mitosis. Debido a su origen, suelen tener un mayor volumen que los epidermoides al diagnóstico.

Los carcinomas adenoescamosos representan del 2% al 5% de todos los carcinomas de cervix. Están constituidos por una mezcla de adenocarcinoma maligno y de carcinoma escamoso maligno. Tienen una pobre diferenciación histológica y se asocian con una baja supervivencia (16).

El carcinoma de células pequeñas de origen neuroendocrino suele ser muy agresivo y tiene diferente pronóstico según la diferenciación que posean. Tal como ocurre en los carcinomas pulmonares de este tipo, tienden a metastatizar a distancia frecuentemente (17).

Los carcinomas de células claras, adenoides quísticos y mucoepidermoides son muy poco frecuentes, comportándose habitualmente como carcinomas poco diferenciados (18). Otros tipos raros de tumores cervicales son los melanomas malignos,

sarcomas, linfomas malignos, y linfomas de Hodgkin.

Detección y diagnóstico

En 1943 Papanicolau y Traut introdujeron la citología de las células del epitelio superficial como método de screening (19), considerándose el cepillado endocervical como método idóneo de obtención de la muestra.

Aunque la citología de screening es de práctica generalizada, el intervalo ideal con la que debe realizarse está aún por determinar. La Sociedad Americana del Cáncer (8) recomienda la realización, a los 20 años de edad, o antes si la mujer es ya sexualmente activa, de dos test consecutivos en el intervalo de tres años. De cualquier modo, muchos autores consideran recomendable una citología anual, sobre todo teniendo en cuenta que la tasa de falsos negativos puede alcanzar hasta un 25% (20).

Debido a la diferente interpretación de los resultados, a causa de la aparición de diferentes nomenclaturas, en 1988 se realizó un nuevo consenso bajo los auspicios del National Institute of Health, conocido como sistema de Bethesda, para unificar la terminología a este respecto (21) (tabla 2).

Tabla 2. Nomenclatura en citología cervical.

Papanicolau	WHO	Bethesda
Clase I	Normal	Normal
Clase II	Atípica	Cambios reactivos o reparativos
Clase III	Displasia	Anormalidad celular epit. Lesión intraepitelial
	Media	Bajo grado
	Moderada	Alto grado
	Severa	Alto grado
Clase IV	Carcinoma in situ	Alto grado
Clase V	Ca escamoso invasor	Carcinoma escamoso
	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma o neoplasia no epitelial

Cuando se realiza un diagnóstico de displasia, carcinoma in situ o carcinoma invasor, debe realizarse una colposcopia, que consiste en el examen del epitelio cervical y vaginal utilizando un microscopio binocular, que permite dirigir la biopsia hacia zonas de coloración anormal, formación de vasos atípicos, o formaciones en mosaico. Debe examinarse la unión escamocolumnar en su totalidad, ya que es la localización inicial de las transformaciones displásicas o neoplásicas.

En ocasiones, el epitelio anormal no se encuentra en la porción intravaginal, por lo que la colposcopia es negativa, o bien no puede inspeccionarse correctamente. Se utiliza en estos casos la conización cervical, que consiste en la resección de una porción de tejido cervical con forma de cono que incluya el área de transformación.

En aquellos casos en los que se objetive una lesión, debe procederse directamente

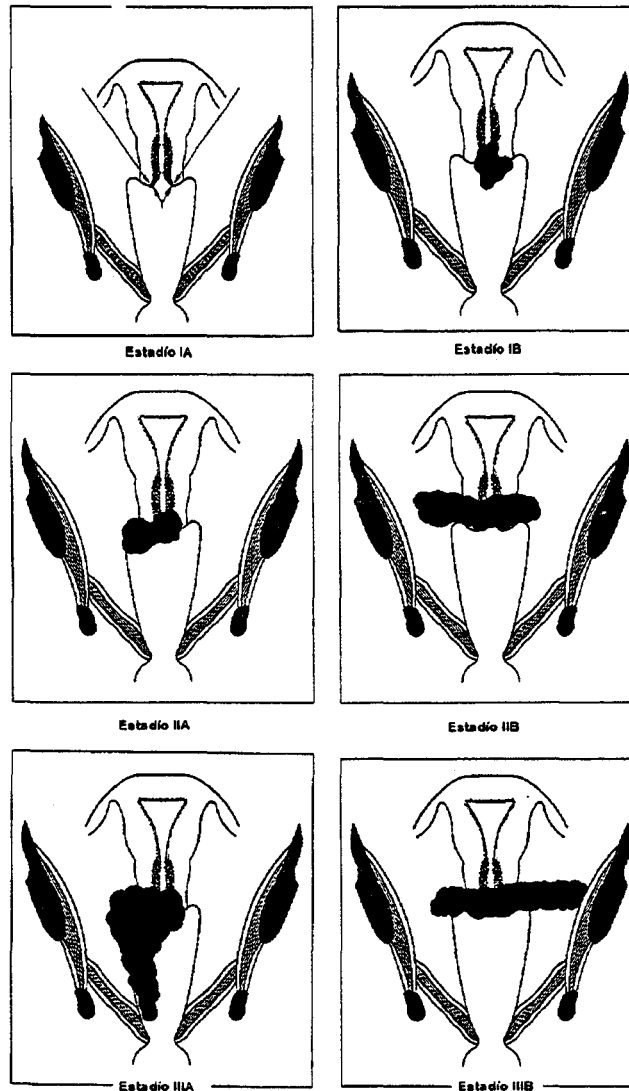
a la biopsia.

Evaluación y estadiaje clínico

El sistema de estadiaje más utilizado es el introducido en 1988 por la FIGO, basado en criterios clínicos (tabla 3) (figura 2). Existe otra clasificación clínica que ha demostrado utilidad y que tiene en cuenta el volumen tumoral en todos los estadios, conocida como clasificación de Fletcher, en la que considera a los tumores mayores de 6 cm como estadios IIB, y a la invasión unilateral de la pared como IIA, siempre que el tumor no ocupe más de la mitad de la pelvis (22) (tabla 3).

Tabla 3. Estadíos de la FIGO y de Fletcher.

Estadíos	FLETCHER	FIGO
Estadio 0	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
Estadio I	Carcinoma confinado al cervix	Carcinoma confinado al cervix
IA	Carcinoma detectado microscópicamente	Carcinoma detectado microscópicamente
IA1		Invasión estromal mínima
IA2		Invasión estromal medible (profundidad <5 mm; ext. horizontal <7 mm).
IB	Componente invasor < 1 cm	Lesiones mayores que en IA2
IC	Componente invasor > 1 cm	
Estadio II	Invade más allá del cervix, pero sin afectar a pared ni tercio vaginal inferior	Invade más allá del cervix, pero sin llegar a pared pélvica ni a tercio vaginal inferior.
IIA	2/3 superiores de vagina o parametrio medial	2/3 superiores de vagina. No invasión parametrial
IIB	Lesión que ocupa más de la mitad de la pelvis, o tumor mayor de 6 cm	Invasión parametrial.
Estadio III	Invasión de la pared de la pelvis o del tercio inferior de la vagina.	Invasión de la pared de la pelvis o del tercio inferior de la vagina.
IIIA	Invade una pared o 1/3 inferior de vagina	No invade pared de pelvis.
IIIB	Invade ambas paredes o una pared y 1/3 inferior de vagina	Invade pared de pelvis.
Estadio IV	Extensión más allá de pelvis, invasión de recto o vejiga	Extensión más allá de pelvis verdadera, invasión de recto o vejiga.
IVA	Invasión de órganos contiguos	Invasión de órganos contiguos.
IVB	Extensión a distancia	Extensión a distancia.



Ilust. 2. Estadios de la FIGO.

El estadio clínico debe determinarse antes de tomar una decisión con respecto al tratamiento a seguir. Una vez obtenido el diagnóstico histológico de carcinoma cervical invasor, debe realizarse una historia clínica y examen físico completos con el fin de evaluar la extensión tumoral, los signos y síntomas de posibles metástasis y la presencia

de enfermedades asociadas. Las investigaciones de laboratorio a realizar deberán incluir una hematemetría completa, bioquímica que incluya perfil hepático y renal y las pruebas necesarias para descartar la presencia de enfermedades asociadas. Es necesaria la realización de radiografías de tórax (PA , L) y una pielografía intravenosa (PIV), u otra forma de valoración renal y ureteral. El examen bajo anestesia se recomienda para todas las pacientes y la cistoscopia para la mayoría de ellas. La sigmoidoscopia y/o el enema de bario se suele reservar para aquellas pacientes con síntomas o signos de afectación rectal. Otras pruebas opcionales, tales como la linfangiografía, tomografía computarizada pélvica (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN), pueden ser útiles para tomar decisiones con respecto al tratamiento, pero en ninguna de ellas se basa el sistema de la FIGO para su clasificación por estadios.

La linfografía bipedal (LG) consiste en la canulación de vasos linfáticos de pequeño tamaño en el dorso de cada pie para infundir contraste. Tras la inyección de éste, se visualizan los vasos linfáticos y posteriormente los ilíacos externos, ilíacos comunes y los paraórticos hasta el nivel de los vasos renales. Un defecto de repleción en un ganglio constituye una evidencia de metástasis. Las ventajas de la LG sobre el TC son que las metástasis pueden detectarse antes de que el ganglio aumente de tamaño y que las adenopatías correspondientes a hiperplasia nodal pueden ser fácilmente reconocidas (23). Sin embargo, las metástasis menores a 3-5mm de diámetro pueden no ser detectadas, y la cadena iliaca interna (hipogástrica) no suele opacificarse. La sensibilidad de este procedimiento se ha estimado en un 79%, y la especificidad en un 73% (24).

La aspiración percutánea transperitoneal puede emplearse para verificar los hallazgos de la LG. Esta técnica consigue material válido para detectar metástasis en el 75% de los casos (25).

La RMN y el TC son técnicas habituales para la evaluación ganglionar de los pacientes afectos de esta neoplasia. Con estas técnicas, el tamaño es el único criterio utilizado para el diagnóstico de una metástasis, y a veces la interpretación resulta dificultosa por la interposición de asas intestinales o vasos (23).

Actualmente, el TC se considera más fiable para el estudio de los ganglios paraórticos (sensibilidad: 67%, especificidad: 100%) (26) que para el estudio de los ganglios pélvicos (sensibilidad: 18%, especificidad: 95%) (27). Aunque la ausencia de ganglios aumentados de tamaño no asegura la ausencia de metástasis, las adenopatías visibles suelen ser de etiología metastásica.

Castellino (23) recomienda un TC inicialmente para valorar los ganglios, seguido de una LG cuando la prueba anterior aporta resultados negativos o dudosos.

La imagen del tumor primario por TC tiende a sobrevalorar la afectación parametrial en un 25% de los casos. La infravaloración del tumor es poco frecuente, ocurriendo sólo en un 10% de los casos (28).

La RMN parece correlacionarse mejor con el estadio patológico tumoral,

considerándose en general que la RMN evalúa correctamente la invasión parametrial en un 86%-92% de los casos, el TC en un 70%-77%, y la exploración clínica en un 78% (28). A pesar de todo, aunque la evaluación mediante RMN del tumor primario parece tener resultados alentadores, algunos autores (29) han publicado sensibilidades y especificidades bajas, por lo que no se recomienda su utilización de manera standard.

La ultrasonografía transrectal (USTR) puede tener valor en el futuro como prueba complementaria en la evaluación del tamaño tumoral e invasión parametrial (30).

Estadaje quirúrgico

Debido a la frecuente disociación clínico-radiológica en la evaluación de los ganglios pélvicos y paraórticos, algunos autores recomiendan la evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos (31,32). Sin embargo, es necesario tener en cuenta la morbilidad producida por el procedimiento quirúrgico, junto con la irradiación posterior de aquellos casos que resulten positivos (33) y el número de pacientes con metástasis paraórticas susceptibles de curación.

En un principio, se utilizaba la vía quirúrgica transperitoneal (TP), si bien con la adición de radioterapia (RT), en dosis de 45 Gy, se han descrito hasta un 19% de casos con toxicidad importante y un 6% de muertes por efectos secundarios (31), por lo que la recomendación actual es evitarla, recomendándose la utilización de una vía quirúrgica extraperitoneal (EP).

Artículos recientes indican una supervivencia a los 5 años del 29% al 50% para pacientes seleccionadas con afectación paraórtica documentada, tratada con RT extendida a cadenas paraórticas (35,36). Nori y cols (35) describen una supervivencia de hasta un 60% en aquellos pacientes con afectación microscópica paraórtica y enfermedad central controlable y, según otros autores, incluso en pacientes con afectación ganglionar visible pueden alcanzarse supervivencias de entre un 23% y 51% (37).

Por tanto, el estadiaje quirúrgico extraperitoneal puede realizarse con una morbilidad mínima (32) y, realizando la técnica y prescripción de dosis correctamente, la RT extendida a cadenas paraórticas se puede realizar con seguridad (38, 39). La RT sobre estas cadenas puede aportar una mejoría en la supervivencia de entre un 4,5% y 7% (40), y debe compensar el detrimento debido a la morbilidad que producen. Se considera que el estadiaje quirúrgico es más adecuado en estadios precoces (IB, IIA) con factores de mal pronóstico, tales como el tamaño tumoral mayor de 4 cm, ya que estas pacientes tienen posibilidades de curación (50%-60%) si se objetivan y tratan las metástasis microscópicas paraórticas (41). Patsner y cols (42) hallaron una incidencia de metástasis paraórticas del 1,6% en 125 pacientes con carcinomas de cérvix con estadio IB, y tamaño de hasta 3 cm de diámetro, indicando el poco beneficio que supone en este subgrupo de pacientes el estadiaje quirúrgico.

Factores pronósticos

El reconocimiento de los factores pronósticos más importantes, mediante el análisis multivariante, puede ser útil para determinar la estrategia terapéutica a seguir y de ayuda para subdividir los distintos estadios de la FIGO en subgrupos uniformes en cuanto a factores que resulten predictivos del resultado final.

Factores tumorales

Los factores tumorales considerados de mayor importancia son el tamaño, profundidad de invasión estromal, extensión al parametrio, metástasis ganglionar y el número y nivel de los ganglios afectos. En los pacientes tratados con RT no se dispone de toda esta información para decidir la estrategia a seguir, que viene dada por el análisis histológico de la pieza quirúrgica, siendo el volumen tumoral el único parámetro que puede derivarse de la exploración clínica. El tipo histológico, grado y la presencia de infiltración de vasos linfáticos o capilares, pueden determinarse por la biopsia previa al tratamiento. Sin embargo, el estado de los ganglios linfáticos de drenaje se determina por evaluación radiológica previa al tratamiento o por estadiaje quirúrgico previo.

Estadía y volumen tumoral

Se ha demostrado que el estadio de la FIGO se correlaciona con el resultado del tratamiento (43, 44, 45, 46).

Tabla 4. Resultados del tratamiento (RT externa y Braquiterapia).

Autor	Estadio	N ^o pacientes	% supervivientes a 5 años	Complicaciones severas
Coia (1990)	II	243	56	
	III	114	33	7 %
Horiot (1988)	IIA	629	85	
	IIB	629	76	5 %
	IIIB	482	50	9 %
Jampolis (1975)	IIA	178	82	
	IIB	204	65	
	III	218	50	
Perez (1983)	IIA	88	73	9 %
	IIB	252	68	11 %
	IIIB	212	44	9 %

En los estadios IB tratados con cirugía, el tamaño tumoral clínico es un indicador pronóstico. Delgado y cols (47) obtuvieron en su serie una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años del 95% para tumores clínicamente ocultos, 86% para tumores menores de 3 cm y 68% para tumores mayores de 3 cm ($p < 0,0001$).

Dentro del estadio II, el volumen tumoral se considera de vital importancia para la supervivencia, control pélvico y diseminación a distancia. La misma serie citada

anteriormente (48) no objetivó diferencias de supervivencias entre estadios IIA y IIB (67% frente a 64% a los 4 años), aunque dentro del estadio IIB existía una diferencia significativa según existiese la invasión parametrial unilateral o bilateral (70 % frente a 52 % a los 4 años, $p = 0,001$). Asimismo, aunque no se hallaron diferencias en el control local a los 4 años entre estadios IIA y IIB, sí se obtuvieron diferencias según existiera infiltración parametrial unilateral o bilateral (83% frente a 69%, $p = 0,001$), o medial frente a lateral (85 % frente a 74 %, $p = 0,01$), permaneciendo ambos parámetros como significativos en el análisis multivariante. Horiot y cols (46) encontraron una mayor tasa de metástasis a distancia según el volumen tumoral, oscilando entre un 8,5 % en estadios IIB con afectación parametrial medial, a un 14 % en estadios IIB con afectación distal.

No se han observado diferencias en cuanto a supervivencia entre los estadios IIIA y IIIB. Sin embargo, el volumen de enfermedad, medido como afectación unilateral o bilateral de la pared de la pelvis, o como afectación del tercio vaginal inferior, es un factor con significación estadística para la supervivencia ($p < 0,001$) y el control local ($p = 0,03$) a los 4 años en el análisis multivariante.

Tamaño tumoral patológico

El tamaño tumoral patológico se encuentra casi siempre entre los factores pronósticos independientes en los diferentes análisis multivariantes realizados con tumores en estadios operables (49). Alvarez y cols (50) describieron en una serie la significación estadística del diámetro de la pieza tumoral ($p < 0,0001$) en tumores con

estadios IB. Kamura y cols (51) obtuvieron los mismos resultados en un análisis multivariante tras analizar 345 pacientes con estadios IB y II.

Ganglios linfáticos

Junto con el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos es uno de los determinantes más importantes en el pronóstico de estas pacientes (52). Como norma general, la presencia de metástasis en ganglios linfáticos disminuye la supervivencia esperada en cada estadio de la FIGO (53), dependiendo su impacto del número y nivel de los ganglios afectados. Horiot y cols (46) describieron un decremento en la supervivencia de un 20 % a un 30 % para cada estadio cuando la LG era positiva.

En aquellos pacientes estadiados o tratados quirúrgicamente, la afectación histológica ganglionar es un factor pronóstico independiente de importancia (51, 54). En un análisis multivariante realizado por Alvarez y cols (50) en 401 tumores con estadio IB estadiados quirúrgicamente, el diámetro tumoral y la presencia de metástasis ganglionares fueron los dos factores predictivos de supervivencia. Aunque la supervivencia para todo el grupo de pacientes fue del 85 %, en las pacientes con diámetro tumoral mayor de 3 cm y con presencia de metástasis en ganglios linfáticos la supervivencia observada a los 5 años era menor del 30 %.

El número y el nivel de los ganglios afectados se consideran también de significación pronóstica (55). Se tiende a considerar que las metástasis en un solo ganglio

o grupo de ganglios no afectan significativamente la supervivencia, mientras que las metástasis ganglionares múltiples se asocian a supervivencias bajas (47).

La mayoría de los pacientes con ganglios afectos suelen recibir RT adyuvante, que aumenta la supervivencia en pacientes con poca enfermedad ganglionar, aproximándola a la de los pacientes sin afectación ganglionar (55). Desafortunadamente, la ausencia de un estudio prospectivo con un brazo control de pacientes no irradiados deja esta cuestión sin resolver.

Dado que el estado de los ganglios linfáticos es uno de los principales factores pronósticos, Delgado y cols (56) llevaron a cabo un estudio multivariante con pacientes quirúrgicas con estadio IB con objeto evaluar los factores de riesgo para que se produzca afectación ganglionar. Este análisis reveló tres factores histopatológicos independientes predictivos de metástasis en ganglios linfáticos: profundidad de invasión estromal ($p < 0,0001$), afectación del espacio capilar linfático ($p < 0,0001$), e infiltración parametrial microscópica ($p = 0,0005$). El grado tumoral fue significativo ($p = 0,002$) sólo cuando existía invasión estromal menor de 2/3, y sólo al comparar el grado 3 con los grados 1 y 2 combinados. Desafortunadamente, de los factores citados, sólo la invasión vascular puede ser evaluada preoperatoriamente.

Es necesario reseñar que los tres factores citados son frecuentemente detectados como pronósticos en los análisis univariantes, perdiendo a menudo su significación estadística en el análisis multivariante. Por el contrario, los factores que siguen siendo

significativos en este último análisis son el estado de los ganglios linfáticos, tamaño tumoral y subtipo histológico (57, 58).

Otros factores tumorales

El grado tumoral es generalmente significativo en los análisis univariantes (50, 59), perdiendo su significación en la mayoría de los análisis multivariantes (45).

Los tumores escamosos queratinizantes y no queratinizantes son similares en cuanto a supervivencia y recurrencias locales (56).

El papel pronóstico que tiene la histología de tipo adenocarcinoma es motivo de controversia. Según algunos autores, posee una tasa de diseminación local y a distancia mayor que el tipo escamoso (60). Del mismo modo, Hopkins y Morley (61), comparando ambas histologías estadio por estadio, hallaron un peor pronóstico en los adenocarcinomas (supervivencia a los 5 años de estadios I: 60 % frente a 90 %, $p < 0,0001$; estadios II: 47 % frente a 62 %, $p = 0,01$; estadios III: 8 % frente a 36 %, $p = 0,002$). Sin embargo, otros autores, comparando los adenocarcinomas con carcinomas escamosos mediante estudios de casos-control no han detectado un pronóstico peor para los primeros (62).

Los distintos subtipos histológicos de adenocarcinoma, incluyendo el adenoescamoso, no se considera que influyan en el pronóstico tumoral (62), con la única

excepción de la variante adenoescamosa conocida como carcinoma de células vidriadas, de comportamiento agresivo y muy mal pronóstico (63).

La extensión uterina se ha señalado en algunos análisis univariantes como factor predictivo negativo (64). Así, en los estadios IB tratados con histerectomía radical, la supervivencia se redujo de un 95% a un 73% cuando se afectaba el segmento uterino inferior ($p= 0,0001$). Sin embargo, en el análisis multivariante esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p= 0,06$).

La citometría de flujo, determinación de la fase S y ploidía, pueden aportar información pronóstica adicional, con especial utilidad al poderse determinar previamente a la toma de decisión terapéutica (65). Un estudio prospectivo con análisis multivariante de 242 pacientes tratadas con RT mostró que un aumento de la fase S mayor del 20% se asociaba a una disminución de la supervivencia ($p= 0,006$) (66). La inclusión de la ploidía no añadió información pronóstica. Asimismo, la sobreexpresión del protooncogen c-myc ha sido considerada predictiva de recidiva, independientemente del estado ganglionar, en un estudio multivariante (67).

Factores relacionados con el tratamiento

Montana y cols (68) describieron tres factores pronósticos relacionados con el tratamiento radioterápico. En primer lugar, la adición de radioterapia intracavitaria a la RT externa mostró un aumento de la supervivencia (67% frente a 36%, $p < 0,01$). En

segundo lugar, la aplicación del implante de braquiterapia en dos tiempos aportó ventajas en cuanto a supervivencia frente al implante en un tiempo (73% frente a 60%, $p=0,01$). Finalmente, una dosis total en el punto A de al menos 65 Gy obtuvo una tasa de supervivencia del 68% a los 4 años, frente a un 42% con dosis menores ($p<0,01$). Del mismo modo, Pérez y cols (43) obtuvieron un aumento significativo del control pélvico con dosis en parametrio mayores de 90 Gy en estadios IIB ($p=0,02$) y III ($p=0,05$).

Mendenhall y cols (69) describieron una tendencia hacia un peor control de la enfermedad pélvica al incrementarse el tiempo de tratamiento más allá de 60 días en aquellos tumores mayores de 6 cm. Keane y cols (70) confirmaron estos mismos hallazgos mediante un análisis multivariante de 853 pacientes con cáncer de cérvix de todos los estadios. La duración del tratamiento fue predictiva del control local ($p=0,001$), con evidencias de repoblación tumoral acelerada a partir de los 37 días de tratamiento.

En el cáncer precoz de cérvix, no se ha demostrado ventaja en cuanto a supervivencia de la cirugía respecto a la RT, tanto en carcinomas escamosos (61) como en adenocarcinomas (71). Además, tampoco ha demostrado aumento de la supervivencia el tratamiento combinado, ya sea histerectomía radical y RT posoperatoria en pacientes de alto riesgo, o RT preoperatoria e histerectomía extrafascial en tumores voluminosos o con cuello en tonel (43).

Factores pronósticos asociados a la paciente

La influencia de la **edad** de la paciente es motivo de controversia (72). Así, autores como Hopkins y Morley (61) no encontraron ningún factor pronóstico asociado a la edad en análisis uni y multivariantes de una serie de 345 pacientes. Por el contrario, para Alvarez y cols (54) la edad mayor a 45 años es un factor de mal pronóstico ($p=0,0006$) en su serie, consistente en pacientes con estadios IB y IIA, con ganglios positivos, tratados quirúrgicamente. Sin embargo, Delgado y cols (56) publicaron un análisis multivariante mostrando que las pacientes jóvenes con estadio IB tenían un riesgo mayor de metástasis ganglionares ($p=0,02$). En general, podemos decir que la edad no se considera como factor pronóstico independiente, aunque puede estar asociada de una manera compleja a otras variables dificultando su interpretación.

Según algunos autores, un valor de **hemoglobina** bajo antes y durante la RT podría disminuir el control local y la supervivencia, sin embargo, la presencia de anemia suele estar unida a otros factores pronósticos tales como estadio tumoral, tamaño, y volumen tumoral (73).

Tratamiento

Cirugía

Introducción

El procedimiento standard para el tratamiento del cáncer invasor suele ser la histerectomía radical de Wertheim-Meigs. Piver y cols (74) describieron cinco tipos de histerectomía apropiadas para diferentes estadios tumorales.

Tabla 5. Clasificación de histerectomías.

Tipo de intervención	Descripción
I	Histerectomía extrafascial. Disección del ligamento pubocervical.
II	Disección de la cara medial de ligamentos cardinales y uterosacros. Resección de tercio superior de la vagina.
III	Disección de ligamentos cardinales y uterosacros. Resección de tercio superior de vagina.
IV	Disección de todos los tejidos periureterales, arteria vesical superior, y $\frac{3}{4}$ de la vagina.
V	Resección de uréter distal y vejiga

El procedimiento de Wertheim-Meigs (tipo III) consiste en la excisión amplia de los tejidos parametriales y paravaginales y la disección de los ligamentos uterosacros y

cardinales del sacro y paredes pélvicas laterales, resecaando la porción superior de la vagina. La extensión de la cirugía debe ser individualizada y adaptada a cada extensión tumoral.

Los tumores con estadio IA de la FIGO pueden ser tratadas mediante histerectomía extrafascial (tipo 1), dado que el riesgo de afectación nodal es del 1%. Aquellas pacientes que deseen mantener su fertilidad y, en tumores con invasión estromal menor a 3 mm, sin invasión vascular, pueden ser tratadas con conización (75).

Los estadios IB y IIA, pueden ser tratados con Histerectomía radical (HR) o RT, tal como se detalla en otra sección.

La morbilidad producida por la cirugía suele ser más precoz, más fácilmente corregida, que las secuelas tardías de la RT. En casi todas las pacientes, se produce una atonía vesical, que se resuelve en el 96% de los casos en el curso de 3-4 semanas (76). La incontinencia urinaria ocurre en un 20%-60% de los casos (77). La incidencia de fistulas genitourinarias se estima entre un 2% a un 5% (78), y la incidencia de otras complicaciones perioperatorias se cifran en un 10%-30%, dependiendo de la selección del paciente y de los cuidados posoperatorios.

Cirugía adyuvante

La histerectomía extrafascial tras irradiación radical en tumores voluminosos o

con cuello en tonel es una práctica utilizada con relativa frecuencia. Actualmente, el único estudio randomizado que existe (79) no ha demostrado mejores resultados con tratamientos combinados frente exclusivos, aunque el número de pacientes era demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas. El estudio con mayor número de pacientes (80), analiza 150 pacientes, el 50% tratados con RT y el 50% con cirugía más RT. El control obtenido fue del 74% y 76% respectivamente, y la supervivencia del 54% y 52% respectivamente. La toxicidad fue considerablemente mayor en el grupo de tratamiento combinado (16% frente a 5% requirieron hospitalización debido a los efectos secundarios).

En general, con el tratamiento combinado se han descrito un número de complicaciones mayor en un 15%-20% a las aparecidas con tratamiento exclusivo radioterápico (81). Thoms y cols (82) observaron una tasa actuarial de fistulas a los 10 años del 9% para tratamiento combinado y 4% para tratamiento radioterápico ($p=0,01$).

Por tanto, la histerectomía adyuvante no debe ser empleada rutinariamente en tumores voluminosos o con cérvix en tonel, debiendo valorarse en casos de insuficiente regresión tumoral, con imposibilidad de que el volumen residual sea englobado con la BT. Dada la propensión de estos tumores a metastatizar (32% a 40% frente a 10% a 25% en casos standar, estadios 1B-IIB), una pequeña ganancia en el aumento del control local, obtenida a costa de duplicar o triplicar la toxicidad, sería compensada por una alta tasa de metástasis y un aumento nulo de la supervivencia

Radioterapia

La radioterapia se considera un tratamiento muy efectivo en el cáncer de cérvix, con indicaciones en todos sus estadios, especialmente en aquellos superiores a los IIA, en los que se considera de elección. Generalmente, el tratamiento consiste en la combinación de RT externa y braquiterapia.

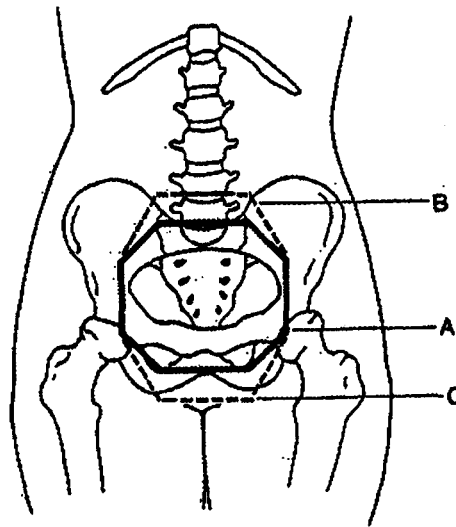
Radioterapia externa

La teleterapia puede irradiar homogéneamente un volumen relativamente grande, incluyendo la enfermedad primaria central y los ganglios linfáticos regionales. Su eficacia en la erradicación de la enfermedad ganglionar microscópica fue detectada por vez primera por Rutledge y Fletcher (83), los cuales realizaron una disección ganglionar 3 meses tras la RT en tumores con estadio III, observando que la presencia de ganglios afectados dentro del volumen irradiado disminuyó desde un 50% a un 14% tras la aplicación de RT.

La dosis de RT externa depende del volumen tumoral (22), y de las proporciones relativas de RT externa y braquiterapia, siendo posible combinarlas de distintas maneras. La filosofía del tratamiento se puede resumir en varios principios generales: 1.- La proporción relativa de RT externa aumenta conforme lo hace el volumen tumoral y el estadio. 2.- Exceptuando los tumores pequeños, la RT externa suele preceder a la braquiterapia. 3.- En general, se recomiendan al menos dos aplicaciones de

braquiterapia, considerándose este esquema más efectivo que el que contempla una sólo aplicación (68, 84). 4.- La dosis paracentral, o en parametrio proximal, debe oscilar entre 70 y 85 Gy, dependiendo del volumen y estadio tumoral. 5.- La dosis en pared pélvica debe ser de al menos 45-50 Gy para tratar la posible enfermedad microscópica ganglionar, y de hasta 60 Gy cuando existen ganglios clínicamente afectados.

La técnica con 4 campos en caja, perpendiculares entre sí, es la técnica de irradiación externa más utilizada (Ilustración 3).



Ilust. 3. Campos de tratamiento
A: Campo desde bifurcación de Ilíaca.
B: Campo desde Ilíaca Común.
C: Campo hasta introito vaginal

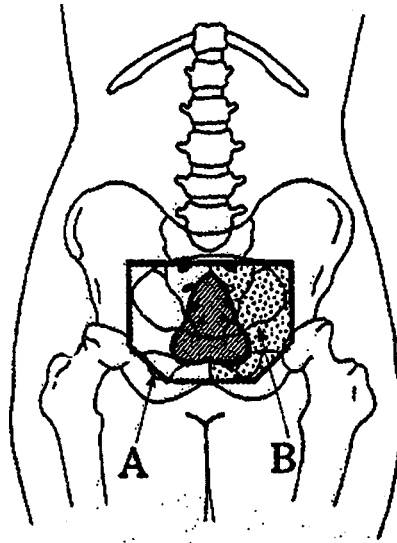
El borde inferior del campo AP-PA debe sobrepasar la enfermedad más caudal en

al menos en 3 cm. Los bordes laterales deben situarse 1,5 cm lateralmente a los huesos de la pelvis, incluyendo los ganglios ilíacos externos, aunque la LG puede ayudar en la delimitación del campo. El borde superior suele situarse a nivel de L4-L5. En la delimitación de los campos laterales, el contraste de bario en el recto es útil para realizar la exclusión de la pared rectal posterior. El borde anterior del campo lateral se suele situar en la parte anterior de la sínfisis del pubis con objeto de incluir los ganglios ilíacos externos.

Se recomienda la utilización de protecciones individualizadas en los 4 campos con objeto de excluir el tejido normal, especialmente el intestino delgado y las zonas óseas que sean posibles.

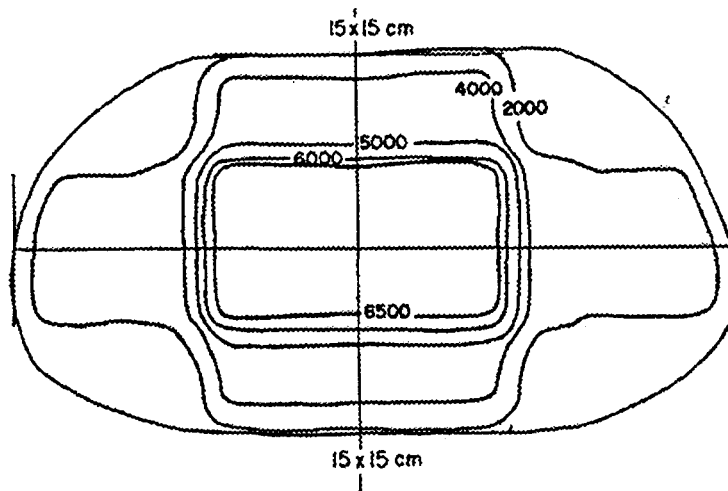
La protección central en el campo AP-PA, permite el tratamiento de los ganglios con una dosis adecuada, evitando que los órganos centrales irradiados con braquiterapia sobrepasen su límite de tolerancia. La protección central puede realizarse de modo que encaje con la configuración de las isodosis de la braquiterapia (Ilustración 4) (43). De cualquier modo, y dado que la geometría pélvica cambia considerablemente cuando el aplicador de braquiterapia se retira, suelen utilizarse para la protección medial técnicas más simples, tales como la colocación de plomo de 4 cm de ancho, en un campo sin conformar.





Ilust. 4. Sobreimpresión de paramétricos.
A: Sobreimpresión bilateral.
B: Sobreimpresión unilateral.

El equipo de megavoltaje debe poseer fotones de al menos 6 MV, utilizados con una distancia fuente isocentro de 100 cm. Suelen utilizarse de manera standard fracciones diarias de 1,8 Gy a 2 Gy por día, tratando todos los campos diariamente para reducir la fracción efectiva sobre los tejidos normales (Ilustración 5).



Ilust. 5: Curvas de isodosis de RT externa.

Actualmente, existen evidencias acerca de la repoblación acelerada que puede tener lugar durante estos tratamientos, por lo que se ha sugerido la posibilidad de ensayar distintos regímenes de fraccionamiento que acorten el tiempo global de tratamiento, tal como se ha hecho con otros tumores (70, 85).

La RT externa generalmente se emplea en primer lugar para reducir volumen tumoral, reducir la anatomía normal, y mejorar la geometría para la posterior aplicación de braquiterapia (86).

Algunos centros realizan un tratamiento sobre la pelvis con dosis bajas de RT externa, generalmente 20 Gy, con objeto de producir una reducción tumoral suficiente como para permitir la colocación de una fuente intracavitaria con garantías, seguido de irradiación de parametrios (hasta 50-60 Gy según el estadio), para posteriormente aplicar

la braquiterapia. Dado que el volumen blanco paracentral, o punto A, requiere una dosis total de 75 a 80 Gy, la RT intracavitaria debe aportar entre 55 y 60 Gy, siendo recomendable dividirlo en 2 aplicaciones.

Otros centros prefieren aplicar dosis mayores de RT externa sobre la pelvis, en torno a 40 Gy, para posteriormente completar la dosis en parametrio a 50 ó 60 Gy, según cada estadio, aplicando posteriormente la braquiterapia en 1 ó 2 aplicaciones.

A pesar de la mejoría en tecnología y calidad de los tratamientos, la supervivencia media en cada estadio (87) ha permanecido constante desde 1950 a 1980, por lo que un análisis de los patrones de recurrencia parece esencial para determinar las causas de este estancamiento.

Braquiterapia

Generalidades

Históricamente, la braquiterapia (BT) surgió poco tiempo después del descubrimiento del radio por Marie y Pierre Curie en 1898, describiéndose el sistema intracavitario de Estocolmo en 1914 (88), el sistema de París en 1919, y el de Manchester en 1938 (89).

Consiste en la introducción en el canal endocervical de una sonda hueca, con dos colpostatos huecos acoplados que se colocan en los fondos vaginales. Bajo anestesia

general, se realiza una cuidadosa exploración física para determinar si el volumen blanco está adecuadamente cubierto con la aplicación prevista. Deben colocarse clips metálicos o semillas que indiquen la localización del cérvix, la extensión inferior del tumor y cualquier otro punto relevante. Se inserta un catéter de Foley, llenándose el balón con 7 ml de contraste diluido. El orificio cervical externo debe ser dilatado y la cavidad uterina sondada. Se colocarán colpostatos vaginales de tamaño apropiado para permitir un posicionamiento y separación adecuada de las fuentes. La vagina debe rellenarse con pasta que contenga material radiopaco que sea visible en las radiografías posteriores.

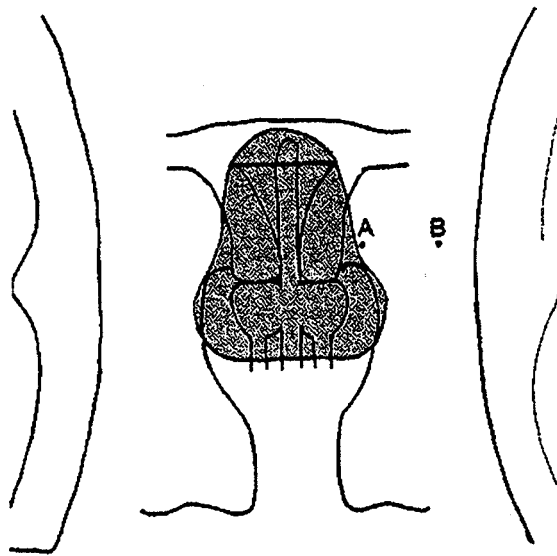
La fuente, que se coloca en los lugares referidos, suele ser de Cesio-137, si bien en un principio, el radio-226 era el isótopo más utilizado. Generalmente, el Cesio-137 se utiliza para BT de baja tasa de dosis y el Iridio-192 para la BT intersticial y alta tasa de dosis. Todas las fuentes están encapsuladas por seguridad, y filtradas cuando es necesario con objeto de producir sólo radiación gamma de energía moderada.

Aunque la mayoría de tumores se tratan con RT intracavitaria y externa, la braquiterapia se considera fundamental en el tratamiento de estos tumores, habiendo sido demostrado por algunos autores (89) la mejoría de resultados con la terapia combinada frente a la exclusiva con RT externa.

La rápida caída de la dosis conforme se aumenta la distancia desde el aplicador es la mayor ventaja y a la vez el mayor peligro de la BT, ya que permite evitar la sobreirradiación de los tejidos sanos adyacentes, con el peligro de subdosificar la

periferia tumoral. Inversamente, aunque pueden aplicarse dosis muy altas al volumen tumoral, debe evitarse cuidadosamente la sobredosificación de las estructuras sanas adyacentes. La correcta utilización de la BT requiere una cuidadosa definición del volumen blanco, realización cuidadosa de la aplicación, dosimetría computarizada precisa, y una prescripción inteligente de la dosis.

La distribución de dosis tiene forma de pera, con la mayor dosis en el área de las cúpulas vaginales, el cervix, y los parametrios (Ilustración 6).



Ilust. 6. Isodosis de braquiterapia.
Puntos A y B.

Dado que la distribución de dosis de la BT es inhomogénea por naturaleza, la prescripción de dosis es más compleja que la realizada en RT externa. La necesidad de estimar la dosis recibida por los tumores y tejidos adyacentes ha hecho que se

establezcan distintos puntos de dosimetría de manera standard (90, 91). La “International Commission on Radiological Units and Measurements (ICRU) ha propuesto un complicado sistema de especificación de dosis (92) que maneja volúmenes de tratamiento y puntos de referencia standar.

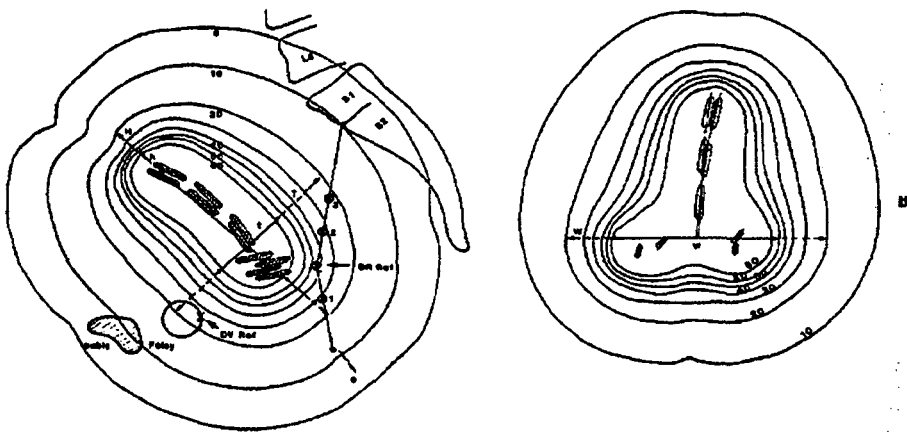
Por razones de simplicidad y relevancia clínica, el punto de prescripción de dosis más frecuentemente utilizada es el punto A del sistema de Manchester. El punto A se localiza a 2 cm, en sentido lateral, y 2 cm, en sentido superior, desde el orificio cervical externo. Los puntos A son fáciles de identificar en las Rx ortogonales. En la mayoría de tumores tratables con BT, el punto A se encuentra cercano al margen exterior del tumor, en el parametrio proximal. La dosis aplicada al punto A, predice la tasa de control tumoral para cada estadio y volumen tumoral (68, 93). El punto B se encuentra a 3 cm del punto A en sentido lateral y representa la pared pélvica (Ilustración 6). Para conseguir el control tumoral, se considera necesaria una dosis mínima al punto A de 75 a 80 Gy (94, 95, 43, 96).

Sin embargo, la dosis en el punto A no se relaciona directamente con la aparición de complicaciones secundarias al tratamiento. La dosis recibida en otros puntos más cercanos a la mucosa rectal y vesical se correlaciona mejor con la toxicidad derivada del tratamiento radioterápico (97), cuya dosis se estima mediante dosimetría computarizada.

El intento más racional para definir una serie de puntos dosimétricos y volúmenes de tratamiento es la del ICRU-38 (92). Los datos publicados incluyen una descripción

de la técnica, incluyendo el tiempo y fraccionamiento de la dosis correspondiente a la irradiación externa, el diseño del aplicador, el isótopo a emplear, la tasa de dosis de referencia (kerma en aire) del aplicador y la dosis recibida en una serie de puntos relevantes para el control tumoral y para la toxicidad vesical y rectal.

El ICRU 38 define el volumen de tratamiento mediante la altura, anchura y grosor del volumen de isodosis de 60 Gy perteneciente a la aplicación de BT, y combinada con la altura, anchura y grosor del volumen perteneciente a la BT y RT externa (Ilustración 7).



Ilust. 7. Dosimetría de braquiterapia.

Técnicas de Braquiterapia

Intracavitaria. La anatomía de la vagina, cérvix y útero, constituye un excelente receptáculo físico para la aplicación de la braquiterapia, que junto a la alta tolerancia de dichos órganos a la radiación, permite aplicar altas dosis. La mayoría de los cánceres precoces pueden ser englobados por la región de alta dosis de una aplicación endocervical y endovaginal simple. Dado no existe una aplicación que pueda aplicarse en todas las situaciones, se han diseñado distintos tipos. La mayoría incluyen una sonda intrauterina (tandem) con contenedores de fuentes adicionales (colpostatos) colocados en los fondos vaginales.

Los aplicadores contienen protecciones parciales en las superficies anteriores y posteriores de los colpostatos para reducir la dosis en vejiga y en recto. Suelen ser aplicadores rígidos, que después de ajustarse a la anatomía individual, son fijados mecánicamente para mantener la posición relativa del tallo y colpostatos durante la aplicación.

Una vez colocado el aplicador, se realizan radiografías en proyecciones ortogonales para verificar el posicionamiento del mismo, que sirven de base para el cálculo de dosis en distintos puntos, de los que se puede estimar la dosis recibida por el tumor y para el cálculo de la dosis recibida por recto y vejiga, con objeto de evitar efectos secundarios de importancia. Para este último cálculo se introduce previamente en la vejiga de la paciente una sonda de Foley, que sirve de punto de cálculo en la

radiografía. Para el cálculo de la dosis en recto se calculó la recibida por un punto situado 0,5-1 cm posterior a los ovoides vaginales en la proyección lateral.

Una interesante variación es el molde intravaginal, construido individualmente y adaptable a casi cualquier configuración anatómica y tumor (98). Las mayores ventajas de este aplicador con respecto a los citados anteriormente son su poco peso y su adaptabilidad a la vagina, reduciéndose los movimientos del aplicador y el discomfort de la paciente.

Intersticial: La vagina, el cervix y el útero reúnen excelentes condiciones para la aplicación de BT intracavitaria, por lo que la BT intersticial no suele utilizarse. Debido a la proximidad del recto, vejiga e intestino delgado, y a la necesidad de realizar el implante “a ciegas”, la BT intersticial tiene un riesgo de toxicidad mayor que la intracavitaria. Además, al no rellenarse la vagina y por tanto no distanciarse las fuentes, las dosis rectales y vesicales pueden ser considerablemente mayores que en los tratamientos intracavitarios (99).

Existen tres indicaciones para la BT intersticial: 1.- recurrencias pélvicas centrales tras la cirugía; 2.- anatomía distorsionada que impida la colocación del aplicador intracavitario; 3.- enfermedad parametrial voluminosa o afectación de la pared.

En general, los implantes intersticiales tienen un papel importante en el tratamiento del carcinoma cervical, pero su utilización requiere una cuidadosa atención a

los detalles técnicos para evitar complicaciones severas.

Carga diferida: los sistemas originales de BT se desarrollaron con aplicadores previamente cargados, con la consiguiente irradiación del personal profesionalmente expuesto. La técnica de carga diferida (afterloading) consiste en la colocación, del aplicador vacío, previa a la introducción de las fuentes, permitiendo una mejor geometría de la aplicación al realizarse sin prisas, evitando la exposición a radiaciones del médico y personal implicado en el tratamiento.

En la carga diferida por control remoto, las fuentes se insertan automáticamente mediante el impulso de motores eléctricos o por presión de aire. Una aplicación puede interrumpirse voluntariamente, volviendo las fuentes automáticamente a su origen, y eliminando el contacto con las radiaciones del personal profesional y visitante (100). La otra ventaja potencial es la posibilidad de optimizar la configuración de la fuente basal en dosimetría computarizada. Los isótopos que pueden utilizarse son el cesio-137, cobalto-60, hilos de iridio-192, e iridio-192 con alta tasa de dosis.

Braquiterapia de alta tasa de dosis

En la braquiterapia tradicional con baja tasa de dosis (LDR) la radiación se emite con una tasa de 0,4 a 0,8 Gy/h, mientras que la alta tasa de dosis (HDR) lo hace con tasas similares a la irradiación externa. La HDR se define (95) como mayor de 0,2 Gy/min, pero la tasa más habitual oscila entre 2 y 3 Gy/min. Aunque hay menos

experiencia con HDR que con LDR, parece demostrada una similitud en cuanto a control tumoral y efectos secundarios (101).

Los efectos radiobiológicos de la HDR son diferentes para tejidos de respuesta aguda (tumor, recto, y mucosa vesical) y para tejidos de respuesta tardía. Para producir una equivalencia radiobiológica con la LDR debe examinarse el comportamiento radiobiológico de ambos tejidos. Así, la braquiterapia de LDR tiene una menor dependencia del oxígeno, elimina la proliferación tumoral que normalmente se produce entre las distintas fracciones de radioterapia y evita el daño sobre los tejidos de respuesta tardía más que sobre los tejidos de respuesta rápida. La HDR produce más daño sobre los tejidos de respuesta lenta para una dosis determinada, en relación al daño producido por la LDR (102).

Cuando la HDR se integra con la RT externa, la primera tiene la ventaja de acortar el tiempo total de tratamiento, pudiendo ser un factor importante a tener en cuenta en el control locoregional del carcinoma escamoso de cérvix (70).

Las ventajas prácticas de la aplicación de HDR pueden contrarrestar sus desventajas radiobiológicas (103). Cada aplicación dura sólo de 10 a 15 minutos, eliminándose la morbilidad de las complicaciones perioperatorias resultantes del prolongado reposo en cama. El movimiento del aplicador durante el tratamiento es mínimo, haciendo a los cálculos dosimétricos más representativos del tratamiento actual

y finalmente, la HDR en pacientes ambulatorias puede ser mejor tolerada, con un ahorro económico adicional al no requerir los mismos costes de hospitalización.

.Radioterapia preoperatoria

Las bases para aplicar la RT preoperatoria se basan en las siguientes consideraciones (104): 1.- La esterilización de la enfermedad microscópica en el parametrio para evitar la disección por zona tumoral. 2.- La reducción de las células tumorales viables, con objeto de disminuir el riesgo de siembras en el acto quirúrgico. 3.- Reducción del volumen tumoral para facilitar la resección del tumor.

Existen diversas maneras de llevar a cabo la irradiación seguida de cirugía. En Europa es popular la BT preoperatoria, con indicación en estadíos IB, IIA, y IIB con afectación medial . En EEUU, suele emplearse, con una justificación similar, RT externa a bajas dosis (20 Gy) con un implante de BT posterior (50-60 mg-hrs de Ra-226) y una HT radical de 2 a 6 semanas después (105). Es necesario señalar que para prevenir un incremento de la toxicidad al recto y vejiga, la dosis total en el punto A debe ser menor de 70 Gy, y la dosis total máxima en recto y vejiga menor a 60 Gy (106). No se ha demostrado ventaja alguna, en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad, con el tratamiento combinado.



Radioterapia postoperatoria

El objetivo de la RT postoperatoria, tras histerectomía radical, es mejorar el control locorregional, el intervalo libre de enfermedad, y la supervivencia global en los pacientes que presentan alto riesgo de recidiva. Dado que hasta un 72% de las recidivas tras cirugía tienen un componente de fallo pélvico (107), es importante el obtener un control pélvico óptimo al realizar el tratamiento primario. Los factores histopatológicos asociados a un alto riesgo de recidiva locorregional son la presencia de metástasis linfáticas, tumores mayores de 2 cm, invasión estromal profunda, márgenes de resección cercanos o afectados, e invasión del espacio vascular (108). Dado que el factor pronóstico más predictivo es la afectación ganglionar, los pacientes habitualmente seleccionados son aquellos con metástasis en ganglios linfáticos (109).

No existe ninguna evidencia clara acerca del aumento de supervivencia tras RT postoperatoria en ningún subgrupo de pacientes con ganglios positivos. Morrow y cols (110), en un estudio multicéntrico de 200 pacientes con estadios IB, sin enfermedad macroscópica residual tras la intervención, hallaron una tendencia hacia un incremento en la supervivencia a los 2 años para aquellas pacientes con 4 o más ganglios afectados tratadas con RT (70% frente a 41%). Los subgrupos eran demasiado pequeños para establecer conclusiones definitivas. No se observó ventaja alguna en pacientes irradiadas con menos de 3 ganglios linfáticos, sugiriéndose que en este subgrupo la cirugía exclusiva podría ser apropiada (111). Otros autores recomiendan RT postoperatoria en

todos los casos con ganglios afectos (112), ya que la ausencia de beneficio en muchos estudios parece debida al empleo de dosis insuficientes.

Los beneficios más frecuentemente observados con la RT postoperatoria son un aumento del intervalo libre de enfermedad y un número menor de recidivas pélvicas. Kinney y cols (113) publicaron una serie de 60 pacientes apareados a un grupo control, con ganglios positivos, tratados quirúrgicamente, con carcinomas de estadios IB y IIA. La RT adyuvante aumentó el tiempo medio hasta la recurrencia desde 1,4 a 2,1 años, y disminuyó los fallos pélvicos desde el 72% al 41%. Hay que tener en cuenta que, dada la propensión a desarrollar metástasis a distancia que tienen estas enfermas, el aumento del control local difícilmente se traducirá en un aumento de la supervivencia.

La irradiación pélvica tras histerectomía radical y disección ganglionar tiene poco efecto sobre la morbilidad si la dosis no es alta. Así, Morrow y cols (110) observaron similares tasas de incidencia de complicaciones severas (14% frente a 12%), aunque el 85% de las complicaciones severas del grupo de RT requirieron corrección quirúrgica, frente al 50% en el grupo quirúrgico. Las complicaciones se incrementaron en aquellas pacientes que recibieron 55 Gy (50% de complicaciones severas).

En el grupo de pacientes con ganglios negativos pero con factores de alto riesgo (invasión estromal profunda, márgenes de resección inadecuados, tamaño mayor de 2 cm, invasión del espacio vascular), la adición de RT puede tener un beneficio en cuanto a supervivencia, aunque ésto no está totalmente demostrado. La dosis debe limitarse a

45-50 Gy en fracciones de 1,8 Gy, excepto en casos en los que quede enfermedad. La cantidad de intestino delgado irradiado debe reducirse al mínimo, mediante el tratamiento de la paciente con la vejiga llena , y utilizando 4 campos con las protecciones oportunas.

Quimioterapia

Generalidades

Dada la efectividad de la cirugía y RT en el tratamiento del cáncer de cervix, la quimioterapia (QT) ha sido poco estudiada (114), no habiéndose identificado regímenes efectivos, de los que pudieran beneficiarse las pacientes con mal pronóstico.

Quimioterapia con un solo fármaco

El agente con actividad mejor documentada contra el cáncer de cérvix es el Cisplatino. El GOG evaluó 782 pacientes con distintas dosis, obteniendo respuestas en un 23% de las pacientes, con poca evidencia de mejoría de respuesta al aumentar las dosis (115).

Quimioterapia combinada

Debido a las distintas clases de citotóxicos existentes, con diferentes mecanismos de acción, se han utilizado diversas combinaciones. La quimioterapia combinada no ha

mejorado los resultados, a nivel de respuestas y supervivencia, de la monoquimioterapia (114).

Quimioterapia radiosensibilizante

Los primeros resultados positivos se obtuvieron con Hidroxiurea. Piver y cols (116) estudiaron prospectivamente 130 pacientes, con estadios IIB y IIIB, según recibieran esta droga o no. En estadios IIB se observó un aumento significativo de la supervivencia a los 2 años (74% frente a 43,5%). En estadios IIIB, se observó un aumento no significativo de la supervivencia a favor del grupo con QT (52% frente a 33%).

El Cisplatino produce citotoxicidad directa, pero también ha mostrado actividad como radiosensibilizante, al menos en células hipóxicas. Runowicz y cols (117) analizaron la utilización de cisplatino en infusión continua e irradiación simultánea en 43 pacientes con tumores de cervix localmente avanzados. Solo fueron evaluados 32 pacientes, pero en 27 no había evidencia de enfermedad 2 años después y la supervivencia actuarial a los 2 años fue del 62%.

En resumen, a pesar de algunos resultados esperanzadores, no existen pruebas suficientes que demuestren un claro beneficio en la aplicación de radioquimioterapia en cuanto a control local o supervivencia. Esto puede ser en parte explicado por la incapacidad del cisplatino para radiosensibilizar células plenamente oxigenadas.

Quimioterapia de inducción

No existe evidencia de que la QT de inducción mejore la supervivencia. La mayoría de los regímenes incluyen al cisplatino combinada con drogas sin resistencia cruzada con diferentes toxicidades limitantes de dosis.

Los resultados de la QT de inducción seguida de RT radical son variados. Park (118) y cols trataron 113 pacientes, con factores de alto riesgo, con 2-3 ciclos de QT seguidos de RT radical. La supervivencia aumentó en todos los subgrupos en comparación con un grupo control. Souhami y cols (119) realizaron un ensayo prospectivo en 107 pacientes con estadio IIIB. El primer grupo fue tratado con Cisplatino, Bleomicina, Vincristina y Mitomicina-c, seguido de RT. El segundo grupo se trató con RT. Se observaron varios casos de toxicidad grave, con 4 fallecimientos por causa pulmonar. La tasa de RC con QT fue del 18%, y la de RP de un 25%. A pesar de ésto, la supervivencia global fue menor en el grupo de QT (23% frente a 39%, $p=0,02$).

Distintos estudios (120) han señalado que una respuesta inicial a la QT predice una buena respuesta a la RT y una mejora de la supervivencia. De cualquier modo, la toxicidad de este esquema no lo hace recomendable como tratamiento pronóstico.

En resumen, la QT de inducción o RT y QT simultáneas no pueden ser recomendadas con tratamientos standard fuera de ensayos clínicos de investigación.

Bases radiobiológicas del fraccionamiento standar y del hiperfraccionamiento.

Fraccionamiento.

El tratamiento del cáncer con Radioterapia se realiza normalmente mediante fracciones diarias de aproximadamente 2 Gy, 5 días por semana, durante 5-7 semanas. La utilización por vez primera de tratamientos fraccionados se debe a estudios realizados por radioterapeutas franceses en la primera mitad de este siglo. Regaud (121) demostró que, fraccionando el tratamiento sobre un tumor testicular de cabra, era posible llegar a su erradicación sin producir daños de importancia sobre la piel del escroto, que en caso de ser tratado en una sola fracción con la misma dosis resultaba seriamente dañada.

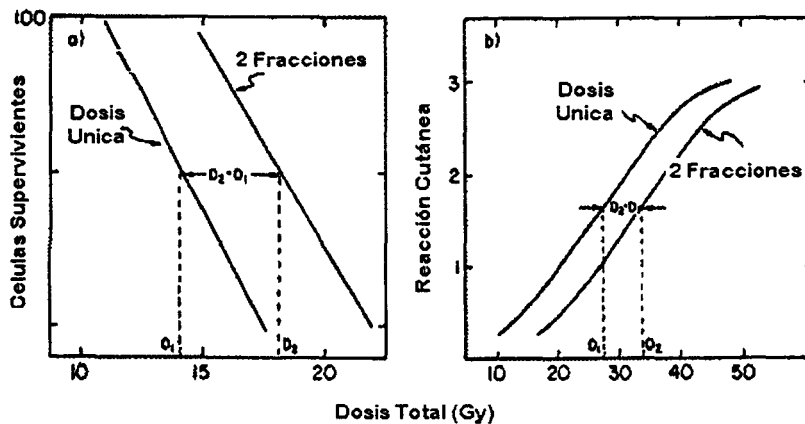
Desde entonces se han realizado numerosas modificaciones sobre el régimen primariamente descrito, aceptándose actualmente que la eficacia terapéutica aumenta con dichos tratamientos.

Los procesos más importantes que ocurren durante el tratamiento fraccionado son las llamadas “4 Rs”: reparación, repoblación, redistribución, y reoxigenación.

Reparación.

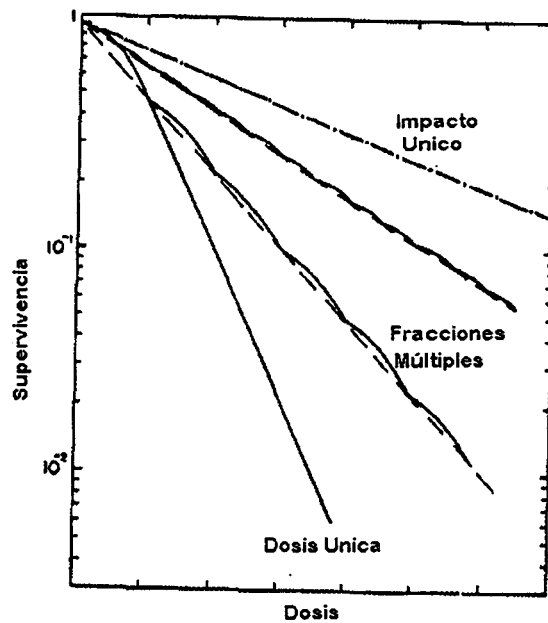
Las células pueden ser afectadas mediante un daño subletal, que se convertiría en letal si ésta recibiera una dosis suficientemente importante. Este daño subletal puede ser reparado por la misma célula cuando, tras recibir una parte de la dosis, dispone de cierto tiempo de descanso previo a la administración de la siguiente.

Por tanto, cuando una dosis única (D_1) se fracciona en dos dosis (D_2), con un intervalo de tiempo para la reparación entre las mismas, para conseguir el mismo efecto biológico con D_1 que con D_2 se requiere un incremento en la dosis total D_2 que compense los efectos de la reparación (Ilustración 8). De esta manera, la diferencia de dosis ($D_2 - D_1$) es una medida de la reparación celular de un tejido.



Ilust. 8. Reparación del daño celular.

Del mismo modo, cuando se aplican fracciones múltiples con un tiempo suficiente entre las mismas para permitir la reparación, se observa que la pendiente depende del tamaño de las fracciones que se empleen, disminuyendo conforme éstas se reducen. Así, las curvas de supervivencia obtenidas poseen una pendiente menor, repitiéndose el “hombro” en cada fracción (Ilustración 9).



Ilust. 9. Influencia del fraccionamiento sobre la curva de supervivencia.

Por tanto, la reducción de la dosis por fracción produce una pérdida progresiva del efecto biológico por unidad de dosis, siendo necesario el aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto biológico (isoeffecto). El incremento de la dosis isoeffecto es más abrupta para los tejidos de renovación lenta que para los tumores y tejidos de

renovación rápida, ya que el coeficiente α/β es pequeño en este tipo de tejidos, definiéndose este coeficiente como la dosis con la cual el componente lineal y cuadrático del daño por radiación se igualan.

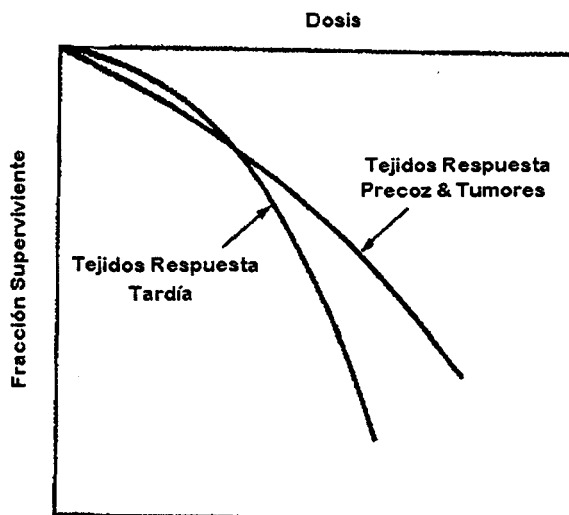
Por otro lado, hay que tener en cuenta que el daño a dosis muy bajas se atribuye al componente de alto LET de la radiación, siendo no reparable y por tanto, se convierte en un límite por debajo del cual, mayores reducciones en las fracciones no materializan en una mayor disminución de la pendiente de la curva de supervivencia.

Mediante el modelo lineal cuadrático (LQ), puede calcularse que con valores de α/β menores a 0,1, más del 90% de las muertes celulares se deberían al componente α , no reparable. Ya que el valor α/β de los tejidos normales oscila entre 2 y 10 Gy, puede esperarse que el fraccionamiento habitual de 2 Gy, utilizado en el fraccionamiento convencional, permita una reparación importante (122).

La capacidad de reparación celular puede ser considerada en relación al parámetro beta de la ecuación lineal cuadrática, implicando valores mayores de β una mayor capacidad de reparación celular. Se estima que la capacidad de reparación celular es la causante de la diferencia observada entre los tejidos de respuesta precoz y tardía ante los cambios de fraccionamiento. Así, la curva dosis-respuesta en los tejidos de respuesta tardía presenta una curvatura mayor que en los tejidos de respuesta rápida. Esto, expresado en términos del modelo LQ entre dosis y efecto, se transcribe como un

coeficiente α/β mayor para tejidos de respuesta rápida, con menor hombro, y una menor capacidad de reparación.

Tal como se representa la Ilustración 10, para los efectos precoces el cociente α/β es alto (10 Gy), dominando el componente α a dosis bajas y no existiendo apenas hombro. Por otro lado, y según la misma figura, el α/β para los efectos tardíos es bajo (2 Gy), dominando el componente β a bajas dosis, existiendo hombro y por tanto reparación.



Ilust. 10: Curvas dosis-respuesta de tejidos de renovación rápida y lenta.

Existen diversos datos experimentales y clínicos que se explican por las diferencias en las curvas dosis-respuesta entre los tejidos de renovación lenta y rápida.

En primer lugar, cuando se cambia un esquema de muchas fracciones pequeñas a una fracción única, que produzca los mismos efectos agudos, los daños tardíos resultan mucho más severos. En segundo lugar, los tejidos de respuesta tardía son más sensibles a los cambios de fraccionamiento que los tejidos de respuesta rápida. Así, en los ensayos clínicos con hiperfraccionamiento los efectos tardíos disminuyen, conservándose o incluso aumentándose ligeramente el control tumoral (Ilustración 11).

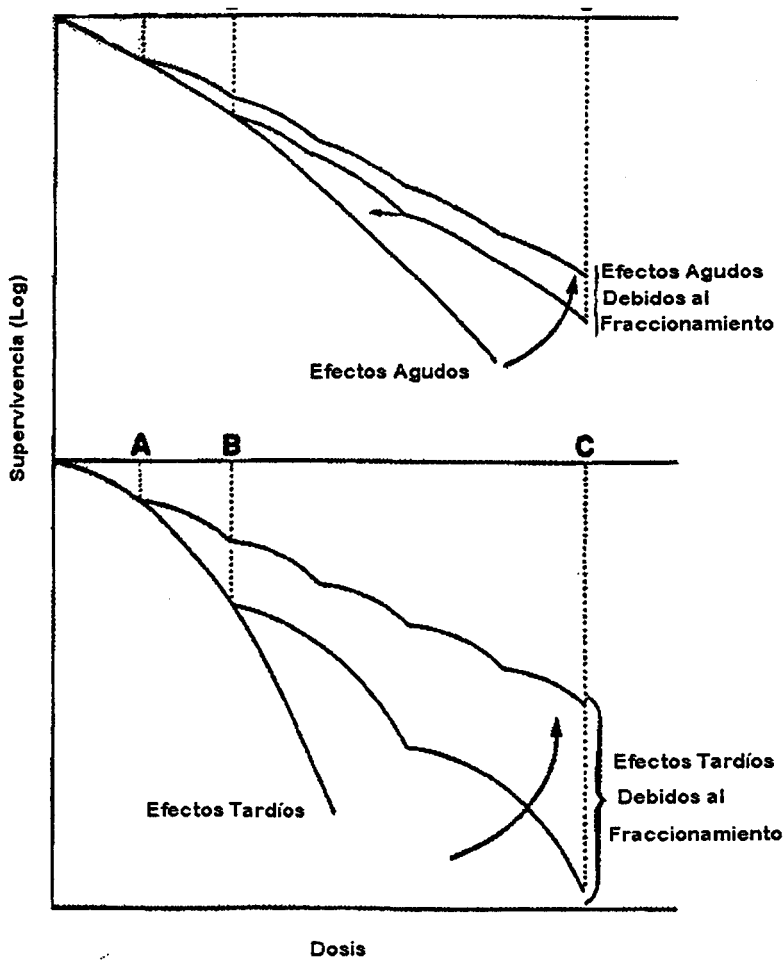


Figura 11. Variaciones en curvas de supervivencias con alteraciones del fraccionamiento

En tercer lugar, en experimentos con animales de laboratorio, las curvas isoefecto tienen una mayor pendiente cuando se trata de tejidos de respuesta tardía. Los tumores de cabeza y cuello, que han servido de modelo para los ensayos clínicos con hiperfraccionamiento, tienen un coeficiente α/β de 10, similar al de los tumores de cervix.

Repoblación.

El efecto de la proliferación celular durante el tratamiento, conocida como repoblación o regeneración, consiste en el incremento del número de células tumorales durante el curso del tratamiento, reduciéndose la respuesta al mismo. Los mecanismos que llevan a cabo la repoblación son la continuación de la división celular durante el tratamiento fraccionado y el incremento de la tasa de proliferación celular secundaria al daño celular por radiación.

Este efecto es más importante en tejidos de respuesta rápida (ej. piel) , y tendrá pocas consecuencias en aquellos de respuesta lenta (ej. riñón) , los cuales no sufren muchas muertes celulares precoces, y por tanto no producen una temprana respuesta proliferativa al tratamiento con radiaciones. Así, puede ser clínicamente observado la reaparición de mucosa o epidermis, tras su denudación durante el tratamiento, incluso antes de la finalización del mismo. Dado que los tejidos normales, al menos el epitelio estratificado, parecen recuperarse más rápidamente que los tumores de las reacciones agudas por la irradiación, se considera que el potencial proliferativo es mayor para las

células normales. Durante el tratamiento fraccionado, por tanto, la repoblación decrecerá el daño sobre los tejidos de respuesta rápida (y la respuesta de los tumores) en mayor medida que disminuiría el daño a los tejidos de respuesta lenta.

La repoblación es posiblemente más importante hacia el final del tratamiento, cuando se ha acumulado suficiente daño y, por tanto, muerte celular, como para inducir una respuesta regenerativa. El comienzo de la repoblación más rápida se produce en la mucosa intestinal, ocurriendo entre 1 y 2 días tras el daño sobre la mucosa. En ratones, la repoblación en piel ocurre tras 2 semanas y en humanos tras 3 o 4 semanas.

Parece evidente que la proliferación de células tumorales durante el curso de la radioterapia puede ser clínicamente importante. Los hallazgos que documentan esta influencia son: primero, la disminución del control tumoral con regímenes de hipofraccionamiento; segundo, el mayor índice de recurrencias cuando se interrumpen los tratamientos durante dos o más semanas; tercero, el análisis de ensayos clínicos que indican que cursos de irradiación que duran más de 4 semanas requieren progresivamente mayores dosis para conseguir el mismo grado de control tumoral (123); cuarto, existen experiencias que demuestran como interrupciones del fraccionamiento standard produjeron retrasos de 14 días o más para completar el tratamiento en tumores del tracto aerodigestivo, resultando en una disminución del control local y la supervivencia (124).

De acuerdo con los resultados de Withers (123), parece ser que el tratamiento con quimioterapia podría provocar una repoblación acelerada, tras una disminución

previa del volumen tumoral, empeorando así los resultados que pudiera conseguir la radioterapia.

Como conclusión práctica, el tratamiento debe finalizarse lo antes que sea posible, siendo preferible retrasar el comienzo a que se produzcan interrupciones durante el mismo. Si el tratamiento es demasiado largo, la efectividad de las fracciones en la última parte del tratamiento será mínima, ya que en ese tiempo habrán comenzado los fenómenos de repoblación celular.

Redistribución.

En una población de células en crecimiento, éstas se hallan distribuidas de modo asincrónico en las distintas fases del ciclo. Tras irradiar células de hámster Chino, en distintas fases del ciclo celular, con una dosis única, se obtiene un patrón de supervivencia que demuestra que las fases G2 y M son las más sensibles del ciclo y la fase S tardía la más resistente. Estos resultados se han obtenido tras cultivos celulares in vitro. Estudios utilizando técnicas de centrifugación han demostrado en células in vivo similares variaciones en la radiosensibilidad en las diferentes fases del ciclo celular (125).

Tras una primera dosis de radiación, las células son parcialmente sincronizadas debido a la diferente radiosensibilidad en diferentes fases del ciclo celular y al bloqueo celular en la fase G2. Esto hace que durante un curso de tratamiento fraccionado, las células supervivientes se redistribuyan hacia fases más sensibles del ciclo, haciendo a la

población total más sensible al tratamiento fraccionado que al realizado con una dosis única.

En poblaciones de renovación lenta, las células tienden a permanecer en fase de resistencia por mayor tiempo. Este efecto resultaría en una aparente mayor resistencia de los tejidos de renovación lenta con respecto a los tumores, constituyendo por tanto una ventaja del tratamiento con radioterapia fraccionada.

Es necesario señalar que tanto la redistribución como la repoblación tienen gran importancia en poblaciones rápidamente proliferantes y que la redistribución implica necesariamente proliferación, reduciendo los posibles efectos de la redistribución sobre la supervivencia. Por otro lado, es preciso señalar que no todas las líneas celulares muestran grandes diferencias en radiosensibilidad entre diferentes fases del ciclo celular y, por tanto, el efecto de la redistribución será correspondientemente menor para esos tipos de células.

En muchos tejidos normales y tumores, las células madre pueden encontrarse en una fase de reposo (G₀), pudiendo ser reclutadas dentro del ciclo para repoblar el tejido. Existen pruebas para creer que las células que se encuentran dentro del ciclo celular son ligeramente más sensibles a la radiación que las células en fase G₀. El reclutamiento de las células en reposo, durante el tratamiento fraccionado, dentro del ciclo proliferativo, puede tender a incrementar la radiosensibilidad de la población celular total. En general, ni el reclutamiento ni la redistribución se espera que tengan mucha influencia en las

respuestas tardías, las cuales ocurren fundamentalmente como resultado de una agresión a los tejidos con una lenta capacidad de proliferación.

Reoxigenación.

Las células hipóxicas tumorales nacen como consecuencia de falta de coordinación entre la producción de nuevas células y la vascularización del tumor. La proporción de células hipóxicas es variable y en tumores animales la mayoría de los valores oscilan entre 5% y 30%. Como es conocido, las células irradiadas en presencia de oxígeno son casi tres veces más sensibles que aquellas células irradiadas en condiciones de hipoxia, siendo más probable que éstas sobrevivan a una dosis de radiación

La mayoría de los tejidos normales tienen una concentración media de oxígeno equivalente a una presión parcial aproximada de 40 mmHg, considerándose como plenamente sensibles. Algunos tejidos, como cerebral o hepático, pueden tener unas concentraciones menores de oxígeno, pero la mayoría contienen una proporción importante de células que son hipóxicas y, por lo tanto, más resistentes a la irradiación.

Se han propuesto dos modelos generales para explicar la existencia de células hipóxicas en los tumores. En el primer modelo existirían células hipóxicas en los límites del rango de difusión del oxígeno desde los vasos sanguíneos. Las células hipóxicas probablemente permanezcan en ese estado hasta que una nueva división de células más

cercanas al vaso las empujen aún más lejos de éste, llegando a la necrosis y muriendo posteriormente. Tales células se conocen como hipóxicas crónicas. Un segundo modelo alternativo sería que el explica la presencia de la hipoxia por una fluctuación en el flujo sanguíneo del vaso y, por tanto, aquellas regiones irrigadas por uno o dos vasos pueden hacerse hipóxicas por cortos periodos de tiempo como resultado de interrupciones intermitentes del flujo sanguíneo. De acuerdo con este modelo, las células podrían ser hipóxicas por sólo cortos periodos de tiempo y, en un momento determinado, diferentes células pueden ser hipóxicas dependiendo de qué vasos sanguíneos no lleven sangre oxigenada. Estos dos modelos sobre la hipoxia tumoral no son mutuamente excluyentes y ambos mecanismos podrían participar en la presencia de células hipóxicas. La importancia relativa de los dos mecanismos es probablemente diferente para los diferentes tumores (126).

Tras irradiaciones con dosis únicas iguales o mayores a 10 Gy, las células hipóxicas pueden llegar a constituir la gran mayoría de las células supervivientes tumorales, mientras que tras dosis menores, típicas de los tratamientos clínicos (1-2 Gy), las células hipóxicas constituyen una proporción mucho menor del total, debido a que el efecto protector de la hipoxia es menor a dosis tan bajas.

Inmediatamente tras una dosis de radiación, la proporción de células supervivientes hipóxicas se elevará. Sin embargo, con el tiempo, algunas de las células supervivientes hipóxicas pueden tener acceso al oxígeno y, por tanto, hacerse más sensibles a una posterior exposición a la radiación. Ello puede ser debido a un

incremento o redistribución del flujo sanguíneo, a una utilización reducida de oxígeno por parte de las células dañadas por la radiación, o a una desaparición rápida de las células dañadas por la radiación, de modo que las células hipóxicas lleguen a situarse más cercanas a los vasos sanguíneos funcionantes (127). La reoxigenación puede llegar a producir un incremento sustancial en la sensibilidad de los tumores durante el tratamiento fraccionado.

Actualmente no se conoce si la reoxigenación es suficiente durante el tratamiento convencional de los tumores humanos para prevenir al tumor de la influencia de las células hipóxicas sobre su respuesta a la irradiación. Tras la realización de experimentos clínicos con oxígeno hiperbárico y en tumores seleccionados con radiosensibilizadores (Misonidazole), no cabe duda acerca de que la hipoxia puede jugar un papel importante al limitar la curación tumoral.

Relaciones tiempo-dosis

En los tratamientos fraccionados, la reparación y repoblación hacen necesario el incremento de la dosis total requerida para producir un daño biológico o isoeffecto determinado. Las diferencias en las dosis isoeffecto entre un tratamiento fraccionado y otro con dosis única indican que la reparación y la repoblación son los factores dominantes que determinan la respuesta de los tejidos normales a la radioterapia fraccionada. Estos dos factores dependen, respectivamente, del tamaño de la fracción (y

número), y tiempo total empleado en aplicar el tratamiento.

Fowler y Stern (128) estudiaron la importancia relativa de la reparación y repoblación mediante experimentos evaluando la respuesta de la piel de cerdo al tratamiento fraccionado con radioterapia. Sus experimentos se basaron en medir la dosis total necesaria, con distintas fracciones, para conseguir una reacción cutánea precoz secundaria. Sus resultados sugieren que la reparación del daño subletal entre fracciones es el parámetro más importante que condiciona la respuesta del tejido, y que la repoblación juega un papel secundario cuando el tratamiento se realiza en un máximo de 4 semanas. Cuando el tratamiento fraccionado se realiza en tiempo superior a las 4 semanas, la contribución de la repoblación al daño sobre el tejido es mayor.

La intensidad de las reacciones agudas en tejidos epiteliales y de otros tipos que sigan el modelo de maduración compartimental, como por ejemplo la médula ósea, refleja el equilibrio entre la tasa de células que mueren por la radiación y la tasa de regeneración de células madre que sobreviven a la misma. Este equilibrio depende fundamentalmente del tamaño de cada fracción y de la frecuencia con la que se aplican las distintas fracciones. El tamaño de cada fracción es un factor importante que influye sobre la severidad de las reacciones agudas de los tejidos, siendo las fracciones largas más dañinas que las cortas, si bien tiene una menor influencia sobre efectos agudos que sobre los tardíos. Asimismo, el tiempo total de tratamiento tiene influencia determinante en los efectos agudos. Una vez que ocurre la reacción aguda, por ejemplo la denudación de la piel, el posterior daño sobre las células madre no producirá un aumento en la

intensidad de la reacción aguda, aunque sí se manifestará como la cicatrización más tardía. Si no sobrevive un número adecuado de células madre para llevar a cabo la cicatrización tras la reacción aguda, este daño puede progresar a un daño tardío (129).

Las reacciones tardías tras la irradiación ocurren en tejidos caracterizados por una renovación lenta, tales como el tejido conectivo maduro y las células parenquimatosas de varios órganos. Dado que la deplección celular en tales tejidos no se manifiesta hasta la conclusión del tratamiento radioterápico, no existe la oportunidad para que ocurra la regeneración durante el tratamiento y, por tanto, la duración global del tratamiento no tiene influencia importante en la severidad de los efectos tardíos. Tales efectos dependen fundamentalmente de la dosis total, el tamaño de la dosis por fracción y el intervalo entre las fracciones cuando éstas se aplican en un corto espacio de tiempo.

Curvas de isoeffecto

Los efectos del cambio del esquema de fraccionamiento sobre la dosis requerida para conseguir un determinado efecto biológico pueden ser convenientemente representados mediante curvas o fórmulas de isoeffecto.

Los estudios experimentales realizados principalmente en roedores han establecido las curvas isoeffecto para los diferentes tejidos normales, utilizando como parámetros a medir el daño por radiación precoz o tardío.

Las curvas isoeffecto para la respuesta tardía tienen mayor pendiente que las de respuesta precoz, implicando una mayor capacidad para la reparación del daño por parte de los tejidos de renovación lenta (129). Las razones que explican esta diferencia no se conocen pero podrían reflejar la mayor capacidad de reparación del daño potencialmente letal por parte de los tejidos que tienen poca o ninguna proliferación celular, o la mayor redistribución que sufren los tejidos proliferantes. Este concepto, que se basa en la mayor capacidad de reparación de los tejidos de respuesta lenta o tardía, tiene importantes implicaciones cuando se trata de mejorar el índice terapéutico mediante la modificación de los esquemas de fraccionamiento.

Fraccionamiento alterado

La base racional del hiperfraccionamiento es que la utilización de pequeñas fracciones permiten alcanzar mayores dosis respetando la tolerancia de los tejidos normales irradiados, lo que se traducirá en una dosis biológica efectiva mayor al tumor. Según este razonamiento, el coeficiente α/β del tumor a tratar debe ser mayor que el α/β del tejido limitante de la dosis. Como ya se ha reseñado, los tejidos de respuesta aguda tienen mayores valores de α/β que los tejidos de renovación lenta. Debido a la similar cinética que siguen los tumores y tejidos de renovación rápida, se estima que los tumores tendrán coeficientes altos, tal como ha sido demostrado en experimentos con roedores. Sin embargo, los datos acerca de tumores humanos son más imprecisos (130), existiendo tumores que no cumplen esta norma, y que por tanto, no deben ser considerados candidatos al tratamiento hiperfraccionado. Otras razones que explican el efecto del

hiperfraccionamiento son: una mayor radiosensibilidad gracias a la redistribución, y una menor dependencia del efecto oxígeno. A mayor número de fracciones en un tratamiento, mayor oportunidad para que las células tumorales se radiosensibilicen mediante la redistribución dentro del ciclo celular.

Dado que la base para la aplicación del hiperfraccionamiento radica en que los tumores se comportan como tejidos de respuesta rápida, inevitablemente su aplicación llevará consigo reacciones agudas mayores que el fraccionamiento convencional. Sin embargo, al aumentar la tolerancia de los tejidos de renovación lenta a la radiación, que son los órganos limitantes, se obtiene un beneficio terapéutico en el tratamiento de tumores con coeficientes altos.

Mediante el mismo razonamiento, el tratamiento de tumores con coeficientes altos mediante hipofraccionamiento (fracciones largas) resulta contraproducente.

La diferencia citada en la capacidad de la reparación puede ser explotada para obtener un beneficio terapéutico (131) mediante la reducción del tamaño de la fracción por debajo de la utilizada convencionalmente (desde 2 Gy a 1-1,5 Gy). El incremento en la dosis que puede ser tolerada con el mismo nivel de daño a los tejidos de respuesta lenta (isoeffecto) debería ser mayor que la requerida para mantener el mismo nivel de control tumoral, ya que el tumor recibiría una dosis biológica efectiva mayor y, por tanto, la tasa de control deberá ser mayor. Debido a la reducción del tamaño de la fracción y al incremento de la dosis total, se requerirían un número mayor de

fracciones, y éstas deberán darse más de una vez al día con objeto de no prolongar el tiempo total de tratamiento. El tiempo entre las diferentes fracciones debe mantenerse entre 6 y 8 horas o mayor (dependiendo de los tejidos afectados), para asegurar una correcta reparación del daño. Este esquema de tratamiento se denomina hiperfraccionamiento. Un incremento en las reacciones debidas a los tejidos de respuesta rápida sería esperable, comparada a las obtenidas con el fraccionamiento convencional, si se mantiene el mismo nivel de efectos debido al daño de los tejidos de renovación lenta. El valor del coeficiente α/β para cada tejido afecto en particular puede utilizarse para calcular el incremento en la tolerancia de dosis, pero la baja confianza en la determinación exacta de este parámetro en tejidos humanos hace que la interpretación sea cautelosa al interpretar estos resultados.

Dentro de los mecanismos utilizados para justificar el hiperfraccionamiento no entra el concepto de reoxigenación, pero dado que no hay cambios en el tiempo global de tratamiento, se asume que la reoxigenación no será muy diferente de la que se produce con el esquema de fraccionamiento convencional. Un número de ensayos clínicos evaluando el hiperfraccionamiento han confirmado que se pueden tolerar dosis totales mayores cuando el tamaño de las fracciones se reduce por debajo del utilizado convencionalmente. En dos estudios, que utilizaron tamaños de fracciones de 1,15 o 1,2 Gy, aplicados dos veces al día, han obtenido un incremento del 10-15% en el control local sin aumento de complicaciones tardías (132, 133).

Se conoce como “quasihiperfraccionamiento” a la utilización del mismo régimen que se utiliza en el hiperfraccionamiento, aunque la dosis total no se incrementa.

El acortar el tiempo total de tratamiento puede también aumentar el índice terapéutico, dado que esto reduciría el tiempo disponible para que ocurra la repoblación tumoral durante el tratamiento, como ya ha sido discutido anteriormente. La tolerancia de los tejidos de renovación lenta se vería poco afectada. La reducción en el tiempo total de tratamiento puede realizarse reduciendo el número de fracciones o aplicando más de una fracción por día, teniendo en cuenta que deben dejarse un mínimo de 6 horas entre ambas para permitir la reparación. Esta última opción, conocida como fraccionamiento acelerado, es preferible a la primera, ya que el aumentar el tamaño de la fracción conllevaría a un incremento relativo en el daño sobre los tejidos de renovación lenta. Asimismo, hay que señalar que el hiperfraccionamiento acelerado puede ser perjudicial si se reduce la reoxigenación del tumor entre las fracciones. Probablemente sea beneficiosa su aplicación en aquellos tumores con un gran índice de repoblación.

Los resultados iniciales obtenidos al combinar el tratamiento combinado y acelerado (CHART), fueron publicados en 1989 por Saunders y cols (134). En este ensayo, los pacientes con tumores de la cabeza y el cuello recibieron 36 fracciones de 1,4-1,5 Gy, aplicados en 12 días en 3 fracciones por día. La respuesta tumoral fue mejor con respecto a los controles históricos. Las reacciones mucosas precoces fueron intensas pero cicatrizaron sin problemas. Un análisis de los efectos tardíos, por parte de los mismos autores, sugiere que son similares a las esperadas, con la excepción del daño

sobre la médula espinal. La naturaleza intensiva de este tratamiento hace necesario una selección previa de aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de este esquema de tratamiento.

Análisis multivariante

Cuando se pretenden analizar los factores de riesgo, puede haber factores que actúen “confundiendo” los verdaderos “ factores de riesgo”, al aumentar o disminuir el verdadero efecto del factor en estudio (135). Para evitar esto, se requieren técnicas especiales en análisis de datos, como los métodos multivariantes (135), que fijan el valor de todas las variables en relación a la que se mide como factor de riesgo. Esto permite que la población no tenga que ser subdividida según el número de factores que se quiera controlar, pues no siempre se obtienen subpoblaciones adecuadas tras esta división para estudiar los factores de riesgo de interés, y además para controlar “n” factores de riesgo se deberían obtener 2^n subpoblaciones, lo que resulta inviable si el número “n” es grande. Todo esto se obvia con los análisis multivariantes (136, 137).

Cuando se estima la supervivencia de una población y se comparan varios grupos, a menudo resulta interesante estudiar el efecto simultáneo de distintas variables independientes sobre la supervivencia, de modo que se puedan comparar dos grupos con distinto tratamiento, controlando al mismo tiempo otros factores que pudieran influir sobre la supervivencia.

El tipo de análisis multivariante más utilizado habitualmente es el modelo de regresión de Cox, también conocido como análisis de regresión de riesgo proporcional (138). En los análisis de regresión, la variable dependiente se expresa habitualmente



como una función lineal de varias variables independientes, y los coeficientes de esas variables se estiman para establecer la relación entre las variables independientes y dependientes.

El modelo de Cox asume que las variables independientes se relacionan con el tiempo de supervivencia mediante un efecto multiplicativo en la función de riesgo. Así, la fórmula de la función de riesgo ($h_0(t) e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2}$), donde x_1 y x_2 son variables, β_1 y β_2 coeficientes de regresión que pueden ser estimados a partir de los datos, y $h_0(t)$ es el riesgo basal, asume a su vez diversas funciones de riesgos para cada variable, proporcionales unas a otras, que difieren únicamente en el término multiplicativo exponencial, no siendo necesario el conocimiento de $h_0(t)$ para la estimación de los coeficientes β_1 y β_2 , así como para la comparación de variables utilizando “ratios”.

El análisis de la supervivencia según el modelo de Cox consiste en la estimación de los coeficientes β_1 y β_2 con sus correspondientes errores standar. Esto permite la estimación de los riesgos relativos, la construcción de intervalos de confianza para los riesgos relativos, y el estimar las hipótesis acerca de dichos coeficientes, que suelen representarse por la hipótesis nula de $\beta=0$.

Existen diversas generalizaciones del modelo de Cox que son útiles para el análisis de la supervivencia cuando actúan múltiples variables. Estas incluyen la utilización de estratificación por variables categóricas, o la inclusión de variables explicativas que puedan variar a lo largo del tiempo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

El cancer de cérvix en estadios II y III se trata de manera estándar con Radioterapia externa y Braquiterapia exclusivamente. Aunque los resultados se suelen estratificar según los distintos subgrupos definidos por los estadios de la FIGO, se han detectado distintos parámetros pronósticos que pueden influir significativamente en el control local y en la supervivencia de estas pacientes, pudiendo a veces superar en importancia pronóstica al estadiaje clínico.

Las tasas de curación del cancer avanzado de cérvix no han experimentado mejoría en los últimos años. Al igual que en otros tumores, la disminución de las recurrencias locales han resultado en un aumento de la supervivencia, por lo que se han ensayado nuevos tratamientos, como la adición de fármacos y quimioterapia radiosensibilizantes, sin mejorar los resultados conseguidos anteriormente.

El hiperfraccionamiento se basa en la utilización de pequeñas fracciones aplicadas en más de una sesión al día, permitiendo la administración de dosis mayores de radioterapia sin sobrepasar el límite de tolerancia de los tejidos de renovación lenta, describiéndose un aumento de la respuesta tumoral, que se comporta como un tejido de respuesta rápida. Asimismo, el tratamiento hiperfraccionado permite una mayor redistribución de la célula tumoral entre las dosis aplicadas, con mayores posibilidades de radiosensibilización. Por último, el hiperfraccionamiento permite acortar el tiempo total

de tratamiento, reduciendo la repoblación tumoral y aumentando el índice terapéutico.

El tratamiento hiperfraccionado ha demostrado un aumento del control local y supervivencia en tumores de orofaringe, sin aumentar la incidencia de complicaciones tardías. El cancer de cérvix y los de la esfera otorrinolaringológica son predominantemente escamosos, con tendencia a la recidiva local y con comportamientos radiobiológicos similares al de los tumores de cabeza y cuello. Al contrario de lo que ocurre en los tumores de cabeza y cuello, en la literatura no existen apenas series que estudien resultados de la irradiación del cancer de cérvix con tratamientos hiperfraccionados.

En el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen del Rocío se dispone de una amplia serie de pacientes tratadas de carcinoma de cervix inoperable. La evolución del Departamento a través del tiempo ha contemplado tratamientos radioterápicos de distinto tipo, que van desde la aplicación de radioterapia externa con Cobalto-60 a la irradiación con fotones de alta energía, realizándose inicialmente la braquiterapia con Radio-226 y posteriormente con Cesio-137. Se trata, por tanto, de una serie lo suficientemente amplia como para estudiar los factores pronósticos de la supervivencia, permitiendo a su vez la comparación entre algunas modalidades de tratamiento presentes en nuestra serie.

Por otro lado, en los años 1992 y 1993 se han tratado un grupo de enfermas con un régimen hiperfraccionado, por lo que se pensó que, dadas las escasas

referencias bibliográficas existentes de hiperfraccionamiento en cancer de cervix, sería interesante comparar los resultados obtenidos entre el tratamiento realizado con un fraccionamiento standar o “clásico” y el hiperfraccionado.

Este trabajo se ha realizado considerando a todas las pacientes tratadas desde el año 1984 en busca de diversos objetivos:

- 1.- Evaluación de los resultados globales conseguidos.

- 2.- Análisis del impacto de los factores pronósticos, dependientes de las pacientes tratadas, sobre la supervivencia mediante análisis uni y multivariante (regresión de Cox).

- 3.- Análisis del impacto de los factores pronósticos, dependientes del tratamiento realizado, sobre la supervivencia mediante análisis uni y multivariante.

- 4.- Evaluación, mediante el estudio uni y multivariante de la supervivencia, en relación al régimen de tratamiento empleado: estándar o “clásico” e hiperfraccionado.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODO

Material

Se ha realizado un estudio retrospectivo de 180 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix, estadios II-III de la clasificación de la FIGO, tratadas en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla entre Enero de 1983 y Diciembre de 1993.

Para su inclusión en el estudio, se han considerado válidas a aquellas pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide o adenocarcinoma de cérvix, consideradas inoperables por la extensión tumoral, que no hubieran sido tratadas previamente con radioterapia ni cirugía. Asimismo, no se han considerado evaluables aquellas pacientes que por sus condiciones generales sólo recibieron una dosis paliativa, y las que, por cualquier razón, no concluyeron el tratamiento.

El estudio previo al tratamiento consistió en la realización de una historia clínica completa y una exploración física general y ginecológica, la mayoría de las veces sin anestesia. El estudio de extensión tumoral consistió en la realización de una hematimetría completa, bioquímica general y hepática, Rx de tórax, urografía intravenosa, rectoscopia y en algunas ocasiones cistoscopia. En la mayoría de las pacientes se realizó tomografía computarizada (TC) y en algunas pacientes resonancia magnética nuclear (RMN).

El tratamiento realizado ha seguido las directrices generales utilizadas en el Departamento, que se exponen posteriormente; sin embargo, el tratamiento se individualizó en casos concretos, en función del volumen tumoral, cirugía posterior, historia de enfermedad pélvica inflamatoria, u otra característica de la paciente que así lo requiriese.

De las 180 pacientes tratadas, 130 (72,1 %) fueron irradiadas mediante una combinación de RT externa y braquiterapia, 43 (23,8 %) mediante RT externa exclusiva y 7 (4,1 %) mediante RT y técnicas de ortovoltaje. El tratamiento de la pelvis con RT externa se realizó inicialmente en todas las pacientes, utilizándose fotones de baja energía (Co-60) en 39 pacientes (21,6 %) y fotones de 18 MV (Acelerador lineal de partículas) en 141 pacientes (78,4 %).

La irradiación externa sobre la pelvis se llevó a cabo mediante 4 campos perpendiculares entre sí (AP-PA; LD-LI), descompensando a favor de los campos AP-PA, de modo que la aportación de dosis por éstos campos fue del 66%, frente al 33% por los campos laterales. Generalmente, el límite superior del campo se situó en L4-L5, englobando parte de la cadena iliaca común, los límites laterales a 2 cm de la pared pélvica, englobando la pelvis verdadera, y el límite inferior en el borde más caudal del agujero obturador, o guardando una distancia mínima de 4 cm desde la enfermedad más inferior. La altura mínima de este campo fue de 15 cm. El límite anterior de los campos laterales se situó en la sínfisis del pubis, y el posterior al menos 1 cm tras la cabeza

femoral. La anchura mínima de este campo fue de 9 cm, con una altura similar a la de los campos AP-PA. En ningún caso se trataron las cadenas paraórticas.

El fraccionamiento utilizado habitualmente fue de 1,8-2 Gy al día, realizándose el tratamiento diariamente, con una dosis media de RT externa de 46,9 Gy. A este tratamiento se le ha llamado “clásico”. En los años 1992 y 1993, la mayoría de las pacientes fueron irradiadas con un régimen que contemplaba la aplicaciones de dos fracciones al día, de 115 cGy cada una, con un intervalo de 4 a 6 horas entre ambas y dosis pélvica media total de 45 Gy. A este régimen se le ha llamado “hiperfraccionado”.

Una vez finalizada la RT externa, se llevó a cabo una valoración clínica de la respuesta previa a la aplicación de la segunda parte del tratamiento, siguiendo los criterios que luego se expondrán. La irradiación del tumor propiamente dicho se llevó a cabo mediante tres procedimientos fundamentalmente, de los cuales dos contemplaban técnicas de braquiterapia (Radio-226 y Cesio-137) y el tercero RT externa.

Antes de continuar con la descripción de las técnicas de sobreimpresión es necesario hacer un inciso acerca ciertas consideraciones en la especificación de la dosis aplicada con BT. Así, el tratamiento se especificó según dosis en puntos A, B, recto, y vejiga. El punto A se localiza lateralmente a 2 cm del tandem intrauterino, a la altura del orificio cervical externo, y a 2 cm superiormente a una línea paralela al tandem desde el punto anterior. El punto B se localiza midiendo 3 cm lateralmente desde el punto A. La dosis en vejiga se calculó en la dosimetría según la recibida por el centro del balón de la

sonda de Foley. La dosis en recto se consideró según la recibida por un punto 0,5-1 cm posterior a los ovoides vaginales en la proyección lateral.

Volviendo a la descripción de las técnicas de sobreimpresión, la primero fue la realización de braquiterapia mediante la aplicación de Radio- 226, realizado habitualmente mediante sonda y colpostatos, correspondiendo a pacientes que recibieron tratamiento en los años 1983 a 1986. En estos casos la carga insertada se especificaba en mgRaEq, calculándose posteriormente la dosis en punto A según la longitud de las fuentes, presencia de filtros y características dosimétricas de las fuentes, mediante las correspondientes tablas de equivalencia (139), determinando el tiempo de irradiación necesario para liberar en el punto A la dosis deseada.

El segundo procedimiento fue la aplicación de Cesio intravaginal, mediante sonda y colpostatos, siendo importante reseñar que muchos de estos casos se trataron fuera de Sevilla por no disponer nuestro Hospital de dicha técnica, correspondiendo a pacientes tratadas desde el año 1986 en adelante. Previamente a dicho año, se realizaron algunos mediante carga manual en nuestro Departamento. La mayoría de casos se trataron en un tiempo, ya que la mayor parte de la dosis se aplicó mediante RT externa, no siendo necesario dividir la aplicación de braquiterapia en dos tiempos.

En tercer lugar, cuando las condiciones anatómicas o anestésicas de la paciente no permitían la aplicación de BT, se realizó la sobreimpresión con RT externa.

La dosis media de braquiterapia aplicada sobre el parametrio proximal (punto A) fue de 30 Gy, determinándose en función de la RT externa recibida, con objeto de aplicar sobre el parametrio proximal una dosis mínima de 60 Gy, siendo la dosis media aplicada de 72 Gy. Asimismo, la dosis media de braquiterapia en pared pélvica, calculada a 5 cm de la línea media, fue de 9 Gy, variando según si el parametrio distal y pared estuvieran o no infiltrados.

Por último, y cuando la infiltración parametrial así lo requería, se realizó sobreimpresión del parametrio afecto con RT externa, habitualmente con la misma energía utilizada en el primer tratamiento. Para ello, se procedió a la aplicación de un campo AP-PA sobre pelvis menor, con protección medial de 4 cm aproximadamente. En algunos casos, y según el parametrio que estuviera afecto, se realizó el tratamiento mediante un campo AP-PA sobre el parametrio afecto.

Las pacientes fueron evaluadas semanalmente para valorar la toxicidad del tratamiento y, previamente a la braquiterapia, bajo anestesia, para evaluar la respuesta a la RT externa. Un mes tras la finalización del tratamiento se procedió a la evaluación clínica de la respuesta, dividiéndola en los siguientes grupos: Respuesta completa (RC), que se definió como la ausencia de enfermedad clínica, o histológica en algún caso concreto en que la valoración clínica resultaba dudosa, respuesta parcial (RP), definida como la disminución clínica de la enfermedad mayor del 50 %, respuesta menor (RM), como una disminución menor del 50 % y la estabilización-progresión (EP) cuando no se objetivó respuesta o se observó progresión tras el tratamiento.

Posteriormente al tratamiento, se siguieron revisiones trimestrales durante el primer año, cuatrimestrales durante el segundo año, semestrales durante los años 3, 4 y 5 y anuales posteriormente. Para la evaluación de la supervivencia global, las pacientes fallecidas por causas no relacionadas con su neoplasia fueron consideradas fallecidas, mientras que este mismo grupo de pacientes se consideraron vivas en la evaluación de la supervivencia libre de enfermedad.

Las toxicidades agudas y las crónicas debidas a la radioterapia se documentaron según la clasificación del Grupo de Radioterapia y Oncología (RTOG) (140). La toxicidad aguda se consideró hasta tres meses después de la finalización de la radioterapia, mientras la crónica se consideró a la que apareció o persistió tres meses tras la finalización del tratamiento.

Metodología y estudio estadístico

La metodología aplicada para la realización de este trabajo ha seguido distintos pasos. La descripción de cada uno de ellos se va a exponer por el mismo orden en el que se desarrollan en el capítulo correspondiente a Resultados. Posteriormente se describirán las variables utilizadas en el estudio univariante y multivariante.

1. La primera parte de este trabajo consta de un estudio con todos los casos de la serie, realizándose un análisis uni y multivariante de la supervivencia global y libre de enfermedad.

1.1 Para conocer en profundidad la serie de pacientes sobre las que se ha realizado el trabajo se describen en primer lugar los resultados correspondientes a la estadística descriptiva general de los 180 casos de la serie considerados globalmente, incluyendo las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas y la estadística básica de las variables cuantitativas.

1.2 Para poder interpretar los resultados del análisis uni y multivariante correctamente, se hizo un análisis previo de los datos de la serie que nos permitió conocer distintas relaciones entre las distintas variables que puedan explicar o justificar los hallazgos obtenidos. Así, se realizó en primer lugar un estudio de la asociación estadística entre las variables cualitativas, mediante la prueba de Chi cuadrado, utilizando

el test de Fisher en los casos en que no fue posible aplicar dicho test por ser la frecuencia absoluta de una o más casillas de la tabla 2 x 2 menor a 5, aplicando la corrección de Yates cuando la suma de las frecuencias absolutas de las casillas era menor de 200.

En segundo lugar, para conocer las relaciones entre variables cualitativas y cuantitativas, se realizó el análisis de la varianza para un factor (ANOVA) de todas las variables cuantitativas respecto a las cualitativas, aplicando el test de Newman-Keuls en aquellas asociaciones que resulten significativas, con objeto de conocer entre qué muestras concretas se encuentran diferencias significativas.

1.3 Estudio univariante, mediante curvas actuariales del programa RSIGMA (141), de la supervivencia global y libre de enfermedad, analizando todos los casos globalmente en función de las distintas variables cualitativas y cuantitativas de mayor interés (edad, hemoglobina, hipertensión arterial, enfermedad bulky, histología, grado de diferenciación tumoral, estadio de la FIGO y de Fletcher, energía de radiación utilizada, respuesta clínica a la RT externa, respuesta clínica al tratamiento, dosis de braquiterapia sobre el punto A, dosis total sobre punto el A, duración total del tratamiento). Posteriormente se han comparado las curvas de supervivencia obtenidas con cada variable mediante el test LogRank, realizándose posteriormente, en caso de obtener significación estadística, una comparación entre las distintas categorías de la variable para detectar a las responsables de la diferencia.

2. Una segunda parte de este trabajo consiste en la comparación del tratamiento hiperfraccionado con el “clásico”. Para ello, siguiendo el mismo esquema descrito en el análisis de la serie globalmente, se realizó la estadística descriptiva y básica general de los casos agrupados según los dos regímenes de tratamiento a comparar.

2.1 Previamente a la comparación de las supervivencias obtenidas con los dos regímenes de tratamiento, se hicieron pruebas de homogeneidad entre ambos, para determinar posibles diferencias entre los dos grupos que condicionen el resultado final de la comparación. Las pruebas realizadas consistieron en la diferencia de medias para variables cuantitativas y la diferencia de proporciones para variables cualitativas.

2.2 Estudio univariante, mediante curvas actuariales del programa RSIGMA, de la supervivencia global y libre de enfermedad dentro de cada grupo de tratamiento (hiperfraccionado y no hiperfraccionado). También se han analizando las variables citadas para el análisis de la serie global, ya que se consideró que podían ayudar a objetivar diferencias entre los dos regímenes. Posteriormente se compararon las curvas de supervivencia de cada variable mediante el test LogRank, realizándose posteriormente, en caso de obtener significación estadística, una comparación entre las distintas categorías de la variable para detectar a las responsables de la diferencia.

3. Por último, como final común a las dos partes anteriores, se realizó el análisis multivariante de supervivencia de regresión de Cox, considerando a todas las pacientes conjuntamente y posteriormente a cada régimen de tratamiento por separado. Este

análisis se llevó a cabo con objeto de determinar cuales son las variables independientes que verdaderamente tienen valor pronóstico, al no depender su influencia sobre la supervivencia en ninguna otra variable. Las variables introducidas en el estudio se seleccionaron del análisis univariante según se describe posteriormente.

En el análisis de todo el grupo de pacientes, se incluyó a la variable representativa del régimen de tratamiento según se tratase del hiperfraccionado o el “clásico”, para determinar la influencia real del régimen de tratamiento sobre la supervivencia en nuestra serie. Al considerarse al grupo hiperfraccionado como diferente, teniendo en cuenta el tiempo global de tratamiento empleado y los resultados del análisis univariante, se realizó un análisis multivariante de este grupo y del grupo “clásico”.

Para el análisis multivariante de todas las pacientes se consideró la supervivencia ajustada a los 30 meses, registrándose los pacientes que llegaron a ese punto como vivos. De este modo se igualó el seguimiento de ambos grupos permitiendo su comparación, que se realiza en el tiempo que el grupo hiperfraccionado alcanza la supervivencia mediana (55% a los 31 meses), ya que el grupo clásico alcanza su mediana de supervivencia a los 70 meses, presentando una supervivencia a los 30 meses del 61%. Asimismo, consideramos este punto de corte como adecuado, ya que las supervivencias se encuentran próximas entre sí en este tiempo. Por este motivo, en las figuras del análisis univariante que tengan interés, se especificará el resultado a los 30 meses.

El criterio de entrada de las variables fue si presentaban un valor significación de $p < 0,20$, saliendo del estudio cuando presentaban valores de $p > 0,40$. En algunas ocasiones se introdujeron variables que pudieran tener una importancia biológica, aun cuando no fueran significativas, si no desajustaban el modelo. El método de entrada de variables en el modelo se realizó en distintos pasos. Así, en primer lugar se introdujo la variable con mayor significado pronóstico en el análisis univariante, para posteriormente añadir variables según su poder para explicar la variabilidad residual, hasta que la adición de una variable no fuera estadísticamente significativa.

Descripción de las variables

El estudio estadístico univariante se ha realizado dividiendo los datos en 34 variables, 13 cuantitativas y 11 cualitativas, que han sido analizadas mediante el programa estadístico RSIGMA (141), utilizando un ordenador PC compatible.

Se describen a continuación las variables utilizadas en el análisis univariante introducidas en primer lugar en el programa "rsigma" y, posteriormente, se describirán las 17 variables con las que se realizó el estudio multivariante. Se señalan en cursiva las abreviaturas que se utilizarán al analizar los resultados y en la discusión, al referirnos a las diferentes variables.

Descripción de las variables del análisis univariante

En primer lugar se comentarán las cuantitativas y posteriormente las cualitativas. Sólo se comentarán aquellas que precisen aclaración o definición, no deteniéndonos en las que se definen por sí mismas. Con letra cursiva figuran los nombres de las variables tal como se introdujeron en el programa.

Variables cuantitativas

1. **Edad del paciente en el momento del diagnóstico.** *Edad.*
2. **Nivel de Hemoglobina** presentado en el momento del diagnóstico. *NivelHb.*
3. **Dosis recibida con RT externa.** Es la dosis recibida por la pelvis sin incluir la correspondiente a la sobreimpresión de parametrios. *Dosis exter.*
4. **Dosis de braquiterapia administrada sobre parametrio distal.** Se ha considerado similar a la dosis recibida por el punto B. En los casos tratados con Radio-226 esta dosis no ha sido especificada por no disponer de datos fiables para hacer una estimación aproximada. Sin embargo, sí se han incluido en el análisis de la supervivencia. *Braqparamd.*

5. **Dosis de braquiterapia administrada sobre parametrio proximal.** Se ha considerado como la dosis en Gy recibida por el punto A según la dosimetría realizada, considerándose representativa de la recibida por el tumor. En aquellos casos tratados con radio-226, se han transformado los mgr/h en Gy según el método descrito. *Braqparamp.*

6. **Dosis de braquiterapia administrada sobre pared de la pelvis.** Se ha considerado similar a la dosis recibida por el punto B. *Braqpared.*

7. **Dosis recibida con RT externa hiperfraccionada.** Es la dosis recibida por la pelvis sin tener en cuenta la correspondiente a la sobreimpresión de parametrios. *Dosis hiper.*

8. **Dosis total representativa de la dosis tumoral.** Se ha estimado como la sumación de dosis pertenecientes a la RT externa pélvica y la dosis de braquiterapia en el punto A. *Dosis totat.*

9. **Duración total del tratamiento.** Se ha calculado sumando todos los días de tratamiento, no incluyendo Sábados ni Domingos, pero sí teniendo en cuenta los días de la semana en que no estaba previsto no aplicar el tratamiento. Por ejemplo, se contaron los días que transcurrieron entre la RT externa y la braquiterapia, entre la braquiterapia y la sobreimpresión de parametrios, averías y días de ausencia del paciente por cualquier motivo. *Durac trata.*

10. **Días de interrupción del tratamiento**, no incluyendo Sábados ni Domingos, pero sí los días entre semana en que no se aplicó el tratamiento, y también los días que transcurrieron entre la RT externa y braquiterapia, o entre la braquiterapia y la superimpresión de parámetros. *Días interr.*

11. **Supervivencia libre de recidiva**, representada con dos categorías: 1 (muerto) y 2 (vivo). Los pacientes de la categoría 1 corresponden a los que han recidivado y los de la categoría 2 a los que no recidivan. Los pacientes que mueren por causa no cancerosa o se pierden en el seguimiento se consideraron vivos. *Suplibrec.*

12. **Supervivencia global**, representado con dos categorías: 1 (muerto) y 2 (vivo). Los pacientes de la categoría 1 corresponden a los que fallecen durante el seguimiento, recogiendo los meses de supervivencia, por su enfermedad o por complicaciones del tratamiento. Los pacientes de la categoría 2 son aquellos que viven al cerrar el estudio, considerándose dentro de esta categoría a los perdidos vivos. *Supglobal.*

13. **Control local**, representado con dos categorías: 1 (muerto) y 2 (vivo). Los pacientes de la categoría 1 corresponden a los que recidivan localmente durante el seguimiento, recogiendo los meses que transcurren hasta la recidiva. Los pacientes de la categoría 2 son aquellos que no recidivan localmente. *Controllt.*

Variables cualitativas:

13. **Hipertensión arterial (HTA)**, que se dividió en dos categorías.

13.1 Si

13.2 No

14. **Síntoma que apareció en primer lugar.** Se dividió en 5 categorías.

Sintoma1

14.1 Presencia de metrorragia. *Metrorragia.*

14.2 Presencia de leucorrea. *Leucorrea.*

14.3 Presencia de dolor. *Dolor.*

14.4 Presencia de síntomas constitucionales como astenia, anorexia, o pérdida de peso. *Sintconst.*

14.5 Presencia de fiebre. *Fiebre.*

14.6 Presencia de otros síntomas. *Otros.*

15. **Estadío según la FIGO (*EstadFigo*)**, que se dividió en 4 categorías

15.1 Estadío IIA

15.2 Estadío IIB

15.3 Estadío IIIA

15.4 Estadío IIIB.

16. **Estadio según la clasificación de Fletcher** (*EstadFletch*), que se dividió en 4 categorías.

16.1 Estadio IIA

16.2 Estadio IIB

16.3 Estadio IIIA

16.4 Estadio IIIB

17. **Histología tumoral** (*Histolog*), dividida en 2 categorías.

17.1 Epidermoide

17.2 Adenocarcinoma

18. **Grado histológico tumoral** (*Grado*). Se dividió en 3 categorías.

18.1 Grado 1.

18.2 Grado 2.

18.3 Grado 3.

19. **Tumor bulky**, definido por la presencia de enfermedad de tamaño mayor a 4 cms. *Bulky*. Se dividió en dos categorías.

19.1 No

19.2 Sí

20. **Tipo de tratamiento** realizado (*Tratam*). Se dividió en 2 categorías.

20.1 *Rradical*: radioterapia exclusiva a dosis radical.

20.2 *Rtcirug*: radioterapia a dosis radical y cirugía posterior.

21. **Modalidad de radioterapia utilizada (*Radioter*)**, que se definió mediante 5 categorías.

21.1 Tratamiento mediante **RT externa standar y braquiterapia posterior con Cesio 137. *Rtstanbra***.

21.2 Tratamiento mediante **Rt externa hiperfraccionada y braquiterapia posterior con Cesio. *Rthiperbra***.

21.3 Tratamiento mediante **RT externa y sobreimpresión posterior con arcoterapia. *Rtstanarc***.

21.4 Tratamiento mediante **RT externa standar y sobreimpresión con radio-226. *Rtstandrad***.

21.5 Tratamiento mediante **RT externa standar y sobreimpresión con ortovoltaje. *Rtstankv***.

22. **Causa de interrupción del tratamiento (*Causa inter*)**, que se definió mediante 4 categorías.

22.1 **Morbilidad** por efectos secundarios del tratamiento. *Morbilidad*.

22.2 **Espera para la aplicación de BT**, condicionado en la mayoría de las ocasiones por la lista de espera de los Centros de referencia a los que estas pacientes eran enviadas. *Braquiterapia*.

22.3 Coincidencia de **morbilidad y espera por la BT**. *Morbibraq.*

22.4 **Otras posibles causas**, tales como averías, fiestas etc... *Otros.*

23. Valoración de la **respuesta a la RT externa**, mediante 5 variables. *Resprtext.*

23.1 **Respuesta completa** o ausencia de enfermedad. *Rcompleta.*

23.2 **Respuesta parcial**. Cuando la enfermedad objetivable experimentó una disminución tras el tratamiento mayor o igual al 50% de su tamaño inicial. *Rparcial.*

23.3 **Respuesta menor y estable**. Agrupa las respuestas menores del 50% y aquellos casos que no responden. *Rparmenor, Estabprog.*

24. Valoración de la **respuesta tras el tratamiento completo**. Se evaluó con tres categorías idénticas a las de la variable anterior. Para el análisis multivariante se reconvirtió en una variable con las categorías 0 (RC: respuesta completa) y 1 (RP-RM: respuesta parcial-menor). *Respbraq.*

25. **Recidiva de la enfermedad** tras el tratamiento en algún momento de la evaluación de la paciente, valorada mediante dos categorías. *Recidiva.*

25.1 Si

25.2 No

26. Tipo de recidiva presentada (*Tipo de recidiva*), con tres categorías.

26.1 Recidiva de la enfermedad **dentro de la pelvis**, ya sea central o en el parametrio. *Pélvica.*

26.2 Recidiva de la enfermedad **fuera de la pelvis**, considerando las recidivas en cadenas paraórticas dentro de este grupo. *A distancia*.

26.3 Recidiva **pélvica y a distancia** en la misma paciente. *Ambas*.

27. **Efectos secundarios** al tratamiento, catalogados mediante tres variables. *Efectsecun*.

27.1 Efectos agudos. *Agudos*.

27.2 Efectos crónicos. *Crónicos*.

28. **Efectos agudos secundarios** al tratamiento, siguiendo la clasificación de la RTOG (Perez y Brady 1992), categorizados mediante 10 subgrupos que se indican. *Efectagudo*.

28.1 **Dermatitis grado 1 y 2**. *Piel 1 y 2*.

28.2 **Dermatitis grado 3 y 4**. *Piel 3 y 4*.

28.3 **Efectos sobre el aparato gastrointestinal, grado 1 y grado 2**. *Gastro 1 y 2*.

28.4 **Efectos sobre el aparato gastrointestinal, grado 3 y grado 4**. *Gastro 3 y 4*.

28.5 **Efectos sobre el aparato genitourinario, grado 1 y grado 2**. *Genitouri 1 y 2*.

28.6 **Efectos secundarios hematológicos, grado 1 y grado 2**. *Hemato 1 y 2*.

28.7 Efectos secundarios hematológicos, grado 3 y grado 4. *Hemato 3y4.*

29. Efectos secundarios crónicos al tratamiento que aparecen o perduran a los 180 días de la finalización del tratamiento, siguiendo la clasificación de la RTOG (140), categorizados mediante 8 subgrupos. *Efectcróni.*

29.1 Toxicidad en piel, grado 1 y grado 2. *PielG1yG2.*

29.2 Toxicidad en piel, grado 3. *PielG3.*

29.3 Proctitis grado 1 y grado 2. *RectoG1yG2.*

29.4 Proctitis grado 3. *RectoG3.*

29.5 Toxicidad sobre vejiga grado 1 y grado 2. *VejigaG1yG2.*

29.6 Toxicidad sobre vejiga grado 3. *VejigaG3.*

30. Supervivencia libre de recidiva, clasificada con dos categorías. *Suplibrec.*

30.1 Pacientes que sufrieron recidivas. *Muerto.*

30.2 Pacientes vivos sin enfermedad y perdidos vivos. *Vivo/Perdido vivo.*

31. Supervivencia global, clasificada con dos categorías. *Supglobal.*

31.1 Pacientes fallecidos durante el seguimiento. *Muerto.*

31.2 Pacientes vivos o perdidos vivos durante el seguimiento.

Vivo/Perdido vivo.

32. Energía de radiación(Energía). Con dos categorías.

32.1 Realizado mediante fotones procedentes de **cobalto-60**. *Cobalto*.

32.2 Realizado mediante fotones de un **acelerador lineal de 18 MV**.

ALE.

33.- **Control local**, clasificada con dos categorías. *Control*.

31.1 **Pacientes que recidivaron localmente**. *Muerto*.

31.2 **Pacientes sin enfermedad local**. *Vivo/Perdido vivo*.

Variables del análisis multivariante

Para su realización, las variables se reconvirtieron previamente en dicotómicas. Así, en las cuantitativas se estableció un punto de corte, teniendo en cuenta los valores de interés que aparecían en la literatura y nuestra propia serie, que sirvió como límite para diferenciar las dos categorías y en las cualitativas con más de dos categorías se agruparon en dos.

1. **La edad** se estudió con dos variables diferentes: *edad 1* y *edad 2*. La *edad 1* se dividió a su vez en 1 (menor de 45 años) y 2 (mayor de 45 años). La *edad 2* se dividió en 1 (menor de 60 años) y 2 (mayor de 60 años).

2. **El nivel de hemoglobina** se analizó con el nombre *Hb1*, dividiéndola en 1 (mayor de 10 gr) y 2 (menor de 10 gr).

3. La variable representativa de la **dosis de la braquiterapia sobre el punto A** se estudió con el nombre *Dosistot1*, con las categorías 1 (mayor de 30 Gy) y 2 (menor de 30 Gy).

4. La **dosis total sobre el punto A** se representó mediante dos variables distintas, *dosis total 2* y *dosis total 3*. La *dosis total 2* se subdividió en 1 (mayor de 70 Gy) y 2 (menor de 70 Gy). La *dosis total 3* se subdividió en 1 (mayor de 80 Gy) y 2 (menor de 80 Gy).

5. **La duración total del tratamiento** se representó por una variable dicotómica, llamada *duratr*, subdividida en 1 (menor de 60 días) y 2 (mayor de 60 días).

6. **La supervivencia libre de recidiva** se representó por "*Suplibrec*" con dos categorías: 0 (muerto) y 1 (vivo). Los pacientes de la categoría 1 correspondían a los que han recidivado y los de la categoría 2 a los que no recidivan. Los pacientes fallecidos por causa no cancerosa se consideraron como vivos.

7. **La supervivencia global** se representó por "*Supglobal*" con dos subcategorías: 0 (muerto) y 1 (vivo). Los pacientes de la categoría 1 correspondían a los que fallecen durante el seguimiento, por su enfermedad u otra causa. Los pacientes de la

categoría 2 son aquellos que viven al cerrar el estudio, considerándose dentro de esta categoría a los perdidos vivos.

8. La **hipertensión arterial** se representó por *HTA1*, con la categoría 0 correspondiente a normotensa y 1 a hipertensa.

9. La variable representativa del **estadio de la FIGO** se reconvirtió en *Figol*, subdividiéndose en 1 (estadio II) y 2 (estadio III).

10. La variable representativa del **estadio Fletcher** se reconvirtió en *Fletcher1*, subdividiéndose en 1 (estadio II) y 2 (estadio III).

11. La **histología** se representó por *Histol*, dividiéndose a su vez en las categorías: 1 (epidermoide) y 2 (adenocarcinoma).

12. Los **tumores bulky** se representaron por *bulky1*, reconvirtiéndose en una variable dicotómica dividida en 1 (No) y 2 (Si).

13. El **tipo de tratamiento** se representó por la variable *radio1*, subdividiéndose en 1 (Rt hiperfraccionada) y 2 (Rt clásica). Esta última variable incluía las pacientes que se trataron sin hiperfraccionamiento, excluyendo aquellas que recibieron sobreimpresión mediante ortovoltaje.

14. **La respuesta a la radioterapia externa** se representó por *Resprtext1*, dividiéndose en las categorías 0 (RC) y 1 (RP, RM-EE).

15. **La respuesta tras el tratamiento completo** se representó por *Respbraq*, subdividiéndose en 0 (RC) y 1 (RP, RM-EE).

16. **La aparición de recidiva** se representó por *Recidival*, que a su vez se subdividió en 0 (No) y 1 (Si).

17. **La energía de radiación** con la que se realizó el tratamiento vino representada por *Energial*, que se dividió en 1 (Acelerador) y 2 (Cobalto).

RESULTADOS

RESULTADOS

La exposición de los resultados se va a realizar según el orden referido en el apartado “metodología y estudio estadístico” perteneciente al capítulo anterior, que aquí esquematizamos para un mejor seguimiento del texto.

1. La primera parte de este capítulo consiste en la descripción de los resultados de un estudio realizado con todas las pacientes tratadas en nuestro Departamento durante los años citados, que se ha dividido en distintos apartados.

1.1 Estadística descriptiva (estadística básica y distribución de frecuencias) de todas las pacientes consideradas globalmente.

1.2 Estadística analítica, mediante el test de Chi-cuadrado y ANOVA para un factor, para conocer las relaciones existentes entre las distintas variables del grupo de pacientes referido en el apartado anterior.

1.3 Análisis univariante de la supervivencia, analizándose la supervivencia global y libre de enfermedad, en función de las distintas variables a estudiar.

2. La segunda parte corresponde a la comparación entre el régimen de tratamiento hiperfraccionado y el “clásico”, realizado en distintos apartados.

2.1 Estadística descriptiva (estadística básica y distribución de frecuencias) de cada grupo de pacientes, según el tratamiento utilizado, por separado.

2.2 Estadística analítica, mediante el test de Chi-cuadrado y ANOVA para 1 factor, para conocer las relaciones existentes entre las distintas variables, dentro de cada tipo de tratamiento. Pruebas de diferencia de medias y de proporciones entre las variables de ambos grupos.

2.3 Pruebas de homogeneidad entre los dos grupos, para detectar posibles diferencias entre ambos que condicionen el resultado final. Las pruebas realizadas consistieron en la diferencia de medias para variables cuantitativas y la diferencia de proporciones para variables cualitativas.

2.4 Análisis univariante de la supervivencia respecto a las distintas variables, dentro de cada grupo.

3. Análisis multivariante de la supervivencia (Regresión de Cox) de todo el grupo de pacientes. Análisis multivariante de la supervivencia (Regresión de Cox) de cada grupo de tratamiento (clásico e hiperfraccionado).

Estudio de todas las pacientes en conjunto.

En primer lugar expondremos la estadística descriptiva, describiéndose los valores medios de las variables cuantitativas más interesantes y la distribución de frecuencias, para pasar posteriormente a la exposición de la estadística analítica.

Estadística descriptiva.

La edad media de las pacientes fue de 57,7 años, con una desviación típica (σ) de 12,2.

El nivel de hemoglobina media detectada en el diagnóstico fue de 12,6 gr ($\sigma = 1,6$).

Analizando las dosis según cada modalidad de irradiación y punto de especificación de la misma, la dosis media de RT externa fue de 46,9 Gy, la dosis de braquiterapia en el parametrio proximal (punto A) fue de 30,2 Gy y en el parametrio distal de 10,4 Gy. En lo referente a dosis totales, la dosis recibida por el tumor, representada por el punto A, fue de 80,18 Gy (Tabla 1).

Tabla 1. Dosis del grupo global

	Media	Desviación típica	Intervalo confianza al 95%
Externa	46,9 Gy	6,1 Gy	20-60 Gy
Braq. param. d	10,4 Gy	10 Gy	6-14,8 Gy
Braq. param. p	30,2 Gy	11,4 Gy	27,4-33 Gy
Braq. pared	10,4 Gy	11,4 Gy	6-14,8 Gy
Dosis tumor	80,1 Gy	14,9 Gy	77,9-82,4 Gy

La duración media del tratamiento con RT externa fue de 30,4 días, con desviación típica de 8,3 y moda de 40 días. La duración del tratamiento completo fue de 81,3 días, con una moda de 70 días, estimándose la media moda de días de interrupción del tratamiento en 52,6 y 40 días respectivamente.

En lo que respecta a las variables cualitativas, un total de 33 pacientes (22%) de todo el grupo habían sido diagnosticadas de HTA. El primer síntoma más frecuente fue con gran diferencia la metrorragia, presentándola un 93,5% de todas las pacientes (Tabla 2).

Tabla 2. Síntomas

	Primer síntoma (%)	
Sangrado	159	(93)
Leucorrea	2	(1,1)
Dolor	8	(4,7)
Síndrome constitucional	1	(0,5)
Otros	0	(0)

Analizando la serie en función de los estadios FIGO, los porcentajes más altos correspondieron a estadios IIB y IIIB, con muy pocos casos de IIA y IIIA. Por este motivo se dividieron en estadios II y III. Así, los estadios II presentaron una incidencia en nuestra serie del 39,9% y los estadios III del 60,1% (Tabla 3 y 4). En el análisis de los distintos estadios, según la clasificación de Fletcher, los porcentajes son similares, aunque con una incidencia ligeramente superior de estadios II (Tabla 5 y 6).

Tabla 3. Estadios de la FIGO I.

	Pacientes (%)	
II A	7	(3,8)
II B	65	(36,1)
III A	6	(3,4)
III B	102	(56,7)

Tabla 4. Estadios de la FIGO II.

	Pacientes (%)	
II	72	(39,9)
III	108	(60,1)

Tabla 5. Estadíos de Fletcher I.

Estadíos	Pacientes (%)	
II A	56	(31,1)
II B	24	(13,3)
III A	62	(34,4)
IIIB	38	(21,2)

Tabla 6. Estadíos según Fletcher II.

	Pacientes (%)	
II	80	(44,4)
III	100	(55,6)

La histología predominante fue la epidermoide con 154 casos (93,3%), siendo los adenocarcinomas mucho menos frecuentes (6,7%) (Tabla 7). El grado tumoral más frecuente fue el más indiferenciado, constituyendo un 53% del total (64 pacientes), siendo menos frecuente la incidencia de grados 1 y 2, que lo presentaron 22 (18,3%) y 34 (28,3%) pacientes respectivamente. El porcentaje de tumores voluminosos (> 4 cm) se ha estimado en un 19,4%, correspondiendo a 35 pacientes (Tabla 8).

Tabla 7. Histologías.

	Pacientes (%)	
Epidermoide	154	(93,3)
Adenocarcinoma	26	(6,7)

Tabla 8. Volumen tumoral.

	Pacientes (%)	
Tumores Bulky	35	(19,4)
Tumores No Bulky	145	(79,6)

De todas las pacientes, 165 (91,6%) se trataron con RT radical exclusivamente, frente a 15 pacientes (8,4%) que se trataron con RT radical y cirugía. Estas 15 pacientes pertenecían al grupo hiperfraccionado, utilizándose en este grupo el procedimiento quirúrgico para medir la respuesta cuando ésta era dudosa.

La causa de interrupción más frecuente fue la espera para la realización de la braquiterapia, sin duda condicionada por el alto número de pacientes que fueron enviadas a otros Centros fuera de Andalucía (Tabla 9). La segunda causa fue la representada por el apartado “otros”, que incluye averías, fiestas, etc...

Tabla 9. Causas de interrupción

	% pacientes
Morbilidad	4,6 %
Braquiterapia	58,8 %
Morbilidad y braquiterapia	14 %
Otros	22,6 %

Tras la aplicación de Rt externa, 85 pacientes (56,6%) obtuvieron una RC, 28 pacientes (18,8%) obtuvieron una RP y 37 pacientes (24,6%) RM-EE (Tabla 10). Como puede observarse, para el análisis de las respuestas sólo fueron evaluables 150 pacientes.

Tabla 10. Respuestas a la Rt externa

	Pacientes	% pacientes
Completa (RC)	85	56,6
Parcial (RM)	28	18,8
Menor-estable (ME)	37	24,6

La valoración de las respuestas tras la finalización del tratamiento, consistió en un 76% de RC, seguido en porcentajes muy inferiores de las parciales y las menores-estables (Tabla 11).

Tabla 11. Respuestas

	Pacientes	%
Completa (RC)	100	76
Parcial (RP)	11	11
Menor-estable (M-E)	17	17

Tras el tratamiento, 35 (29,1%) pacientes presentaron recidivas, siendo el mayor número de éstas centrales (65,6%). Otros tipos de recidiva con menor incidencia han sido las pélvicas (12,5%), metástasis a distancia (9,3%) y la combinación de metástasis a

distancia con centrales o pélvicas (12,5%). Aquellas pacientes en las que no se obtuvo una RC no se consideraron al analizar las recidivas.

Los efectos secundarios al tratamiento fueron agudos en 93 casos (72,6%), y crónicos en 35 casos (27,3%). Los efectos agudos más frecuentes fueron, como era de esperar, los gastrointestinales con una incidencia de 91 pacientes (50,5%), presentando los demás una incidencia mucho menor (Tabla 12).

Tabla 12. Toxicidades agudas.

	Pacientes	% del total
Piel		
G 1-2	15	8,3
G 3	0	0
Digestiva		
G 1-2	91	50,5
G 3-4	6	3,3
Genito-Urinaria		
G 1-2	6	3,3
G 3-4	17	9,4
Hematológica		
G 1-2	1	1,8
G 3-4	0	0

Los efectos crónicos que se presentaron con mayor frecuencia fueron los gastrointestinales, que se presentaron en 21 pacientes, siendo en 6 pacientes de grado III (Tabla 13).



Tabla 13. Toxicidades crónicas.

	Pacientes	% del total
Piel		
G 1-G 2	1	1,8
G 3	0	0
Urinaria		
G1-G2	1	1,8
G3	1	1,8
Intestinal		
G 1-G 2	15	8,3
G 3	6	3,3

Por último, y como ya se ha mencionado anteriormente, se trataron 36 pacientes con Cobalto (20%) y 145 con Acelerador lineal de partículas (80%).

Estadística analítica

Una vez finalizada la estadística descriptiva pasamos a la estadística analítica, en la que un estudio más complejo de nuestros datos nos permitirán extraer conclusiones analíticas de nuestra serie. En primer lugar se describirán los resultados del test de Chi-cuadrado, indicado para el estudio de la relación entre variables categóricas comparación de datos categóricos. Posteriormente se describirán los resultados obtenidos mediante el ANOVA para un factor, método utilizado para encontrar relaciones entre variables cuantitativas y cualitativas.

Para la realización de estas dos pruebas, se han comparado las variables entre sí, seleccionándolas en función de la posibilidad de que aparecieran relaciones lógicas entre ellas, es decir, no enfrentando todas contra todas, evitando de esta manera el posible acúmulo de error debido al aumento de pruebas estadísticas realizadas.

Test de Chi-cuadrado

Al realizar este test, se detectó una relación significativa ($p < 0,05$) entre **estadio FIGO y cuellos uterinos de tipo bulky** (*Estadfigo y bulky*), con una asociación más acusada entre estadio II y bulky. Del mismo modo, se objetivó una asociación casi significativa ($p < 0,1$) entre las variables **FIGO y tipo de respuesta a la RT** (*Estadfig y Respext*); siendo acusada la asociación entre III y respuesta menor-estable, obteniéndose peores respuestas con estadios más avanzados.

Se encontró una asociación casi significativa ($p < 0,1$) entre las variables **Estadio Fletcher y tipo de respuesta a la Rt** (*EstadFlech y Respext*), siendo acusada la asociación entre III y menor-estable, obteniéndose peores respuestas a la RT externa con estadios más avanzados. Del mismo modo, se detectó una asociación significativa ($p < 0,01$) entre **Estadio Fletcher y respuesta tras el tratamiento completo** (*EstadFlech y Respbra*), obteniéndose peores respuestas al tratamiento completo con estadios más avanzados.

En el análisis de las complicaciones según la energía empleada en el tratamiento, se objetivó una relación significativa ($p < 0,001$) entre las variables **efectos agudos y energía empleada en el tratamiento** (*efectagudo y energia*), siendo acusada entre efectos genitourinarios y la utilización de Cobalto-60. Asimismo, se detectó una relación significativa ($p < 0,01$) entre **efectos secundarios agudos y utilización de braquiterapia frente a externa exclusivamente** (*efectagudo y radioter*), que fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en el grupo tratado sin braquiterapia al analizar la toxicidad urinaria (Tabla 14).

Tabla 14. Test de Chi-cuadrado.

	Respept	Respbra	bulky	efectagudo
EstadFig	$p < 0,1$	NS	$p < 0,005$	NS
EstadFletch	$p < 0,1$	$p < 0,01$	NS	NS
Radioter	NS	NS	NS	$p < 0,005$
Energía	NS	NS	NS	$p < 0,001$

NS: no significativo

Análisis de la varianza para un factor.

Según los resultados presentados al realizar esta prueba, el estadio de la FIGO (*estadfigo*) se asoció casi significativamente ($p < 0,1$) con el nivel de hemoglobina (*nivelhg*), presentando los estadios más avanzados niveles menores de la misma. Del mismo modo, el estadio de Fletcher (*estadFlech*) se asoció a la dosis tumoral (*dosistotat*), diferenciándose los estadios IIB de los IIIB ($p < 0,05$), poniendo de

manifiesto una tendencia a aplicar dosis mayores en los estadios III que en los II.

Los efectos secundarios (*efectsecun*) se asociaron casi significativamente a la dosis de Rt externa (*dosis extern*), con diferencias entre efectos agudos y crónicos ($p < 0,1$), aumentando los efectos crónicos a medida que aumenta la dosis de radioterapia externa.

La respuesta a la braquiterapia (*respbraq*) se asoció a la dosis de braquiterapia en el parametrio proximal (*braqparamp*), con diferencias entre respuesta parcial y menor ($p < 0,05$) y entre completa y parcial ($p < 0,05$), obteniéndose mayores respuesta con dosis más altas. Asimismo, la misma variable se asoció a la duración del tratamiento (*duractrata*), con diferencias significativas ($p < 0,05$) entre respuesta completa y respuesta menor, y entre respuesta menor y parcial ($p < 0,05$), manifestando mejores respuestas con tratamientos de menor duración. Por último, dicha variable se asoció con los días de interrupción del tratamiento (*dias interr*), con diferencias entre respuesta completa y parcial ($p < 0,05$), completa y menor ($p < 0,05$), y parcial y menor ($p < 0,05$), corroborando lo manifestado al hablar de la duración del tratamiento (Tabla 15).

Tabla 15. ANOVA.

	NivelHg	Dosistotat	dosis extern	braqparamp	duractrata
EstadFig	p<0,1	NS	NS	NS	NS
EstadFletch	NS	p<0,05	NS	NS	NS
Efectsecun	NS	NS	p<0,1	NS	NS
Respbraq	NS	NS	NS	p<0,05	p<0,05

NS: no significativo.

Análisis univariante de la supervivencia

En la investigación médica es frecuente la utilización de análisis de supervivencia para estudiar fenómenos que vienen determinados por ocurrir un evento en un tiempo determinado. En nuestro caso se ha realizado el análisis de supervivencia mediante el método actuarial, de modo que se consideran intervalos fijos de tiempo.

En primer lugar se van a exponer los resultados correspondientes a la supervivencia global y en segundo lugar los correspondientes a supervivencia libre de enfermedad. Las curvas se comparan entre sí por el método LogRank, estableciéndose el nivel de significación en un valor de $p<0,05$, considerándose casi significativa cuando $p<0,1$.

Supervivencia global

La supervivencia global (SG) media de todos los pacientes analizados conjuntamente fue de 33,4 meses ($\sigma = 33,5$), estimándose la supervivencia a los 132 meses en un 43% (Figura 1).

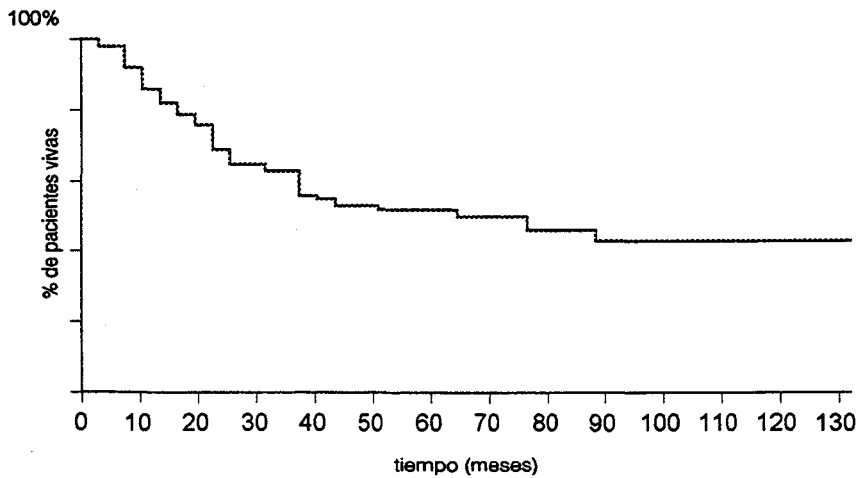


Figura 1. Supervivencia global.

En el análisis en función de la edad, en las pacientes menores de 45 años se obtuvo una supervivencia del 13% a los 90 meses, frente a un 45% a los 132 meses en las mayores de 45 años, con diferencias casi significativas entre ambos grupos ($p < 0,1$) (Figura 2).

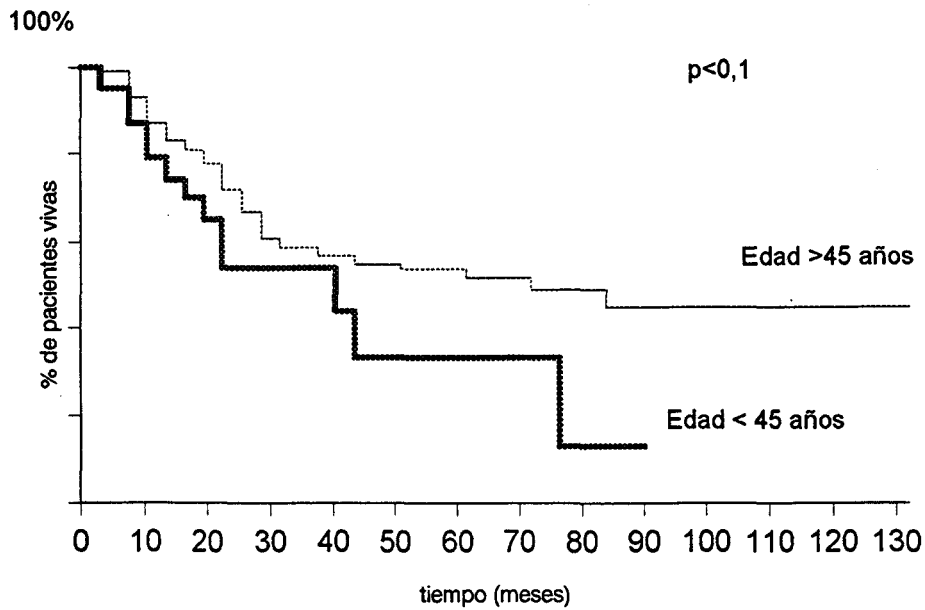


Figura 2. Supervivencia global según edad.

En función de los niveles de tensión arterial de las pacientes, la SG de las normotensas fue del 44% a los 123 meses y la de las hipertensas del 46% a los 132 meses, con una diferencia no significativa entre los dos grupos.

Según la histología de las pacientes tratadas, la SG de los casos con histología epidermoide fue del 52% a los 132 meses, frente a un 55% en el mismo tiempo en los casos con histología adenocarcinoma, presentando una diferencia no significativa entre ambas. Asimismo, las diferencias entre las supervivencias según el grado de diferenciación tumoral no fueron significativas, estimándose en un 56%, 58%, y 43% en grados 1, 2 y 3 respectivamente.

La SG en los casos con enfermedad bulky fue del 15% a los 87 meses, frente al 48% a los 129 meses en casos no bulky, sin alcanzarse diferencias significativas entre

ambos grupos. Sin embargo, al realizar dicha comparación dentro de cada estadio, las diferencias dentro del estadio III alcanzaron diferencias casi significativas ($p < 0,1$), con supervivencias del 28% en tumores bulky 40% en no bulky (Figura 3).

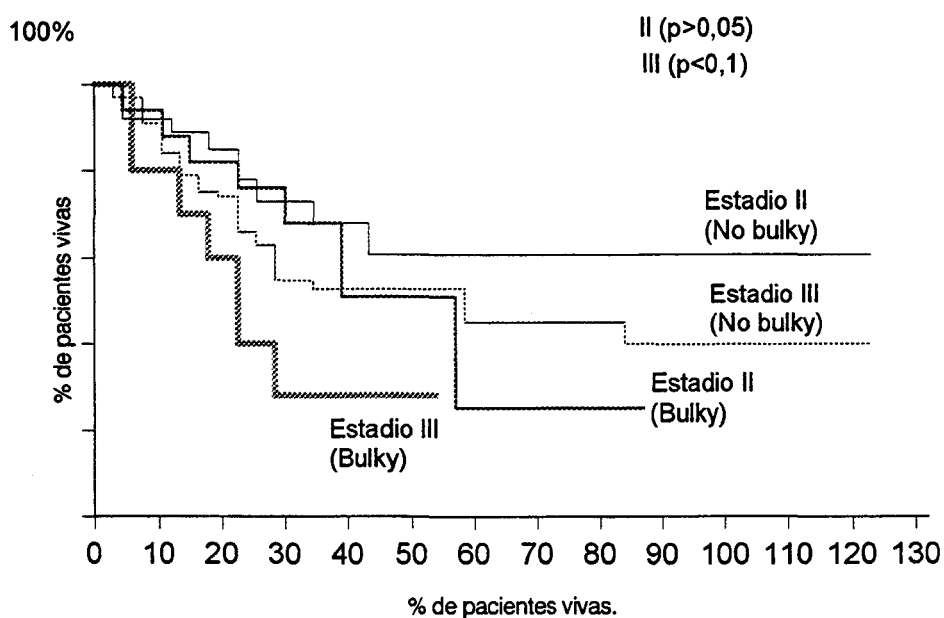


Figura 3. Supervivencia global (Figo/bulky).

En función de los gramos de hemoglobina preparamiento, la supervivencia de los casos con niveles menores de 10 gr fue del 33% a los 129 meses, frente al 68% en los pacientes con niveles mayores a los citados, con una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,05$), que al analizar en cada estadio resultó ser casi significativa en estadios III ($p < 0,1$) y no significativa en estadios II (Figura 4).

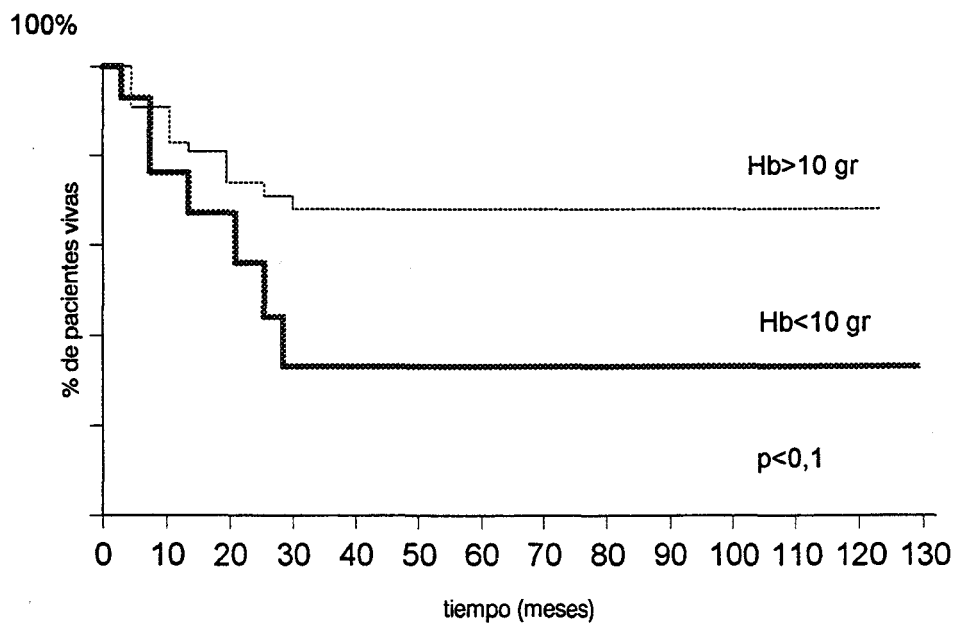


Figura 4. Supervivencia global (hemoglobina).

Analizando la supervivencia en función del estadio de la FIGO, la SG del estadio II fue del 51% a los 132 meses y la del estadio III del 34% a los 123 meses. Las diferencias entre los dos fueron casi significativas ($p < 0,1$) (Figura 5).

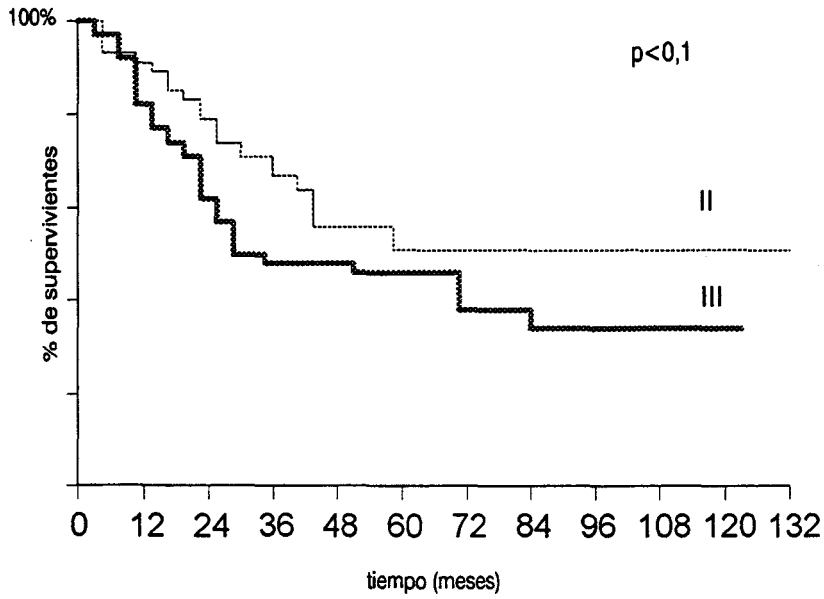


Figura 5. Supervivencia global (Estadíos FIGO).

Por otro lado, y en función del estadio FLETCHER, la SG del estadio II fue del 54% a los 132 meses, y del 33% a los 123 meses en el III. Al igual que ocurre en estadios FIGO, las diferencias entre las dos curvas fueron casi significativas ($p < 0,1$) (Figura 6).

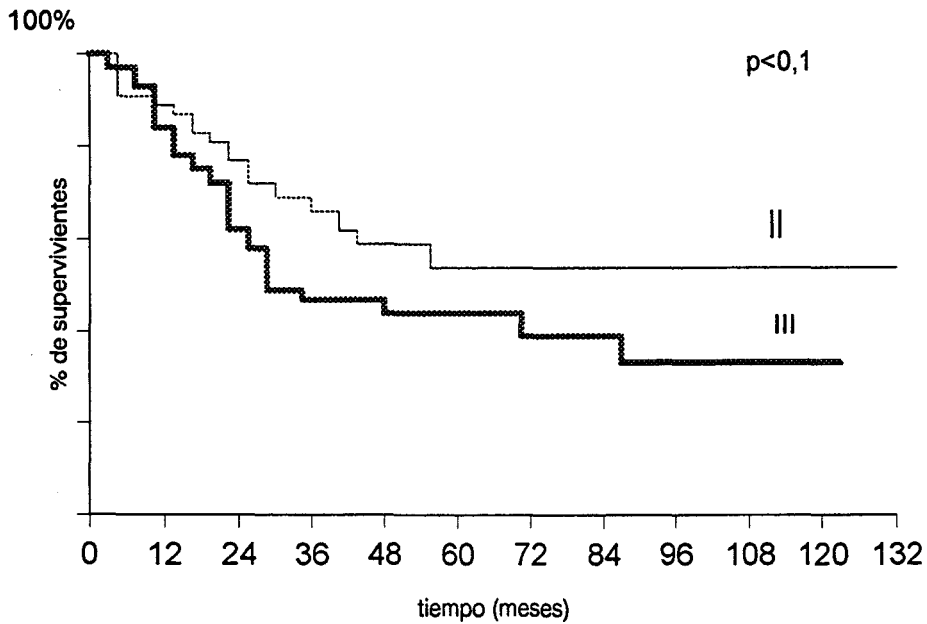


Figura 6. Supervivencia global (Estadío Fletcher).

En el análisis realizado según afectación la afectación parametrial, la supervivencia obtenida fue del 55% a los 132 meses cuando la infiltración era unilateral y del 34% cuando era bilateral, con una diferencia entre ambas que no alcanzó la significación estadística.

Según la energía con la que se trataron las pacientes, en aquellos irradiados con Cobalto-60 se obtuvo una SG del 34% a los 132 meses, frente al 49% a los 123 meses en los irradiados con Acelerador. Las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Analizando la dosis total sobre el parametrio proximal (punto A), se detectó una diferencia estadísticamente casi significativa ($p < 0,1$) entre aquellas pacientes que recibieron más de 80 Gy sobre el parametrio (supervivencia global a los 123 meses del

75%) y las que recibieron una dosis menor (supervivencia global a los 123 meses del 46%) (Figura 7).

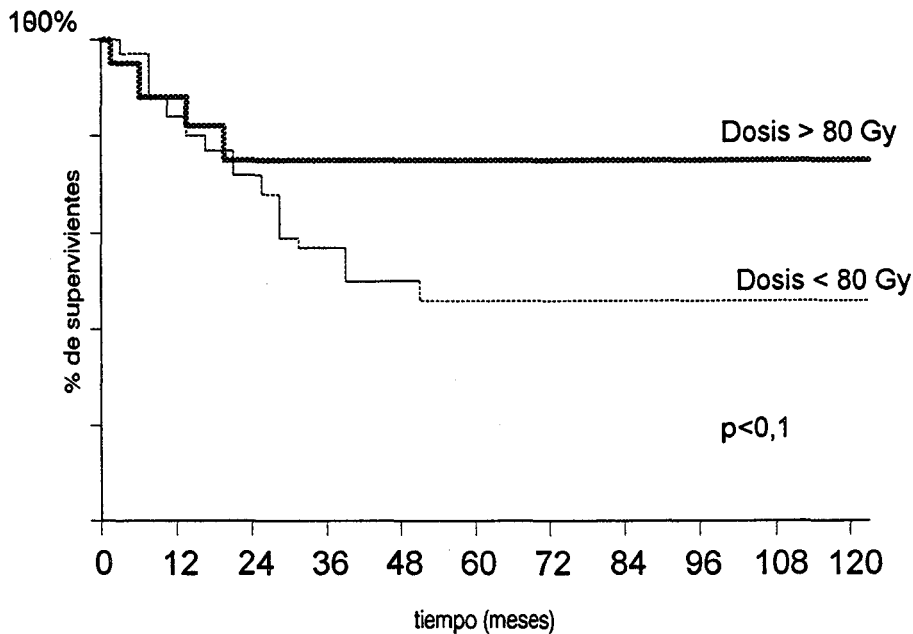


Figura 7. Supervivencia global (Dosis en A).

La supervivencia según la dosis de braquiterapia recibida por el punto A fue del 32% a los 75 meses con dosis menores de 30 Gy, frente a un 66% a los 123 meses con dosis mayores de 30 Gy. Las diferencias entre las dos curvas fueron significativas ($p < 0,05$) (Figura 8).

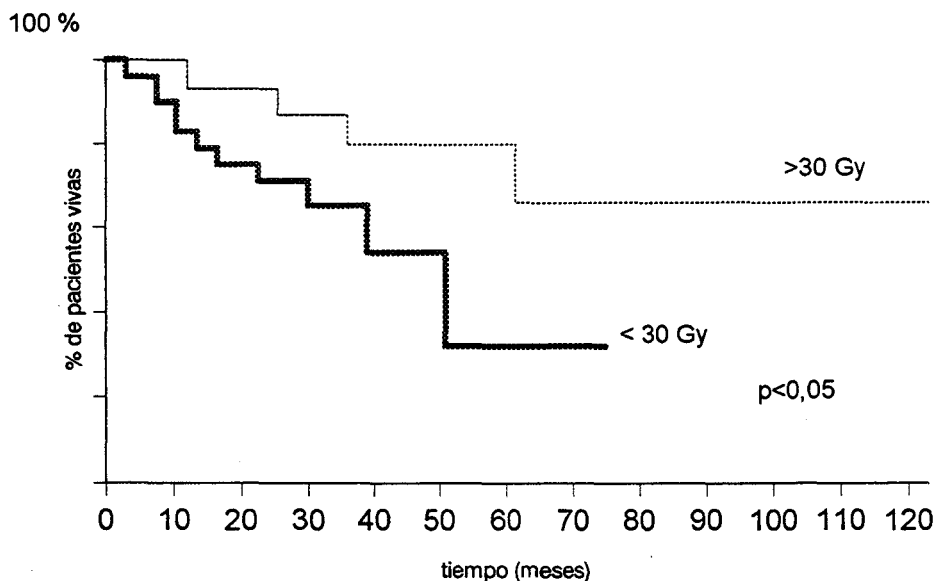


Figura 8. Supervivencia global (dosis braquiterapia en A).

Las supervivencias obtenidas por las pacientes tratadas con braquiterapia frente a las que no la recibieron (47% frente a 45%), no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar la supervivencia en función del tiempo total empleado en el tratamiento no se encontraron diferencias significativas entre las pacientes que completaron su tratamiento en menos de 60 días respecto a las que lo hicieron en más de 60 días. Así, el primer grupo obtuvo una supervivencia del 45% a los 123 meses y el segundo del 41% a los 132 meses. La ausencia de significación estadística se mantuvo al comparar la duración de tratamiento dentro de cada estadio.

Al analizar la supervivencia en función de la respuesta a la RT externa, aquellos tumores que obtuvieron una RC tras la radioterapia externa presentaron una

supervivencia a los 132 meses del 58%, frente al 0% cuando ésta no se presentó ($p < 0,001$) (figura 9).

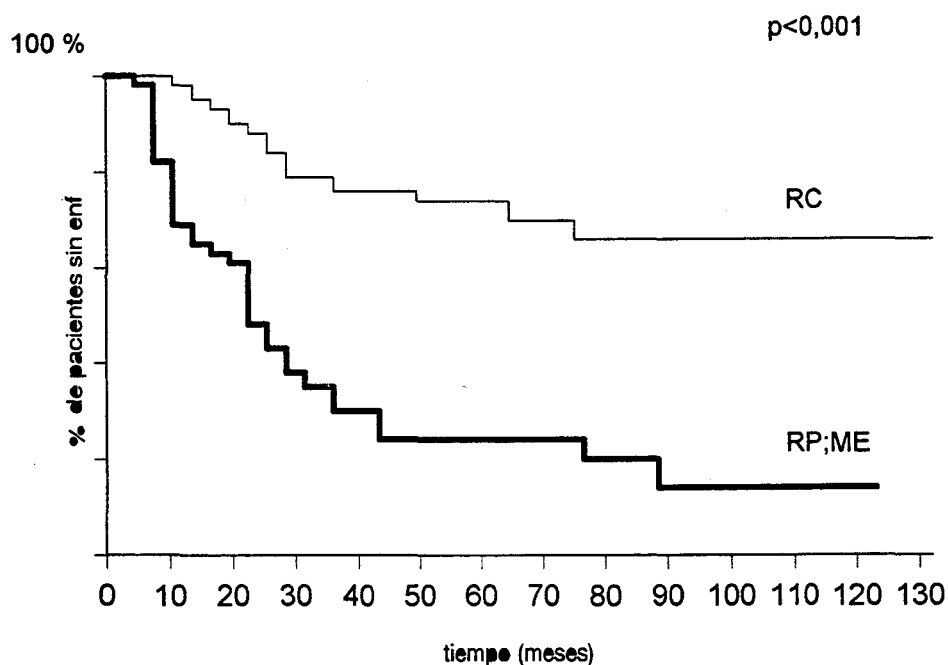


Figura 9. Supervivencia global (Respuesta Rt externa.). RC: Respuesta completa. RP,ME: Respuestas parcial, menor y estable.

Estos resultados se mantuvieron al analizar los resultados dividiéndolos por estadios. Así, en el estadio II, el grupo de pacientes con RC obtuvieron una supervivencia a los 123 meses del 63%, frente al 0% a los 45 meses cuando ésta no se consiguió ($p < 0,001$). En estadio III, los pacientes con RC obtuvieron una supervivencia a los 123 meses del 52% frente a un 0% en el otro grupo ($p < 0,001$). Al comparar las respuestas de los estadios II con los III, considerando únicamente los pacientes que consiguieron RC, no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) (Figura 10).

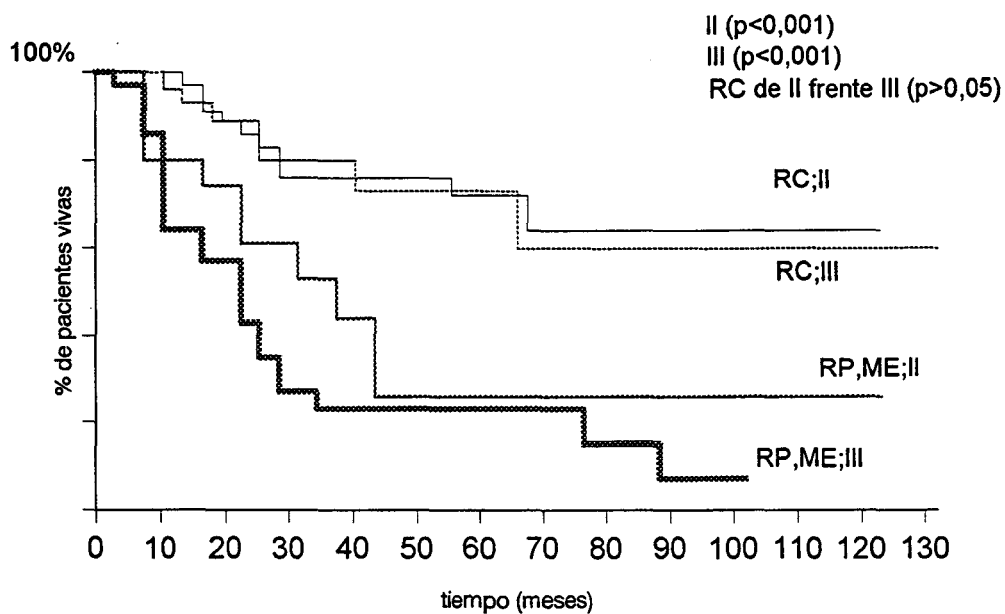


Figura 10. Supervivencia global (Respuesta a Rt externa según estadios).
 RC: Respuesta completa. RP,ME: Respuestas parcial, menor y estable.

Asimismo, al analizar la supervivencia en función de la respuesta al tratamiento completo, los tumores que obtuvieron una RC presentaron una supervivencia del 66% a los 132 meses, frente al 14% a los 123 meses cuando ésta no se consiguió ($p < 0,001$) (Figura 11).

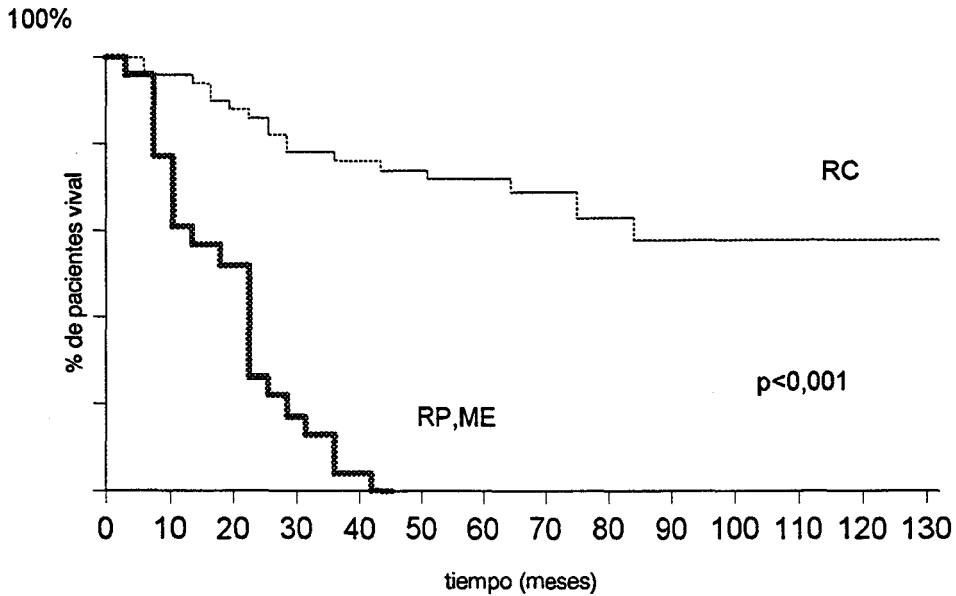


Figura 11. Supervivencia global (Respuesta al tratamiento).RC:Respuesta completa. RP,ME: Respuestas parcial , menor y estable.

Al realizar la misma comparación dentro de cada estadio se obtuvieron resultados similares. Así, los estadios II con RC obtuvieron una supervivencia del 60% a los 132 meses, frente a un 26% a los 123 meses cuando no se obtuvo RC ($p < 0,05$). Del mismo modo, los estadios III con RC presentaron una supervivencia del 64% a los 123 meses frente a un 15% a los 81 meses cuando no se obtuvo RC ($p < 0,001$). Al comparar los estadios II y III, incluyendo únicamente a las pacientes con RC, las diferencias obtenidas no fueron significativas ($p > 0,05$) (Figura 12).

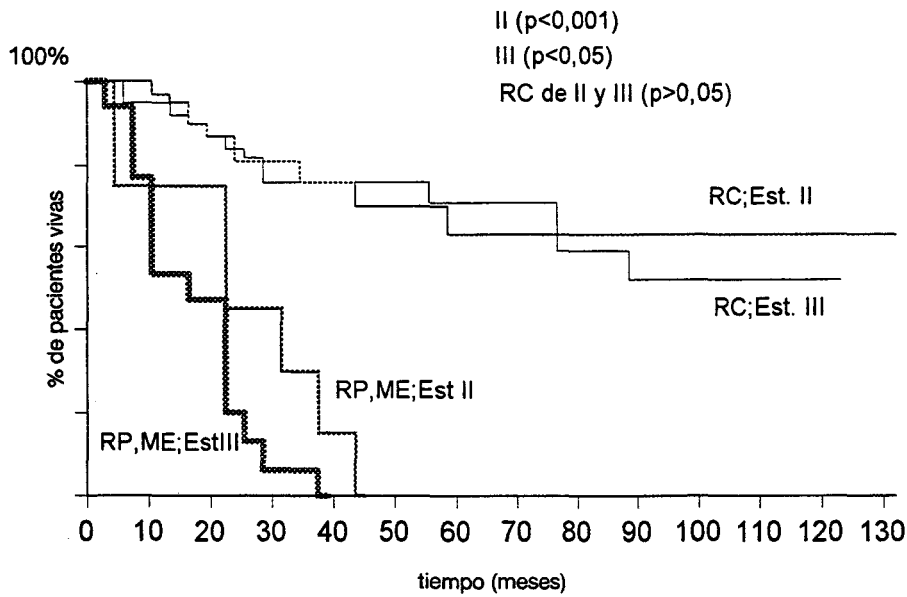


Figura 12. Supervivencia global (Respuesta al tto en cada estadio). RC: Respuesta completa. RP, ME: Respuestas parcial, menor y estable.

Supervivencia libre de enfermedad

La SLE media fue de 31,7 meses ($\sigma = 36,5$), estimándose a los 132 meses en un 47%. La SLE estimada a los 132 meses fue del 47% (Figura 13). Por otro lado, la probabilidad de control local obtenido en estas pacientes fue del 50% a los 132 meses.

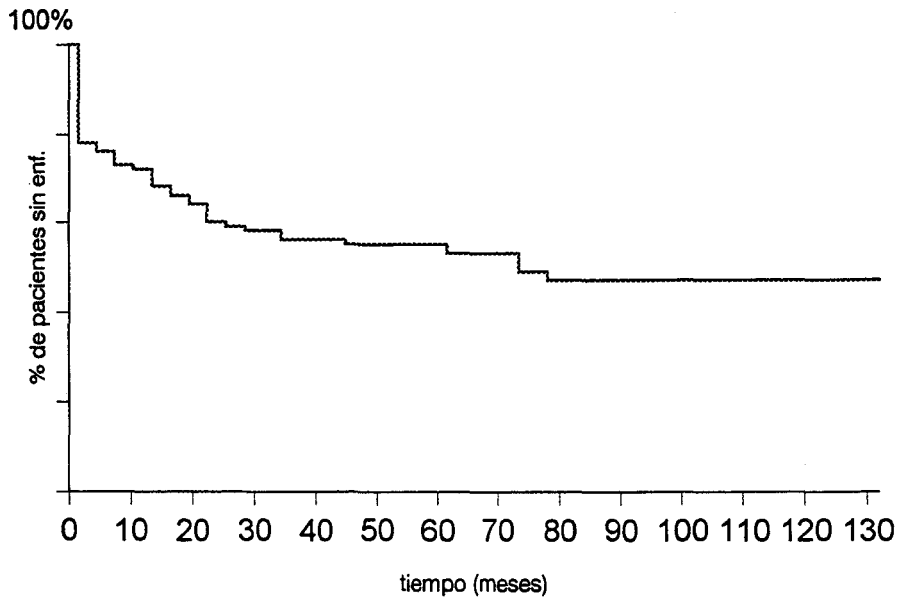


Figura 13 . Supervivencia libre de enfermedad.

Analizando la supervivencia en función de la edad, en las pacientes menores de 45 años la supervivencia obtenida fue del 21% a los 90 meses, frente a un 49% en las mayores de 45 años, observándose diferencias en el límite de la significación estadística ($p < 0,1$) (Figura 14).

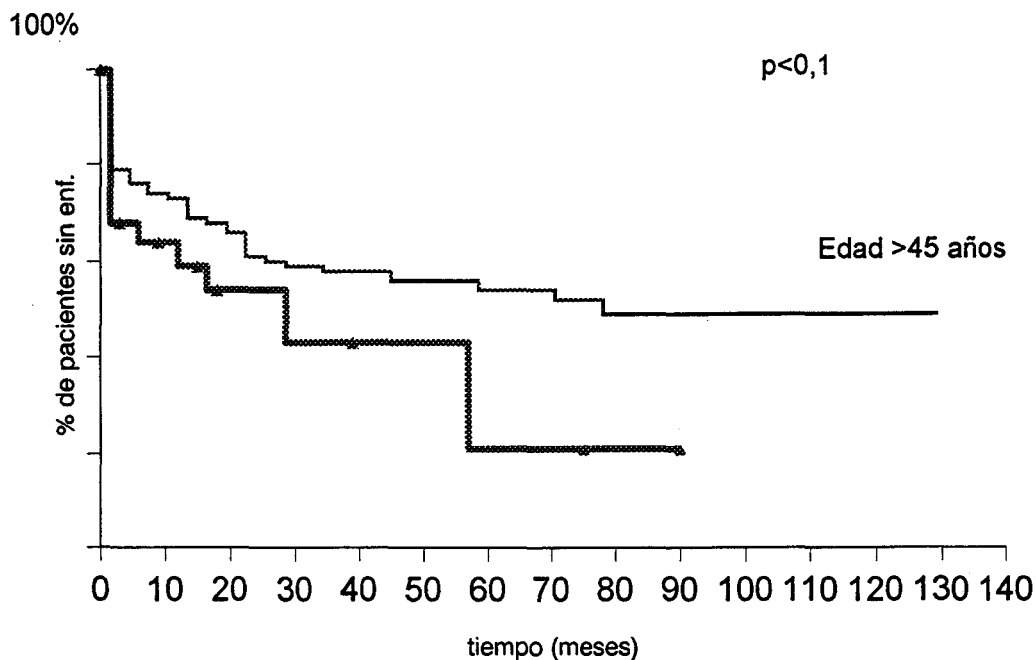


Figura 14. Supervivencia libre de enfermedad (Edad).

Según la tensión arterial de las pacientes tratadas, aquellas afectas de hipertensión tuvieron una supervivencia del 47% a los 123 meses, frente al 44% cuando eran normotensas, siendo las diferencias entre los dos grupos no significativas.

Según la histología de cada tumor, los tumores epidermoides obtuvieron una supervivencia del 55% a los 132 meses y los adenocarcinomas del 60% a los 129 meses, no detectándose diferencias entre los dos grupos. Asimismo, las diferencias de supervivencia según el grado tumoral no fueron significativas, con porcentajes del 57%, 60% y 51% respectivamente.

En función de que los tumores tratados fueran bulky o no, la supervivencia de los primeros fue del 20% a los 87 meses frente al 52% a los 129 meses de los segundos, no

alcanzándose diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, y tal como ocurría al analizar la SG, al comparar dentro de cada estadio, en el III se encontraron diferencias casi significativas ($p < 0,1$) entre los tumores bulky y no bulky (Figura 15).

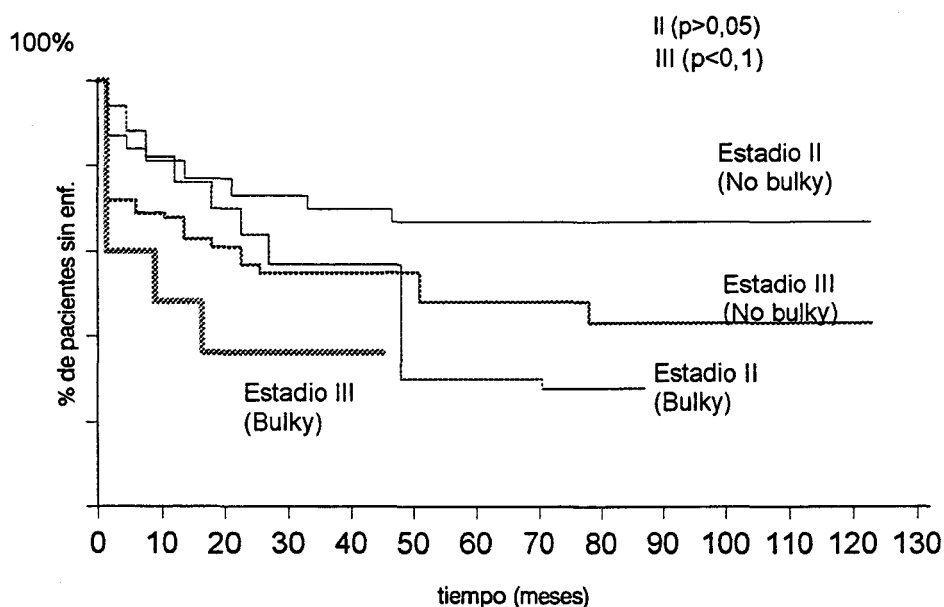


Figura 15. Supervivencia libre de enfermedad (Figo/bulky).

Según los niveles de hemoglobina preparamiento, la supervivencia de los casos con niveles menores a 10 gramos fue del 39% a los 129 meses, frente al 69% en los casos con niveles mayores al citado, alcanzando una diferencia casi significativa en estadios III ($p < 0,1$) y no significativa en estadios II ($p > 0,05$) (Figura 16).

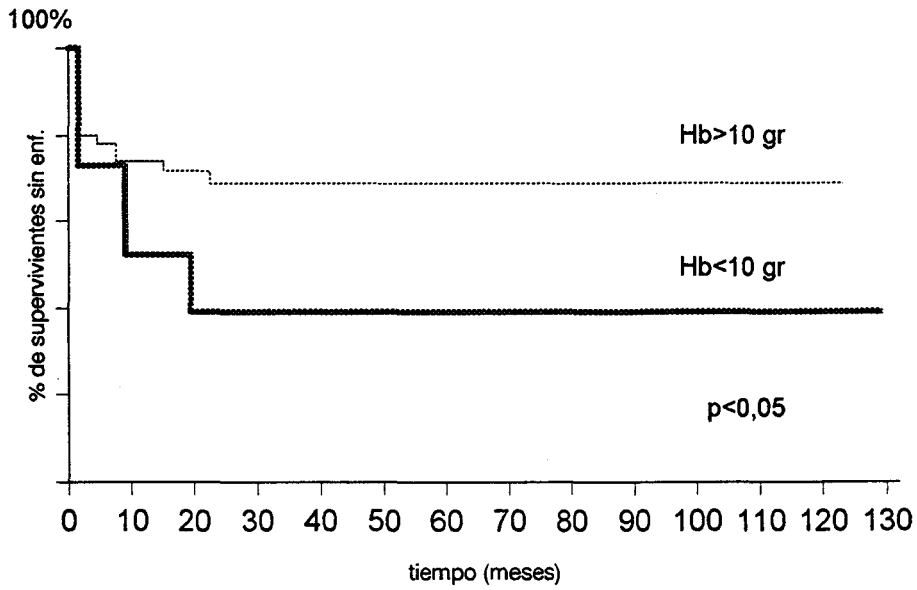


Figura 16. Supervivencia libre de enfermedad (hemoglobina).

En el análisis en función del estadio, la SLE de los estadios II de la FIGO fue del 54% a los 132 meses y en estadios III del 39% a los 129 meses. Las diferencias detectadas entre ambos estadios fueron significativas ($p < 0,05$) (Figura 17).

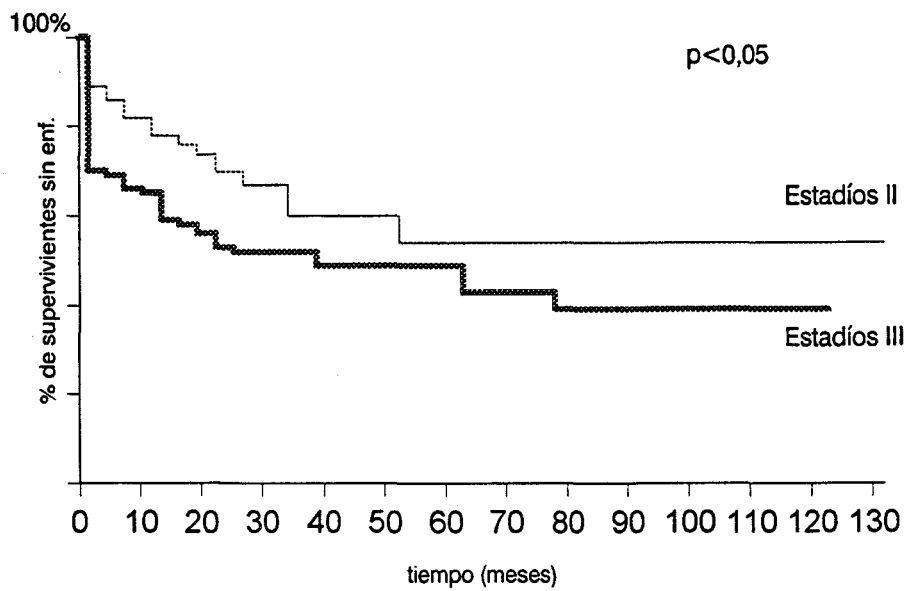


Figura 17. Supervivencia libre de enfermedad (FIGO).

Asimismo, la supervivencia del estadio II de Fletcher fue del 57% frente al 38% en estadios III. Al igual que ocurre en los estadios FIGO, las diferencias alcanzaron la significación estadística ($p < 0,05$) (Figura 18).

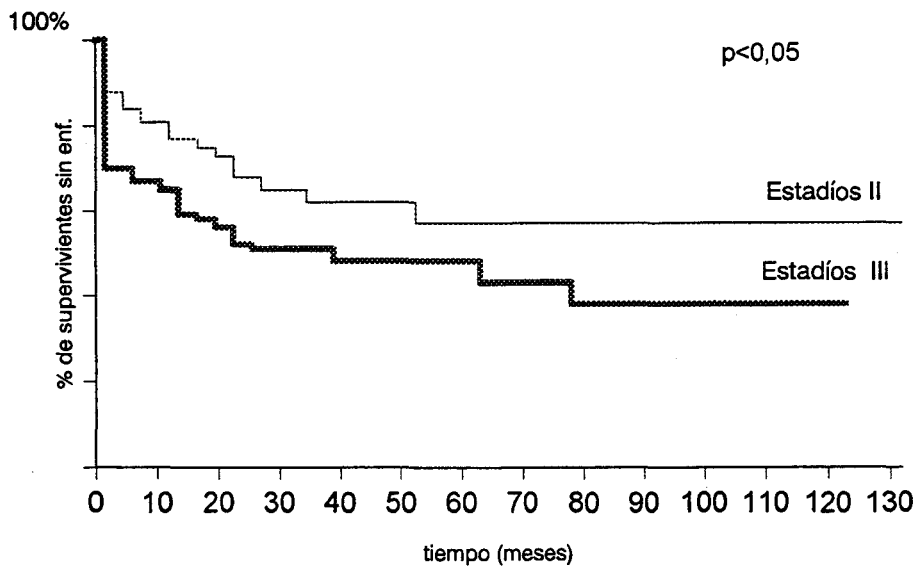


Figura 18. Supervivencia libre enfermedad (Fletcher).

Analizando la supervivencia en función de la infiltración parametrial, la supervivencia obtenida a los 132 meses en casos de infiltración unilateral fue del 57%, frente al 41% cuando era bilateral, no alcanzando estas diferencias la significación estadística.

Los casos tratados con Cobalto-60 obtuvieron una supervivencia del 37% a los 132 meses y los tratados con Acelerador una supervivencia del 52% a los 129 meses. No se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos.

Al contrario de lo que ocurría con la SG, no se encontraron diferencias entre dosis parametrial mayor o menor de 80 Gy, siendo la supervivencia de las pacientes tratadas con una dosis mayor de 80 Gy del 75% a los 123 meses, frente al 52% en las que recibieron menos de 80 Gy.

Realizando el análisis de la supervivencia libre de enfermedad en función de la dosis de braquiterapia sobre el punto A, las pacientes que recibieron en dicha localización una dosis menor a 30 Gy obtuvieron una probabilidad de supervivencia del 50% a los 75 meses, frente a una probabilidad del 67% a los 123 meses cuando recibieron una dosis mayor a 30 Gy.

Las diferencias entre las dos curvas representativas de las supervivencias obtenidas con una dosis braquiterápica sobre el punto A mayor y menor a 30 Gy fueron casi significativas ($p < 0,1$) (Figura 19).

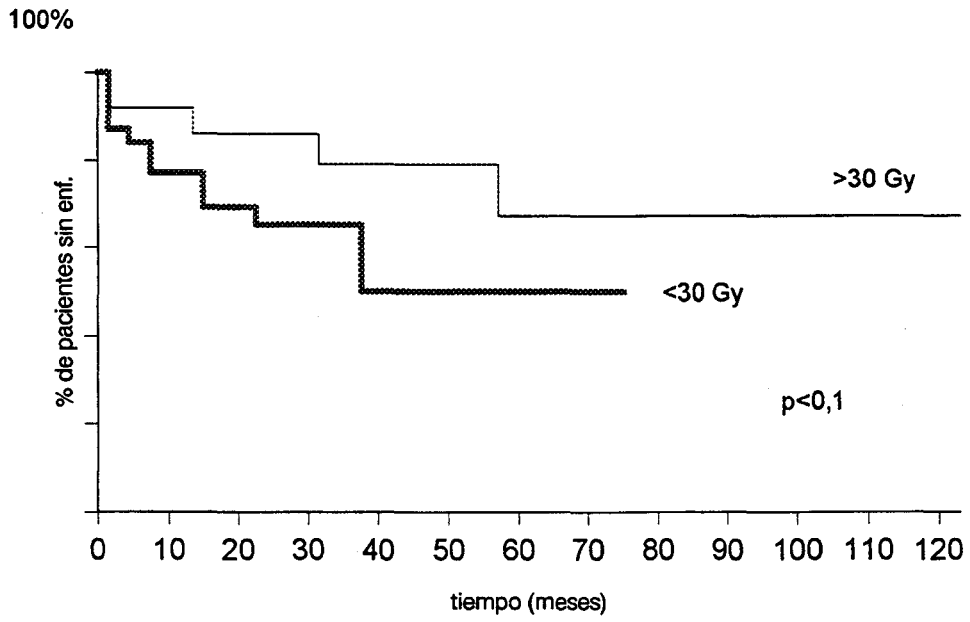


Figura 19. Supervivencia libre de enfermedad (dosis de Braquiterapia en A).

Según se hubiera o no empleado la braquiterapia en el tratamiento, no se objetivaron diferencias significativas entre los dos grupos, con tasas de supervivencia del 51% con braquiterapia y 47% sin braquiterapia.

En el análisis de la supervivencia en función del tiempo total del tratamiento, la supervivencia en los realizados en menos de 60 días fue de un 50% a los 129 meses, frente a un 46% cuando el mismo se realizó en un tiempo mayor a 60 días, no obteniéndose diferencias significativas ($p > 0,05$). La ausencia de significación estadística se mantuvo al analizar la duración del tiempo de tratamiento dentro de cada estadio.

Según la respuesta clínica a la RT externa, las pacientes que obtuvieron una RC presentaron una supervivencia a los 132 meses del 67% frente a un 20% a los 123 meses cuando ésta no se consiguió ($p < 0,001$) (Figura 20).

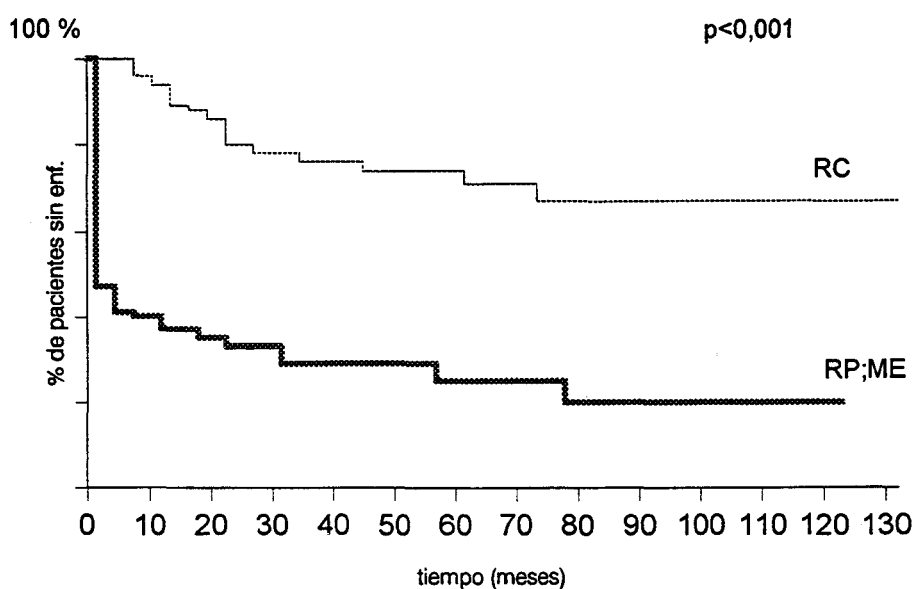


Figura 20. Supervivencia libre de enfermedad. (Respuesta a Rt externa). RC: Respuesta completa. RP,ME: Respuestas parcial, menor y estable.

Al realizar la misma comparación por estadios estos resultados se mantuvieron, de este modo, dentro de los estadios II, las pacientes con RC obtuvieron una supervivencia a los 132 meses del 59%, frente al 35% cuando ésta no se consiguió ($p < 0,001$). Dentro de los estadios III, las pacientes con RC obtuvieron una supervivencia del 67% a los 123 meses, frente a un 0% a los 102 meses cuando ésta no se consiguió ($p < 0,001$) (Figura 21).

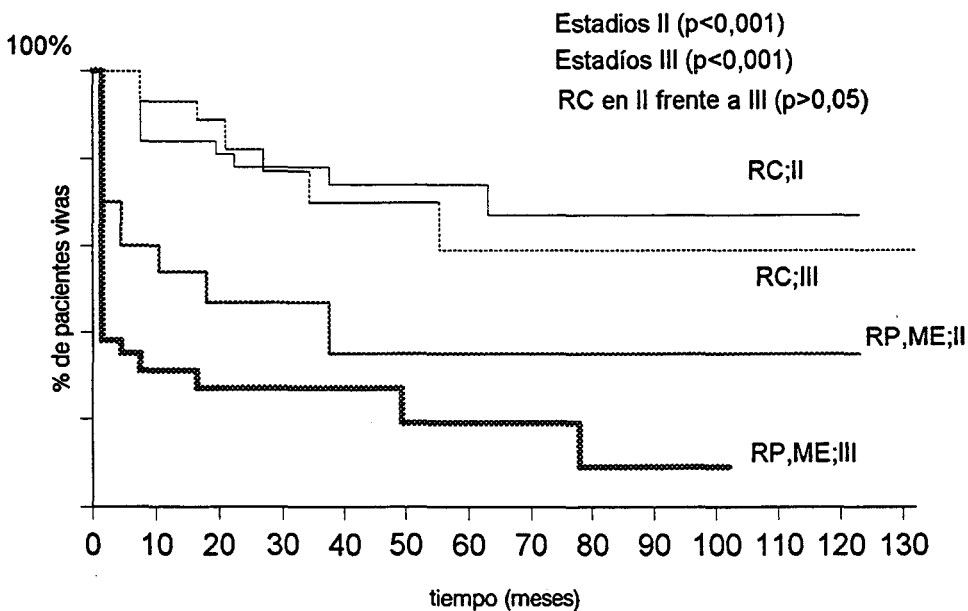


Figura 21. Supervivencia libre de enfermedad. (Respuesta a Rt externa según estadios). RC: Respuesta completa. RP,ME: Respuestas parcial, menor y estable.

Según la respuesta al tratamiento completo, las pacientes que obtuvieron una RC obtuvieron una supervivencia del 60% a los 132 meses, frente a un 0% a los 24 meses cuando ésta no se consiguió ($p < 0,001$) (Figura 22).

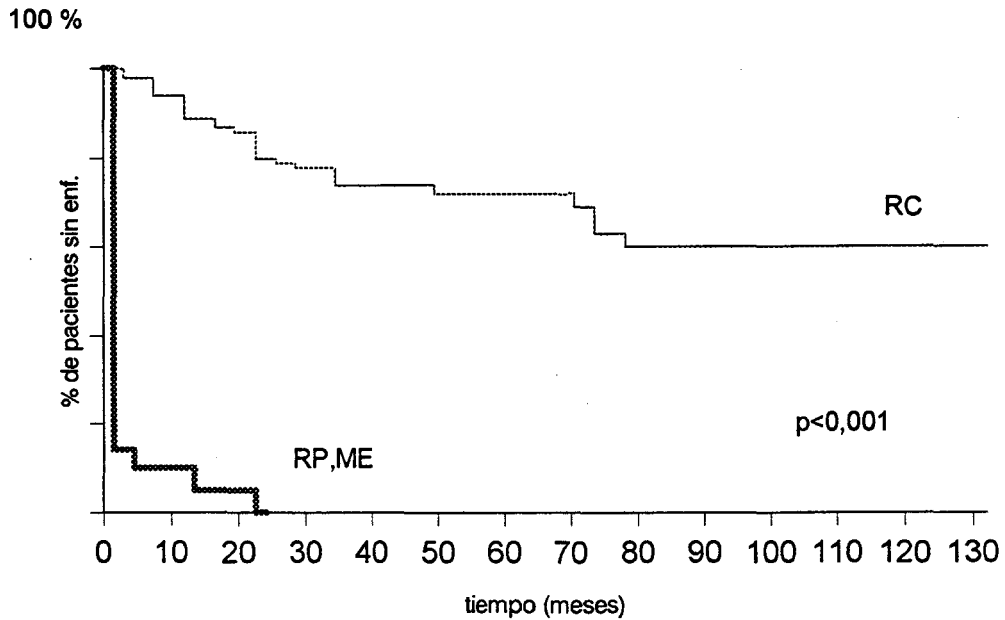


Figura 22. Supervivencia libre de enf. (Respuesta al tto). RC:Respuesta completa. RP,ME:Respuestas parcial, menor y estable.

Al realizar la comparación por estadios, los II con RC obtuvieron una supervivencia a los 132 meses del 62% frente al 20% a los 24 meses cuando no se obtuvo una RC ($p<0,001$). Dentro de los estadios III, las pacientes con RC obtuvieron una supervivencia del 55% frente al 0% cuando ésta no se consiguió ($p<0,001$). Del mismo modo que ocurría en la supervivencia global, no se apreciaron diferencias significativas entre las pacientes en RC del estadio II y las del estadio III, poniéndose una vez más de manifiesto la significación pronóstica de esta variable (Figura 23).

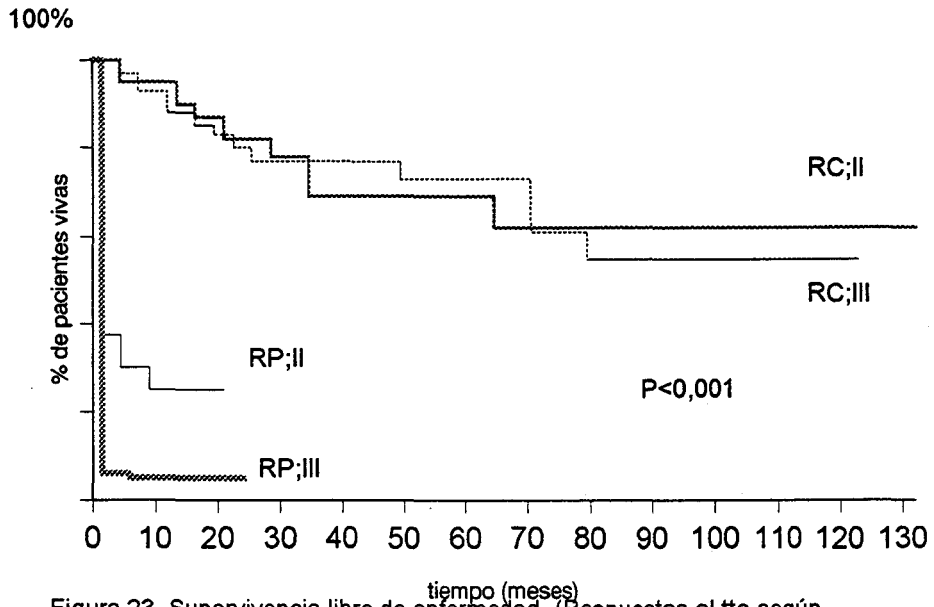


Figura 23. Supervivencia libre de enfermedad. (Respuestas al tto según estadios). RC: Respuesta completa. RP: Respuesta parcial.

Comparación entre los dos regímenes de tratamiento.

Para comparar los dos regímenes de tratamiento se expone en primer lugar la descripción de las distintas variables cualitativas y cuantitativas de los dos grupos, dentro del apartado correspondiente a la estadística descriptiva, para exponer posteriormente la estadística analítica.

Estadística descriptiva de ambos grupos.

Del total de 180 pacientes tratadas, 143 se trataron mediante un fraccionamiento “clásico” y 37 mediante hiperfraccionamiento. Para el análisis de supervivencia se han excluido 7 pacientes pertenecientes al grupo “clásico” que se sobreimpresionaron con técnicas de ortovoltaje.

En el grupo hiperfraccionado, la edad media fue de 50,1 años ($\sigma = 12,2$), con un nivel medio de hemoglobina preparamiento de 12,3 ($\sigma = 2,07$). En el grupo “clásico” la edad media fue de 59,9 años ($\sigma = 12,2$), con un nivel medio de hemoglobina preparamiento de 12,8 gr ($\sigma = 1,4$) (Tabla 15).

Tabla 15. Edad y nivel de Hemoglobina.

	Edad (m)	Nivel de Hemoglobina
Hiperfraccionado	50,1	12,3
“Clásico”	59,9	12,8

En el grupo hiperfraccionado, la dosis media de RT externa aplicada fue de 44,8 Gy, mientras que la dosis media de braquiterapia sobre el parametrio proximal y distal fue de 26,3 y 11,35 Gy respectivamente. Por otro lado, la dosis media de RT externa en el grupo clásico fue de 47 Gy, ligeramente superior al grupo hiperfraccionado. La dosis media de braquiterapia sobre el parametrio proximal y distal fueron 33,6 y 9,6 Gy respectivamente, cifras algo inferiores a las del grupo hiperfraccionado (Tabla 16).

Tabla 16. Dosis en los dos grupos.

	Hiperfraccionado (σ)		Clásico (σ)
Externa	44,8 Gy	(2 Gy)	47 Gy (5,3 Gy)
Braq. param. d	11,3 Gy	(15 Gy)	9,6 Gy (8,5 Gy)
Braq. param. p	26,3 Gy	(10,9 Gy)	33,6 Gy (11 Gy)
Braq. pared	11,3 Gy	(15 Gy)	9,6 Gy (8,5 Gy)
Dosis tumor	69,2 Gy	(9,3 Gy)	82,8 Gy (15 Gy)

Considerando las dosis totales, la dosis media tumoral del grupo hiperfraccionado se estimó en 69,2 Gy, frente a 82,8 Gy en el grupo clásico.

En el grupo hiperfraccionado, la media de días de tratamiento con Rt externa fue de 28,5 días, con una moda de 23 días y desviación típica de 7,9 Gy, siendo la media y la moda de los días totales de interrupción 40,7 días ($\sigma=19,9$), estimándose la duración media del tratamiento total en 66,3 días, con una moda de 25 días, y desviación típica 21,9 días. En el grupo clásico las interrupciones y las duraciones fueron mayores. Así, la media de días de tratamiento con Rt externa fue de 30,5, con una moda de 27 días, y

desviación típica de 7,9, siendo la media y moda de días de interrupción del tratamiento de 56,5 y 40 respectivamente ($\sigma=36$), estimándose la duración total media en 85,5 días, con una moda de 70 días, y desviación típica de 35,6 días, cifra superior a la media de días de tratamiento en el grupo hiperfraccionado. Como ahora veremos, la causa de la mayor duración del tratamiento en el grupo clásico radicó en otros factores, aparte del hiperfraccionamiento, como son los tiempos de espera entre la radioterapia externa y braquiterapia, así como en una mayor tendencia a conceder descansos cuando se presentaba la toxicidad.

La causa de interrupción más frecuente en el grupo hiperfraccionado fue la espera para el tratamiento con braquiterapia, atribuyéndose este retraso a las mismas razones que en el grupo global de pacientes, siendo reseñable que en estas pacientes sólo fue necesario suspender el tratamiento en un caso a causa por efectos secundarios al tratamiento. Al igual que en el grupo hiperfraccionado, la causa de interrupción más frecuente en el grupo clásico fue la espera para el tratamiento braquiterápico (Tabla 17).

Tabla 17. Causas interrupción

	Hiperfraccionado (%)		Clásico (%)	
Morbilidad	1	(2,8)	6	(4,6)
Braquiterapia	26	(74,2)	70	(53,8)
Morbilidad+braqui	2	(5,7)	23	(17,6)
Otros	6	(17,3)	31	(23)

La SG media de las pacientes tratadas con hiperfraccionamiento fue de 19 meses ($\sigma = 13,4$), con una mediana de 18,5 meses, y la SLE media de 17,5 meses ($\sigma = 14,7$), con una mediana de 18 meses. Por contra, La SG media de las pacientes pertenecientes al grupo clásico fue de 38,2 meses ($\sigma = 36$), con una mediana de 24 meses, y una SLE media de 36,7 meses ($\sigma = 39$), con una mediana de 22 meses.

En lo que respecta a las variables cualitativas, dentro del grupo hiperfraccionado, un total de 7 pacientes (18,9%) tenían criterios de HTA. El primer síntoma más frecuente fue con gran diferencia la presencia de metrorragias (97,1% de todas las pacientes tratadas con hiperfraccionamiento) (Tabla 18). Dentro del grupo clásico, un total de 26 (23,8%) pacientes de este grupo tenían criterios de HTA. Al igual que en el grupo hiperfraccionado, el primer síntoma más frecuente fue con diferencia la metrorragia, presentándose en 120 pacientes (92,3%).

Tabla 18. Primer síntoma.

	Hiperfraccionado (%)	Clásico (%)
Sangrado	34 (97,1)	120 (92,3)
Leucorrea	0 (0)	2 (1,5)
Dolor	0 (0)	8 (4,7)
Síndrome constituc.	1 (2,8)	2 (1,5)
Otros	0 (0)	0 (0)

En el análisis de la serie en función de los estadios FIGO, dentro del grupo hiperfraccionado, los mayores porcentajes correspondieron a estadios IIB y IIIB, con

muy pocos casos de IIA y IIIA. Agrupando a los pacientes según presentaran estadios II o III, los primeros presentaron una incidencia del 55,3% y los segundos del 44,7%. Dentro del grupo clásico se realizó la misma operación, presentando 47 pacientes (38,1%) un estadio II y 82 pacientes (61,9%) un estadio III (Tablas 19 y 20).

Tabla 19. Estadios FIGO

Estadios	Hiperfraccionado (%)		Clásico (%)	
II A	2	(5,4)	5	(3,7)
II B	18	(48,6)	42	(31,8)
III A	1	(2,5)	5	(3,2)
III B	15	(40,5)	77	(58,3)

Tabla 20. Estadios FIGO

	Hiperfraccionado (%)		Clásico (%)	
II	20	(55,3)	47	(38,1)
III	16	(44,7)	82	(61,9)

En función de estadios de Fletcher la distribución resultante fue muy similar, predominando los estadios III en el grupo tratado con el régimen clásico (Tabla 21 y 22).

Tabla 21. Estadíos Fletcher.

	Hiperfraccionado (%)		Clásico (%)	
II A	8	(48,6)	31	(26,4)
II B	2	(5,4)	14	(11,9)
III A	13	(35,1)	42	(35,8)
III B	3	(8,1)	28	(23,9)

Tabla 22. Estadíos Fletcher.

	Hiperfraccionado (%)		Clásico (%)	
II	20	(54)	45	(38,3)
III	16	(46)	70	(59,7)

En el grupo hiperfraccionado, la histología predominante fue la epidermoide con un 91,7%, siendo los adenocarcinomas menos frecuentes (8,3%). El grado tumoral más frecuente fue el más indiferenciado, constituyendo un 62,9% del total (17 pacientes), siendo menos frecuente la incidencia de grados 1 y 2, con 4 (14,8%) y 6 (22,2%) pacientes respectivamente. En el grupo clásico los resultados son similares, siendo la histología predominante la epidermoide con una incidencia del 91,7%, presentando los adenocarcinomas menor frecuencia (8,3%). El grado tumoral más frecuente, al igual que en el grupo hiperfraccionado, fue el indiferenciado con 44 pacientes (48,9%).

En el grupo hiperfraccionado, el porcentaje de tumores bulky fue del 43,2%, con 16 casos. En el grupo clásico el porcentaje fue menor, con un 14,5% (19 pacientes).

De todas las pacientes tratadas con hiperfraccionamiento, 10 casos (27%) fueron intervenidas, mediante histerectomía simple, tras tratamiento radioterápico a dosis radicales. Sin embargo, en el régimen clásico el porcentaje es mucho menor, siendo intervenidas sólo 5 pacientes (3,6%).

Tras el tratamiento hiperfraccionado con Rt externa, 22 pacientes (59,4%) presentaron una RC (Tabla 23). Una vez finalizado el tratamiento, el porcentaje de RC aumentó hasta un 76,4%. Estos índices de respuesta son algo superiores a los obtenidos con fraccionamiento clásico, en los que 63 pacientes (54,8%) presentaron una RC con Rt externa, aumentando el porcentaje tras la finalización del tratamiento a un 70,7% de ellos (Tabla 24).

Tabla 23. Respuestas a RT externa.

	Hiperfraccionado (%)		Clásico (%)	
Completa (RC)	22	(59,4)	63	(54,8)
Parcial (RP)	8	(21,7)	20	(16,8)
Menor-estable (ME)	7	(18,9)	30	(25,4)

Tabla 24. Respuestas al tratamiento

Respuestas	Hiperfraccionado (%)	Clásico (%)
Completa (RC)	26 (76,4)	79 (70,7)
Parcial (RP)	11 (17,8)	9 (7,9)
Menor-estable (M-E)	17 (5,8)	22 (21,4)

Tras el tratamiento hiperfraccionado, 4 pacientes (15,4% de los que obtuvieron RC) presentaron recidivas, que fueron a distancia en 2 casos (50%), centrales-pélvicas en 1 caso (25%), y centrales y a distancia en 1 caso (25%). El porcentaje de recidivas del grupo clásico fue mayor que en el hiperfraccionado, presentándose en un total de 31 pacientes (39,20% de los que obtuvieron RC), siendo centrales-pélvicas en un 80,6%, distancia en el 6,4% y en ambos lugares en un 13%.

Los efectos secundarios tras el tratamiento hiperfraccionado fueron agudos en 24 casos (70,5%) y crónicos en 10 casos (29,4%). Los efectos agudos más relevantes se relacionaron con toxicidad gastrointestinal grado 1-2, presentándola 30 pacientes (83,3% del total) . La incidencia de efectos secundarios fue similar en el grupo clásico, con un porcentaje de efectos agudos y crónicos del 70% y 28% respectivamente. Asimismo, en el grupo clásico, los efectos agudos más frecuentes fueron los gastrointestinales grado 1 y 2 (44,2%) (Tabla 25).

Tabla 25. Efectos secundarios agudos

	Hiperfraccionado (%)	Clásico (%)
Piel		
G1-2	6 (16,6)	9 (0,15)
Mucosas		
G 1-2	1 (0,36)	3 (0,46)
Digestiva		
G 1-2	30 (83,3)	61 (44,2)
G 3-4	4 (11,1)	2 (1,44)
Genito-Urinaria		
G 1-2	3 (16,6)	3 (2,17)
G 3-4	0 (0)	11 (7,97)
Hematológica		
G 1-2	2 (0,36)	0 (0%)

Los efectos crónicos más frecuentes, dentro del grupo hiperfraccionado, fueron los gastrointestinales, siendo de grados 1-2 en 6 pacientes (16,6% de todas las pacientes) y de grado 3 en 4 pacientes (11,1% de todas las pacientes). Los efectos crónicos más frecuentes del grupo clásico, al igual que en el grupo hiperfraccionado, fueron los gastrointestinales, predominantemente con grados 1 y 2 (Tabla 26)

Tabla 26. Efectos secundarios crónicos

	Hiperfraccionado (%)	Clásico (%)
Piel		
G 1-G 2	0 (0)	1 (1,3)
Mucosas		
G 1-G 2	0 (0)	1 (1,3)
Urinarios		
G 1-G 2	0 (0)	1 (1,3)
G 3	0 (0)	1 (1,3)
Intestinal		
G 1-G 2	6 (16,6)	8 (5,7)
G 3	4 (11,1)	2 (1,4)

Todas las pacientes del grupo hiperfraccionado (100%) fueron irradiadas mediante fotones de alta energía, mientras que en el grupo clásico el tratamiento se realizó con Cobalto-60 en 34 pacientes (25,8%) y con Acelerador de alta energía en 98 pacientes (74,2%).

Por último, al cerrar el estudio habían fallecido 11 pacientes (29,7%) correspondientes al grupo hiperfraccionado, permaneciendo vivas 26 pacientes (70,2%). En el grupo clásico, 50 pacientes (36,4%) habían fallecido y 87 pacientes (63,5%) permanecían vivas.

Estadística analítica.

Este campo de la estadística nos permite extraer conclusiones analíticas de cada uno de los regímenes de tratamiento tras un análisis más complejo de nuestros datos. En primer lugar se describirán los resultados del test de Chi-cuadrado, indicado para el estudio de la relación entre variables categóricas comparación de datos categóricos. Posteriormente se describirán los resultados obtenidos mediante el ANOVA para un factor, método utilizado para encontrar relaciones entre variables cuantitativas y cualitativas.

Para la realización de estas dos pruebas, se han comparado las variables entre sí, seleccionándolas en función de la posibilidad de que aparecieran relaciones lógicas entre ellas.

Para la exposición, se van a describir en primer lugar los resultados del grupo hiperfraccionado y posteriormente los del “clásico”.

2.2.1 Test de Chi-cuadrado.

Grupo hiperfraccionado: La realización de este test no siempre fue posible debido a que el número de pacientes de este grupo no es numeroso.

Se objetivó una relación casi significativa ($p < 0,1$) entre **enfermedad bulky y recidiva** (*bulky y recidiva*), existiendo una asociación más acusada entre enfermedad bulky y la presencia de recidiva tras el tratamiento (Tabla 27).

Tabla 27. Test Chi-cuadrado (Hiperfraccionado).

	<i>Recidiva</i>	<i>Resprtext</i>	<i>Respbraq</i>
<i>Bulky</i>	$<0,1$	NS	NS

NS: no significativo

Grupo “clásico”: Se detectaron relaciones significativas entre **estadio Fletcher y respuesta al tratamiento** (*estadFlech y resprrata*), ya que a menor estadio se observaron un mayor número de respuestas completas ($p < 0,05$). Asimismo, se detectaron asociaciones significativas entre **estadio Fletcher y respuesta a la braquiterapia** (*estadFlech y respbraq*), con una asociación acusada entre estadio III y respuesta menor-estable ($p < 0,05$).

Se encontraron relaciones significativas entre **HTA y respuesta a la RT externa** (*HTA y Resprtext*), con una asociación acusada entre HTA y respuesta menor-estable ($p < 0,05$) (Tabla 28).

Tabla 28. Test de Chi-cuadrado (Clásico).

	Recidiva	Resprtext	Respbraq
Bulky	NS	NS	NS
EstadFletch	NS	NS	p<0,05
HTA	NS	<0,05	NS

NS: no significativo

Análisis de la varianza para un factor.

Grupo hiperfraccionado: Se detectó asociación entre el **estadio de la FIGO** (*estadfigo*) y la **dosis de braquiterapia en pared** (*braqpared*), con diferencias significativas entre estadio IIB y IIIB ($p < 0,05$).

Se encontró asociación entre **respuesta a Rt externa** (*resprtext*) y **duración del tratamiento** (*duractrata*), con diferencias significativas entre respuesta completa y respuesta parcial ($p < 0,05$), obteniéndose mayores índices de respuestas con tiempos de tratamiento más cortos.

Se detectó una relación casi significativa ($p < 0,1$) entre los **efectos secundarios** (*efectsecun*) y **dosis total tumoral** (*dosistotat*), obteniéndose mayores efectos secundarios a mayor dosis tumoral.

Grupo clásico: Se objetivó una asociación estadío FIGO (*estadfigo*) y dosis total tumoral (*dosistotat*), con diferencias significativas entre estadio IIB y IIIB ($p < 0,05$).

Se detectó asociación entre respuesta tras la braquiterapia (*respbraq*) y la dosis de braquiterapia sobre el parametrio proximal (*braqparamp*), con diferencias significativas entre respuesta completa y menor ($p < 0,01$), obteniéndose mayores índices de respuesta con dosis mayores.

Se objetivó asociación entre respuesta tras la braquiterapia (*respbraq*) y la duración del tratamiento (*duractrata*), con diferencias significativas entre respuesta completa y respuesta menor ($p < 0,05$), Obteniéndose mayores índices de respuestas completas con menores duraciones del tratamiento. Asimismo, se detectó asociación entre la misma variable y los días de interrupción (*dias interr*), con diferencias significativas entre completa y menor ($p < 0,05$) (Tabla 29 y 30).

Tabla 29. ANOVA en grupo "Clásico".

	Braqpared	Braqparamp	Dosistotat	Duractrata
Estadfigo	< 0,05	NS	< 0,05	NS
Resprtext	NS	NS	NS	< 0,05
Respbraq	NS	< 0,01	NS	< 0,05
Efectsecun	NS	NS	< 0,1	NS

NS: no significativo

Tabla 30. ANOVA en grupo Hiperfraccionado.

	Braqpared	Braqparamp	Dosistotat	Duracrata
Estadfigo	< 0,05	NS	NS	NS
Resprtext	NS	NS	NS	< 0,05
Respbraq	NS	NS	NS	NS
Efectsecun	NS	NS	< 0,1	NS

NS: no significativo

Pruebas de homogeneidad entre ambos grupos

Se realizaron pruebas de homogeneidad entre el grupo de pacientes tratadas con hiperfraccionamiento y el grupo tratada con el régimen “clásico”. Al igual que en el análisis del grupo general, se realizaron las pruebas de comparación de medias para variables continuas y la comparación de proporciones para variables categóricas.

Comparación de medias

Para su comparación se utilizó el método más común, la t-de student.

Como norma, se ha citado en primer lugar la cifra perteneciente al grupo hiperfraccionado. El nivel de significación estadística ha sido 0,05, considerándose el nivel 0,1 como casi significativo.

Las edades de los dos grupos fueron distintas (50,1 frente a 59,9), siendo mayores en el grupo clásico, alcanzando la diferencia significación estadística ($p < 0,001$).

El nivel de hemoglobina en los dos grupos fue similar, de un valor alrededor de 12 gr, con una diferencia de -0,4 gramos a favor del grupo “clásico”, que no alcanzó la significación estadística ($p > 0,05$).

La dosis de RT externa presentó una diferencia de -2,19 Gy entre ambos grupos (44,8 frente a 47 Gy), a favor del grupo “clásico” que alcanzó la significación estadística ($p < 0,001$). La dosis de braquiterapia en parametrio distal presentó una diferencia de 1,69 (11,3 frente a 9,6) a favor del grupo hiperfraccionado, que no alcanzó la significación estadística ($p > 0,05$).

La diferencia entre las dosis totales tumorales, estimada en -13,5 Gy (69,2 frente a 82,3 Gy) alcanzó la significación estadística ($p < 0,001$).

La diferencia en el tiempo total de tratamiento fue de -19,3 días a favor del grupo “clásico”(66,3 frente a 85,6), alcanzando la diferencia significación estadística ($p < 0,001$). Por otro lado, los días de duración de la RT externa (28,6 en grupo hiperfraccionado frente a 30,5 en grupo “clásico) no alcanzaron la significación estadística ($p > 0,05$). Por último, los días de interrupción fueron significativamente más numerosos en el grupo clásico (40,9 días) que en el hiperfraccionado (56,4 días), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) (Tabla 31).

Tabla 31. Diferencia de medias.

Variables	Grupo Hiperfraccionado	Grupo Clásico	Diferencia	P
Edad	50,1	59,9	- 9,7	p < 0,001
Hb	12,3	12,8	- 0,4	NS
Dosis externa	44,8	47	- 2,1	p < 0,001
Braqui PD	11,3	9,6	1,69	NS
Braqui PP	26,3	33,6	- 7,2	p < 0,01
Dosis tumor	69,2	82,8	- 3,5	p < 0,001
Duración tto	66,3	85,6	- 19,3	p < 0,001
Días de Rt ext.	28,6	30,5	- 1,8	NS
Días interrup.	40,9	56,4	- 15,4	p < 0,01

Comparación de proporciones

La comparación entre las variables categóricas de los dos grupos se realizó según el test de comparación de proporciones, de justificada aplicación al tener que comparar dos proporciones entre sí.

La diferencia de proporciones entre las pacientes con HTA no alcanzó la significación estadística ($p > 0,05$).

La diferencia entre las histologías de ambos grupos no fue significativa.

Ninguno de los grados de diferenciación fue significativamente diferente entre ambos grupos ($p > 0,05$).

La diferencia de proporciones de tumores bulky entre ambos grupos fue 0,27 (0,42 frente a 0,15), a favor del grupo hiperfraccionado, alcanzando significación estadística ($p < 0,05$).

En cuanto a la comparación de estadios, las diferencias de proporciones observada entre estadios II, tanto para la clasificación FIGO como la de Fletcher, alcanzaron la significación estadística con valores de $p < 0,05$ y $p < 0,1$ respectivamente, no ocurriendo lo mismo al comparar los estadios III.

La proporción de pacientes intervenidas tras la irradiación ha sido mayor en el grupo hiperfraccionado (0,28) frente al clásico (0,04), con una diferencia de 0,24 que alcanzó significación estadística, con $p < 0,01$. Analizando la diferencia de proporciones de pacientes con RT exclusiva, lógicamente, se ha encontrado significación estadística a favor del grupo clásico, con una $p < 0,01$.

Por último, analizando las diferencias según causa de interrupción del tratamiento, encontramos diferencias estadísticamente significativas en las interrupciones debidas a braquiterapia, a favor del grupo hiperfraccionado, y las que combinaban morbilidad y braquiterapia, a favor del grupo clásico, ambos con una $p < 0,05$. Esta diferencia se debe a la mayor facilidad con que se concedían los descansos en el grupo clásico, al existir en esa época una menor información acerca de la importancia de la duración del tratamiento (Tabla 32).

Tabla 32. Diferencia de proporciones.

Variables	Grupo hiperfraccionado	Grupo clásico	Diferencia	Probabilidad
HTA	0,19	0,19	0,004	NS
FIGO				
II	0,53	0,35	0,17	P< 0,1
III	0,44	0,59	- 0,14	NS
Fletcher				
II	0,53	0,34	0,19	P< 0,05
III	0,44	0,5	- 0,05	NS
Histología				
Epider	0,94	0,85	0,09	NS
Adenocar	0,03	0,07	- 0,03	NS
Grado				
1	0,11	0,13	- 0,02	NS
2	0,17	0,2	- 0,03	NS
3	0,47	0,32	0,15	NS
Bulky	0,42	0,15	0,27	P< 0,01
Tratamiento				
Rt+Cirugía	0,28	0,04	0,24	< 0,01
Rt	0,72	0,96	- 0,24	< 0,01
Causa interr				
Morbilidad	0,03	0,04	- 0,008	NS
Braqui	0,69	0,52	0,17	P< 0,05
Morb-braq	0,06	0,17	- 0,11	P< 0,05
Otros	0,17	0,23	- 0,05	NS

Análisis univariante de los dos regímenes de tratamiento

Se ha realizado el análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier, más adecuado para el estudio de un número pequeño de pacientes que el método actuarial.

En primer lugar se van a exponer los resultados correspondientes a la supervivencia global y en segundo lugar los correspondientes a supervivencia libre de enfermedad. Las curvas se comparan entre sí por el método LogRank, estableciéndose el nivel de significación en un valor de $p < 0,05$, considerándose casi significativa cuando $p < 0,1$.

Supervivencia global

El grupo hiperfraccionado obtuvo una supervivencia a los 30 meses y 60 meses del 65% y 55% respectivamente. Por su parte, el grupo clásico presentó una supervivencia a los 30 meses y 132 meses de 61% y 45% respectivamente. Las diferencias entre las dos curvas no alcanzaron significación estadística (figura 24).

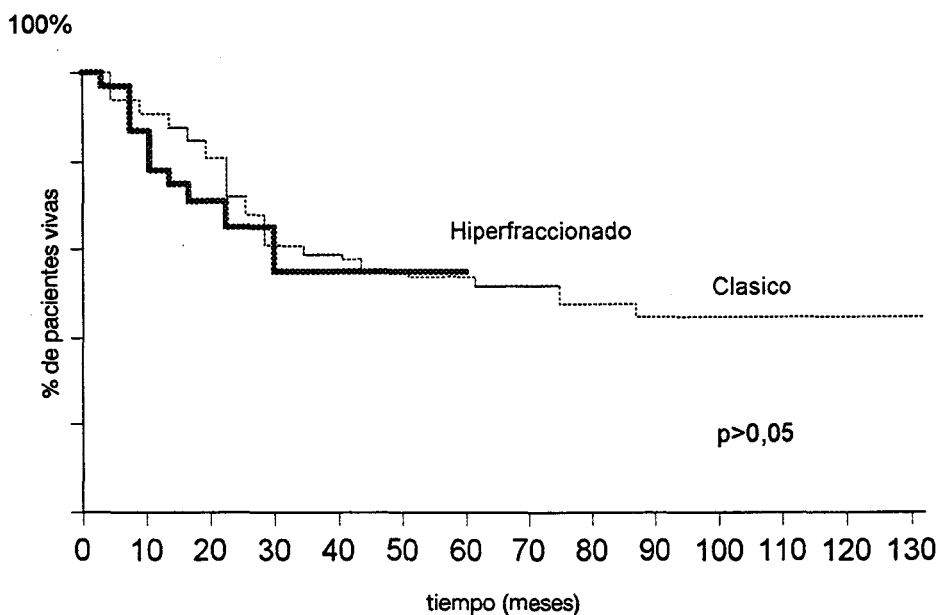


Figura 24. Supervivencia global de los dos grupos de tratamiento.

En el grupo hiperfraccionado, la supervivencia obtenida en las pacientes menores de 45 años fue del 48% a los 60 meses, frente al 61% en las mayores de 45 años, con una diferencia entre ambas curvas no significativa ($p>0,05$). En el grupo clásico las diferencias fueron algo más acusadas, obteniéndose una supervivencia en las pacientes menores de 45 años del 13% a los 90 meses, frente al 47% a los 132 meses en las mayores de 45 años, con diferencias casi significativas entre ambas curvas ($p<0,1$) (Figura 25).

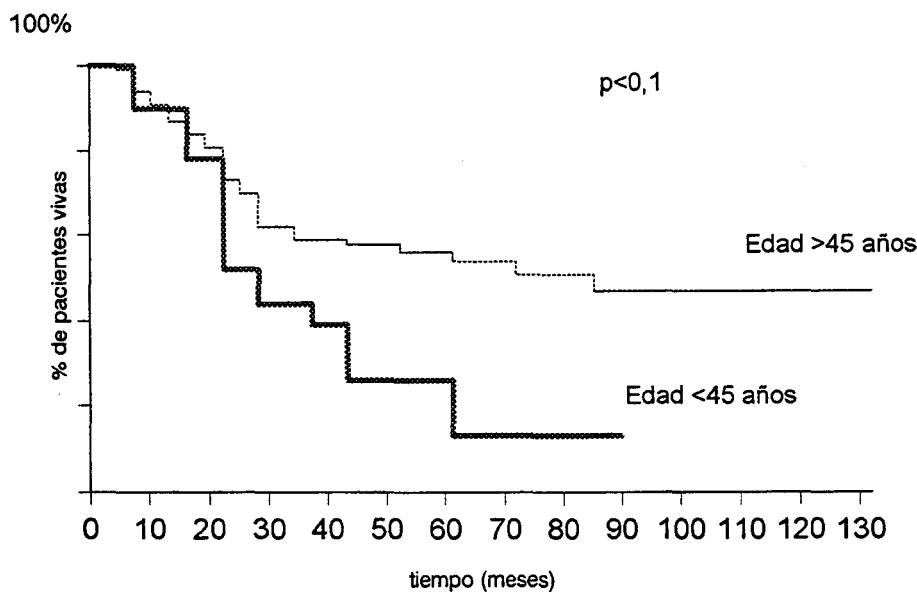


Figura 25. Supervivencia global del grupo "clásico" (edad)

En las pacientes con HTA pertenecientes al grupo hiperfraccionado, la supervivencia a los 30 meses fue del 60%, frente a un 66% y 56% a los 30 y 60 meses respectivamente, con diferencias no significativas entre ambas. En el grupo de pacientes

hipertensas dentro del grupo clásico, la SG a los 30 meses y 123 meses fue del 51,2% y 44% respectivamente, frente a un 64% y 41% en las normotensas. Las diferencias entre estos dos grupos no alcanzaron la significación estadística.

Dentro del grupo hiperfraccionado, las pacientes con histología epidermoide tuvieron una supervivencia del 56% a los 60 meses, frente a un 100% en los adenocarcinomas, con diferencias no significativas. La supervivencias según el grado de diferenciación fueron del 60%, 75%, y 66% en los grados 1, 2, y 3 respectivamente, con seguimientos máximos de 30, 39, y 60 meses, y sin diferencias significativas entre los mismos.

Dentro del grupo clásico, la supervivencia de la histología epidermoide fue del 54% a los 132 meses, frente al 53% a los 129 meses en los adenocarcinomas (62% frente a 53% a los 30 meses). Al igual de lo que ocurría con hiperfraccionamiento, no se observaron diferencias significativas entre ambos.

Los resultados del análisis univariante respecto al estadio fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Así, en el grupo hiperfraccionado, las pacientes con enfermedad bulky presentaron una supervivencia a los 30 y 51 meses del 65% y 42% respectivamente, frente a un 78% a los 30 y 60 meses en los no bulky, con diferencias no significativas entre ambas. En el grupo clásico tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos, obteniéndose en tumores bulky supervivencias del

64% y 17% a los 30 y 87 meses, frente a tasas del 62% y 49% a los 30 y 129 meses en los no bulky, con diferencias no significativas entre los dos grupos. (Figuras 26 y 27).

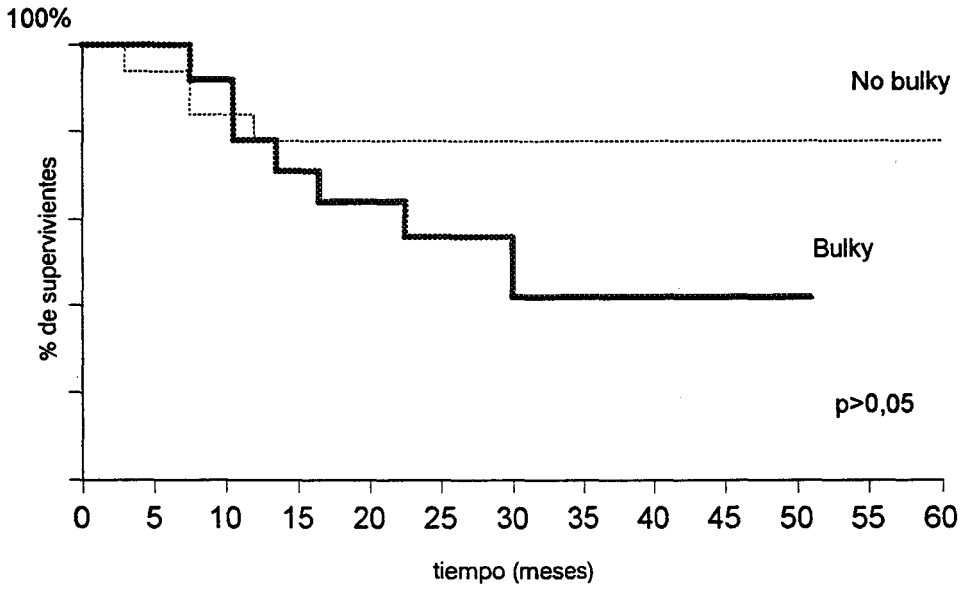


Figura 26. SG grupo "hiperfraccionado" (Bulky)

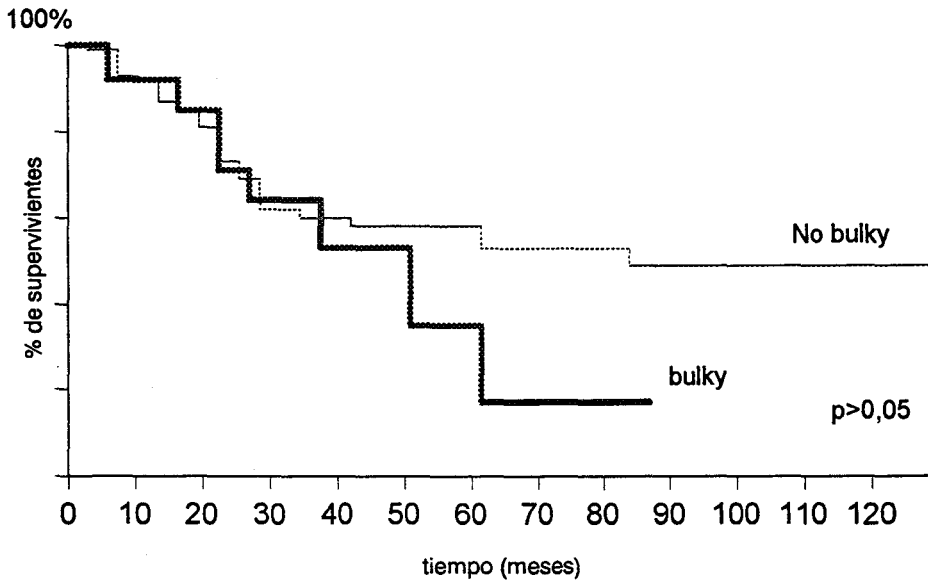


Figura 27. Supervivencia global grupo clásico (bulky).

Analizando el estadio de la FIGO en las pacientes pertenecientes al grupo hiperfraccionado, aquellas con estadios II obtuvieron una supervivencia a los 30 y 45 meses del 71% y 53% respectivamente, frente a un 56% a los 30 y 60 meses en estadios III. Las diferencias entre ambas curvas no fueron significativas. Asimismo, la supervivencia a los 30 y 39 meses de los estadios II de Fletcher fue del 71% y 53%, frente a un 56% en los mismos tiempos estadios III, con diferencias no significativas entre los dos grupos. (Figura 28).

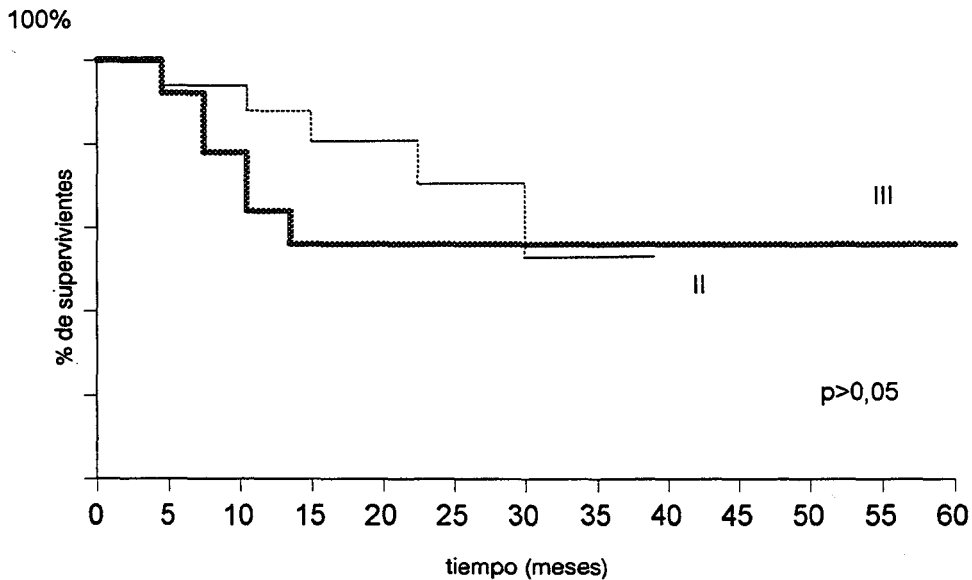


Figura 28. SG grupo "hiperfraccionado" (FIGO)

En el grupo clásico, el 53% de las pacientes con estadio II permanecían vivas a los 132 meses, frente a un 37,4% a los 123 meses en estadios III (75% frente a 54% a los 30 meses). La diferencia entre ambas no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, la diferencia entre estadios II y III a los 30 meses fue casi significativa ($p < 0,1$). En función del estadio Fletcher, la SG en estadios II fue del 57,6% a los 132 meses,

en estadios III del 35,4% a los 123 meses (74% frente a 52% a los 30 meses). Las diferencias entre ambas curvas no fueron significativas. Sin embargo, si comparamos por subgrupos, se encontraron diferencias casi significativas ($p < 0,1$) entre estadios IIB y IIIB. Al igual que en los estadios FIGO, al comparar ambas curvas hasta los 30 meses, la diferencia que se obtuvo entre estadios II y III fue casi significativa ($p < 0,1$). (Figura 29).

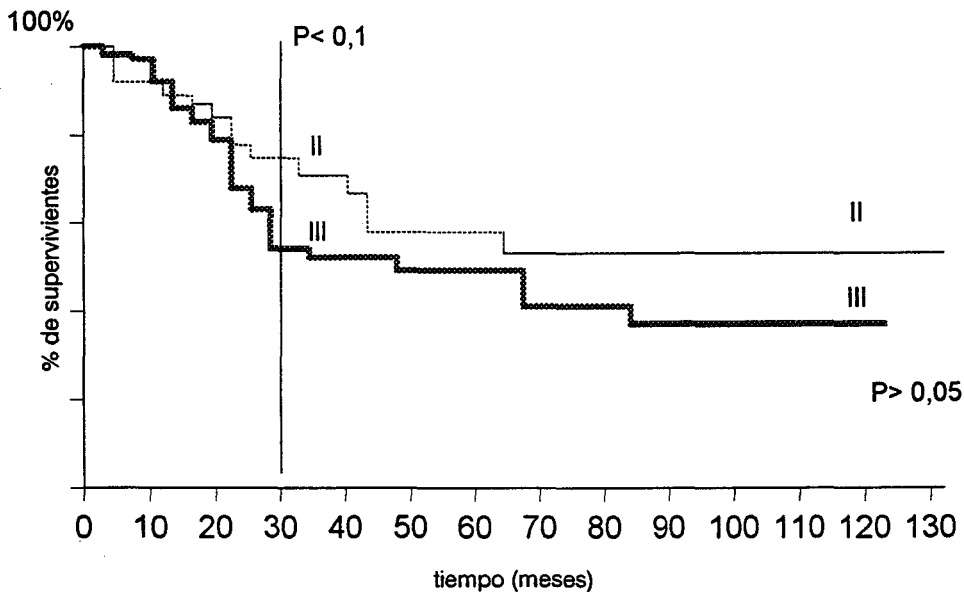


Figura 29. Supervivencia global "clásico". Estadios FIGO.

Tanto en uno como en otro grupo de tratamiento no se encontraron diferencias en la supervivencia según la dosis parametrial fuera mayor o menor de 80 Gy. En el grupo "clásico" se obtuvieron supervivencias del 49% frente al 45% a los 123 meses y en el hiperfraccionado del 100% frente al 45% a los 60 meses.

Dentro del grupo clásico no se observaron diferencias significativas según la energía empleada en el tratamiento, obteniéndose con Cobalto-60 una supervivencia del 34% a los 132 meses y con ALE del 49% a los 39 meses.

Dentro del grupo hiperfraccionado, se encontraron diferencias casi significativas ($p < 0,1$) de la supervivencia según si el tiempo empleado en el tratamiento fuera mayor o menor de 60 días, obteniéndose una supervivencia del 44% cuando el tiempo de tratamiento fue mayor a 60 días, frente al 75% cuando se realizó en un tiempo inferior (Figura 30). Por contra, en el clásico, no se objetivaron diferencias significativas.

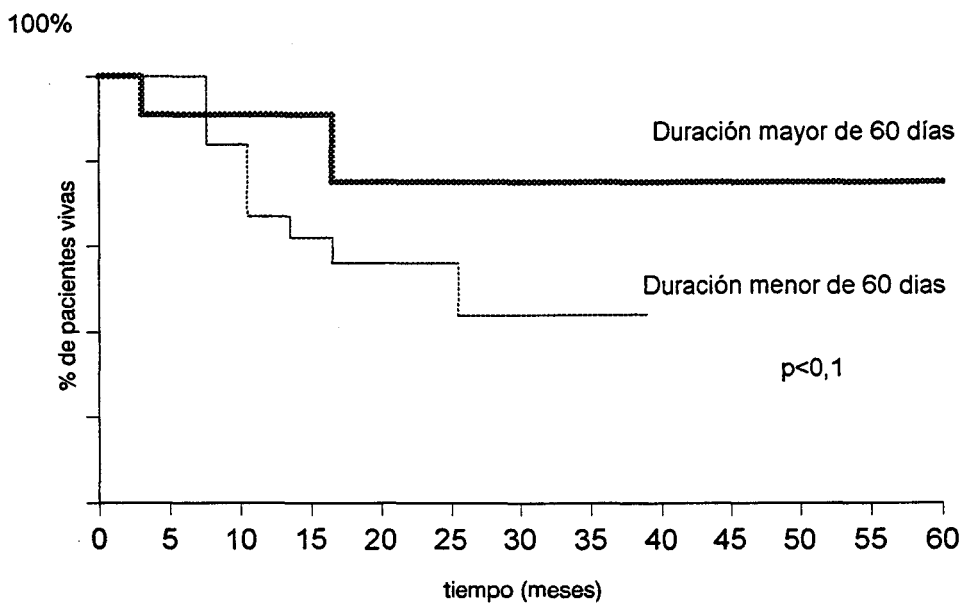


Figura 30. Supervivencia global grupo hiperfraccionado (duración del tto).

En el grupo “clásico” no se objetivaron diferencias significativas al comparar las curvas obtenidas con la aplicación o no de braquiterapia, obteniéndose supervivencias globales del 50% y 45% respectivamente. Del mismo modo, tanto en el grupo “clásico”

como en el hiperfraccionado, no se observaron diferencias según la dosis de braquiterapia aplicada fuera mayor o menor a 30 Gy. En el grupo “clásico” se obtuvieron supervivencias del 63% frente al 44% a los 132 meses y en el grupo hiperfraccionado del 90% frente al 49% a los 60 meses.

Las supervivencias obtenidas según la respuesta a la RT externa fueron similares a las obtenidas en el grupo global de pacientes, con diferencias significativas ($p < 0,001$). Así, las supervivencias en el grupo “clásico” en función de RC o RP-ME fueron del 65% y 18% respectivamente, y en el hiperfraccionado del 85% y 0% respectivamente. Lo mismo ocurre al analizar la supervivencia en función de la respuesta a la BT ($p < 0,001$).

Supervivencia libre de enfermedad

El grupo hiperfraccionado obtuvo una supervivencia del 63% a los 30 meses, que se mantuvo en la misma cifra hasta los 60 meses. Sin embargo, la supervivencia del grupo clásico fue del 58% a los 30 meses y 47% a los 132 meses.

Por otro lado, el control local obtenido en el grupo hiperfraccionado fue del 65% a los 30 meses, frente al 59% en el grupo clásico, en el mismo tiempo. Las diferencias entre ambas curvas no fueron significativas. (Figura 31).

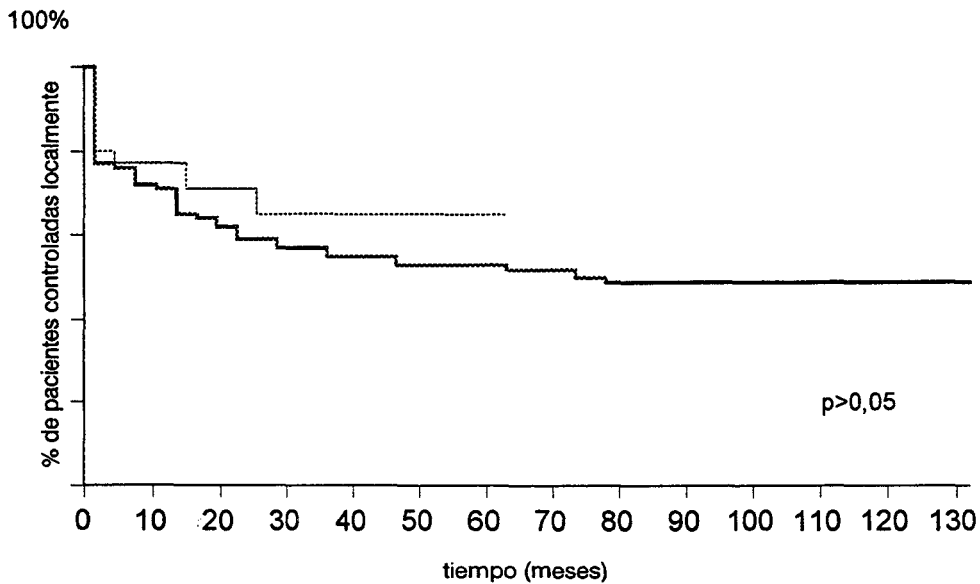


Figura 31. Control local grupo hiperfraccionado y clásico.

Analizando el grupo hiperfraccionado, la supervivencia obtenida en pacientes menores de 45 años fue del 45 % a los 30 y 60 meses, frente al 64% a los 30 y 60 meses en las mayores de 45 años, sin alcanzarse diferencias significativas. Los resultados del grupo clásico son similares, obteniéndose una supervivencia del 47% y 49% a los 30 y 132 meses en pacientes menores de 45 años, frente al 59% y 15% a los 30 y 90 meses en las mayores de 45 años, con diferencias no significativas entre ambas curvas.

Dentro del grupo hiperfraccionado, la supervivencia en las pacientes con HTA fue del 74% a los 30 meses, frente al 64% a los 30 y 60 meses en pacientes normotensas, con diferencias no significativas. En el grupo clásico, las pacientes hipertensas obtuvieron una supervivencia del 43% a los 123 meses, frente a un 45% a los 129 meses cuando este diagnóstico no se presentaba (43% frente a 60% a los 30 meses), con diferencia entre



ambas no significativa cuando se realiza el seguimiento máximo y casi significativa ($p < 0,1$) cuando se detiene el seguimiento a los 30 meses.

En el grupo hiperfraccionado, las pacientes con histología epidermoide presentaron una supervivencia del 65% a los 60 meses, frente a un 100% a los 18 meses en adenocarcinomas, siendo la diferencia entre ambos no significativa. En el clásico se obtuvieron resultados similares, con una supervivencia en carcinomas epidermoides del 54% a los 123 meses, frente a un 56% a los 129 meses en los adenocarcinomas (58% frente a 56% los 30 meses), con diferencias no significativas entre ambos.

En función del grado de diferenciación, la supervivencia obtenida en el grupo hiperfraccionado fue del 66%, 81%, y 68% en grados 1,2, y 3 respectivamente, con diferencias no significativas. Los resultados en el grupo clásico son similares, obteniéndose una supervivencia del 57%, 60%, y 51%, en los grados 1, 2 y 3 respectivamente, con diferencias no significativas entre ellos.

Los tumores bulky tratados con hiperfraccionamiento obtuvieron una supervivencia a los 30 y 51 meses del 49%, frente a un 80% a los 30 y 60 meses en los no bulky, sin alcanzar diferencias significativas entre ambos. En el grupo clásico los resultados son similares, obteniéndose una supervivencia en tumores bulky del 20% a los 87 meses, frente al 51% a los 123 meses en los no bulky (53% frente a 60% a los 30 meses), con diferencias entre ambos no significativas. (Figuras 32 y 33).

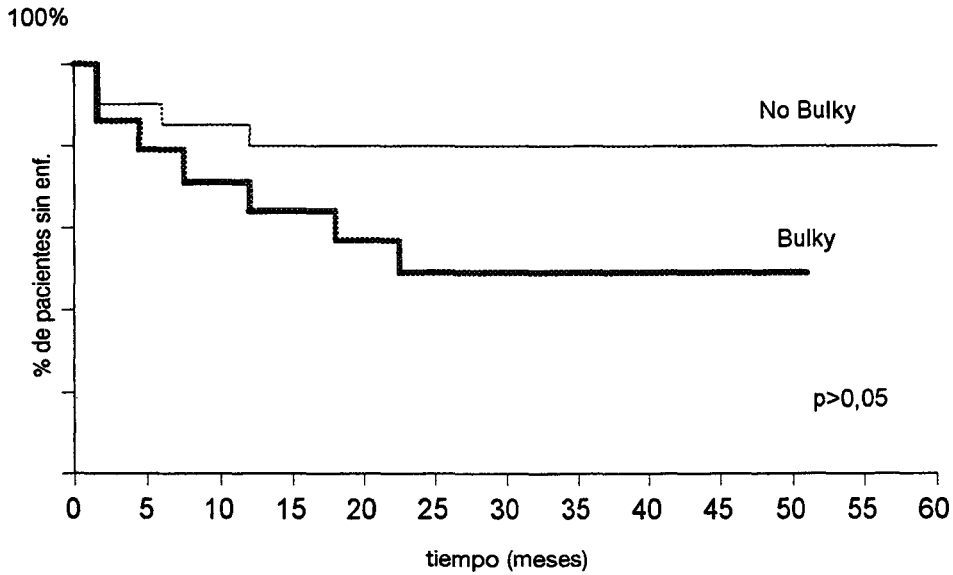


Figura 32. SLE grupo hiperfraccionado (Bulky)

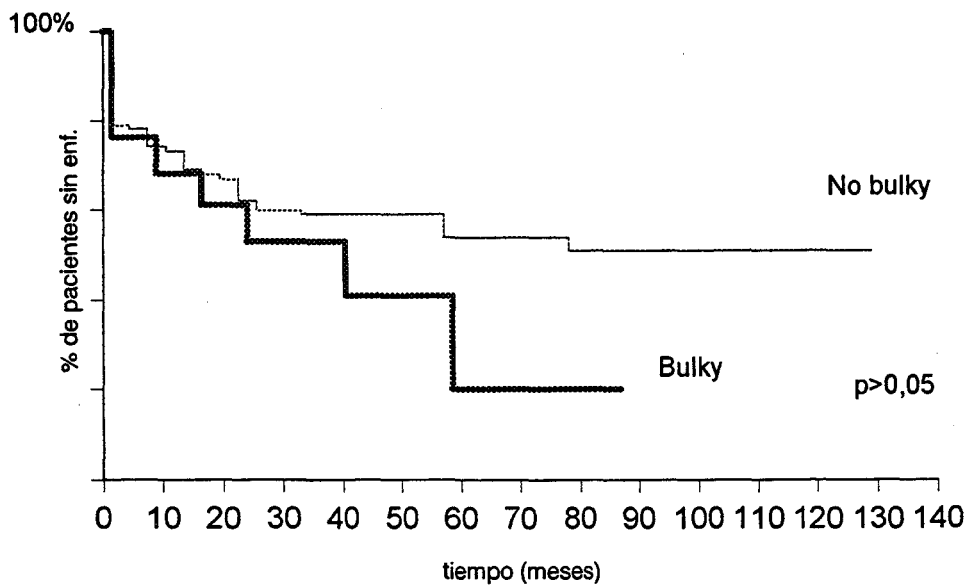


Figura 33. SLE grupo "clásico" (Bulky)

En función del estadio FIGO, la supervivencia tras tratamiento hiperfraccionado en el estadio II fue del 66% a los 30 y 39 meses, frente a un 60% a los 30 y 60 meses en estadios III, sin alcanzar las diferencias entre ambas significación estadística. En el grupo

clásico, la supervivencia a los 132 meses en estadios II fue del 54%, frente a un 39,6% a los 123 meses en estadios III (67,5% frente a 52% a los 30 meses), siendo las diferencias entre ambos no significativas. (Figuras 34 y 35).

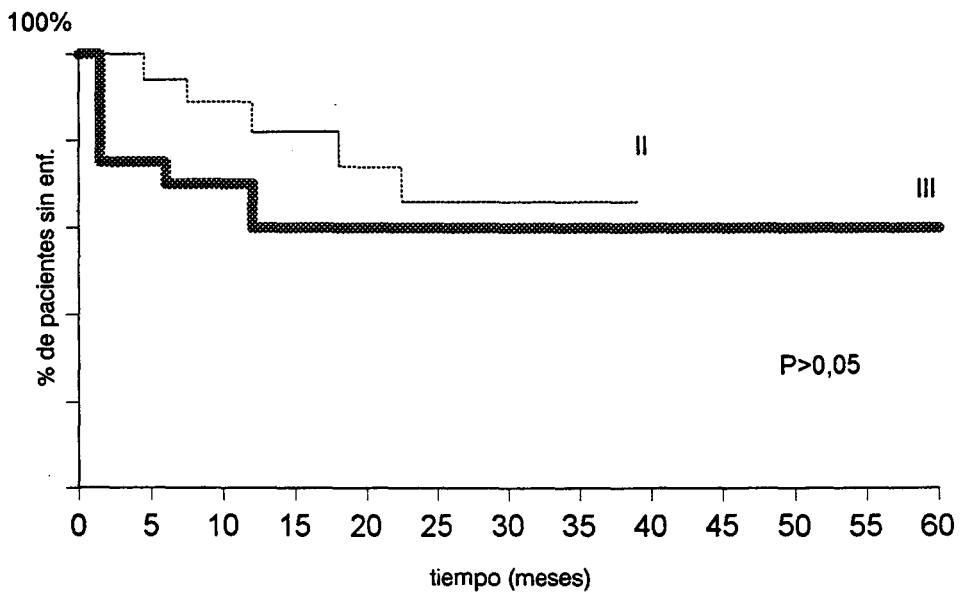


Figura 34. SLE grupo hiperfraccionado (FIGO)

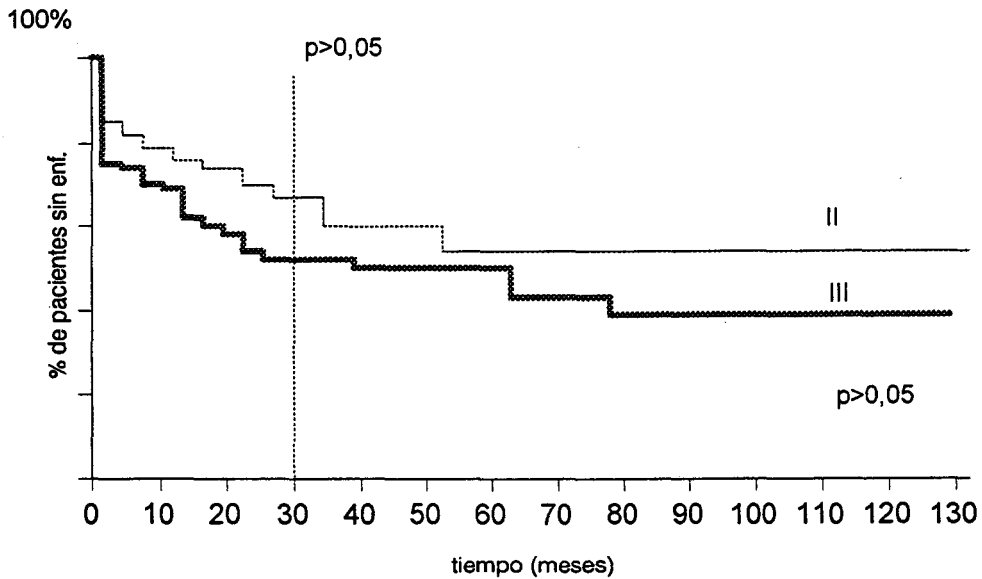


Figura 35. SLE grupo "clásico" (FIGO).

Dentro del grupo hiperfraccionado, en función del estadio Fletcher, la supervivencia de los estadios II fue del 66% a los 30 y 39 meses, frente a un 60% a los 30 y 60 meses en estadios III, sin alcanzar las diferencias significación estadística. Dentro del grupo clásico, la supervivencia a los 132 meses en estadios II fue del 58%, frente a un 38% a los 123 meses en estadios III (67% frente a 51% a los 30 meses). Sin embargo, las diferencias entre estos alcanzaron una diferencia estadística casi significativa con una $p < 0,1$ (Figura 36).

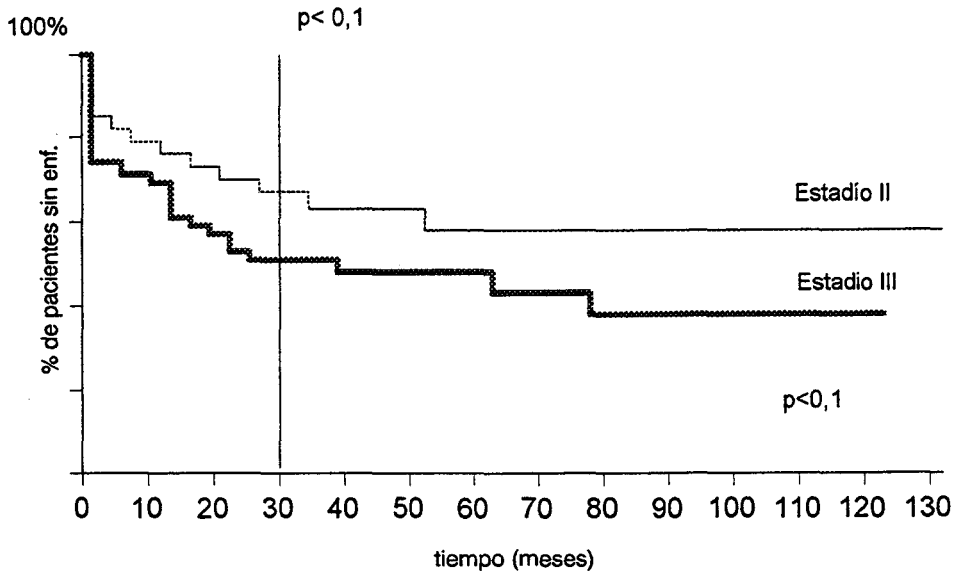


Figura 36. SLE (grupo "clásico") según estadios Fletcher.

Tanto en uno como en otro grupo de tratamiento no se encontraron diferencias significativas en función de la dosis en punto A mayor o menor de 80 Gy. En el grupo "clásico" se obtuvieron supervivencias del 52% frente al 49% a los 132 meses y en el hiperfraccionado del 100% frente al 55% respectivamente.

Dentro del grupo clásico no se objetivaron diferencias significativas entre la utilización de Cobalto-60 frente al Acelerador. Así, la supervivencia obtenida con Cobalto-60 fue del 37% a los 132 meses, frente al 53% a los 129 meses.

En el grupo hiperfraccionado se obtuvieron diferencias casi significativas ($p < 0,1$) según se hayan empleado más o menos de 60 días en el tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos no se confirmaron en el grupo clásico.

Al igual que ocurría en la SG, en el grupo “clásico” no se objetivaron diferencias en función de la aplicación o no de BT, con cifras del 51% frente al 47% respectivamente. Del mismo modo, no se objetivaron diferencias según si la dosis de braquiterapia sobre el punto A fue mayor o menor a 30 Gy. Así, dentro del grupo “clásico” se obtuvieron supervivencias del 63% frente al 60% respectivamente, y dentro del hiperfraccionado del 90% frente al 59%.

Por último se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,001$) en los dos grupos según la respuesta a la RT externa (RC frente a RP y ME). En el “clásico” las supervivencias obtenidas fueron del 65% frente al 22% y en el hiperfraccionado del 87% frente al 24%. Asimismo, las diferencias según la respuesta a la BT alcanzaron diferencias significativas ($p < 0,001$)

Para finalizar con esta sección se expone a continuación tabla resumen de las variables estudiadas en el análisis univariante.

Tabla 33. Análisis univariante (grupo global).

Variables	Supervivencia global	Supervivencia libre de enf.
Edad	p<0,1	p<0,1
HTA	NS	NS
Histología	NS	NS
Enfermedad bulky	p<0,1*	p<0,1
Hemoglobina	p<0,05	p<0,1*
FIGO	p<0,1	p<0,05
Fletcher	p<0,1	p<0,05
Energía	NS	NS
Dosis tumor	p<0,1	NS
Dosis braquiterapia	p<0,05	p<0,1
Utilización de braquiterapia	NS	NS
Duración tratamiento	NS	NS
Respuesta RT externa	P<0,001	P<0,001
Respuesta RT	P<0,001	P<0,001

(*) Significación al analizar los estadios III.

Tabla 34. Análisis univariante grupo hiperfraccionado y "clásico" (SG).

Variables	Hiperfraccionado	Clásico
Edad	NS	p<0,1
HTA	NS	NS
Histología	NS	NS
Bulky	NS	NS
FIGO	p<0,1*	p<0,1*
Fletcher	NS	NS
Energía	NS	NS
Dosis tumor	NS	NS
Braquiterapia	NS	NS
Dosis Braquiterapia	NS	NS
Duración tto	p<0,1	NS
Respuesta RT ext	p<0,001	p<0,001
Respuesta BT	p<0,001	p<0,001

(*) Significación del estadio III.

Tabla 35. Análisis univariante grupo hiperfraccionado y clásico (SLE).

Variables	Hiperfraccionado	Clásico
Edad	NS	NS
HTA	NS	NS
Histología	NS	NS
Bulky	NS	NS
FIGO	NS	NS
Fletcher	NS	p<0,1
Energía	NS	NS
Dosis tumor	NS	NS
Dosis braquiterapia	NS	NS
Braquiterapia	NS	NS
Duración tto	p<0,1	NS
Respuesta RT ext.	p<0,001	p<0,001
Respuesta BT	p<0,001	p<0,001

Regresión de Cox.

Análisis multivariante de todas las pacientes.

Con objeto de estudiar los efectos de distintas variables en la supervivencia, se ha realizado un estudio multivariante, de supervivencia global y libre de enfermedad, mediante el modelo de regresión de Cox.

Se ha realizado un análisis multivariante de todo el grupo de pacientes, que al ser más numeroso ofrece mayores posibilidades de detectar significaciones estadísticas.

Se ha realizado un análisis para la SG y otro para la SLE. Además de las variables con significación estadística, se comentarán las variables que al ser introducidas en el modelo no resultaron ser significativas, pero que se consideran importantes, por ser referidos por otros autores.

Al igual que en análisis anteriores, la significación estadística se ha establecido en un valor de p menor o igual a 0,05, realizándose un modelo con la variable representativa de la respuesta y otro sin ella, con los mismos criterios utilizados en los análisis multivariantes de los dos grupos.

En el análisis de la supervivencia libre de enfermedad resultaron significativas las variables que representaban el estadio Figo y la enfermedad bulky. Variables como la

hipertensión arterial, tipo de tratamiento (hiperfraccionado o “clásico”), edad y energía no alcanzaron la significación estadística (Tabla 36).

Tabla 36. Regresión Cox (SLE). Modelo sin respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalo al 95%	Ji^2	p
Figo	0,65	1,91	0,30	1,05-3,49	4,51	0,03
Bulky	0,57	1,76	0,30	0,97-3,21	3,58	0,05

Log max verosimilitud del modelo= -249,67

Hay que señalar que al introducir la respuesta al tratamiento como variable, las demás variables se anularon debido al alto significado pronóstico de ésta. El mismo fenómeno se produjo al introducir en el modelo a la respuesta a la RT externa, anulando a las demás variables. Sin embargo, se anulaba al introducirla junto a la respuesta al tratamiento completo (Tabla 37).

Tabla 37. Regresión Cox (SLE). Modelo con respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalo al 95%	Ji^2	p
Respuesta	2,52	12,4	0,34	6,29-24,6	52,37	10^{-6}

Log max verosimilitud del modelo= -196,68

Otras variables que fueron significativas en el análisis univariante, tales como hemoglobina y dosis de braquiterapia en el punto A, perdieron su significación al ser introducidas en el modelo.

En el análisis de la supervivencia global, la única variable significativa fue la que representaba al estadio FIGO (Tabla 38). Al igual que ocurría en el caso anterior, la introducción de la respuesta anulaba el estadio FIGO. Otras variables que fueron significativas en el análisis univariante, tales como edad, enfermedad bulky, niveles de hemoglobina, dosis tumoral y dosis de braquiterapia sobre punto A perdieron la significación al introducirlas en el modelo. La variable que representa al nivel de hemoglobina alcanzó la significación estadística al introducir la respuesta al tratamiento en el modelo, con una $p < 0,005$ (Tabla 39).

Tabla 38. Regresión de Cox (Supervivencia global). Modelo sin respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalo al 95%	Ji^2	p
Figo	0,74	2,11	0,33	1,08-4,11	4,87	0,02

Log max verosimilitud del modelo= -203,04

Tabla 39. Regresión de Cox (Supervivencia global). Modelo con respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalo al 95%	Ji^2	p
Respuesta	2,97	19,65	0,55	6,58-58,6		10^{-6}

Log max verosimilitud del modelo= -61,75

Análisis multivariante de cada grupo de tratamiento (Clásico e hiperfraccionado).

Con objeto de estudiar los efectos de distintas variables en la supervivencia, se ha realizado un estudio multivariante, de supervivencia global y libre de enfermedad, mediante el modelo de regresión de Cox.

En primer lugar se expondrán los resultados del análisis multivariante correspondiente al grupo clásico, para seguir con el hiperfraccionado. Se van a exponer por separado los análisis correspondientes a los dos grupos señalados, dividiéndolos a su vez según se tratase de la supervivencia global o libre de enfermedad. Además de las variables con significación estadística, se comentarán las variables que al ser introducidas en el modelo no resultaron ser significativas, pero que se consideran importantes, por ser referidos por otros autores.

El valor de significación estadística se ha establecido en un valor de p menor o igual a 0,05. El método de introducción de variables ha sido descrito en el capítulo correspondiente. De cualquier modo, es necesario señalar que, dada la potencia de las variables que estudian las respuestas al tratamiento, se ha realizado un modelo sin ellas, describiéndose posteriormente el modelo resultante cuando se añade la variable representativa de la respuesta, que era la que obtenía mejor ajuste en la mayoría de las curvas calculadas.

Análisis multivariante grupo Hiperfraccionado

En el análisis de la supervivencia libre de enfermedad la variable significativa fue la duración del tratamiento (Tabla 40). Al introducir la variable respuesta, en la ecuación que mejor ajustaba el modelo, la variable representativa de la duración del tratamiento se anulaba (Tabla 41).

La única variable significativa en el análisis univariante, relacionada con la duración del tratamiento, se confirmó como significativa e independiente mediante el análisis referido.

Tabla 40. Regresión de Cox. Hiperfraccionado (SLE). Modelo sin respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalos al 95%	J_i^2	p
Duración tto	0,03	1,03	0,01	1,00-1,06	5,07	0,02

Log máxima verosimilitud del modelo: -32,66

Tabla 41. Regresión de Cox. Hiperfraccionado (SLE). Modelo con respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalos al 95%	J_i^2	p
Respuesta *	2,44	1,49	0,73	2,72-48,54	11,03	0,001

Log máxima verosimilitud del modelo: -25,1

En el análisis multivariante de la supervivencia global no se detectaron variables significativas. Al introducir la respuesta externa se producía un buen ajuste del modelo, pero al introducir la variable representativa de la respuesta al tratamiento completo ésta

se anulaba. Al introducir la respuesta, la variable representativa del nivel de hemoglobina, alcanzó un valor cercano a la significación estadística (Tabla 42).

Otras variables que eran casi significativas en el estudio univariante, tales como la duración del tratamiento, perdieron su significación al introducirlas en el modelo.

Tabla 42. Regresión Cox. Hiperfraccionado (SG). Modelo con Respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalos al 95%	Ji^2	p
Respuesta tto	2,43	11,43	0,73	2,69-48,5	10,90	0,001

Log max verosimilitud del modelo= -25,19

Análisis multivariante del grupo "Clásico"

En el análisis de la SLE, si analizamos a las pacientes sin tener en cuenta la respuesta al tratamiento, la única variable que obtiene significación estadística es la edad, obteniendo la variable representativas de la dosis total un nivel casi significativo (Tabla 43).

Tabla 43. Regresión Cox. Clásico (SLE). Modelo sin Respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalos al 95%	Ji^2	p
Edad	1,34	3,82	0,60	1,17-12,47	4,95	0,02

Log max verosimilitud del modelo= -107,49

Al introducir la respuesta en el modelo, la significación de las variables citadas se anula. Como dato curioso, la variable representativa del estadio, que era casi significativa en el análisis multivariante sin respuesta perdió su significación al realizar el estudio multivariante con la respuesta (Tabla 44).

Tabla 44. Regresión de Cox. Clásico (SLE). Modelo con Respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalos al 95%	Ji^2	p
Respuesta	2,46	11,76	0,37	5,59-24,53	42,24	10^{-6}

Log max verosimilitud del modelo= -200,48

Al realizar el estudio de la SG, las variables que obtuvieron significación fueron la edad y la dosis total. El estadio, aunque era casi significativo en el análisis univariante, perdió su significación en el multivariante (Tabla 45).

Tabla 45. Regresión Cox. Clásico (SG). Modelo sin Respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalos al 95%	Ji^2	p
Edad	1,34	3,83	0,58	1,20-12,13	5,20	0,02
Dosis total	1,28	3,60	0,65	1,00-12,89	3,89	0,04

Log max verosimilitud del modelo= -80

Al introducir la variable representativa de la respuesta, todas las variables anteriormente citadas perdieron su significación estadística (Tabla 46).

Tabla 46. Regresión Cox. Clásico (SG). Modelo sin Respuesta.

Variable	β	exp β	EE Beta	Intervalos al 95%	Ji ²	p
Respuesta	1,73	5,64	0,58	1,79-17,69	8,80	0,003

Log max verosimilitud del modelo= -64,79

DISCUSION

DISCUSION

Existen diversos factores pronósticos asociados a la supervivencia tras el tratamiento del cancer avanzado de cérvix. De su conocimiento en profundidad pueden derivarse optimizaciones en el tratamiento radioterápico, en cuanto a dosis o combinación con otras terapias, que den como resultado unas mayores tasas de control local y supervivencia, con una morbilidad aceptable.

El desarrollo de la discusión se va a realizar ordenada según los distintos factores pronósticos, finalizando con algunos comentarios referentes a la comparación entre los distintos grupos de tratamiento.

Como puede comprobarse al revisar la literatura, la influencia de la edad sobre la supervivencia en el cancer de cérvix es motivo de controversia (142), habiéndose descrito diferentes resultados, en análisis uni y multivariantes, que incluyen trabajos que encuentran una peor supervivencia en mujeres mayores de 35 años edad (54), otros en los que no se encuentra relación entre la supervivencia y edad (143), o aquellos que afirman que a menor edad el pronóstico del cancer de cervix empeora (144).

En nuestra serie, considerando a todas las pacientes, el análisis univariante detecta una ventaja, en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad, de las pacientes mayores de 45 años con respecto a las menores de esa edad, que alcanza un

nivel cercano a la significación estadística en el caso de la SG (45% frente al 13%) y en el límite de la significación en la SLE (49% frente al 21%). De cualquier modo, estos hallazgos no se confirman en el análisis multivariante realizado, por lo que posiblemente la edad no sea un factor pronóstico independiente sino más bien un factor asociado, de una manera compleja, a otras variables a las que deba su influencia sobre el resultado final del tratamiento. Hong (145) encontró una asociación entre la edad y estadio FIGO, justificando de esta manera la no significación de la edad en el análisis multivariante.

Autores como Hong (145) objetivan una relación entre la edad y la respuesta a la radioterapia externa, con una mayor respuesta a medida que la edad aumenta, sugiriendo que la edad es un factor pronóstico independiente al relacionarse significativamente la respuesta completa a la radioterapia externa con la supervivencia global y libre de enfermedad. Estos resultados no se confirman en nuestra serie global, aunque la edad sí es un factor pronóstico independiente en el grupo “clásico”, tanto al analizar la supervivencia global como la libre de enfermedad mediante análisis multivariante.

Posiblemente, la diferencia de significación de esta variable en el grupo clásico con respecto al grupo que considera todas las pacientes reside en las diferencias significativas entre las medias de edades de los dos grupos de tratamiento, con una media de edad sensiblemente mayor en el grupo clásico (59,9 frente a 50,1 años en el hiperfraccionado). El punto de corte establecido (45 años) pudiera no ser el idóneo al ser bajo, ya que dejaría pocas pacientes menores de esa edad dentro del análisis,

perdiendo fiabilidad el análisis realizado, por lo que hay que tomar los resultados con precaución.

Aunque la función fisiológica de la hemoglobina en el transporte de oxígeno hace pensar que cifras bajas podrían condicionar una disminución de las respuestas y supervivencias tras la irradiación, tal como ocurre en distintos análisis univariantes realizados y en nuestra serie, con diferencias casi significativas ($p < 0,1$) dentro de los estadios III, los análisis multivariantes publicados no confirman estos hallazgos (146). Así, aunque la hipoxia pudiera justificar una peor respuesta al tratamiento, la anemia suele venir asociada a otras variables como el estadio o el volumen tumoral (69), como ocurre en nuestra serie, con una asociación casi significativa ($p < 0,1$) entre estadio FIGO y nivel de hemoglobina, de modo que en los estadios III predominan mayormente cifras bajas de hemoglobina. Del mismo modo, Bush (73) observó un 33% de casos con anemia en estadios II frente a un 45% en estadios III. Por todo esto, los análisis multivariantes de la literatura, y el de nuestras pacientes, no señalan a la hemoglobina como un factor pronóstico independiente, quedando habitualmente anulado por otras variables asociadas a ella con un mayor valor pronóstico.

Sin embargo, en el grupo hiperfraccionado la hemoglobina fue una variable casi significativa en el análisis multivariante, aunque este hallazgo puede explicarse por haberse realizado con pocas pacientes, por lo que perdería credibilidad, a pesar de que sí sea un factor de importancia al analizar la supervivencia de otros tumores, tales como los de hipofaringe.

La hipertensión arterial es un factor pronóstico que no es habitualmente estudiado en los trabajos actuales, aunque existen antecedentes históricos de autores que encontraron, mediante análisis univariantes, un aumento de recidivas locales y disminución de la supervivencia en pacientes con presión diastólica mínima de 110 mm Hg (147). En nuestra serie, los resultados del grupo de pacientes diagnosticadas de hipertensión arterial son similares a las normotensas, tanto en lo que respecta a el análisis univariante de la supervivencia global como a la libre de enfermedad. El estudio multivariante no detecta a la variable hipertensión arterial como factor pronóstico significativo, por lo que probablemente, los resultados obtenidos por Jenkin puedan deberse a relaciones con otras variables ocultas.

Acerca de la influencia de la histología tumoral sobre la supervivencia existen distintas teorías, si bien existe cada día la idea más extendida de que ambas histologías tienen un pronóstico similar, en cuanto a control local y supervivencia, debiéndose las ocasionales diferencias observadas a una frecuente asociación entre adenocarcinoma y enfermedad bulky (62). Nuestra experiencia coincide con la tendencia general, sin haber objetivado diferencias significativas, en cuanto a SG (52% frente a 55%) y SLE (55% frente a 60%), tanto en el análisis univariante como en el multivariante, entre la histología epidermoide y adenocarcinoma.

El grado de diferenciación tumoral tiene significación estadística en algunos análisis univariantes (50), pero en la mayoría y en los más importantes análisis

multivariantes realizados (45) no tiene significación pronóstica, por lo que actualmente no es considerada como una variable independiente.

En nuestra serie, los resultados coinciden con la de la mayoría de los autores consultados, no existiendo diferencias significativas entre los tres grados de diferenciación tumoral en el análisis univariante, ni tampoco en el multivariante.

La enfermedad bulky fue definida primariamente por Nelson y Fletcher (148) como una lesión de un diámetro mínimo de 6 cm que expandía el cuello uterino, conllevando un peor pronóstico a la enfermedad. Aunque autores como Mendenhall (80) han conservado el mismo concepto, posteriormente han surgido otras definiciones con el mismo término, haciendo dificultosa cualquier comparación entre distintas series. Así, Durrance (149) y Maruyama (150) lo definen con un tamaño mínimo de 3 cm, mientras Gallion (151) y Perez (152) lo hacen con 5 cm. Al igual que los últimos autores citados, para nuestro estudio hemos elegido como límite 5 cm, ya que de elegir 6 cm como límite, el supuesto grupo con tumores bulky era muy reducido con respecto al otro, disminuyendo la fiabilidad de las posibles diferencias encontradas.

Generalmente, a la enfermedad bulky se le atribuye un efecto negativo sobre el resultado final del tratamiento. Perez (152) realizó un estudio univariante y multivariante de la SLE con 635 mujeres, diagnosticadas de estadios II-III, que puede servir de comparación válida al considerar la misma definición de tumor bulky que hemos aplicado nosotros en nuestra serie. Estos autores objetivaron en el análisis univariante una

disminución de la SLE, de los casos bulky frente a los no bulky, con significación estadística en estadios II ($p=0,03$) y tendencia hacia la significación en estadios III ($p=0,18$). Posteriormente, analizando todos los casos globalmente mediante análisis multivariante, la enfermedad bulky resultó ser, entre otros factores, un factor pronóstico en cuanto a la SLE. Hallazgos similares se han obtenido en series que analizan tumores bulky en estadios más precoces del cancer de cérvix (81).

En nuestra serie, analizando globalmente los tumores bulky frente a los no bulky, la SG obtenida fue del 15% frente al 48%, con un seguimiento máximo de 132 meses, no alcanzando estas diferencias la significación estadística a pesar de la aparente diferencia. Asimismo, la SLE resultante fue del 20% frente al 52%, sin alcanzar diferencias significativas. Sin embargo, si realizamos esta misma comparación dentro de cada estadio, se obtienen diferencias casi significativas ($p<0,1$) dentro del estadio III. De cualquier modo, en el análisis multivariante de la SLE la variable bulky alcanzó el límite de la significación estadística ($p=0,05$), hallazgos que coinciden con los anteriormente descritos por Perez (152), poniendo de manifiesto la importancia pronóstica de este factor en el tratamiento del cancer de cervix.

Aunque la clasificación de la FIGO es considerada como un índice predictivo potente de la supervivencia (22, 92), las tasas de supervivencias descritas varían notablemente entre los distintos autores (153, 43, 152, 154), atribuyéndose estas diferencias, en parte, a los diferentes volúmenes tumorales posibles dentro de cada estadio, teniendo en cuenta la ya conocida relación entre aumento del volumen

tumoral y un peor pronóstico. Nuestras tasas de supervivencias obtenidas, global y libre de enfermedad a los 10 años, han sido del 51% y 54% en el estadio II y del 34% y 39% en el estadio III, presentando cierta similitud con las obtenidas por algunos autores como Kovalic (155), que describe en estadios II una SG y SLE del 48% y 60%, frente a tasas del 25% y 38% respectivamente en estadios III. Sin embargo, a lo largo de toda la literatura revisada se han descrito supervivencias globales tan dispares como los de Coia (45), que obtiene en estadios II y III tasas del 56% y 33% a los 5 años, o los de Horiot (46) con tasas del 76% y 50% respectivamente. En nuestra serie, el estadio de la FIGO ha sido una variable estadísticamente significativa en el análisis de la supervivencia global y libre de enfermedad, con un valor de p de 0,03, siendo la variable pronóstica más fiable, coincidiendo con otros autores (140).

A lo largo del tiempo se han desarrollado distintos estudios en un intento por estratificar los tumores, según su extensión y volumen, con objeto de diferenciar dentro de cada estadio factores que puedan diferenciar tumores con distinto pronóstico.

Souhami (153), en un estudio realizado con estadios IIIB, analizó las distintas supervivencias globales obtenidas en tumores según presentaran afectación parametrial unilateral o bilateral. Este autor observó una diferencia de la supervivencia global a los 8 años, según se tratase de afectación parametrial unilateral o bilateral, del 43% frente al 15%. Kovalic (155) objetivó en los estadios IIIB una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,006$) entre la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años obtenida en los casos con afectación parametrial unilateral frente a la bilateral. Sin embargo,

esta significación no pudo ser confirmada mediante un análisis multivariante. La diferencia de supervivencia obtenida en nuestras pacientes según la afectación parametrial coincide en líneas generales con la literatura revisada; sin embargo, las diferencias obtenidas en nuestras pacientes, supervivencia global a los 10 años del 55% frente al 34% y supervivencia libre de enfermedad en el mismo tiempo del 57% frente al 41%, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, pudiendo explicarse esta diferencia por haberse realizado nuestro estudio con un menor número de enfermos que las series aquí analizadas. Al igual que en los estudios citados, la afectación parametrial no fue significativa en el análisis multivariante realizado.

Kovalic (155) realizó un estudio dividiendo los tumores II-III de la FIGO, combinándolos entre sí según presentaran afectación parametrial uni o bilateral y enfermedad central mayor o menor de 5 cm. Estos autores no objetivaron diferencias según la afectación parametrial en estadios IIB, no así en los IIIB como ya ha sido expuesto, pero sí encontraron diferencias al comparar el estadio II según la presencia o ausencia de enfermedad bulky, encontrando una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad con significación estadística a favor de la no presencia de la enfermedad bulky ($p=0,03$), que en el estadio III perdía la significación ($p=0,18$). En nuestra serie, al comparar las supervivencias de cada estadio según la presencia o no de enfermedad bulky, se obtuvieron supervivencias superiores, tanto en la global como en la libre de enfermedad, en las pacientes con enfermedad no bulky frente a bulky. Estas diferencias sólo alcanzan una tendencia hacia la significación estadística ($p<0,1$) al analizar la supervivencia libre de enfermedad en estadios III (36% frente a 43%), y no la

alcanzan al analizar la SG (25% frente a 61%) y SLE (28% frente a 67%) en estadios II, ni la SG en estadios II (28% frente a 40%).

Por otro lado, como ya se ha citado anteriormente, la presencia de enfermedad bulky fue significativa en el análisis multivariante de la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,05$), siendo evidente, según nuestros resultados, que la enfermedad bulky es un factor pronóstico independiente del estadio clínico de la FIGO, por lo que creemos que debería ser incluido dentro de cada estadio de la FIGO.

Jampolis y cols (44), propusieron un sistema de estadiaje que separaba al estadio III en estadio IIIA, con afectación del tercio vaginal inferior o de una pared pélvica, y estadio IIIB, que contemplaba la afectación de las dos paredes pélvicas. Este sistema coincide con el registrado en nuestro estudio bajo el nombre de estadios de Fletcher. Horiot (46), realizó un estudio multicéntrico con 1383 pacientes, comparando las supervivencias de los estadios II y III, siguiendo la clasificación de la FIGO y la clasificación propuesta por Jampolis (44). Utilizando los estadios de la FIGO, las supervivencias globales a los 10 años fueron del 55% y 42% respectivamente, mientras que con la clasificación de Fletcher las supervivencias fueron del 53% y 32% respectivamente. Según estos resultados, los autores opinan que la clasificación de Fletcher resulta ser un factor pronóstico más preciso que la clasificación de la FIGO y proponen una reevaluación de ésta con objeto de considerar el volumen tumoral dentro de la clasificación por estadios.

Sin embargo, en nuestra experiencia, las supervivencias obtenidas al analizar los estadios según la clasificación de Fletcher no difieren de los obtenidos con la de la FIGO. Así, la supervivencia global y libre de enfermedad en los estadios II fue del 54% y 57% en estadios Fletcher, frente al 51% y 54% en estadios de la FIGO. Asimismo, las mismas supervivencias en estadios III de Fletcher fueron del 33% y 38% respectivamente, frente al 34% y 39% en estadios de la FIGO.

Aunque hay autores que no están de acuerdo, según la mayoría de resultados descritos (156) y nuestra propia experiencia, creemos que actualmente la clasificación de la FIGO es el factor pronóstico más fiable representativo de la extensión tumoral. De cualquier modo, pensamos que es necesario reconsiderar sus distintos estadios, ya que no considera el tamaño y volumen tumoral, características pronósticas importantes que deberían tenerse en cuenta para poder comparar resultados de las distintas series de manera fiable y seleccionar el tratamiento más adecuado, según cada caso específico, para obtener el máximo índice de curaciones con una morbilidad aceptable mediante la aplicación de mayores dosis o la asociación de otras armas terapéuticas (157). Además, la subclasificación de los estadios II y III en A y B no siempre es útil, ya que al igual que les ha ocurrido a otros autores (89), los estadios A constituyen el 5-10% de todos los estadios III, motivo por el cual nos hemos visto obligados en este trabajo a dividir a los pacientes en estadios II y III, englobando cada uno de estos estadios a tumores de distinto volumen y extensión, con un pronóstico diferente.

Por todo esto, al igual que Horiot (46) pensamos que los tumores con características bulky debieran ocupar un lugar en cualquier nueva clasificación a desarrollar, ya que es un evidente factor pronóstico negativo, tal como hemos demostrado en este trabajo y se describe en la literatura revisada. Por último, son necesarios nuevos estudios con la finalidad de medir la extensión tumoral que aumenten la capacidad pronóstica del estadiaje clínico actual.

El estudio de investigación más reciente para la determinación de factores pronósticos que midan la extensión tumoral de un modo más preciso que los estadios de la FIGO se ha publicado por Arthur en 1995 (158). Estos autores han desarrollado un nuevo sistema, estudiado en 89 pacientes afectas de carcinoma de cérvix con estadio IIIB, basado en distintas puntuaciones según las localizaciones anatómicas invadidas por el tumor. Las localizaciones utilizadas para las puntuaciones son la infiltración parametrial unilateral o bilateral, afectación unilateral o bilateral de la pared pélvica, presencia de hidronefrosis y afectación vaginal, subdividida en alta, media y baja. Posteriormente se suman las puntuaciones y se definen dos grupos pronósticos según si la puntuación ha sobrepasado o no los 4 puntos. Estos autores demuestran un mayor control local, supervivencia global y libre de enfermedad en el grupo menor de 4 puntos, con valores de $p=0,024$, $0,05$ y $0,08$ respectivamente.

Como ya se ha señalado en la introducción, las dimensiones medias de la pelvis hacen recomendable la utilización de energías de tratamiento de características determinadas. Se recomienda realizar la irradiación externa con fotones de alta

energía, de al menos 6 MV, de manera que la dosis en el volumen blanco sea homogénea y se preserve de recibir dosis altas a los tejidos superficiales, recto y vejiga (159). De cualquier modo, en pacientes seleccionadas que no sean de grandes dimensiones, mediante una planificación y dosimetría cuidadosa, pueden obtenerse distribuciones de dosis aceptables, por lo que este tratamiento puede realizarse en casos seleccionados, a pesar de no disponer de un Acelerador de partículas, siempre que se mantenga una tasa de dosis que no sea sensiblemente inferior a la presentada por un Acelerador.

En nuestra serie, la supervivencia de los pacientes tratados con fotones de alta energía fue superior a la de los tratados con Cobalto-60, con una supervivencia global del 51% frente al 34% y una supervivencia libre de enfermedad del 52% frente al 37%, sin alcanzarse la significación estadística. Estos hallazgos no se confirmaron en el análisis multivariante, donde esta variable no alcanzó significación estadística, por lo que en las diferencias obtenidas podrían influir otras variables. Para la interpretación de esta diferencia podemos aclarar que las pacientes se trataron con Cobalto-60 o Acelerador dependiendo de la época en la que se trataron, perteneciendo el primer grupo a los primeros años, por lo que existe un sesgo importante que hay que señalar al comparar estos resultados. Por último, los efectos agudos obtenidos en las pacientes tratadas con Cobalto fueron significativamente mayores que en las tratadas con Acelerador ($p < 0,01$), concretamente los urinarios y los dermatológicos, explicables por las diferentes distribuciones de dosis ya explicados. En nuestra experiencia, los efectos crónicos no fueron significativamente distintos entre uno y otro tratamiento.

Distintos trabajos han descrito una relación entre la dosis de radioterapia y la probabilidad de control locoregional y supervivencia (140, 89), identificando a la dosis recibida en el punto A como un parámetro crítico. Así, Lanciano (89) observó, en pacientes tratadas con estadíos III, una tasa de recidivas locales disminuidas cuando la dosis en el punto A sobrepasaba los 85 Gy, con una tasa del 46% con dosis altas frente al 56% con dosis menores ($p=0,01$), recomendando que la dosis en el punto A alcance una dosis mínima de 85 Gy. Arthur y cols (158), analizando una serie de 89 pacientes, observaron diferencias casi significativas ($p=0,08$) de supervivencia global al dividir los pacientes según recibieran en el punto A una dosis mayor o menor de 75 Gy, con diferencias en supervivencia libre de enfermedad en el límite de la significación ($p=0,05$). Por último, autores como Montana (68) objetivan una supervivencia global a los 4 años del 68%, cuando la dosis sobrepasa los 65Gy, frente a un 42% cuando la dosis es inferior a la citada, obteniendo entre ambas supervivencias diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$).

De cualquier modo, es necesario señalar que los estudios publicados, incluyendo el presente, que pretenden analizar la relación entre dosis y control local o supervivencia, presentan inconvenientes derivados del carácter retrospectivo de los mismos. De esta manera, existe un sesgo en la prescripción de la dosis, ya que los tumores que no responden durante el tratamiento o aquellos muy extensos suelen recibir dosis mayores. Del mismo modo, existen casos de tumores muy voluminosos o extensos, con mala respuesta a la radioterapia externa, que contraindican la aplicación de braquiterapia con garantías, siendo tratados con una dosis inferior, pudiendo dar la

impresión de que los tumores tratados con dosis menores presentan peores resultados. Por último, los puntos de cálculo utilizado pueden no coincidir necesariamente con la localización anatómica del tumor y el volumen de tejido irradiado con dosis concretas son difíciles de cuantificar con exactitud.

En nuestra serie se eligió como punto de corte los 80 Gy, ya que si lo hubiéramos establecido en 85 Gy, tal como recomienda Lanciano (89), habrían quedado muy pocos pacientes tratadas por encima de esa dosis, restando validez a las posibles diferencias. Nuestros resultados coinciden en líneas generales con lo expuesto y se acercan a los obtenidos por Montana (68), obteniendo diferencias casi significativas ($p < 0,1$) al analizar la supervivencia global, con una supervivencia a los 132 meses en el grupo mayor de 80 Gy del 75%, frente al 46% en el grupo tratado con menos de 80 Gy. Sin embargo, nosotros hemos escogido los 80 Gy como punto de corte, ya que, tal como señalábamos anteriormente, el establecer una dosis baja como límite implica el riesgo de que en el grupo que recibe menor dosis se obtengan peores resultados por tener un peor pronóstico debido a su pobre respuesta, voluminosidad o extensión. En estos casos algunos autores recomiendan la investigación, dentro de ensayos clínicos, de la aplicación de terapias complementarias (quimioterapia, cirugía) en estos casos de mal pronóstico, en los que no es posible obtener una dosis que ofrezca garantías (160).

En el análisis multivariante, tal como ocurre en la mayoría de las publicaciones, la dosis en el punto A no fue una variable con significación pronóstica independiente, por lo que es posible que la causa de su significación en el análisis univariante haya que

buscarla en los sesgos derivados del análisis retrospectivo. Sin embargo, en el análisis multivariante de la supervivencia global perteneciente al grupo “clásico”, la dosis total obtiene un valor significativo. Posiblemente, esta relación haya que buscarla en la relación significativa obtenida, mediante el análisis univariante, entre el estadio III de la Figo y la dosis en el punto A, de modo que los estadios III recibieron dosis mayores que los II. Por esta razón, la variable dosis podría haber anulado a la variable estadio, al producir un mejor ajuste del modelo que ésta. Es decir, al dar una dosis suficientemente alta se conseguía mayor control tumoral, aunque fuese un estadio más avanzado. De cualquier modo, la dosis está relacionada con distintos factores, siendo dificultosa la valoración mediante un análisis retrospectivo, por lo que hay que tomar con reserva estos resultados.

Por último, en el análisis univariante se detectó una relación entre la dosis y el tipo de recidiva ($p < 0,1$), objetivándose una menor proporción de recidivas locales a mayores dosis.

Para evaluar la influencia de la dosis sobre la supervivencia o el control local es necesario la comparación de grupos homogéneos, a ser posible realizado dentro de un estudio prospectivo y randomizado. De este modo se compararían casos similares, que variarían únicamente en la dosis, siendo ésta la responsable de las posibles diferencias de supervivencia, eliminando posibles causas pudieran intervenir decisivamente en las diferencias observadas.

Para algunos autores la utilización de braquiterapia en el cancer de cervix es uno de los factores pronósticos más significativos de supervivencia en los análisis multivariantes. Lanciano (89) demostró una disminución de las recidivas locales en un 24% cuando se utilizaba la braquiterapia. Montana y cols (156) confirmaron los mismos hallazgos, encontrando además un aumento en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en estadios III, a favor de las tratadas con braquiterapia (36% frente al 29%), que posteriormente se igualaron a los 10 años. Horiot y cols (46) demostraron en estadios II-III un aumento del control local en las pacientes tratadas con braquiterapia, con un nivel muy significativo ($p < 10^{-9}$), respecto a las tratadas con radioterapia externa exclusiva. Sin embargo, reconocen que las pacientes tratadas con externa exclusiva se trataron de esta manera por presentar una respuesta pobre a la irradiación externa o un volumen tumoral excesivo para abarcarlo con garantías. Por contra, Arthur y cols(158) sugieren que el factor importante es la dosis total recibida por el punto A, independientemente de la forma en que se realice, aunque no mencionan los efectos secundarios producidos por cada forma de tratamiento.

En nuestra experiencia, las supervivencias obtenidas con braquiterapia fueron superiores, si bien no alcanzaron la significación estadística, obteniendo unos resultados que se asemejan a los de Arthur (158). Así, nuestras supervivencias globales fueron del 47% frente al 45% y las libres de enfermedad del 51% frente al 47%. Aunque existen diferencias con la literatura consultada, exceptuando el artículo citado, los autores no suelen especificar las dosis utilizadas cuando se realiza radioterapia externa exclusivamente. En nuestra serie, por el contrario, las dosis totales son similares con

o sin braquiterapia, presentando el grupo no tratado con braquiterapia una incidencia significativamente mayor de efectos secundarios urinarios que las que recibieron dicho tratamiento ($p < 0,01$).

Por otro lado, el motivo que la mayoría de las veces condicionó la no aplicación de braquiterapia, distinto al reflejado por Horiot (46), vino derivado de la ausencia de instalaciones para realizar el tratamiento braquiterapia, realizándose el tratamiento con externa por imposibilidad de hacerlo dentro de un plazo razonable en otro centro o bien por razones sociales de la paciente.

Según algunos autores, el incremento de la proporción de dosis en el punto A debida a la braquiterapia se relaciona con el control local y la supervivencia en el cancer avanzado de cervix (159). Otros autores (158) y nosotros mismos no hemos confirmado estos hallazgos mediante el análisis multivariante, donde la dosis de braquiterapia en el punto A no se relacionó con una mayor o menor supervivencia, a pesar de que en el análisis univariante sí obtuvimos diferencias significativas según se hubiera tratado con más o menos de 30 Gy sobre el punto A, con una supervivencia global del 66% frente al 32% ($p < 0,05$) y una supervivencia libre de enfermedad del 67% frente al 50% ($p < 0,1$).

Aunque en la literatura se ha investigado los factores que influyen en la regresión tumoral tras la radioterapia, han sido escasos los análisis multivariantes publicados que incluyan a la respuesta tumoral a la radioterapia externa. En nuestra serie, la respuesta a la radioterapia externa se relacionó casi significativamente ($p < 0,1$) con el estadio

FIGO y Fletcher, siendo acusada entre estadio III y respuesta parcial-menor. Al analizar las supervivencias en función de la respuesta obtenida tras la radioterapia externa observamos una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre aquellos casos que obtuvieron RC y el resto, tanto en lo que se refiere a supervivencia global (66% frente a 14%) como a supervivencia libre de enfermedad (67% frente a 20%). Estos resultados coinciden con los descritos por Hong y cols (145), que obtuvieron el mismo nivel de significación estadística al realizar esta comparación con las supervivencias globales obtenidas en ambos grupos (77% frente a 31%). Asimismo, tal como ocurre en el estudio de Hong, estas diferencias se mantienen al realizar la comparación dentro de cada estadio. Por contra, hay que reseñar que las curvas comparativas de las supervivencias en estadios II y III, cuando se obtuvo una RC, no mostraron diferencias significativas, sugiriendo que la respuesta tumoral a la irradiación externa es un valor predictivo importante, no dependiente del estadio tumoral, del control y supervivencia. Otros autores (162, 163) describieron los mismos hallazgos que Hong (145) y nosotros, pero evaluando la respuesta durante el tratamiento. Sin embargo, con este método de evaluación se pierden pacientes que pueden conseguir una respuesta completa de 1 a 3 meses tras la finalización de la irradiación tratamiento.

En la práctica clínica, las diferencias obtenidas se explican por una incapacidad de la braquiterapia para eliminar un tumor que previamente no ha respondido a la radioterapia externa. Así, al analizar nuestros datos, el porcentaje de RC obtenidas con RT externa es del 56,6%, aumentando solo en un 10%, con un total del 66,6% cuando se

le añade la braquiterapia.

Hong y cols (145) obtienen en el análisis multivariante otras variables significativas independientes, aparte de la regresión tumoral, entre las que destacan el estadio clínico, nivel de hemoglobina y edad. En nuestro análisis multivariante, de la supervivencia global y libre de enfermedad, al incluir la variable respuesta en el modelo, las demás quedaban anuladas debido al alto nivel de ajuste de la respuesta tumoral a la radioterapia externa.

Teniendo en cuenta los hallazgos relacionados pensamos, al igual que otros autores (145), que la ausencia de regresión tumoral tras la irradiación externa identifica a un grupo de pacientes con mal pronóstico que podrían beneficiarse de tratamientos adicionales, por lo que es recomendable el realizar, dentro de ensayos controlados, estudios con este grupo de enfermas que incluyan la adición de otras terapias complementarias tales como la adición de quimioterapia, cirugía, aumento de la dosis de braquiterapia, utilización de braquiterapia intersticial o hipertermia.

La respuesta tumoral a la radioterapia, en referencia al tratamiento completo, entre uno y tres meses tras la finalización del tratamiento, ha sido citada como factor pronóstico de primer orden por diferentes autores, correlacionando una respuesta completa precoz con tasas superiores de supervivencia (164, 165, 161, 166). Según nuestra experiencia, la respuesta a la irradiación un mes después de su finalización es una variable relacionada directamente con la supervivencia final a obtener, tanto al

considerar a todas las enfermas globalmente (58% frente 0% a los 45 meses, $p < 0,001$) como al hacerlo dentro de cada estadio, con diferencias significativas ($p < 0,001$) tanto en el II (63% frente a 0%) como en el III (52% frente a 0%). Autores como Perez y Jacobs (161, 164) realizan la evaluación, al igual que nosotros, un mes tras la finalización de la irradiación. Sin embargo, Arthur y cols (158) lo hacen tres meses tras la irradiación, considerando este tiempo como más fiable, ya que algunos pacientes pueden entrar en RC entre uno y tres meses tras el tratamiento y otros con respuesta completa dudosa al mes pueden presentar enfermedad aparente a los tres meses.

Sin embargo, pensamos que la evaluación al mes de finalizar es adecuada, ya que, aunque la valoración no sea tan exacta como la realizada a los tres meses, el espacio de tiempo en el que se realice la evaluación de la respuesta debe ser lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta con precisión, pero es conveniente realizarlo en un plazo corto para realizar algún tratamiento adicional antes de que se produzca un recrecimiento tumoral.

La variable que estudia la respuesta tumoral al tratamiento es la de mayor significación en el análisis multivariante de la supervivencia global ($p = 10^{-6}$) y libre de enfermedad ($p = 10^{-6}$). La respuesta al tratamiento es una variable independiente que al añadirla al modelo anula a las variables independientes significativas que se encontraban dentro, en nuestro caso el estadio Figo y la enfermedad bulky, al analizar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Asimismo, en los modelos en los que se introdujo junto a la respuesta a la radioterapia externa anuló a esta

variable, siendo por tanto manifiesta su capacidad como factor pronóstico independiente.

Como prueba de la gran significación pronóstica de esta variable, la comparación entre aquellas pacientes con estadio II en RC y las correspondientes del estadio III, no ofreció diferencias significativas. Por tanto, del análisis univariante también se demuestra la superioridad de la respuesta sobre el estadio como índice predictivo. Como desventaja, señalar que es una medida que obtenemos a posteriori, con menos opciones de modificar el tratamiento que si nos guiamos con factores pretratamiento como la enfermedad bulky o el estadio de la FIGO.

Según algunos autores, el incremento en la duración total del tratamiento en el cancer de cérvix tiene un efecto negativo sobre el control local y la supervivencia. Un efecto similar es observado en los tumores de cabeza y cuello, que comparten con el cancer de cérvix una histología similar y propensión a la recidiva local. En ambos tumores se ha demostrado repoblación acelerada durante el tratamiento, ocurriendo a partir del día 37 de tratamiento (167). Así, Keane y cols (70) han estimado en un 1% la disminución del control local por cada día de retraso del tratamiento. De cualquier modo, este efecto parece ser más importante en los tumores de cabeza y cuello que en los de cervix, atribuyéndolo Keane y cols esta diferencia a la dosis aplicada con braquiterapia, que disminuye los efectos de la repoblación, y a la posible mayor heterogeneidad de los tumores de cervix en relación a los de cabeza y cuello (167).

Mendenhall (69) encontraron una tendencia hacia un peor control local en tumores mayores de 6 cm irradiados en un tiempo superior a 60 días. Keane y cols (70) confirmaron estos hallazgos tras analizar los resultados de 853 pacientes tratadas por cancer de cervix con radioterapia exclusivamente, si bien éstos escogieron como punto de corte 30 días, considerando que los fenómenos de repoblación acelerada comenzaban a producirse a partir del día 37 de tratamiento. En el análisis de regresión realizado por este autor, el tiempo global de tratamiento era predictivo del control local final ($p=0,001$) y por tanto de la supervivencia obtenida.

En nuestra serie el punto de corte se estableció en los 60 días, tanto en el análisis univariante como el multivariante. Este límite, alto en relación al artículo de Keane, se debió a que la media de días de tratamiento en nuestras pacientes (81,3 días con $\sigma=33$) era muy superior a la de dicho autor (36 días con rango 29-118), de modo que en casos contados se llevó a cabo en menos de 30 días.

En el análisis de la serie en su totalidad, la duración total del tratamiento no fue una variable con significación estadística. Así, la supervivencia global con un tiempo de tratamiento mayor de 60 días fue del 45% a los 123 meses frente al 41% cuando el tiempo fue menor de 60 días ($p>0,05$). En el análisis univariante de la supervivencia libre de enfermedad los resultados son similares (50% frente a 45%) con una $p>0,05$. El análisis multivariante confirmó estos hallazgos, siendo una variable sin significación pronóstica.

La razón de la ausencia de significación, al contrario de lo que publican otros autores, pudiera deberse a la realización de los tratamientos en tiempos excesivos, muchas veces condicionados por la espera para la realización de braquiterapia en algún centro de otra provincia, siendo ésta la causa más frecuente de interrupción. Esto condiciona que el punto de corte sea alto, permaneciendo la media de duración de los tratamientos muy por encima del punto de corte, de manera que no existen apenas pacientes que hayan completado el tratamiento en el tiempo considerado como óptimo, no pudiéndose establecer comparaciones efectivas para obtener resultados fiables. A mayor tiempo existe mayor repoblación, siendo necesario un aumento de dosis inalcanzable para compensar los efectos de la repoblación. De esto se deduce la necesidad de completar el tratamiento en el menor tiempo posible.

Por otro lado, si consideramos sólo a las pacientes que completaron el tratamiento en un plazo de tiempo menor, que coincide con las que se trataron con hiperfraccionamiento, fundamentalmente por que la espera para la braquiterapia fue menor, encontramos hallazgos muy interesantes. Así, en este grupo de pacientes las diferencias de supervivencia entre los dos grupos de pacientes citadas alcanzan un valor cercano a la significación ($p < 0,1$) cuando se analiza la supervivencia global y significativo ($p < 0,05$) cuando se analiza la supervivencia libre de enfermedad. Del mismo modo, en el análisis multivariante realizado en este grupo de pacientes la duración del tratamiento fue una variable pronóstica significativa independiente con una $p = 0,02$, lo que da validez a el razonamiento que explica la ausencia de hallazgos al considerar a

todas las pacientes globalmente.

De cualquier modo, y tal como opinan Keane y cols (70), para estudiar la verdadera influencia de la duración total del tratamiento sobre la supervivencia es necesario realizar un estudio prospectivo y randomizado, que elimine posibles efectos de otras variables relacionadas con una mayor duración del tratamiento.

Como ya es conocido, el hiperfraccionamiento permite la administración de dosis mayores de radioterapia sin sobrepasar la tolerancia de los tejidos responsables de la toxicidad crónica. Los tratamientos con fraccionamientos alterados han sido utilizados en cabeza y cuello con aumentos del control local y la supervivencia (168). Hasta el momento, existen contadas referencias en la literatura en las que se estudien los efectos del hiperfraccionamiento en el cancer de cervix.

Varghese y cols (169) han publicado el único estudio randomizado existente que compare el régimen hiperfraccionado (1,2 Gy dos veces al día) con el clásico (1,8-2 Gy al día), aplicando una dosis de RT externa sobre pelvis de 60 Gy con hiperfraccionamiento frente a 50 Gy con el tratamiento clásico. Estos autores encontraron una mayor toxicidad aguda en el grupo hiperfraccionamiento, que cedió sin incidencias, sugiriendo que un incremento en la dosis total mayor del 20% puede ser aplicada con una toxicidad aguda aceptable. Sin embargo, no hacen mención de las respuestas conseguidas ni la toxicidad crónica presentada.

Komaki y cols (170) publicaron un ensayo prospectivo en fase I-II, siguiendo un esquema idéntico al de Varghese (169), alcanzando una dosis total mínima en el punto A de 85 Gy. Estos autores no encontraron diferencias entre la toxicidad crónica y aguda de su estudio en comparación con series históricas no hiperfraccionadas. Asimismo, el control local y las supervivencias al año fueron similares también, concluyendo que el régimen hiperfraccionado permite una administración de dosis un 10% mayores que las utilizadas tradicionalmente, al no incrementar la toxicidad y conseguir al menos las mismas tasas de control local.

Al analizar la toxicidad de nuestra serie, los resultados coinciden con lo demostrado en otros tumores tratados con hiperfraccionamiento, en los que se produce un aumento de los efectos agudos. Así, la toxicidad aguda digestiva presentada en el grupo hiperfraccionado, con un porcentaje del 83 % de pacientes con toxicidad grado 1-2 y el 11,1 % con grado 3-4, fue superior a la presentada por el grupo “clásico”, con un 44,2 % con grado 1-2 y un 1,44 % con grado 3-4. Las diferencias fueron significativas, con un valor de $p < 0,001$ en la toxicidad grado 1-2 y una $p < 0,05$ en la toxicidad grado 3-4. Las demás toxicidades no presentaron diferencias significativas. Asimismo, la toxicidad crónica entre los dos regímenes no ofreció diferencias significativas ($p > 0,05$)

Sin embargo, hay que señalar que, aunque los resultados coinciden con la literatura, este tipo de comparación no es la manera óptima de valorar las toxicidades de ambos grupos, presentando desventajas propias de cualquier análisis retrospectivo. Así, las dosis aplicadas en el grupo hiperfraccionado fueron inferiores al grupo “clásico”,

por lo que la toxicidad del régimen ideal, que debe aplicar dosis mayores a las tradicionales, puede ser superior a lo aquí señalado.

La comparación del análisis de la supervivencia, de la SG, SLE y control local, entre los dos grupos viene asimismo mediatizada por falta de homogeneidad entre los dos grupos a comparar. Así, aunque no ofrecen diferencias significativas, al igual que ocurre en el trabajo de Komaki (170), los dos grupos tienen diferencias importantes que hay que matizar. Así, aparte de la diferencia de dosis arriba expuesta, observamos que la proporción de estadios II es significativamente mayor en el grupo hiperfraccionado. Del mismo modo, la duración del tratamiento es menor en el grupo hiperfraccionado, fundamentalmente debido un mayor número de días de interrupción del tratamiento en el grupo clásico. Esta última diferencia se explica por una menor espera para recibir la braquiterapia, así como la conciencia por parte del médico del efecto negativo que tienen los descansos durante los tratamientos, que no existía en los primeros años.

Por tanto, aunque las conclusiones pudieran parecer similares a las analizadas en la literatura, la falta de homogeneidad de nuestros grupos y las bajas dosis aplicadas en el tratamiento hiperfraccionado no permiten sacar conclusiones fiables.

En general, el valor de los factores pronósticos en nuestra serie es similar a lo registrado en la literatura. Sin embargo, hay que dejar claro que la manera más fiable de analizar la influencia de una variable sobre la supervivencia es mediante un estudio prospectivo y randomizado que “controle” las demás variables. Por último, la

realización de un estudio prospectivo comparativo en fase III puede determinar el verdadero papel a desempeñar por el hiperfraccionamiento en el cancer de cérvix en un futuro próximo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- En el análisis univariante de la SG realizado con todas las pacientes, **la edad** fue una variable casi significativa ($p < 0,1$) en el análisis univariante de la supervivencia global. Sin embargo, estos hallazgos no se confirman en el análisis multivariante realizado en el mismo grupo, por lo que posiblemente no sea un factor pronóstico independiente, sino más bien un factor asociado a otras variables a las que deba su influencia sobre el resultado final del tratamiento.

2.- El **nivel de hemoglobina** en los estadios III alcanzó un valor casi significativo en el análisis univariante realizado con todas las pacientes ($p < 0,1$), aunque el análisis multivariantes no señalan a la hemoglobina como un factor pronóstico independiente, quedando habitualmente anulado por otras variables asociadas a ella con un mayor valor pronóstico.

3.- En nuestra serie global, la presencia de **enfermedad bulky** no fue significativa al analizar la SG y SLE. Sin embargo, dentro del estadio III, se obtuvieron diferencias casi significativas ($p < 0,1$) entre los tumores bulky y no bulky, tanto en el análisis de la SG como de la SLE.

Contrariamente, en el estudio multivariante, la presencia de enfermedad bulky fue significativa en el análisis de la supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,05$). Por tanto,

pensamos que la enfermedad bulky es un factor pronóstico independiente de la supervivencia, por lo que creemos debería ser considerada en el estadiaje clínico.

4.- El estadio de la FIGO ha sido una variable casi significativa ($p < 0,1$) en el análisis univariante de la SG, obteniéndose supervivencias a los 10 años del 51% en estadios II y 34% en estadios III, y de la SLE, con supervivencias a los 10 años del 54% en estadios II y 39% en estadios III. El análisis multivariante de todas las pacientes confirmó estos hallazgos, con valores de $p = 0,03$ en los modelos que analizaban la SG y la SLE.

Por todo esto, creemos que actualmente la clasificación de la FIGO es el factor pronóstico más fiable representativo de la extensión tumoral

5.- La dosis total sobre el punto A, representativa de la dosis recibida por el tumor, obtuvo una diferencia casi significativa ($p < 0,1$) en el análisis univariante de la supervivencia global en el análisis realizado con todas las pacientes, con una supervivencia en el grupo que recibió más de 80 Gy del 75% a los 132 meses, frente al 46% en el grupo tratado con menos de 80 Gy.

Sin embargo, en el análisis multivariante realizado en el mismo grupo de pacientes, la dosis total sobre el punto A no fue una variable con significación pronóstica independiente, por lo que es posible que la causa de su significación en el análisis univariante haya que buscarla en los sesgos derivados del análisis retrospectivo. En el

grupo “clásico” esta variable obtuvo significación estadística, probablemente en relación a la asociación significativa obtenida en el análisis univariante entre el estadio III de la Figo y la dosis en el punto A, anulando la posible significación pronóstica del estadio tumoral en favor de la dosis tumoral.

6.- No se han observado diferencias significativas en la supervivencia de las pacientes que fueron tratadas con **braquiterapia** adicional frente a las tratadas con RT externa exclusiva. Sin embargo, sí observamos un aumento de efectos secundarios en este último grupo, al presentar una incidencia significativamente mayor de efectos secundarios urinarios debidos al tratamiento ($p < 0,01$).

7.- A pesar de que en el análisis univariante sí se obtuvieron diferencias significativas según se hubieran aplicado una **dosis sobre el punto A** mayor o menor de 30 Gy sobre el punto A ($p < 0,05$), estos hallazgos no se confirmaron en el análisis multivariante realizado, pudiendo deberse las diferencias encontradas a la incapacidad de la braquiterapia para eliminar un tumor que previamente no ha respondido a la radioterapia externa.

8.- **La respuesta tumoral a la irradiación externa** fue un factor pronóstico de importancia clínica, obteniéndose una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre las pacientes en las que se obtuvo RC y el resto, tanto en lo que se refiere a supervivencia global (66% frente a 14%) como a supervivencia libre de enfermedad (67% frente a 20%). Por tanto, parece que la ausencia de regresión tumoral total identifica a un

grupo de pacientes con mal pronóstico que podrían beneficiarse de tratamientos complementarios.

9.- Según nuestra experiencia, **la respuesta a la irradiación tras la finalización de la braquiterapia** es una variable relacionada directamente con la supervivencia final a obtener en el análisis univariante, tanto al considerar a todas las enfermas globalmente (58% frente 0% a los 45 meses, $p < 0,001$) como al hacerlo dentro de cada estadio, con diferencias significativas ($p < 0,001$) tanto en el II (63% frente a 0%) como en el III (52% frente a 0%).

En el análisis multivariante, de la supervivencia global y libre de enfermedad, al incluir la variable respuesta en el modelo, las demás variables quedaban anuladas debido al alto poder de significación de la respuesta tumoral a la Rt externa, produciéndose un ajuste máximo del modelo.

10.- El tratamiento hiperfraccionado obtuvo un mayor índice de **respuestas completas a la RT externa** que el “clásico”, con valores del 59,4% frente al 54,8%, sin alcanzar esta diferencia la significación estadística. Asimismo, el índice de respuestas completas tras la braquiterapia fue también mayor en el grupo hiperfraccionado, con valores del 76,4% frente al 70,7%, sin alcanzar esta diferencia la significación estadística.

11.- El tratamiento hiperfraccionado obtuvo tasas de **SG y SLE** a los 30 meses superiores al tratamiento “clásico” en el análisis univariante, con cifras del 65% y 63%

frente al 61% y 58% respectivamente. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Estas mismas diferencias se mantuvieron al realizar el mismo análisis dentro del estadio II y III respectivamente. El análisis multivariante confirmó la ausencia de significación estadística de esta variable.

12.- El control local a los 30 meses obtenido con hiperfraccionamiento fue del 65%, superior al obtenido por el grupo “clásico”, que fue del 59%. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

13.- Las toxicidades digestivas agudas presentadas por los dos regímenes de tratamiento a comparar fueron significativamente superiores ($p < 0,05$) en el grupo hiperfraccionado, con porcentajes de toxicidad aguda grado 3-4 del 11,1% con hiperfraccionamiento frente al 1,44% en el grupo “clásico”. Sin embargo, la incidencia de toxicidad crónica entre los dos grupos no alcanzó diferencias significativas.

14.- En el análisis de las pacientes tratadas con hiperfraccionamiento, **la duración total del tratamiento** fue una variable con significación estadística. En el análisis univariante, se encontraron diferencias casi significativas ($p < 0,1$) y significativas ($p < 0,05$) al analizar la SG y SLE respectivamente. El análisis multivariante de la supervivencia libre de enfermedad confirmó estos hallazgos, siendo la única variable independiente con significación estadística. Se confirma por tanto, la importancia de la duración del tratamiento radioterápico sobre la supervivencia y sus implicaciones, al igual que ocurre con los tumores de Cabeza y Cuello.

15.- Por último, dada la falta de homogeneidad de los dos grupos de tratamiento que son objeto de comparación y las bajas dosis aplicadas en el tratamiento hiperfraccionado, recomendamos tomar estos resultados con reservas. Sin embargo, creemos que los similares resultados obtenidos en los dos grupos en cuanto a respuestas, supervivencias y toxicidad crónica hacen recomendable realizar nuevas comparaciones, dentro de ensayos prospectivos y controlados, contemplando un aumento de dosis en el grupo hiperfraccionado.

RESUMEN

RESUMEN

El cáncer de cérvix con estadios II, III y IV se trata de manera standar con RT externa y BT, obteniendo tasas de curación superiores a otros tumores inoperables. El estudio de los factores pronósticos de la supervivencia pretende optimizar los tratamientos con objeto de obtener el mayor beneficio posible con una toxicidad aceptable. Por otro lado, el tratamiento radioterápico hiperfraccionado ha demostrado un aumento en cuanto a control local y supervivencia en algunas localizaciones tumorales, tales como la orofaringe. Sin embargo, existen contadas referencias bibliográficas que traten la aplicación de esquemas hiperfraccionados en el cáncer de cervix.

Con objeto de analizar los factores pronósticos de la pacientes afectas de carcinoma de cérvix con estadios II-III, se han estudiado 180 pacientes, tratadas en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen del Rocío desde el año 1984 hasta el año 1993, analizando el impacto de los distintos factores pronósticos sobre la supervivencia. Asimismo, se han analizado los resultados de un grupo de enfermas tratadas con hiperfraccionamiento en los años 1992 y 1993, analizando los factores pronósticos de este grupo, comparándolos a su vez con los del grupo tratado con fraccionamiento convencional o "clásico".

De las 180 pacientes tratadas, 130 (72,1 %) fueron irradiadas mediante una combinación de RT externa y braquiterapia, 43 (23,8 %) mediante RT externa exclusiva

y 7 (4,1 %) mediante RT y técnicas de ortovoltaje. El tratamiento de la pelvis con RT externa se realizó inicialmente en todas las pacientes, utilizándose fotones de baja energía (Co-60) en 39 pacientes (21,6%) y fotones de 18 MV en 141 pacientes (78,4%).

El fraccionamiento utilizado habitualmente fue de 1,8-2 Gy al día (fraccionamiento "clásico"), mientras que las pacientes tratadas con hiperfraccionamiento se realizaron con dos sesiones al día de 1,15 Gy al día, con un intervalo entre ambas de 4-6 horas.

Una vez finalizada la RT externa la sobreimpresión tumoral se llevó a cabo mediante tres procedimientos fundamentalmente, de los cuales dos contemplaban técnicas de braquiterapia (Radio-226 y Cesio-137) y el tercero RT externa.

En la primera parte de esta memoria se incluye el estudio de todos los casos de la serie, realizándose un análisis univariante de la supervivencia, mediante curvas de supervivencia actuarial, de los principales factores pronósticos, comparándose entre sí mediante el test de LogRank. Los factores pronósticos analizados fueron fundamentalmente: edad, hemoglobina, hipertensión arterial, enfermedad bulky, histología, grado de diferenciación, estadio de la FIGO y de Fletcher, energía de radiación utilizada, respuesta a la RT externa y al tratamiento, dosis de braquiterapia sobre el punto A, dosis total sobre el tumor y duración del tratamiento.

En una segunda parte, se ha realizado el mismo estudio referido anteriormente,

aplicado a los dos grupos de tratamiento a comparar: hiperfraccionado y “clásico”.

En la última parte se ha realizado un análisis multivariante de la supervivencia mediante el método de regresión de Cox, considerando a todas las pacientes conjuntamente y posteriormente a cada régimen de tratamiento por separado.

Dentro del análisis univariante de toda la serie de pacientes en su conjunto, la edad, el nivel de hemoglobina, la enfermedad bulky, el estadio de la FIGO, la respuesta a la RT externa y la respuesta al tratamiento, fueron variables con un nivel significativo ($p < 0,05$) o casi significativo ($p < 0,1$). De estos factores, el análisis multivariante confirmó la significación del estadio de la FIGO, la enfermedad bulky, y la respuestas a la RT externa y al tratamiento. Ni el análisis uni ni el multivariante identificaron al tratamiento hiperfraccionado como ventajoso en relación al fraccionamiento convencional en cuanto a supervivencia o control local.

Los resultados de los dos grupos por separado son más pobres que los de la serie en su conjunto, si bien hay que señalar la casi significación ($p < 0,1$), tanto en el análisis uni como en el multivariante, de la duración del tratamiento realizado en el grupo hiperfraccionado.

En general, los factores con significación pronóstica de la serie general coinciden con los de la literatura, aunque requieren una interpretación con ciertas reservas, debido a los sesgos propios de todo estudio retrospectivo. Por último, el tratamiento

hiperfraccionado no ha demostrado en nuestro trabajo mejores resultados en cuanto a respuestas, supervivencias y control local tumoral. Sin embargo, las dos series no son homogéneas, aplicándose en el tratamiento hiperfraccionado dosis menores a las impuestas por los límites de tolerancia de los tejidos irradiados.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1.- Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. En: Major problems in obstetrics and gynecology. Philadelphia: Saunders, 1971.

2.- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1991; 41: 19-36.

3.- Baber HRK. Incidence, prevalence, and median survival rates of gynecologic cancer. En: Van Nagell JR, Barber HRK, eds. Modern concepts of gynecologic oncology. Boston: John Wright PSG, 1982; 1-19.

4.- Christopherson WM, Parker JE. Relation of cervical cancer to early marriage and childbearing. N Engl J Med 1965; 273: 235-237.

5.- Melnick JL, Adams E, Rawls WE. The causative role of herpes virus 2 in cervical cancer. Cancer 1974; 34: 1376-1379.

6.- ZurHausen H. Human genital cancer: Synergism between two virus infections of synergism between a virus infections and initiative agents. Lancet 1982; 2: 489-492.

7.- Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Papillomavirus infection of the cervix. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. Am J Surg Pathol 1983; 7: 39-52.

- 8.- Gusberg SB, Deppe G: The earliest diagnosis of cervical cancer and its precursors. *Semin Oncol* 1982; 9: 280-284.
- 9.- Grimard L, Genest P, Girard A et al: Prognostic significance of endometrial extension in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 301-309.
- 10.- Kottmeier HL (Eds): Annual Report on the Results of Treatment in Carcinoma of the uterus, vagina and ovary, vol 15. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1973.
- 11.- Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: Experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 90-98.
- 12.- Berman ML, Keys H, Creasman W, Di Saia P, Bundy B, Blessing J. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1984; 19: 8-16.
- 13.- Carlson V, Delclos L, Fletcher GH. Distant metastases in squamous-cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiology* 1987; 88: 961-966.
- 14.- Tinga DJ, Beentjes JA, van de Wiel HB et al. Detection, prevalence, and prognosis of asymptomatic carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 860-864.

- 15.- Clement PB, Scully RE. Carcinoma of the cervix: histologic types. *Semin Oncol* 1982; 9: 251-264.
- 16.- Regan JW, Ng AB. The cellular manifestations of uterine carcinomas. En: Norris HJ, Hertig AT, Abell MR, eds. *The uterus: International Academy of Pathology, monographs in pathology*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1973.
- 17.- Barrett RJ, Davos Y, Leuchter RS et al. Neuroendocrine features in poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the cervix. *Cancer* 1987; 60: 2325-2330.
- 18.- Hoskins WJ, Averette HE, Ng AB. Adenoid cystic carcinoma of the cervix: Report of six cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1979; 7: 371-384.
- 19.- Popkin DR. Management of the patient with an abnormal pap smear. *Ann R Coll Phys Surg Can* 1981;14: 353-357.
- 20.- Boyce J, Frutcher RG, Romanzi L et al. The fallacy of the screening interval for cervical smears. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 627-632.
- 21.- National Cancer Institute. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 1989; 262: 931-933.

22.- Fletcher GH, Hamberger AD. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: treatment technique according to size of the cervical lesion and extension. In Fletcher, G.H. Textbook of radiotherapy, 3rd edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1980: 720-789.

23.- Castellino RA: Retroperitoneal and pelvic lymph node imaging, Cancer 1991; 67: 1219-1222.

24.- Heller PB, Malento JH, Bundy BN, et al. Clinical pathologic study of stage IIB, III, y IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraortic node metastasis. A Gynecologic Oncology Group study, Gynecol Oncol 1990; 38: 425-430.

25.- Wallace S, Jing JS, Zornoza J et al. Is a lymphangiography worthwhile. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 1873-1876.

26.- Camilien L, Gordon D, Fruchter RG et al. Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix, Gynecol Oncol 1988; 30: 209-215.

27.- Vercamer R, Janssens J, Usewils R et al. Computed tomography and lymphography in the presurgical staging of early carcinoma of the uterine cervix. Cancer 1987; 60: 1745-1750.

- 28.- Kim SH, Choi BI, Lee HP et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990;175: 45-51.
- 29.- Brodman M, Friedman F Jr., Dottino P et al. A comparative study of computerized tomography, magnetic resonance imaging, and clinical staging for the detection of early cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 409-412.
- 30.- Magee BJ, Logue JP, Swindell R et al. Tumor size as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: assessment by transrectal ultrasound. *Br J Radiol* 1991; 64: 812-815.
- 31.- Berman ML, Lagasse LD, Watring WG et al. The operative evaluation of patients with cervical carcinoma by an extraperitoneal approach, *Obstet Gynecol* 1980; 9: 90-98.
- 32.- Blythe JG, Hodel KA, Wahl TP et al. Paraortic node biopsy in cervical and endometrial cancers: does it affect survival? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 306-314.
- 33.- Moore DH, Fowler WC Jr., Walton LA et al. Morbidity of lymph node sampling in cancer of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 180-184.
- 34.- Cunningham MJ. Extended field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 51-54.

- 35.- Nori D, Valentine E, Hilaris BS. The role of paraortic node irradiation in the treatment of cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1469-1473.
- 36.- Podczaski E, Stryker JA, Kaminski P et al. Extended field radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1990; 66: 251-258.
- 37.- Downey GO, Potish RA, Adcock LL et al: Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1055-1061.
- 38.- Potish RA, Twiggs LB, Prem KA et al: The impact of extraperitoneal surgical staging on morbidity and tumor recurrence following radiotherapy for cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1984; 7: 245-251.
- 39.- Russell A, Jones DC, Russell KJ et al. High dose paraortic lymph node irradiation for gynecologic cancer: technique, toxicity, and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 267-271.
- 40.- Potish RA, Twiggs LB, Okagaki T et al: Therapeutic implications of the natural history of advanced cervical cancer as defined by pretreatment surgical staging, *Cancer* 1985; 56: 956-960.
- 41.- Lovecchio JL, Averette HE, Donato D et al: 5-year survival of patients with

periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 43-45.

42.- Patsner B, Sedlacek T, Lovecchio J: Para-aortic node sampling in small (3 cm or less) stage IB invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 53-54.

43.- Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H et al: Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51: 1393-1402.

44.- Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH: Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Ther Radiol* 1975;115: 681-685.

45.- Coia L, Won M, Lanciano R et al: The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 66: 2451-2456.

46.- Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H et al: Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to GH Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 605-611.

47.- Delgado G, Bundy B, Zaino R et al: Prospective surgical pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a

Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352-357.

48.- Lanciano R, Won M, Hanks G: A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. *Cancer* 1992; 69: 482-487.

49.- Shingleton HM, Gore H, Soong SJ et al: Tumor recurrence and survival in stage IB cancer of the cervix. *Am J Clin Oncol* 1983; 6: 265-272.

50.- Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ et al: Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991;43: 108-112.

51.- Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N et al: Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69: 181-186.

52.- Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 265-272.

53.- Dembo AJ, Thomas GM, Friedlander ML: Prognostic indices in gynecologic cancer. *Dev Oncol* 1987; 48: 239-250.

54.- Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK et al: Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 130-135.

55.- Inoue T, Morita K: The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 1990; 65: 1923-1927.

56.- Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, et al. A prospective surgical pathological study of stage 1 squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 314-320.

57.- Ayhan A et al. Correlation between pathological risk factors and pelvic lymph node metastases in stage 1 squamous carcinoma of the cervix: a multivariate analysis of 194 cases. *J Surg Oncol* 1991; 48: 207-209.

58.- Van Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG et al: The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer, *Cancer* 1978; 41: 228-234.

59.- Chung CK, Stryker JA, Ward SP et al. Histologic grade and prognostic of carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 636-642.

60.- Berek JS, Hacker NF, Fu YS et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastases and survival. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 46-52.

61.- Hopkins MP, Morley GW: A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 912-917.

62.- Kilgore LC, Soong SJ, Gore H et al: Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix, *Gynecol Oncol* 1988; 31: 137-148.

63.- Glucksman A, Cherry CP: Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenoacanthomas) of the uterine cervix. *Cancer* 1956; 9: 971-979.

64.- Burghardt E, Pickel H, Haas J et al: Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 988-996.

65.- Yu JM, Zhang H, Wang SQ et al: DNA ploidy analysis of effectiveness of radiation therapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 76-78.

66.- Strang P, Stendahl U, Bergstrom R et al: Prognostic flow cytometric information in cervical squamous cell carcinoma: a multivariate analysis of 307 patients. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 3-8.

67.- Bourhis J, Le MG, Barrois M et al: Prognostic value of c-myc protooncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1789-1796.

68.- Montana GS, Martz KL, Hanks GE: Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the USA in 1978. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 87-93.

69.- Mendenhall WM, Thar TL, Bova FJ et al: Prognostic and treatment factors affecting control of stage IB and IIA-IIB carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Cancer* 1984; 53: 2649-2654.

70.- Keane TJ, Fyles A, O'Sullivan B et al: The effect of treatment duration on local control of squamous carcinoma of the tonsil and carcinoma of the cervix. *Semin Rad Oncol* 1992; 2: 26-28.

71.- Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR et al: Adenocarcinoma of the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988; 12: 289-296.

72.- Clark MA, Naahs W, Markert RJ et al: Cervical cancer: women aged 35 and younger compared to women aged 36 and older. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 352-356.

73.- Bush RS, Jenkin RD, Allt WE et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer* 1978; 37: 302-306.

74.- Piver MS, Rutledge F, Smith P: Five classes of extended hysterectomy of women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 265-270.

75.- Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage 1A1 and 411 patients with stage 1A2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 265-272.

76.- Shingleton HM, Or JW: *Cancer of the cervix: diagnosis and treatment*. Edinburgh, 1987. Churchill Livingstone.

77.- Farquharson DIM, Shingleton HM, Soong SJ et al: The adverse effects of cervical cancer treatment on bladder function. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 15-23.

78.- Benedet JL, Turko M, Boyes DA et al. Radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 254-262.

79.- Perez CA, Camel HM, Kao MS, et al. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage 1B and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 129-140.

80.- Mendenhall WM, McCarty PJ, Morgan LS et al: Stage 1B or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix 6 cm in diameter: is adjuvant extrafascial hysterectomy beneficial? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 1: 899-904.

81.- Weems DH, Mendengall WM, Bova FJ et al: Carcinoma of the intact uterine cervix stage 1B-IIA-B (6 cm in diameter): irradiation alone vs preoperative irradiation and surgery, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1911-1914.

82.- Thoms WW, Eifel PJ, Smith TL et al. Bulky endocervical carcinoma: a 23 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 491-499.

83.- Rutledge FN, Fletcher GH. Transperitoneal pelvic lymphadenectomy following supervoltage irradiation for squamous-cell carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76: 321-334.

84.- Marcial LV, Marcial VA, Krall JM et al. Comparison of 1 vs 2 or more intracavitary applications in the management of carcinoma of the cervix with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 81-85.

85.- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-146.

86.- Pourquier H, Dubois JB, Delard R. Exclusive use of radiotherapy in cancer of the cervix: prevention of late pelvic complications. *The cervix* 1990; 8: 61-74.

87. - Petterson F, ed. FIGO: Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. Stockholm: International Federation of Gynecology and

Obstetrics, vol 20, 1988.

88.- Heyman J. Radiological or operative treatment of cancer of the uterus. *Acta Radiologica* 1927; 8: 363-409.

89.- Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage IIIB cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 95-100.

90.- Tod MC, Meredith WJ. Dosage system for use in treatment of carcinoma of the cervix. *Br J Radiol* 1938; 11: 809-823.

91.- Durrance FY, Fletcher GH. Computer calculations of dose contributions to regional lymphatics from gynecological radium insertions. *Radiology* 1968; 91: 140-148.

92.- International Commission on Radiological Units and Measurements (ICRU): Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, ICRU Report 38, Bethesda, 1985.

93.- Kim RY, Trotti A, Wu CJ et al. Radiation alone in the treatment of cancer of the uterine cervix: analysis of pelvic failure and dose response relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 973-978.

94.- Crook JM, Esche BA, Chaplain G et al. Dose volumen analysis and prevention of radiation sequelae in cervical cancer. *Radiother Oncol* 1987; 8: 321-332.

95.- Esche BA, Crook JM, Horiot JC. Dosimetric methods in the optimization of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1183-1192.

96.- Pourquier H, Dubois JB, Delard R. Cancer of the uterine cervix. Dosimetric guidelines for prevention of late rectal and rectosigmoid complications as a result of radiotherapeutic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 8: 1887-1895.

97.- Cunningham DE, Stryker JA, Velkey DE et al. Routine clinical estimation of rectal, rectosigmoidal, and bladder doses from intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 653-660.

98.- Pierquin B, Marinello G, Meye JP et al. Intracavitary irradiation of carcinomas of the uterus and cervix: the Creteil method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1465-1473.

99.- Kumar PP, Good RR, Jones EO. Dosimetry comparison between interstitial and intracavitary irradiation in the treatment of uterine cervix cancer. *Radiat Med* 1986; 4: 89-96.

100.- Grigsby PW, Perez CA, Eichling J et al: Reduction in radiation exposure to nursing personnel with the use of remote afterloading brachytherapy devices, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 627-629, 1991.

101.- Akine Y, Arimoto H, Ogino T et al. High dose-rate intracavitary irradiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: early experience with 84 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 893-898.

102.- Brenner DJ, Huang Y, Hall EJ. Fractionated high dose-rate versus low dose-rate regimens for combined brachytherapy and external irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1415-1423.

103.- Stitt JA: High dose-rate intracavitary brachytherapy for gynecologic malignancies. *Oncology* 1992; 6: 59-79.

104.- Pearcey RG, Peel KR, Thorogood J et al. The value of preoperative intracavitary radiotherapy in patients treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for invasive carcinoma of the cervix. *Clin Radiol* 1988; 39: 95-98.

105.- Jacobs AJ, Perez CA, Camel HM et al. Complications in patients receiving both irradiation and radical hysterectomy for carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 273-280.

106.- Surwit E, Fowler WC Jr, Palumbo L et al. Radical hysterectomy with or without preoperative radium for stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 130-133.

107.- Thomas GM, Dembo AJ. Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 1-8.

108.- Kim RT, Salter MM, Weppelmann B et al. Analysis of treatment modalities and their failures in stage IB cancer of the cervix, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 831-835.

109.- Hogan WM, Littman P, Griner L et al: Results of radiation therapy given after radical hysterectomy. *Cancer* 1982; 49: 1278-1285.

110.- Panel Report, Moderator Morrow P: Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy ?. Panel report. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 73-84.

111.- Soisson A, Soper JT, Clarke-Pearson DL et al. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 390-395.

112.- Larson D, Stringer CA, Copeland LF et al. Stage IB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: role of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 378-381.

113.- Kinney W, Alvarez RD, Reid GC et al: Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 258-262.

114.- Bonomi PD, Yordan EL. Chemotherapy of cervical carcinoma. En: Deppe G. de. *Chemotherapy of gynecologic cancer*. New York: Alan R Liss, 1984: 103-111.

115.- Bonomi P, Blessing J. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3 : 1079-1085.

116.- Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Webster J. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 379-383.

117.- Runowicz DC, Wadler S, Rodriguez-Rodriguez L et al. Concomitant cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma, *Gynecol Oncol* 1989; 34: 395-401.

118.- Park TK, Choi DH, Kim SN et al: Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 107-112.

119.- Souhami L, Gil RA, Allan SE et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9: 970-977.

120.- Sardi J, Sananes C, Giarola A et al: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 486-493.

121.- Del Regato JA. Our history and heritage: Claudius Regaud. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976; 1:993-1001.

122.- Thames HD, Hendry JH (eds): *Fractionation in Radiotherapy*. London. Taylor & Francis, 1987.

123.- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The clinical hazard from accelerated tumor growth during radiotherapy. *Acta Oncologica* 1988; 27:98-113.

124.- Pajak TF, Laramore GE, Marcial VA, et al. Elapsed treatment days-a critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials: RTOG Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:13-20.

125.- Keng PC, Siemann DW, Wheeler KT. Comparison of tumour age response to radiation for cells derived from tissue culture or solid tumours. *Br J Cancer* 1984; 50: 519-526.

126.- Chaplin DJ, Durand RE, Olive PL: Acute hypoxia in tumors: Implications for modifiers of radiation effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1279-1282.

127.- Kallman RJ: Reoxygenation and repopulation in irradiated tumors. *Front Radiat Ther Oncol* 1988; 22: 30-49.

128.- Fowler JF, Stern BE: Dose-time relationships in radiotherapy and the validity of cell of cell survival curve models. *Br J Radiol* 1963; 36: 163-173.

129.- Thames HD, Withers HR, Peters LJ, et al: Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 219-226.

130.- Williams MV, Denekamp J, Fowler JF: A review of α/β values for experimental tumors: Implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 87-96.

131.- Withers HR: Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985; 55: 2086-2095.

132.- Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al. Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 649-658.

133.- Horiot JC, Bogaert W, Ang KK, et al. European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials using radiotherapy with multiple fractions per day. A 1978-1987 Survey. *Front Radiat Ther Onc* 1988; 22: 149-161.

134.- Saunders MI, Dische S, Hong A, et al: Continuous, hyperfractionated accelerated radiotherapy in locally advanced carcinoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17 :1287-1293.

135.- Análisis estratificado, pp. 199-264, en: Rothman KJ: *Epidemiología moderna*. 1ª ed. en español. Díaz Santos SA. Madrid 1987.

136.- Riba-Lloret MD. Una panorámica de las técnicas estadísticas multivariantes. En: *Documentos del Laboratorio de Psicología Matemática de la Universidad Autónoma de Barcelona*. Universidad Autónoma. Barcelona: 1988; 32-33.

137.- Harrel FE, Lee KL, Matchar DB, Reichert TA: Regression Models for prognostic prediction: Advantages, problems and suggested solutions. *Cancer Treat*. 1985; 69: 1071-1077.

138.- Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. Chapman and Hall, 1984.

- 139.- A. Dutreix, G. Marinello, A. Wambershe. "Dosimétrie en Curiethérapie". Paris: Masson, 1982.
- 140.- Pérez CA. Uterine cervix. En: Pérez CA, Brady L, editors. Principles and practice of radiation oncology. 2nd e. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 1143-1202.
- 141.- Programa rsigma de Horus hardware. Moreu E, Molinero LM, Fernández E. 1990.
- 142.- Clark MA, Naahas W, Markert RJ et al: Cervical cancer: women aged 36 and older, Am J Clin Oncol 14: 352-356, 1991.
- 143.- Kyriakos M, Kempson R, Perez CA. Carcinoma of the cervix in young women. Obstet Gynecol 1971; 38: 930-944.
- 144.- Sigurdsson K, Hrafnkelson J, Geirsson G et al. Screening as a prognostic factor in cervical cancer: Analysis of survival and prognostic factors based on Icelandic population data, 1964-1988. Gynecol Oncol 1991; 43: 64-70.
- 145.- Ji-Hong Hong, Ming-Shen Chen, Fang-Jen Lin, Simon G. Tang. Prognostic assessment of tumor regression after external irradiation for cervical cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1992; 22: 913-917.

146.- Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E et al. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariate analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 445-455.

147.- Jenkin RTD, Stryker JA. The influence of the blood pressure on survival on cancer of the cervix. *Br J Radiol* 1968; 41: 913-916.

148.- Nelson A, Fletcher G, Wharton J: Indications for adjunctive conservative extrafascial hysterectomy in selected cases of carcinoma of the uterine cervix. *Am J Roentgenol.* 1975; 123: 91-99.

149.- Durrance F, Fletcher G, Rutledge F. Analysis of central recurrent disease in stages 1 and squamous cell carcinomas of the cervix on intact uterus. *Am J Roentgenol* 1969; 106: 831-838.

150.- Maruyama, Y Van Nagell J, Yoneda J, Donaldson E, Gallion H, Higgins R, Powell D, Kryscio R, Berner B. Dose-response and failure pattern for bulky or barrel shaped stage IB cervical cancer treated by combined photon irradiation and extrafascial hysterectomy. *Cancer* 1989; 63: 70-76.

151.- Gallion H, Van Nagell Jr., Donaldson E, Hanson M, Powell D, Maruyama Y, Yoneda J. Combined radiation therapy and extrafascial hysterectomy in the treatment of stage IB barrel-shaped cervical cancer. *Cancer* 1985; 56: 262-265.

152.- Perez C, Kao M. Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1903-1909.

153.- Souhami L, Melo J, Pareja G. The treatment of stage III carcinoma of the uterine cervix with telecobalt irradiation. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 262-267.

154.- Prempre T, Patanaphan V, Sewchand W, Scott R. The influence of patient's age and tumor grade on the prognostic of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983; 51: 1764-1771.

155.- Kovalic J, Perez CA, Grigsby P, Lockett MA. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (4): 905-910.

156.- Montana G, Fowler W, Varia M, Walton L, Mack Y, Shemanski L. Carcinoma of the cervix, stage III: result of radiation therapy. *Cancer* 1986; 57: 148-154.

157.- Thoms W, Eifel P, Smith L, Morris M, Delclos L, Wharton J, Oswald M. Bulky endocervical carcinoma: A 23 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol* 1992; 491-499.

158.- Arthur D, Kaufman N, Schmidt-Ullrich R, Kavanagh B, Simpson P, Hill M,

Ali M. Heuristically derived tumor burden score as a prognostic factor for stage IIIB carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 743-751.

159.- Marcial VA, Marcial LV. Radiation Therapy of cervical cancer. New developments. *Cancer Supplement* 1993; 71: 1438-1445.

160.- Eifel P, Thoms W, Smith T, Morris M, Oswald M. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 28: 113-118.

161.- Perez CA, Kuske R, Camel H, Galakatos A, Hederman M, Kao M, Walz B. Analysis of pelvic tumor control and impact on survival in carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 613-621.

162.- Grossman Y, Kurohara S, Webster J, George F. The prognostic significance of tumor response during radiotherapy in cervical carcinoma. *Radiology* 1973; 107: 411-414.

163.- Hardt N, Van Nagell JR, Hanson M, Donaldson E, Yoneda J. Radiation induced tumor regression as a prognostic factor in patients with invasive cervical cancer. *Cancer* 1982; 49: 35-39.

164.- Jacobs A, Faris C, Perez C, Kao M, Galakatos A, Camel H. Short term persistence of carcinoma of the uterine cervix after radiation. *Cancer* 1986; 57: 944-950.

165.- Marcial V, Bosch A. Radiation induced tumor regression in carcinoma of the uterine cervix: prognostic significance. *Am J Roentgenol.* 1970; 108: 113-123.

166.- Sobel S, Rubin P, Keller B, Poulter C. Tumor persistence as a predictor of outcome after radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976; 1: 873-880.

167.- Wilson G, McNally N, Dische S, Saunders L, Des R, Lewis A, Bennett M. Measurement of cell kinetics in human tumours in vivo using bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry. *Br J Cancer* 1988; 58: 423-431.

168.- Parson J.T, Cassisi NJ, Million R. Results of twice a day irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 2041-2046.

169.- Varghese C, Dip NB, Randgad F, Jose CC, Raveendran P, Subhashini J, et al. Hyperfractionation in advanced carcinoma of the uterine cervix: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 393-396.

170.- Komaki R, Pajak T, Marcial V, Rotman M, Grigsby P, Leibel S, Eifel P.

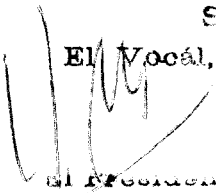
Twice daily fractionation of external irradiation with brachytherapy in bulky carcinoma of the cervix. *Cancer* 1994; 73(10): 2619-2625.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha para juzgar la Tesis Doctoral de
D. José Gouen - Millau Barachina
titulada Cancer de Cervix: Tratamiento convencional
según la perfeccionada. Estudio uni y multivariante
acordó otorgarle la calificación de apto cum laude

Sevilla, 17 de noviembre 1995

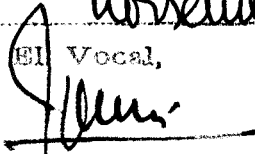
El Vocal,



El Presidente



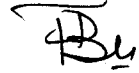
El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

