

# Tratamiento con radioquimioterapia del cáncer de cuello uterino: resultados a largo plazo

Dres. Sergio Aguiar\*, Mariela Dalla Rosa†, Alejandro De Rosa†, Adriana Castaño†, Olga Lillo‡, Álvaro Ronco§, Cristina Mara\*, Gustavo Paolini¶, Luján Guerrero\*\*, Valentina Ferreira\*\*, Jaime Silvera††, Verónica Terzieff††, Isabel Alonso††, Andrea Blanco††, Aldo Quarneti††

Instituto de Radiología y Centro de Lucha contra el Cáncer (IRCLCC),  
Centro Hospitalario Pereira Rossell (ASSE). Uruguay

## Resumen

**Introducción:** la radioquimioterapia es una opción de tratamiento curativo del carcinoma de cérvix, particularmente en pacientes de medio hospitalario uruguayo cuyo diagnóstico se realiza en estadios localmente avanzados. El objetivo de este trabajo es analizar los resultados terapéuticos y la toxicidad crónica de dicho tratamiento en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

**Método:** se incluyeron 164 pacientes portadoras de carcinoma cérvico-uterino que completaron el tratamiento de radioquimioterapia entre junio de 2006 y noviembre de 2008. La radioterapia externa (RTE) consistió en irradiación pélvica (concomitante con cisplatino semanal) y braquiterapia (BT) útero-vaginal. Se calculó la dosis biológica efectiva para tumor, para recto y para vejiga. Se analizó la tasa de control locorregional y la sobrevida a cinco años, así como las complicaciones crónicas por el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** la sobrevida global obtenida fue de 67% a cinco años, mostrando diferencias significativas entre el estadio II (78%) y el estadio III (49%) (Log-rank test,  $p = 0,0002$ ). La tasa de complicaciones crónicas grado 3-4, según RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), fue de 1,8% para las urinarias y 3,7% para las digestivas. El control local inicial fue de 89% y la persistencia lesional de 10,3%; recidiva locorregional (RL) en todo el período: 19,5%; metástasis con o sin RL: 10,3%.

**Conclusiones:** se confirma en nuestro medio la eficacia terapéutica de la radioquimioterapia en cáncer de cérvix. La mayoría de las recidivas o persistencias fueron por falta de control locorregional luego del tratamiento inicial. El tratamiento fue bien tolerado, con bajo porcentaje de complicaciones crónicas, comparable con referencias internacionales.

**Palabras clave:** NEOPLASIAS DE CUELLO UTERINO

RADIOTERAPIA

BRAQUITERAPIA

**Key words:** UTERINE CERVICAL NEOPLASMS

RADIOTHERAPY

BRACHYTHERAPY

\* Prof. Adj. de Radioterapia, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Asistente de Radioterapia, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Laboratorio de Radiobiología. Departamento de Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay

§ Investigador en Epidemiología Oncológica. Oncólogo médico. Uruguay.

¶ Físico médico. Uruguay.

\*\* Médico oncólogo radioterapeuta. Uruguay.

†† Médico oncólogo. Uruguay.

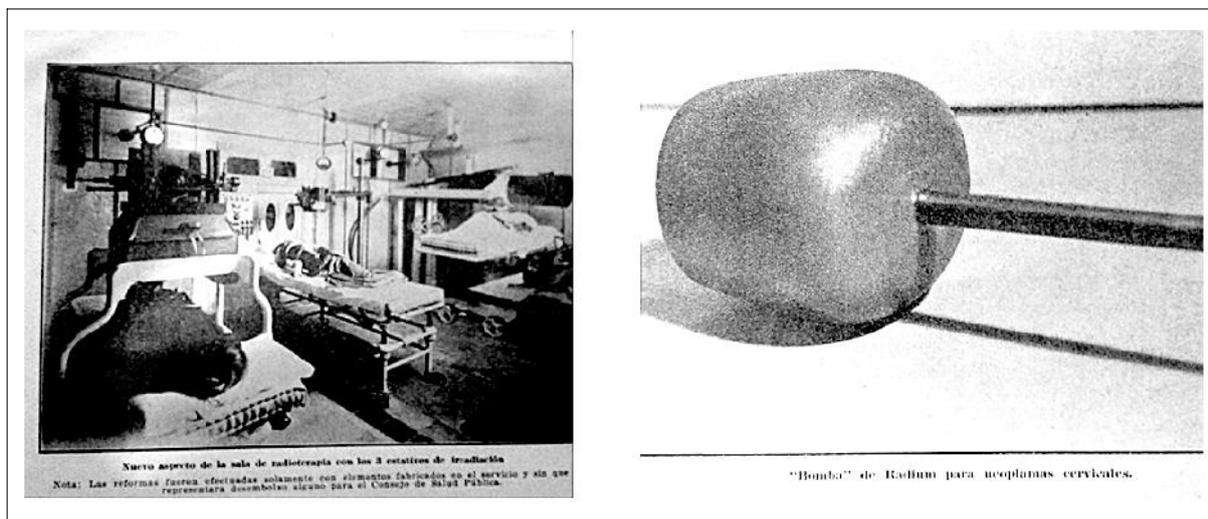
‡‡ Prof. Agdo. de Radioterapia, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Sergio Aguiar. Instituto de Radiología y Centro de Lucha contra el Cáncer (IRCLCC), Centro Hospitalario Pereira Rossell (ASSE). Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: saguiar45@gmail.com

Recibido: 11/2/15

Aceptado: 9/11/15



**Figura 1.** Sala de tratamiento de tumores ginecológicos. Memoria Anual del Hospital Pereira Rossell, año 1931.

## Introducción

El carcinoma de cuello uterino en Uruguay continúa siendo una causa de importante morbilidad y mortalidad a pesar de ser una patología cuya prevención tiene un efecto demostrado. En el sexo femenino es la tercera neoplasia maligna más frecuente, luego de los tumores de mama y colorrectal, y la quinta causa de muerte por cáncer<sup>(1)</sup>.

En Uruguay sus tasas ajustadas por edad tanto de incidencia (15,7 casos/100.000 mujeres) como de mortalidad (5,6 casos/100.000 mujeres) están muy por encima de las cifras de países desarrollados (9,0 y 0,3/100.000 para incidencia y mortalidad respectivamente)<sup>(2)</sup>. En el período 2007-2011 en Uruguay hubo anualmente unos 330 nuevos casos diagnosticados y 130 muertes por esta neoplasia<sup>(1)</sup>.

La población afectada en general está constituida por pacientes jóvenes, de bajo nivel sociocultural, sin historia laboral, lo cual contribuye a que no participen de los programas de prevención vigentes en nuestro medio<sup>(3)</sup>. El diagnóstico con frecuencia se realiza en estadios avanzados, con pacientes que consultan luego de períodos prolongados de síntomas.

La radioterapia (RT) es una opción válida para el tratamiento curativo del carcinoma de cuello uterino en estadios iniciales y potenciado con quimioterapia es el tratamiento estándar curativo en tumores avanzados.

En estadios IB1-IIA los resultados del tratamiento con RT o cirugía son similares, dependiendo la elección del tratamiento de las preferencias del paciente, del *performance status* y de las condiciones médicas<sup>(4)</sup>. La combinación de cirugía y RT puede llevar a mayor morbilidad, por lo que de ser posible debe ser evitada<sup>(4)</sup>.

La combinación de RTE sobre la pelvis con quimioterapia concomitante y BT útero-vaginal es actualmente el tratamiento curativo estándar para los tumores locoregionalmente avanzados<sup>(5,6)</sup>.

Se ha demostrado, por diversos ensayos clínicos randomizados, un beneficio de 6% en la supervivencia a cinco años con el uso de quimioterapia concomitante en relación con RT exclusiva, a expensas de un mejor control local y sistémico, siendo este beneficio mayor para los estadios IB y IIB. Este beneficio existe con el uso de quimioterapia (QT) en base a platino y con regímenes de quimioterapia sin platino<sup>(5,6)</sup>.

En el CHPR existe una larga experiencia en el tratamiento de los tumores de cuello uterino con RT, que data de las primeras décadas del siglo XX (figura 1). Posteriormente y ya en los años 90, la introducción de los primeros sistemas de planificación computarizada de RTE y la realización de BT mediante equipos de carga automática y planificación computarizada permitieron mejorar la calidad de los tratamientos por una mejor distribución de la dosis evitando la irradiación del personal<sup>(7)</sup>. Actualmente la decisión terapéutica pasa por el trabajo conjunto de ginecólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas.

El tratamiento de RT está estandarizado según la extensión lesional del neoplasma de cérvix. La valoración de dicha extensión se basa fundamentalmente en el examen clínico, la tomografía computada y la resonancia magnética. Para lograr el control local, la BT es indispensable a fin de administrar altas dosis a la masa tumoral cervical y dosis tolerable a los tejidos normales que rodean el tumor. La dosis de BT y el tiempo del implante se ajustan en forma individualizada, tomando en consideración el tamaño tumoral y la dosis que pueden tolerar

los tejidos sanos, buscando evitar las complicaciones por irradiación con altas dosis en estos tejidos.

### Objetivos

El objetivo general del presente trabajo fue analizar los resultados terapéuticos en las pacientes tratadas con criterio curativo por medio exclusivo de RT o radioquimioterapia (RQT).

Los objetivos específicos fueron: analizar las frecuencias de recidivas (local y sistémica), así como la sobrevida por estadio y la toxicidad crónica del tratamiento, ambas variables evaluadas a los cinco años. Adicionalmente se compararon los resultados obtenidos en nuestro centro con aquellos de referencia internacional.

### Material y método

Fueron evaluadas 164 pacientes consecutivas, portadoras de neoplasma de cuello uterino, estadios I a IV, tratadas en el CHPR con RT o RQT con criterio curativo en el período junio de 2006 a noviembre de 2008.

#### Criterios de inclusión

- Todas las pacientes portadoras de cáncer de cérvix y tratadas con RT con criterio curativo en este período que completaron su tratamiento según el protocolo vigente desde junio 2006 en el IRCLCC.
- Pacientes que efectivamente completaron la RTE con o sin BT.
- Pacientes con o sin quimioterapia concomitante.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que no completaron el tratamiento de RTE.
- Cirugía oncológica previa.
- Tratamiento previo de otras patologías oncológicas excepto carcinoma basocelular.
- Negativa a firmar el consentimiento informado.

En todas las pacientes se realizó estadificación clínica según FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), tomografía diagnóstica de tórax, abdomen y pelvis, y tomografía de simulación para planificación computarizada de la RT.

Planificación convencional 2D con radiografía con contraste rectal y vaginal, de frente y perfil, para definir, junto con la imagen tomográfica, el volumen a tratar.

### Radioterapia externa

El tratamiento de RTE consistió en irradiación de toda la pelvis (46,8–50,4 Gy) por cuatro campos diarios, dos (anterior y posterior) octogonales con límite inferior según la extensión clínica lesional y dos campos laterales

conformales con límite posterior variable según la extensión lesional clínica y tomográfica.

Posteriormente, refuerzo parametrial de 14 Gy por campos ántero-posteriores limitados a los parametrios. Todas las pacientes fueron irradiadas con un acelerador lineal de 6 Mev, cinco fracciones por semana con una dosis diaria de 1,8 Gy en pelvis y 2 Gy en parametrios.

En aquellas pacientes en que estaba contraindicada la BT o en las que no se pudo realizar debido a la extensión lesional, se completó el tratamiento radiante continuando la RTE hasta una dosis de 68-70 Gy mediante cuatro campos oblicuos limitados al área lesional.

El tratamiento de RTE se asoció a quimioterapia concomitante semanal en base a cisplatino en dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>.

La irradiación de cadenas lumboaórticas se realizó con criterio terapéutico en los estadios IV A. No fueron tratadas con RT en forma profiláctica en ningún estadio.

### Braquiterapia

La BT se realizó con un equipo de mediana tasa de dosis (Curietron) para uso ginecológico exclusivo. El equipamiento cuenta con cinco fuentes de Cesio-137, tres para colocación intrauterina y dos fuentes vaginales. La tasa de dosis promedio en el período 2006-2008 fue de 10,6 Gy/h al punto de prescripción A, según especificación de ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). Los aplicadores (tándem y colpostatos) siguen el diseño de Fletcher. Este equipamiento permitió realizar los tratamientos en forma ambulatoria<sup>(7)</sup>.

Un nuevo protocolo de prescripción de dosis al punto A y restricción de dosis en puntos de referencia vesical y rectal fue desarrollado en 2006, basado en el modelo lineal cuadrático<sup>(8)</sup> y las experiencias previas en nuestro centro<sup>(7)</sup>. Dicho protocolo consistió en cuatro fracciones de BT con media tasa de dosis (MDR). Se aplicaron dos fracciones de BT en un mismo día (un tiempo) separadas entre sí al menos por seis horas. En cada tiempo la paciente permanece durante todo el procedimiento con tándem y colpóstatos colocados. El tiempo de cada fracción de tratamiento no superó nunca los 50 minutos. El segundo procedimiento de BT fue realizado con un mínimo de siete días de intervalo. Todas las pacientes recibieron anestesia general para la realización del procedimiento, siendo un tratamiento ambulatorio.

Luego de colocados el tándem intrauterino y los colpóstatos vaginales, se realizó radiografía de pelvis de frente y perfil para ver la disposición física de los dispositivos. Mechales baritadas son colocadas en la vagina con el fin de fijar el dispositivo vaginal y visualizar en radiografía lateral de pelvis la pared vaginal.

**Tabla 1.** Clasificación de las pacientes según estadio.

Estadio	Número	Frecuencia
I	8	4,9%
II	82	50,0%
III	72	43,9%
IV	2	1,2%

La dosis tumor fue planificada al punto A, ubicado 2 cm por encima del fondo vaginal y 2 cm por fuera del canal cervical. La dosis al recto es calculada a 0,5 cm de la pared posterior de la vagina, optimizando los tiempos para que no supere el 70% de la dosis prescrita al punto A. La dosis en la vejiga es calculada en el punto medio de la superficie posterior del balón vesical visualizado en la radiografía lateral de pelvis y no debe superar el 80% de la dosis dada al punto A.

La dosis fracción prescrita al punto A fue de 610 cGy para tumores menores de 5 cm y de 660 cGy para tumores iguales o mayores de 5 cm, con las limitaciones de dosis en recto y vejiga que estime el porcentaje de complicaciones menor a 5%.

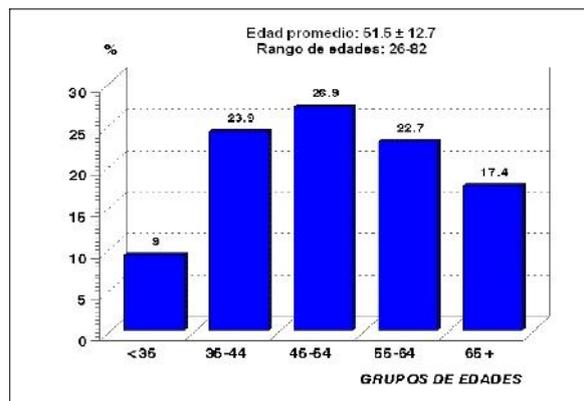
Luego de colocado el dispositivo, y en base a dos imágenes radiológicas ortogonales obtenidas en equipo radiológico dedicado a la simulación del tratamiento radiante, se realiza el cálculo individualizado de dosis en los puntos de referencia ICRU<sup>(9)</sup> para el tumor, recto y vejiga en todas las pacientes.

Assumiendo para el efecto de las radiaciones sobre tejidos una relación dosis/respuesta de tipo lineal cuadrático<sup>(7,8)</sup>, se adjudicaron valores estándar de 10 como parámetro alfa/beta para tejido tumoral y 3 como parámetro alfa/beta para recto y vejiga. La dosis biológica efectiva (BED) es la dosis en Gy administrada por un procedimiento, ponderada por la efectividad relativa del mismo.

En base a estos conceptos se realizó la planificación de los tiempos de exposición a las fuentes de BT de manera que la BED para el tumor fuera superior a 85 Gy10 y la BED para los tejidos normales no superara el valor de 120 Gy3 en recto y 125 Gy3 en vejiga. El reporte de dosis se realizó en base a las recomendaciones de ICRU 38<sup>(9)</sup>.

Luego de aceptado el plan, con tiempos variables para las fuentes de tándem y de cada colpóstato, adaptados a la disposición física del dispositivo y buscando acercarse al máximo a las pautas pretendidas, se inicia el tratamiento.

La respuesta del tumor a los 30 días de finalizado el tratamiento se evaluó en la Unidad Ginecología Oncológica (UGO) específica para el seguimiento de estas pacientes en el CHPR.

**Figura 2.** Distribución de la muestra por grupos etarios.

Se consideró la enfermedad como controlada loco-regionalmente cuando el examen ginecológico fue normal. Dicho examen clínico fue realizado en casos de duda por dos profesionales con el fin de determinar si justifica los estudios paraclínicos, los cuales no se realizan en forma estándar dado su escaso rendimiento.

La toxicidad aguda determinada por el tratamiento corresponderá a aquella que desaparece antes de los primeros tres meses de completado el tratamiento; no la analizamos en este trabajo.

Las complicaciones que producen síntomas prolongados (grado 3), necesitan de una intervención quirúrgica (grado 4) o son causa directa de fallecimiento (grado 5) fueron analizadas.

### Seguimiento

El seguimiento clínico fue trimestral durante los primeros dos años, cuatrimestral en el tercero y semestral hasta los cinco años. En ausencia de sintomatología que lo justifique, no se realiza de rutina imagenología para detectar metástasis.

Se consideró toxicidad crónica aquella que se presentó luego de 90 días de finalizado el tratamiento y se aplicó el criterio de evaluación de la RTOG y EORTC<sup>(10)</sup>.

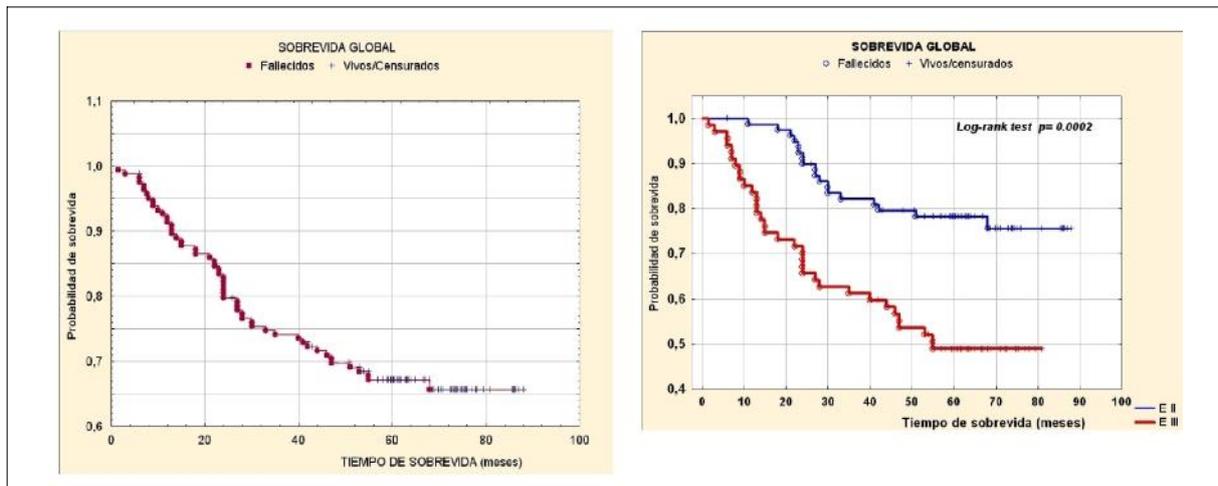
### Análisis estadístico

Fueron evaluados: control de la enfermedad a nivel pélvico, la tasa de complicaciones crónicas grado 3-5<sup>(10)</sup> y la supervivencia global a cinco años por el método de Kaplan-Meier. Se aplicó el log-rank test a fin de analizar las diferencias observadas entre los estadios principales.

### Resultados

El número de pacientes según el estadio FIGO se muestra en la tabla 1 y fue de: I (8 casos), II (82 casos), III (72 casos) y IV A (2 casos).

La edad promedio fue de  $51,5 \pm 12,7$  años (rango 26-82) (figura 2). El tamaño tumoral promedio fue de 5



**Figura 3.** Sobrevida global de la muestra analizada. Izquierda, toda la muestra. Derecha, discriminado por estadios: en azul, estadios II y en rojo, estadios III.

cm, no siendo excluido ninguna paciente por la magnitud de esta variable. La anatomía patológica correspondió a carcinoma escamoso en 157 pacientes (95,7%), adenocarcinoma en 6 pacientes (3,6%) y en un caso carcinoma neuroendócrino.

La BED promedio basada en el modelo lineal cuadrático para el tumor fue 90 Gy10, para el recto 119 Gy3 y para la vejiga 118 Gy3. La dosis total promedio al punto A fue de 24,8 Gy.

Recibieron quimioterapia 103 pacientes (64%), en base a cisplatino semanal, con un promedio de 4,7 ciclos por paciente.

El tiempo total de tratamiento promedio fue de 58 días.

Se analizó la tasa de control locorregional y la sobrevida a cinco años de la población estudiada por el método de Kaplan-Meier. La sobrevida global fue de 67% a cinco años, mostrando diferencias significativas entre el estadio II (78%) y el estadio III b (49%) a lo largo de todo el tiempo analizado (log-rank test,  $p = 0,0002$ ). La figura 3 muestra las curvas de sobrevida calculadas.

La tasa de complicaciones grado 3-4 RTOG fue: urinarias 1,8% (3 casos) y digestivas 3,7% (6 casos).

#### Control evolutivo

Control local inicial en 89% (139 casos) y persistencia 10,3% (17 casos); recidiva locorregional en todo el período: 19,5% (32 casos); metástasis con o sin recidiva local: 10,3% (17 casos) dentro de las cuales 6% (10 casos) fueron lumboaórticas, cinco pulmonares y dos en otras localizaciones.

Otras causas de fallecimiento, 8% (14 casos), no fueron relacionadas con su patología oncológica.

#### Discusión

En 1999, el NCI (Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos) recomienda el uso de RQT en lugar de RT exclusiva para el tratamiento de cáncer de cuello uterino, pero la magnitud del beneficio de este tratamiento se clarificó a partir de los datos de pacientes incluidas en trabajos controlados<sup>(12)</sup>.

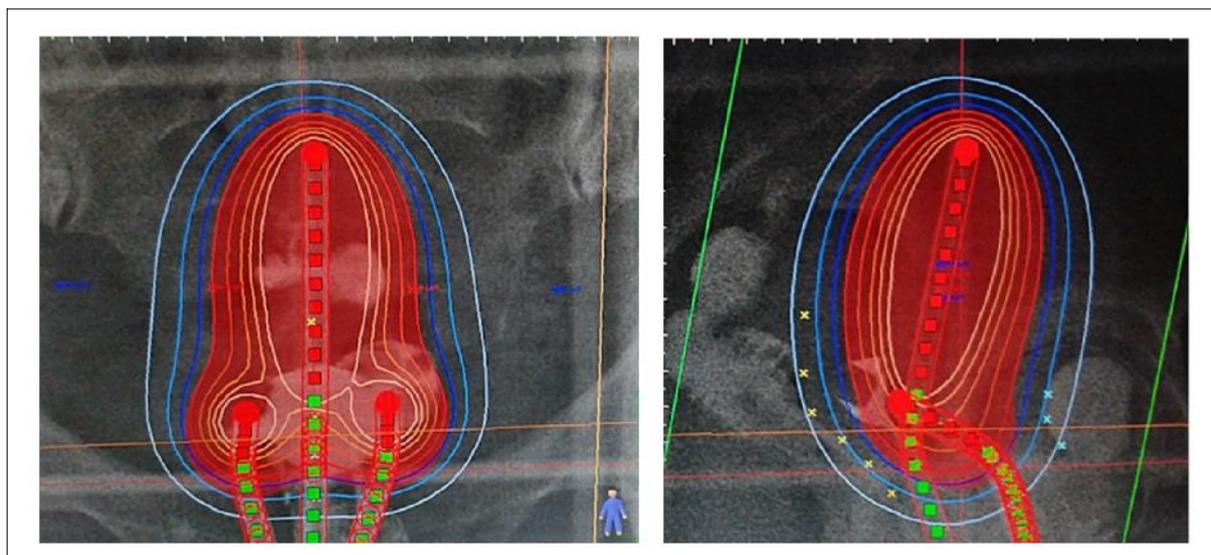
En el metaanálisis de la base de datos Cochrane<sup>(5)</sup> fueron incluidos un total de 15 estudios con 3.452 pacientes con cáncer de cuello uterino temprano de alto riesgo o localmente avanzado. La mediana de seguimiento fue de 5,2 años y el beneficio absoluto en la sobrevida fue de 6% (60% vs 66%), siendo similar para la sobrevida libre de enfermedad (SLE), recidiva locorregional y sobrevida libre de metástasis.

Si bien actualmente es el tratamiento estándar a utilizar, esto significa que se necesita tratar a 17 pacientes con QT para que uno se beneficie. Los resultados del tratamiento con RQT en estudios randomizados muestran sobrevidas a cinco años para el estadio IIB en un rango de 52%-77%, y para el estadio III B entre 50%-60%, con un porcentaje de falla pelviana de 25%-33%<sup>(11-14)</sup>, los cuales ubican a nuestros resultados dentro del rango esperado.

El bajo porcentaje de complicaciones crónicas, además de depender del equipamiento disponible, depende de la técnica con que se realice la BT.

Nuestra muestra de pacientes mostró una frecuencia relativa elevada para los estadios II y III. Este hecho, junto con el promedio de diámetro tumoral de 5 cm, dan cuenta de la consulta tardía por parte de la población que se asiste en el CHPR.

La sobrevida global, con valor comparable a los centros de referencia, se ha basado en que hemos llegado a



**Figura 4.** Planificación de braquiterapia 3D con fuente de alta tasa (Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2014).

dosis adecuadas por RTE y por BT, presentando a nivel de tumor un promedio de 90 para BED Gy10. Este valor de BED Gy10 podría ser mejorado con BT de alta tasa de dosis. Los valores de BED Gy3 para recto (menor a 120) y de BED Gy3 para vejiga (menor a 125) muestran que los límites establecidos han sido adecuados dado el bajo porcentaje de complicaciones crónicas que presentaron los pacientes.

Se arribó a un tiempo de tratamiento promedio por paciente de 58 días, que es el recomendado para estos tratamientos, pese a las dificultades logísticas y de infraestructura al disponer solamente de un equipo de RT externa.

Algunos estudios muestran que la colocación adecuada del dispositivo intrauterino se relaciona con la frecuencia de complicaciones y la supervivencia de las pacientes, lo cual se relaciona con el número de pacientes tratadas por año en una institución<sup>(15-17)</sup>.

Existen alternativas a desarrollar para mejorar estos resultados:

#### A. La braquiterapia con alta tasa de dosis

Estudios retrospectivos, trabajos randomizados y metaanálisis muestran efectividad equivalente en términos de control local y complicaciones entre la baja y la alta tasa de dosis<sup>(18-21)</sup>. Un estudio multicéntrico francés aún más reciente, con 870 pacientes, compara la BT de alta tasa de dosis con planificación 3D respecto a la planificación 2D, demostrando reducir la toxicidad del tratamiento y aumentar el control local de la enfermedad<sup>(22)</sup>.

La disminución de las complicaciones se basa en una mejor delineación de los volúmenes de altas dosis, pu-

diendo planificarse dónde se detiene la fuente radiactiva de alta tasa, optimizando las curvas de isodosis.

Esta ventaja tecnológica permite a su vez irradiar a dosis plenas el volumen tumoral planificado, en menor tiempo y con mayor confort para la paciente.

Actualmente, el CHPR cuenta con un equipo de alta tasa de dosis y planificación 3D, lo cual permitirá comparar sus resultados con los presentados actualmente (figura 4).

#### B. Radioterapia de intensidad modulada

El uso de RT de intensidad modulada (IMRT) en la irradiación pélvica ha sido evaluado en la Universidad de Utrecht, Holanda<sup>(23)</sup>, comparando los volúmenes de irradiación de los tejidos sanos (intestino, recto, vejiga), respecto a la RT 3D. Las diferencias del volumen irradiado son altamente significativas, fundamentalmente a nivel intestinal, lo que por lógica disminuye el riesgo de complicaciones. Dichos tratamientos obligan a una doble imagenología y doble planificación computarizada, luego de la regresión inicial del tumor a los 30 Gy de RT. Esta técnica permite además extender los campos de RT con aceptable tolerancia clínica<sup>(24)</sup>.

#### C. Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante

El rol del tratamiento de QT neoadyuvante en los tumores avanzados de cuello uterino es aún controversial y su uso no se aconseja fuera de estudios clínicos.

El metaanálisis de QT neoadyuvante<sup>(25)</sup>, basado en 2.074 pacientes, de 18 ensayos clínicos, comparó la misma RT con o sin QT neoadyuvante y mostró que no hay ventaja en ninguno de los parámetros estudiados (sobre-

vida, sobrevida libre de enfermedad, progresión local, metástasis).

La intensidad de dosis de la QT parece tener un importante impacto en los tumores localmente avanzados cuando se comparan ciclos mayores o menores de 14 días, dosis mayores o menores de 25 mg/m<sup>2</sup> y dosis totales mayores o menores de 150 mg/m<sup>2</sup>.

### Conclusiones

Nuestros resultados son equivalentes a los obtenidos en centros de referencia mundial, no solo respecto a la sobrevida sino también al porcentaje de complicaciones crónicas. Esto es producto de una larga trayectoria del IRCLCC en el tratamiento de esta patología y a la actualización de los procedimientos radioterápicos basados en la reconversión de procesos y los avances científicos que permitió el manejo apropiado del cáncer de cérvix en estadios avanzados de la enfermedad. Sustentado en estos resultados, el Servicio de Radioterapia incorporó un equipo de BT de alta tasa de dosis con fuente miniaturizada de cobalto 60 para el tratamiento de sus pacientes (figura 4).

### Abstract

**Introduction:** radiochemotherapy may be used to cure cervical cancer, particularly for patients treated in Uruguayan hospitals, whose diagnosis is made in locally advanced stages. The study aims to analyse therapy results and chronic toxicity of such treatment at the Pereira Rossell Hospital Center (CHPR).

**Method:** 164 carriers of cervical-uterine cancer who completed the radiochemotherapy treatment between June 2006 and November 2008 were included in the study. External radiochemotherapy consisted in pelvic irradiation (in combination with weekly cisplatin) and uterus-vaginal brachytherapy. Effective biological doses for tumor were calculated, for the rectum and the bladder. Locoregional control rate and survival after 5 years, as well as chronic complications, were analysed using the Kaplan-Meier method.

**Results:** global five-year survival rate was 67%, there being significant differences between stage II (78%) and stage III (49%) (Log-rank test,  $p = 0.0002$ ). According to RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Grade 3/4 chronic complications rate was 1.8% for urinary complications and 3.7% for digestive complications.

Initial local control was 89% and lesion persistence was 10.3%, locoregional recurrence (LR) throughout the period was 19.5%; metastases with and without LR was 10.3%

Conclusions: therapeutic effectiveness of radiochemotherapy for to treat cervical cancer is confirmed in

our context. In most cases recurrence or persistence resulted from lack of locoregional follow-up after initial treatment. Treatment was well tolerated, with low percentage of chronic complications, what is comparable to international literature.

### Resumo

**Introdução:** a radio-quimioterapia é uma opção de tratamento curativo do carcinoma de cérvix, particularmente em pacientes do meio hospitalar uruguaio cujo diagnóstico é feito em estádios localmente avançados. O objetivo deste trabalho é analisar os resultados terapêuticos e a toxicidade crônica deste tratamento no Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

**Método:** foram incluídas 164 pacientes portadoras de carcinoma cérvico-uterino que completaram o tratamento de radio-quimioterapia no período junho de 2006 - novembro de 2008. A radioterapia externa (RTE) foi feita por irradiação pélvica (concomitante com cisplatina semanal) e braquiterapia (BT) útero-vaginal. A dose biológica efetiva para tumor, reto e bexiga foi calculada. A taxa de controle loco-regional e a sobrevida aos cinco anos foram calculadas e também as complicações crônicas utilizando o método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** a sobrevida global obtida foi de 67% aos cinco anos, mostrando diferenças significativas entre o estágio II (78%) e o estágio III (49%) (Log-rank test,  $p = 0,0002$ ). A taxa de complicações crônicas graus 3-4, de acordo com a RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), foi 1,8% para as urinárias e 3,7% para as digestivas.

O controle local inicial foi de 89% e a persistência da lesão de 10,3%; recidiva loco-regional (RL) em todo o período: 19,5%; metástases com ou sem RL: 10,3%.

**Conclusões:** a eficácia terapêutica da radioquimioterapia no câncer de cérvix no nosso meio foi confirmada. A maioria das recidivas ou persistências foi devida a falta de controle loco-regional depois do tratamento inicial. O tratamento foi bem tolerado, com baixa porcentagem de complicações crônicas, comparável a referências internacionais.

### Bibliografía

1. **Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C.** IV Atlas de Incidencia del Cáncer en Uruguay: período 2007-2011. Montevideo: CHLCC, 2014.
2. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.** Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.
3. **Rodríguez G, Alonso R.** Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino en el Uruguay. Montevideo: CHLCC, 2008.

4. **Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Peregó P, et al.** Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350(9077):535-40.
5. **Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC).** Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD008285.
6. **Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration.** Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(35):5802-12.
7. **Leborgne F, Leborgne JH, Zubizarreta E, Fowler JF, Maisonneuve J, Ferrari D, et al.** High-dose-rate brachytherapy at 14 Gy per hour to point A: preliminary results of a prospectively designed schedule for cancer of the cervix based on the linear-quadratic model. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(6):445-53.
8. **Fowler JF.** The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62(740):679-94.
9. **International Commission on Radiation Units and Measurements.** ICRU Report 38: dose and volume specifications for reporting intracavitary therapy in oncology. Bethesda, Maryland: ICRU, 1985.
10. **Cox JD, Stetz J, Pajak TF.** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-6.
11. **Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al.** Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22(5):872-80.
12. **Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al.** Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1339-48.
13. **Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al.** Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy or locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1144-53.
14. **Kato S, Ohno T, Thephamongkhon K, Chansilpa Y, Cao J, Xu X, et al.** Long-term follow-up results of a multi-institutional phase 2 study of concurrent chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer in east and southeast Asia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(1):100-5.
15. **Katz A, Eifel PJ.** Quantification of intracavitary brachytherapy parameters and correlation with outcome in patients with carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5):1417-25.
16. **Corn BW, Hanlon AL, Pajak TF, Owen J, Hanks GE.** Technically accurate intracavitary insertions improve pelvic control and survival among patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 53(3):294-300.
17. **Viswanathan AN, Moughan J, Small W Jr, Levenback C, Iyer R, Hymes S, et al.** The quality of cervical cancer brachytherapy implantation and the impact on local recurrence and disease-free survival in radiation therapy oncology group prospective trials 0116 and 0128. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(1):123-31.
18. **Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, et al.** High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 2002; 94(1):117-24.
19. **Inoue T, Hori S, Miyata Y, Ozeki S, Shigematsu Y.** High versus low dose rate intracavitary irradiation of carcinoma of the uterine cervix: a preliminary report. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978; 17(4):277-82.
20. **Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD.** Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(2):335-41.
21. **Pearce A, Craighead P, Kay I, Traptow L, Doll C.** Brachytherapy for carcinoma of the cervix: a Canadian survey of practice patterns in a changing era. *Radiother Oncol* 2009; 91(2):194-6.
22. **Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al.** Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012; 103(3):305-13.
23. **van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort GA, Jürgenliemk-Schulz IM.** Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: the impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1):189-96.
24. **Gerszten K, Colonello K, Heron DE, Lalonde RJ, Fitian ID, Comerci JT, et al.** Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 102(2):182-8.
25. **Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration.** Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39(17):2470-86.