

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE RADIO ONCOLOGÍA**

DEPARTAMENTO EVALUACIÓN PROFESIONAL



“ TOXICIDAD AGUDA EN ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS POST TELETERAPIA EN PACIENTES CON CANCER CERVICO UTERINO EN EL CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL DEL ISSEMYM EN EL PERIODO DE DICIEMBRE 2010 A JUNIO 2015”

CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL DEL ISSEMYM

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN

RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

M.C. ALEJANDRO ANTONIO SÁNCHEZ CRUZ.

DIRECTORES TESIS:

**E. EN RADIO ONCOLOGÍA MAURICIO DURÁN CRUZ
DR. EN C. ALBERTO ERNESTO HARDY PÉREZ**

REVISORES

**M. en I.C JOAQUIN RIGOBERTO BELTRAN SALGADO.
DR. EN C.S. VICTOR MANUEL ELIZALDE VALDES.
E. EN. C. ONC. ANDRES BLANCO SALAZAR.**

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO; 2016

Índice

Resumen.....	03
Marco Teórico	05
Planteamiento del Problema.....	28
Objetivos generales.....	28
Objetivos específicos.....	28
Hipótesis.....	29
Metodología.....	30
Criterios de inclusión y exclusión.....	30
Operacionalización de variables	31
Aspecto ético.....	33
Resultado.....	34
Análisis Estadístico.....	43
Discusión.....	48
Conclusiones.....	49
Recomendaciones.....	50
Bibliografía.....	51
Anexo 1.....	54

RESUMEN

Objetivos: Comparar la toxicidad aguda genitourinaria y gastrointestinal en dos esquemas de tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis post teleterapia en pacientes con cáncer cérvico uterino en el centro oncológico estatal del ISSEMyM en el periodo de diciembre 2010 a junio 2015.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y transversal comparativo en expedientes con diagnóstico de Ca Cu en el archivo clínico del Centro Oncológico Estatal, ISSEMyM. En el periodo de Diciembre de 2010 a junio del 2015 se realizó revisión de expedientes, llenado de hoja de recolección de datos, determinación de la dosis biológicamente efectiva tanto de la dosis otorgada con teleterapia más la dosis biológicamente efectiva con los esquemas de braquiterapia; dando como resultado la dosis final a punto A, dosis final a vejiga y dosis final a recto. Se incluyeron 204 pacientes para el presente estudio, quienes se agruparon en dos grupos de tratamiento: aquellos con dosis de 5.8 Gy a 6.6 Gy los cuales se incluyeron en el grupo denominado tratamiento de 6 Gy y a aquellos con dosis entre 7 Gy a 8 Gy en el grupo denominado 7Gy. Finalmente se valoró la toxicidad aguda gastrointestinal y genitourinaria en ambos grupos mediante la escala de la RTOG/EORTC y se compararon mediante la prueba de Chi².

Resultados: El rango de edad fue de los 16 hasta los 76 años, con una moda de 46 años mediana de 47 y una media de 47.2 años. Con una desviación estandar de 11. La etapa clínica que predominó fue la IIB (37.2%), y la estirpe histológica predominante fue la epidermoide(78.4%).

Al dividirlo por grupos de tratamiento el grupo de 6 Gy correspondió al 73.5 % de la población general y el grupo de 7 Gy al 26.4%, ambos grupos presentaron las mismas características demográficas en relación a los datos generales. La toxicidad aguda G1 y G2 en el grupo de 6 Gy fue de 30.6 y 4% respectivamente en comparación con el esquema de 7 Gy, donde la toxicidad aguda a vejiga G1 y G2 fue de 16.6% y 11%, presentando diferencia estadística significativa al comparar los esquemas de 7 Gy vs 6 Gy en la toxicidad a vejiga G1 .

Conclusiones: Existe diferencia estadísticamente significativa en la toxicidad aguda genitourinaria G1 en esquemas de 6 Gy. ($p < 0.037$) y toxicidad G2 en el esquema de 7 Gy ($p < 0.038$) no se encontró diferencias estadísticas al evaluar la toxicidad a recto, resultados similares a lo reportado en la literatura, se sugiere en siguientes estudios valorar el grado de toxicidad tardía en ambos grupos de tratamiento.

Palabras clave: braquiterapia alta tasa de dosis, cáncer cérvico uterino, toxicidad aguda.

ABSTRACT

Objectives : To compare the acute toxicity gastrointestinal and genitourinary of two treatment regimens brachytherapy high dose rate post teletherapy in patients with cervical cancer in the cancer center state of ISSEMyM in the period from December 2010 to June 2015.

Methods: observational, retrospective and cross-sectional study in comparative records diagnosed with Ca Cu in cancer center state of ISSEMyM. In the period from December 2010 to June 2015 record review was conducted, filling data collection sheet, determining the biologically effective dose of both the dose given with teletherapy over the biologically effective dose brachytherapy schemes giving as the final result dose point A final dose to bladder and final dose to rectum. 204 patients for this study, who were grouped into two treatment groups were included: those with doses of 5.8 Gy to 6.6 Gy which were included in the group known treatment and those with 6 Gy dose from 7 Gy to 8 Gy the group called 7Gy. Finally acute gastrointestinal and genitourinary toxicity in both groups was evaluated by the scale of RTOG / EORTC and compared using Chi2 test.

Results: The age range was from 16 to 76 years with a trend for median age of 46 to 47 years and an average of 47.2 years stadart deviation 11. Clinical stage predominant was IIB (37.2 %) and the histologyc type It was predominant squamous histology (78.4 %).

When divided by the treatment groups of 6 Gy group corresponded to 73.5 % of the general population and the group of 7 Gy to 26.4 %, both groups had similar demographic characteristics in relation to the overall data. The G1 and G2 acute toxicity in the group of 6 was 30.6 Gy and 4% respectively compared with 7 Gy scheme where acute toxicity bladder G1 and G2 was 16.6 % and 11 % , statistically significant difference was presented to compare schemes.

Conclusions: There is statistically significant difference in acute genitourinary toxicity G1 in schemes 6 Gy. ($p < 0.037$) and G2 toxicity in the scheme of 7 Gy($p < 0.038$) no statistical difference was found when assessing the toxicity straight , similar to the results reported in the literature , suggested in these studies assess the extent of late toxicity in both groups treatment.

Keywords : high dose rate brachytherapy , cervical cancer , acute toxicity.

MARCO TEÓRICO.

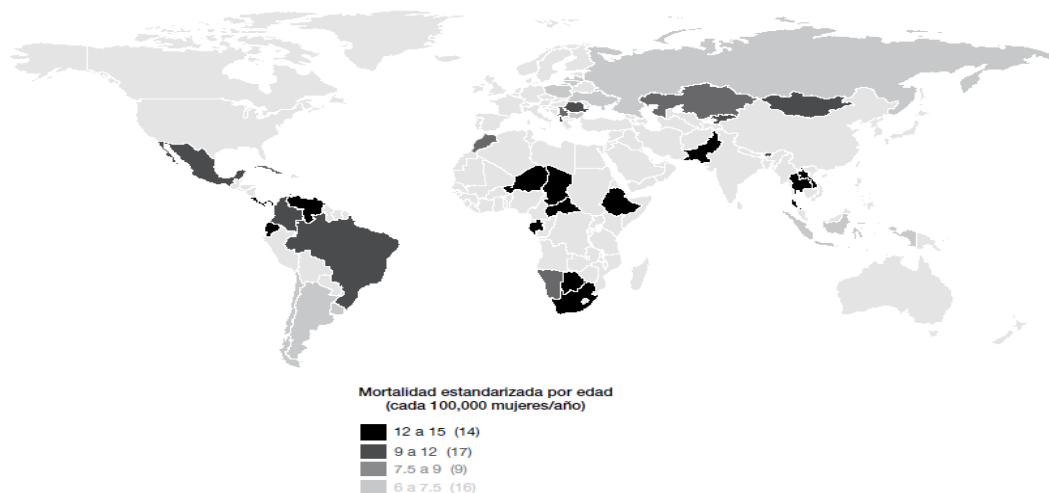
El cáncer cérvico uterino (CaCu) es el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres en todo el mundo, y tiene la tasa de mortalidad más alta entre los cánceres en las mujeres. La mayoría de los casos de CaCu se puede prevenir mediante el cribado de rutina y por el tratamiento de las lesiones pre malignas. Como resultado, la mayoría de los casos de CaCu son diagnosticados en mujeres que viven en regiones con protocolos de cribado inadecuados.

Epidemiología.

En los estados unidos de norte américa se estima que para el 2015 se reporten 12.900 casos nuevos y aproximadamente 4.100 muertes. Las tasas de mortalidad más altas por CaCu en Estados Unidos se registran en mujeres latinas, presentando dos veces más probabilidad de morir (1)

En América Latina y el Caribe se registran algunas de las tasas de incidencia más altas del mundo (29.2 por 100 000) y mortalidad (13.6 por 100,000) estandarizadas por edad; Aproximadamente 15% de los nuevos casos ocurren en Latinoamérica, con una prevalencia para cinco años de 207 031 casos. Las tasas más altas de incidencia de América se registran en Jamaica (46/100,000) y Guyana (45/100,000) (2).

Para México los datos más recientes de mortalidad por CaCu se reportan en el INEGI para el 2012. El CaCu fue el segundo tumor maligno ginecológico más frecuente en México (10.4%). Al analizarlo por grupos etareos se observó que a mayor edad mayor incidencia de la enfermedad, así se tiene que de 10 muertes por cada 100,000 mujeres de 40 a 49 años, paso a 30 de cada 100,000 en mujeres de 65 a 74 años, hasta llegar a 55 en las mujeres mayores de 80 años.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud (OPS).

De acuerdo a un estudio publicado en la gaceta medica de México en el cual analizó la mortalidad por cáncer CaCu en las 32 entidades federativas, dividiéndolo por 7 zonas de acuerdo al INEGI, se obtuvo una mayor frecuencia de mortalidad, en un periodo comprendido de 2000 al 2008, en Colima; Veracruz y Yucatán(3) Mientras que la región socioeconómica que presentó la mayor disminución de

la tasa estandarizada de mortalidad por CaCu por 100,000 mujeres en el mismo periodo fue la región 4 donde se encuentra el estado de México.(4)

En cuanto a la prevalencia mundial de lesiones pre malignas en cuello uterino, una revisión sistemática de la prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado y neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I, II y III, de 103 estudios realizados en Europa, Medio Oriente, Norte América, Asia, América Central y del Sur y África reportó tendencias por edad de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado con un pico de 30 años para América del Norte y de 25 a 40 años en Europa, Medio Oriente, África, Asia, América Central y del Sur. Las lesiones escamosas intra epiteliales de bajo grado se registraron predominantemente en mujeres más jóvenes, 20 a 30 años (5)

Factores de riesgo.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran: multi paridad, 3 hijos o más, aumento del número de parejas sexuales, edad joven en el momento de la primera relación sexual, menores de 15 años (6), bajo nivel socioeconómico, historia de tabaquismo y uso prolongado de anticonceptivos orales (7); así como la infección por el virus del papiloma humano, ya que este puede ser detectado en más de 99 % de los cánceres cervicales y es esencial para la transformación maligna.

Factores de riesgo y el RR

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• IVSA• <21 años = RR 1.5• <18 años RR 2 | <p>Paridad
<20ª, >3 partos = RR 2.6</p> |
| <ul style="list-style-type: none">• Parejas sexuales• 2= RR 2• 6= RR 6 | <p>Pobreza
>incidencia
71% más mortalidad</p> |
| <ul style="list-style-type: none">• Tabaquismo/alcohol• RR = 2.2 | <p>AHO
5ª uso = RR 1.9
> riesgo exposición 20-30ª edad.</p> <ul style="list-style-type: none">• VPH• ETS = RR 3 |

Fuente: Consejo mexicano de cáncer cérvico uterino.

Virus del papiloma humano.

Se han identificado más de 100 subtipos de HPV, de los cuales al menos 18 son conocidos por ser de alto riesgo oncogénico. Los subtipos más comunes, HPV 16 y 18, representan aproximadamente el 70 % de los cánceres de cuello uterino en los Estados Unidos (8).

El virus del papiloma humano pertenece a la familia Papoviridae y se caracteriza por ser un virus pequeño que presenta una cápside compuesta de 72 capsómeros, en la cual se encuentra el genoma viral, que presenta un DNA circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pb. Está dividido funcionalmente en tres regiones: la primera, contiene una Región Larga de Control no codificante (LCR, por sus siglas en inglés), que presenta sitios de regulación de la replicación y transcripción viral. La segunda es una LCR que codifica para proteínas de expresión temprana (E1, E2, E4, E5, E6 y E7).

Las proteínas E1 y E2 participan en la replicación del DNA viral. Además, la proteína E2 reprime la transcripción de los genes de expresión temprana, a través de la unión con sitios consenso para la proteína E2 en la LCR. Esta regulación se pierde cuando el DNA viral se integra en el genoma celular, ya que la secuencia codificante para las proteínas E1 y E2 se rompe como consecuencia de la integración, lo cual permite un aumento en la transcripción de genes E6 y E7, lo que da inicio al proceso de transformación. La proteína E4 participa en la maduración viral, que al interactuar con citoqueratinas induce el colapso del citoesqueleto y favorece la liberación del virus. E5 es un débil inductor de transformación, pero incrementa los efectos de transformación de E6 y E7 cuando se expresan las tres proteínas virales. La tercera LCR codifica para las proteínas estructurales de la cápside viral L1 y L2. Estas proteínas son requeridas en el ciclo viral para el ensamblaje de los viriones, (9).

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias e intermitentes. El sistema inmune juega un papel relevante durante la historia natural de la infección por VPH dado que la mayoría de las infecciones por VPH de alto riesgo (90%), como la mayoría de lesiones intraepiteliales de bajo grado (75%) se eliminan espontáneamente (10)

En el caso de México, una revisión sistemática reciente reportó datos de prevalencia y distribución de genotipos de HPV en mujeres mexicanas con CaCu, con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado y con citologías normales. De un total de 8.706 muestras de tejidos de mujeres mexicanas estratificados de acuerdo con el diagnóstico correspondieron 499 para CaCu, 364 para lesión de alto grado; 1,425 para lesión de bajo grado y 6,418 para citología normal.

Los genotipos más frecuentes fueron:

- HPV 16 (63.1%), HPV 18 (8.6%), HPV 58 y HPV 31 (5%) para CaCu;
- HPV 16 (28.3%), HPV 58 (12.6%), HPV 18 (7.4%), HPV 33 (6.5%) para lesión de alto grado;
- HPV 16 (13.1%), HPV 33 (7.4%), HPV 18 (4.2%) y HPV 58 (2.6%) para lesión de bajo grado,
- HPV 16 (3.4%), HPV 33 (2.1%), HPV 18 y HPV 58 (1.2%) para citologías normales.

De tal manera, que los genotipos 58 y 31 (10%) fueron los más prevalentes en CaCu. (11)

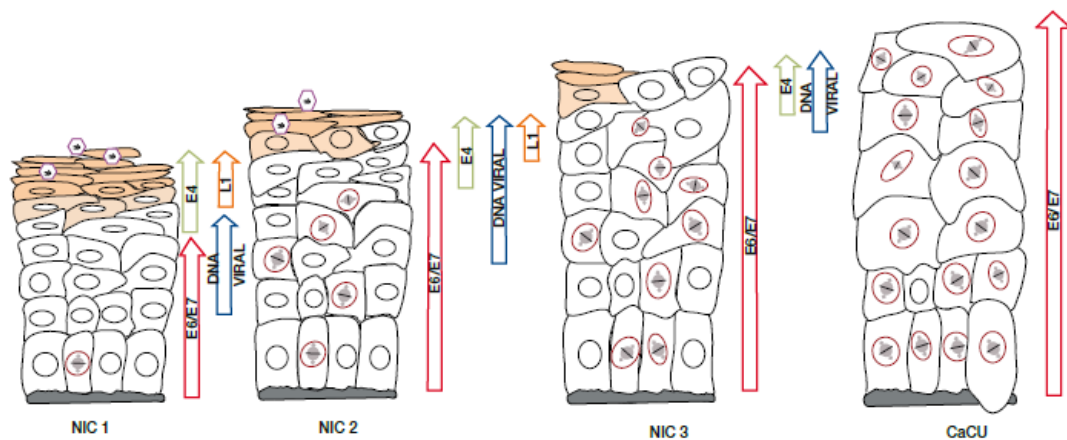
La mayoría de los casos de cáncer cérvico uterino (90%) se desarrolla en la zona de transformación de epitelios, donde el epitelio columnar del endocervix se une al epitelio plano estratificado

queratinizante del exocervix. La capacidad de las proteínas E6 y E7 de interferir con las funciones de p53 y pRb respectivamente, y de influir con la actividad de la telomerasa representan las bases de la inmortalización celular. Las proteínas E6 y E7 también son capaces de interactuar y modular las actividades de otras proteínas celulares, con lo cual contribuyen al efecto carcinogénico en la zona de transición epitelial (12)

Evolución hacia CaCu

El cáncer cérvico uterino evoluciona a partir de lesiones premalignas no invasivas, referidas como NICs o lesiones intraepiteliales escamosas (LIEs).

Histológicamente, las alteraciones precancerosas se gradúan de la siguiente forma: NIC I displasia leve, NIC II displasia moderada, NIC III displasia grave y carcinoma in situ. En las extensiones citológicas, las lesiones precancerosas se separan solo en dos grupos: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) que corresponden a NIC 1 o condilomas planos; lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) que corresponden NIC II o III. Los tipos virales más frecuentes en casos de carcinoma invasivo son los HPVs 16, 18, 45 y 31, la prevalencia acumulada de estos tipos virales explican 80% de los casos (13).



Fuente: consejo mexicano de cáncer cérvico uterino

Patología

La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide al carcinoma cérvico uterino en tres grupos principales: carcinomas epidermoides (80-90%) asociados a infección por VPH 16, adenocarcinomas asociados a infección por VPH 18 y otros tumores (10-20%). A su vez, cada uno de estos tres grupos se compone de diversos subtipos histológicos cuyo comportamiento es variable. En general, el adenocarcinoma y los carcinomas adenoescamosos son más agresivos que los epidermoides (14).

Clasificación de las estirpes histológicas Ca Cu según la OMS

Carcinomas epidermoides	Glandulares	Otros
Carcinoma epidermoide (CE), de tipo usual	Adenocarcinoma	Tumores neuroendocrinos
Carcinoma epidermoide queratinizante	Adenocarcinoma mucinoso	– Carcinoide
	– Endocervical	– Carcinoide atípico
	– Intestinal	– Carcinoma de células pequeñas
	– Células de anillo sello	– Carcinoma neuroendocrino de células grandes
	– Desviación mínima	
	– Velloglandular	
Carcinoma epidermoide no queratinizante	Adenocarcinoma endometriode	
Carcinoma basaloide	Adenocarcinoma de células claras	
Carcinoma verrucoso	Adenocarcinoma seroso	Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma condilomatoso	Adenocarcinoma mesonéfrico	Carcinoma de células vidriosas
Carcinoma papilar		Carcinoma adenoideo quístico
Carcinoma de tipo linfoepitelioma		Carcinoma adenoideo basal
Epidermoide transcisional		Carcinoma indiferenciado
Carcinoma de células fusiformes (sarcomatoso)		

Fuente: Organización mundial de la salud, clasificación patológica del cáncer cérvico uterino.

Medidas preventivas y de protección:

Recientemente, en México y muchos países latinoamericanos, se introdujeron programas universales de inmunización con alguna de las dos vacunas disponibles para la profilaxis de las infecciones por HPV: la Vacuna bivalente, con dos proteínas antigénicas no infecciosas, para HPV 16 y 18 y la vacuna tetravalente, con cuatro proteínas antigénicas para HPV 16, 18, 6 y 11. Las dos últimas para la prevención de verrugas genitales y/o papilomatosis respiratoria recurrente (15).

La efectividad de la vacunación contra HPV en EUA, después de cuatro años de introducción, ha logrado reducir cerca de 56% la prevalencia de HPV en el grupo de mujeres entre 14 y 19 años, a pesar de las bajas coberturas obtenidas (16).

En mujeres con infección concurrente por HPV 16 o 18, la aplicación de vacunas no ha demostrado efecto terapéutico, aunque mujeres con seropositividad a HPV 16 y/o 18, en ausencia de infección aguda por HPV (DNA de HPV negativo), también se benefician con el uso de la vacuna (17).

A la fecha no se conoce el nivel mínimo de anticuerpos que se correlacione con protección clínica; pero se ha establecido la correlación entre presencia de anticuerpos y efecto profiláctico. Sin embargo, se ha observado que, en mujeres de 10 a 15 años de edad, los títulos medios geométricos de IgG (GMTs) son al menos dos veces más elevados que en mujeres de 15 a 25 años (18).

En México se emplea un esquema extendido de vacunación inicial con dos dosis, 0 y 2 meses o 0 y 6 meses y una tercera dosis a los 60 meses, en niñas de 9-11 años. Se recomiendan tres dosis 0, 1-2, 6 meses para ≥ 15 años, en los individuos inmunocomprometidos y aquellos con HIV. El esquema de dos dosis es recomendado para vacunas bivalente y tetravalente (19).

La cobertura de vacunación universal está focalizada a niñas que acuden al cuarto año de primaria, por lo que la cobertura en un amplio grupo de edad es muy baja y limitada. No se recomienda como política pública la vacunación de HPV contra hombres porque en este momento no sería costo-efectiva (20).

Métodos de detección

Los programas de detección oportuna de cáncer, realizados entre probables pacientes de CaCu, permiten detectar lesiones precancerosas por prueba de Papanicolaou y han reducido significativamente este padecimiento en los países desarrollados. Sin embargo, estos programas no han tenido el mismo efecto en los países en vías de desarrollo, como es el caso de México. El principal problema es la baja calidad del sistema de diagnóstico, ya que se estima que menos del 15% de los casos de CaCu son identificados tempranamente. El Papanicolaou tiene sensibilidad de 50-84% y especificidad de 91-99% (21).

El reporte citológico mediante el sistema Bethesda, modificado en 2001, es el que actualmente se emplea en los programas de detección. En México, la Secretaría de Salud lo implementó a nivel nacional hace aproximadamente diez años.

El sistema Bethesda incluye tres grandes categorías:

1.- Calidad de la muestra:

- Adecuada, presencia o ausencia de células de la zona de transformación.
- Inadecuada, ausencia de células de la zona de transformación u otros indicadores de calidad.
- Si se observan anomalías celulares, automáticamente deberá considerarse adecuada para evaluación.

2.- Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

- Casos que no tienen evidencia de lesión, epitelio normal.
- Presencia de microorganismos específicos: *Trichomonas vaginalis*, *Candida* sp., Flora sugestiva de vaginosis bacteriana, bacterias consistentes con *Actinomyces* sp., cambios celulares consistentes con herpes simple.
- Cambios celulares reactivos asociados a inflamación, radioterapia, dispositivo intrauterino, células glandulares en pacientes post-histerectomizadas y atrofia.
- Células endometriales en mujeres mayores de 40 años.

3.- Anormalidad en células epiteliales:

- Células escamosas atípicas (ASC): con dos subcategorías ASC-US a favor de un proceso reactivo y ASC-H donde no es posible descartar una lesión intraepitelial de alto grado.
- Lesión intraepitelial de bajo grado.
- Lesión intraepitelial de alto grado.
- Carcinoma epidermoide.

Actualmente, la evidencia muestra que el tamizaje debe iniciarse a los 21 años de edad. Sin embargo, en las pacientes adolescentes sexualmente activas o adultas jóvenes la tasa de infección por HPV es alta, más de 80%, con grados variables de displasia, pero el carcinoma es muy raro, se presenta en 0.1% antes de los 21 años. El objetivo no es detectar cáncer, sino lesiones precursoras.

La Sociedad Americana contra el Cáncer recomienda que el tamizaje se interrumpa a la edad de 70 años en mujeres sin factores de riesgo y después de tres citologías consecutivas negativas.

Las estrategias básicas para lograr la detección oportuna de CaCu incluyen cobertura de la población blanco, adecuado intervalo de la aplicación del tamizaje, capacitación, recapitación y certificación de cada uno de los procesos, control de calidad interno y externo, estandarización de criterios morfológicos e implementación del sistema Bethesda (22,23).

Las adolescentes o pacientes menores de 21 años pueden tener inmunodeficiencia por otras causas, tales como VIH, trasplante de órganos, uso de esteroides, etc. la citología cervical deberá hacerse a los 6 y 12 meses del inicio del diagnóstico; posteriormente se realizará anualmente, de acuerdo con la particularidad de cada caso .

Existen otros métodos de diagnóstico de lesiones precursoras y CaCu validados internacionalmente; sin embargo, en México no todos ellos se realizan de manera rutinaria debido a su alto costo. Los más utilizados son captura de híbridos, PRC en Tiempo real, PCR y PCR (24).

Diagnóstico y estadificación.

Las pacientes con CaCu invasor deben ser evaluadas con una historia clínica y exploración física completas; se debe poner particular atención en la inspección y palpación de los órganos pélvicos con examen bimanual y rectovaginal. Evaluar las cadenas ganglionares supraclaviculares, axilares e inguinales. Examen vaginal cuidadoso con espejo para observar cuello uterino, extensión vaginal, fondos de saco, pared vaginal. Examen recto-vaginal para valorar afección del espacio rectovaginal, del fondo de saco, del parametrio y de la pared pélvica y estudios de extensión como biometría hemática completa, química sanguínea para valorar la función renal y pruebas de funcionamiento hepático, así como electrolitos séricos.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) restringe la incorporación de información obtenida de estudios de imagen modernos. El uso de estudios de imagen para determinar el tamaño del tumor y la extensión local no son indispensables. Sin embargo, la FIGO avala el uso de TAC, PET-CT, RM., ya que permite evaluar de manera más exacta: tamaño del tumor del primario,

profundidad de invasión al estroma, estadio de la enfermedad, estado ganglionar y metástasis a distancia.

En cuanto a la interrogante de si la imagen es mejor que la palpación, se han utilizado TAC y RM preoperatorias para evaluar el tamaño tumoral y extensión en etapas tempranas. Los resultados muestran que en etapas clínicas tempranas, las imágenes no son mejores que la palpación. La exactitud diagnóstica, sensibilidad, y especificidad son de 75, 66, y 81% para la estadificación clínica, de 59, 43, y 71% para TAC, y de 58, 52 y 63% para RM, respectivamente.(27,28).

Existe controversia acerca de la estadificación de CaCu porque se realizan tanto, una estadificación clínica y otra con enfoque quirúrgica. La estadificación quirúrgica es más cuantitativa, mientras la estadificación clínica es menos exacta. La estadificación clínica de la FIGO subestadifica el 20-30% de pacientes en etapa I (25), sin embargo es completamente aceptada y utilizada. Actualmente es validada por la Federación Internacional de Ginecología Oncológica definida de la siguiente manera:

Carcinoma in situ (carcinoma pre invasor)

IA Carcinoma infiltrante diagnosticado al microscopio. Sobrevida a 5 años 90%.

IA1 Infiltración del estroma <3 mm y extensión horizontal < 7 mm

IA2 Infiltración >3 mm y < 5 mm y extensión horizontal < 7 mm

IB: localizado en el cérvix clínicamente visible: Sobrevida a 5 años 87 a 90%.

IB1: tumor clínicamente visible localizado en el cérvix con medición < 4 cm.

IB2: tumor clínicamente visible localizado en el cérvix con medición >4 cm.

II Carcinoma invade más del útero, no afecta pared pélvica o tercio inferior de vagina.

IIA Sin invasión parametrial. Sobrevida a 5 años 62 a 83%.

IIA1 Lesión clínicamente visible < 4 cm invasión a tercio superior de vagina.

IIA2 Lesión clínicamente visible > 4 cm invasión a tercio superior de vagina.

IIB Clara invasión a parametrios Sobrevida a 5 años: 62 a 68%.

III Tumor que se extiende a tercio inferior de vagina/ pared pélvica/hidronefrosis/exclusión renal. Sobrevida a 5 años: 33 a 48%.

IIIA Tumor que invade tercio inferior de vagina / no extensión a pared pélvica

IIIB Extensión a pared pélvica/ hidronefrosis / exclusión renal

IV El carcinoma se extiende más allá de pelvis verdadera y toma mucosa de recto o vejiga. Sobrevida a 5 años:14%.

IVA Diseminación a órganos subyacentes

IVB Diseminación a distancia

No se confirma en ganglios regionales NX

Sin metástasis en ganglios regionales N0 IIIB

Metástasis en ganglios regionales N1

Sin metástasis a distancia M0 IVB

Metástasis a distancia M1 (26).

Tratamiento por etapa clínica:

Ca insitu: El tratamiento de elección para el adenocarcinoma in situ es la histerectomía extrafacial. En mujeres jóvenes con deseo de preservación de la fertilidad se ha demostrado que con el tratamiento conservador con procedimientos de resección con cono cervical, las tasas de recurrencia o persistencia son bajas de 8% y 21%, respectivamente. El factor más importante para disminuir la recurrencia/persistencia en estas pacientes son: obtener márgenes negativos de 10mm.

En pacientes con adenocarcinoma de cérvix, la tasa de enfermedad residual después de cono cervical con márgenes negativos es de 0 a 40% e incrementa a 80% cuando los márgenes son positivos, por lo que en este tipo histológico se prefiere un tratamiento radical con histerectomía extrafacial (29, 30,31).

EC IA1: El tratamiento de CaCu en esta etapa es fundamentalmente quirúrgico, dependiendo del deseo de fertilidad de la paciente y de la infiltración linfática y vascular. Si existe el deseo de preservación de la fertilidad, se puede realizar una conización cervical más linfadenectomía pélvica, o una traquelectomía radical, con disección linfática pélvica, por cirugía abierta o por laparoscopia. Con paridad satisfecha deberá realizarse histerectomía radical modificada con disección ganglionar pélvica por laparotomía o cirugía laparoscópica.

No serán candidatas a cirugías conservadoras, pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos de células pequeñas y pacientes con persistencia de infección de HPV o PAP anormales. Las pacientes con contraindicación quirúrgica pueden ser consideradas para tratamiento con braquiterapia.

Como tercera opción, en aquellas pacientes que no presenten invasión linfovascular se puede aplicar braquiterapia, con reporte de tasas de control local >90%, semejantes al tratamiento quirúrgico.

EC IA2: La presencia de metástasis ganglionares puede llegar hasta 7% y las recurrencias a cáncer invasor a 3.6%. El tratamiento de elección es una histerectomía radical modificada o Piver tipo II. Las pacientes con contraindicación quirúrgica y las que no aceptan cirugía y no desean conservar la fertilidad pueden considerarse para tratamiento de radioterapia con ciclo pélvico de dosis total al punto A de 70-80 Gy, considerando una tasa baja de dosis de 40-70 cGy/h. Las pacientes con reportes de metástasis ganglionares en especímenes quirúrgicos deben ser consideradas para recibir adyuvancia con RT y quimioterapia (32,33).

EC Ib1, Ib2, Ila: La frecuencia de metástasis ganglionares para estos estadios clínicos varía en función del tamaño del tumor. Lesiones de 2 cm metastatizan hasta en 10%, y lesiones mayores en 20%. La cirugía para conservar la fertilidad está indicada únicamente en casos con lesiones de 2 cm. Serán candidatas a histerectomía radical o de Meigs tipo III de Piver y Rutledge o de tipo C de Querleu y Morrow, por cirugía abierta o laparoscópica. Las pacientes premenopáusicas requieren de conservación de la función ovárica con ascenso de uno o los dos ovarios. Cuando hay factores pronósticos adversos en los especímenes quirúrgicos, las pacientes serán candidatas a tratamiento de RT, o de RT /QT. En pacientes con factores de riesgo intermedio para recurrencias tumorales, se recomienda RT a pelvis, las pacientes con factores de alto riesgo para recurrencias tumorales son candidatas para recibir tratamiento adyuvante con RT a pelvis T+QT. Las pacientes no candidatas a cirugía, recibirán ciclo pélvico de RT, como tratamiento de elección (34, 35,36).

EC IB2-IVa: Durante muchas décadas, la radioterapia fue el tratamiento estándar para esta condición clínica; sin embargo, durante 1990 se extendió el uso de quimioterapia asociada a la radioterapia y en 1999, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, emitió una observación con respecto al beneficio de la quimio-radioterapia concomitante ya que esta combinación de tratamiento mostró un beneficio absoluto a favor del tratamiento combinado (37,38).

De los estudios de donde se obtienen estas conclusiones se evaluaron esquemas de platino vs. no platino, así como la periodicidad de aplicación y la intensidad de dosis. Los objetivos de estos estudios fueron supervivencia global, intervalo libre de recurrencia y toxicidad. Se concluyó que cisplatino, 40 mg/m², día 1 cada 07 días, asociado a radioterapia: con dosis máxima de 50 Gy y braquiterapia 8500-9000 cGy, es el mejor esquema radiosensibilizador, ya que reduce 20 a 30% el riesgo de muerte (38).

En lo referente a radioterapia, se comparó dosis ≥ 45 Gy + braquiterapia, vs solo teleterapia con dosis menores a 45 Gy + braquiterapia; el tiempo de duración de la radioterapia, 8 semanas o menos vs. más de 8 semanas, también fue evaluado. Los mejores resultados se obtuvieron con las dosis mayores a 45Gy en un tiempo menor a 8 semanas; por lo tanto, la dosis establecida de radioterapia es 50.4 Gy en 28 sesiones, con técnica de "caja" 4 campos isocéntrica. La braquiterapia tiene dos modalidades: baja tasa, con cesio 137, a dosis de 35Gy y alta tasa, con iridio 192, 4 aplicaciones de 6 Gy cada uno, dos veces por semana (40).

Braquiterapia.

La palabra braquiterapia procede del griego *brachys* que significa "cerca". También llamada curiterapia, es una forma de tratamiento radioterapéutico donde isótopos radioactivos se colocan dentro o cerca de la zona que requiere tratamiento.

En contraste con la radioterapia externa en la que rayos X de alta energía se dirigen al tumor desde fuera del cuerpo, la braquiterapia requiere la colocación precisa de las fuentes de radiación directamente en el lugar del tumor.

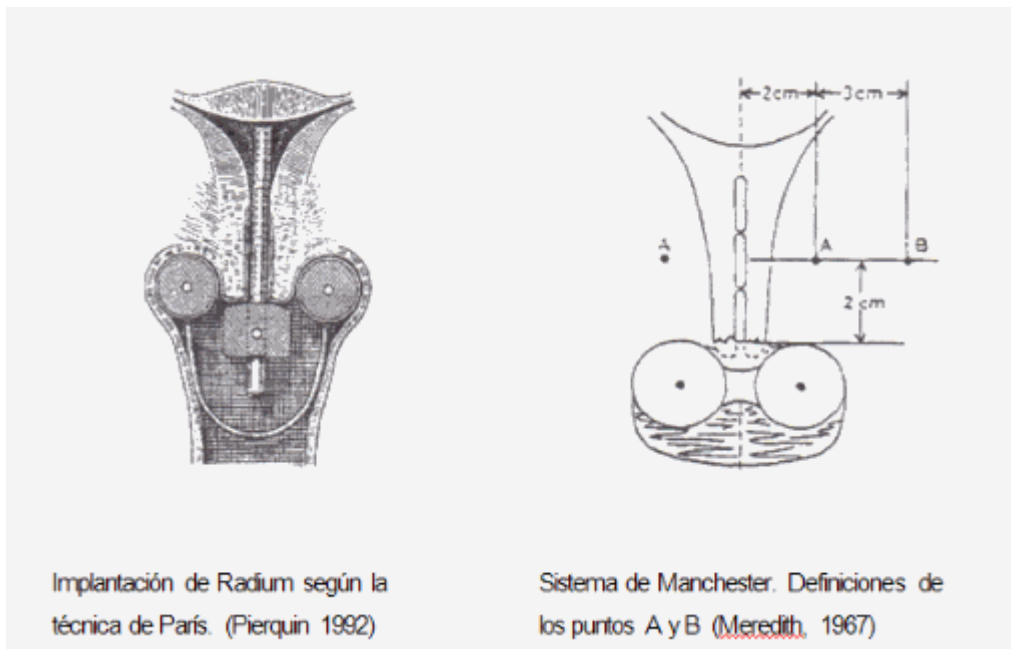
El tratamiento a base de braquiterapia para CaCu data desde la primera mitad del siglo XX y varios sistemas dosimétricos basados en la experiencia clínica han sido propuestos para la irradiación con Radium del carcinoma de cérvix

El método de Estocolmo.

"The Stockholm System": El aplicador intrauterino en forma de varilla cilíndrica, se carga entre 53 y 88 mg de Radium. El aplicador vaginal normalmente consiste en una caja plana conteniendo 60-80 mg de Radium, aunque también existen otras formas de aplicadores, para casos especiales. En general, se realizan 2 o 3 aplicaciones de entre 27 y 30 horas de duración cada una, en un intervalo de unas tres semanas.

El sistema de París histórico en 1920.

El implante típico para el tratamiento del carcinoma de cérvix consistía en 3 fuentes vaginales individuales de Radium, dos laterales y una central y una fuente intrauterina formada por 3 tubos de Radium. Posibles variaciones del sistema permitían el uso de sólo dos fuentes vaginales, o incluso solamente una, según el tipo de lesión a tratar. Típicamente, las fuentes eran de 16 mm de longitud activa y de entre 10 y 15 mg de Radium. La actividad total utilizada era una de las más bajas de las usadas en estos tipos de tratamientos y requería una duración de la aplicación de unos 6 u 8 días.



Fuente: Comisión Internacional de Unidades Radiológicas -38 (ICRU-38)

El Sistema de Manchester

Concebido por Paterson y Parker en 1934, está pensado para administrar una dosis constante a unos puntos bien definidos cercanos al cérvix, sin tener en cuenta las variaciones de forma y tamaño del útero y la vagina.

En el Sistema de Manchester, una aplicación viene especificada en términos de "dosis" en Roentgens, dada a unos puntos específicos llamados A y B. En el Sistema de Manchester clásico, el punto A se define como un punto situado a 2 cm del centro del canal del útero y 2 cm hacia arriba desde la mucosa del fondo de saco vaginal, según el eje del útero (hay dos puntos A, uno a la derecha y el otro a la izquierda). El punto B está situado sobre el eje transversal que pasa por los puntos A, a 5 cm de la línea media entre ambos, uno a la derecha y otro a la izquierda.

Esta definición fue posteriormente modificada en 1953 por Tod and Meredim (Tod 1953) y el punto A del Sistema de Manchester es actualmente un punto situado lateralmente a 2 cm de la sonda uterina y a 2 cm en dirección craneal desde un plano perpendicular a esta sonda en su extremo inferior. Este punto está ligado a la geometría de las fuentes y no a la anatomía como era en un principio.

En el Sistema de Manchester, el punto A no está considerado como un punto de especificación de la dosis tumoral, sino más bien, una referencia en la cual la dosis no debe superar unos límites dados correspondientes a la tolerancia de los tejidos sanos. El Sistema define el número de fuentes que hay que utilizar, sus actividades, y el tiempo de duración de la aplicación para no sobrepasar estos límites de tolerancia. Típicamente, la carga del aplicador intrauterino varía generalmente entre 20 y 35 mg de Radium y la de los vaginales entre 15 y 25 mg cada uno. Un tratamiento que administre 8000 R al punto A dura unas 140 horas.

Los puntos A y B son todavía ampliamente usados en todo el mundo, aunque no todos los centros los interpretan de la misma manera: Algunos los refieren a la anatomía y otros a la geometría de las fuentes. Además, con el tiempo, y para numerosos usuarios, el punto A se ha convertido en el punto de especificación de la dosis tumoral, lo que cambia completamente la filosofía inicial del Sistema sobre la concepción de este punto.

Dada la diversidad de Sistemas de dosimetría existentes, la ambigüedad de las definiciones y usos por parte de quienes los utilizan y sobre todo, a la aparición de nuevas legislaciones de radioprotección que recomiendan insistentemente el uso de los nuevos isótopos como Ir-192, y Cs-137, entre otros, en detrimento del Radium, hace que exista una gran variedad de maneras de hacer estos implantes y de especificar las dosis, incluso dentro de los usuarios de un mismo Sistema.

En 1975, en la "11a Reunión del Grupo Europeo de Curiterapia" celebrada en Cap Sa Sal (Girona), se apuntó la necesidad de establecer un "lenguaje común en braquiterapia ginecológica", proponiendo un conjunto de puntos de cálculo de dosis y la elección de una "isodosis de referencia". Todos los esfuerzos realizados en este sentido culminaron en 1985 con la aparición del ICRU Report n° 38 (ICRU 1985) (41).

En cuanto a las tasas de dosis, define los tratamientos de "baja tasa de dosis" y "alta tasa de dosis" en función del valor que tiene dicha tasa en el punto de prescripción:

Baja tasa de dosis 0.4 a 2 Gy por hora

Alta tasa de dosis > 0.2 Gy por minuto (12 Gy por hora)

Tasa de dosis media Entre 2 y 12 Gy por hora.

En cuanto a los volúmenes, recoge las definiciones dadas en el ICRU n° 29 (ICRU 1978) referidas a la Radioterapia externa, para adaptarlas a la Terapia Intracavitaria:

El volumen blanco, ha de contener todos los tejidos a ser irradiados con una dosis especificada. En situaciones especiales, puede haber más de un volumen blanco. Los distintos volúmenes han de describirse siempre independientemente de la distribución de dosis, en términos de anatomía de la paciente y volumen tumoral.

El volumen de tratamiento, se define como el volumen contenido en una determinada superficie de isodosis, seleccionada por el radioterapeuta, que englobe por lo menos todo el volumen blanco. En terapia intracavitaria no es posible expresar el valor de esta superficie de isodosis como un porcentaje de la dosis en un punto determinado dentro del volumen de tratamiento, como se hace en radioterapia externa, debido al importante gradiente de dosis que existe siempre en su interior.

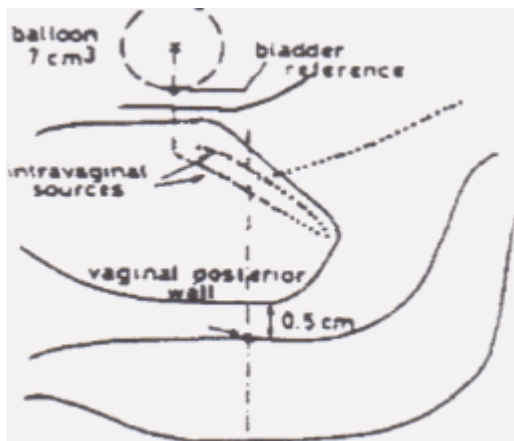
El volumen de referencia, se define como el volumen incluido dentro de la isodosis de referencia. Para facilitar comparaciones entre tratamientos de distintos centros, es necesario ponerse de acuerdo sobre el valor o nivel de esta isodosis de referencia.

El volumen irradiado, es aquel volumen, siempre mayor que el volumen de tratamiento, que recibe una dosis considerada significativa con relación a la tolerancia de los tejidos.

Punto de referencia de vejiga. Se obtiene en la radiografía antero-posterior en el punto medio del balón de la sonda de Foley que se ha colocado a la paciente en el momento de la aplicación y que se ha empujado lo más hacia abajo posible en el momento de hacer las radiografías. En la placa lateral, el punto es tomado en la superficie posterior del balón sobre una línea antero-posterior dibujada desde el centro del mismo.

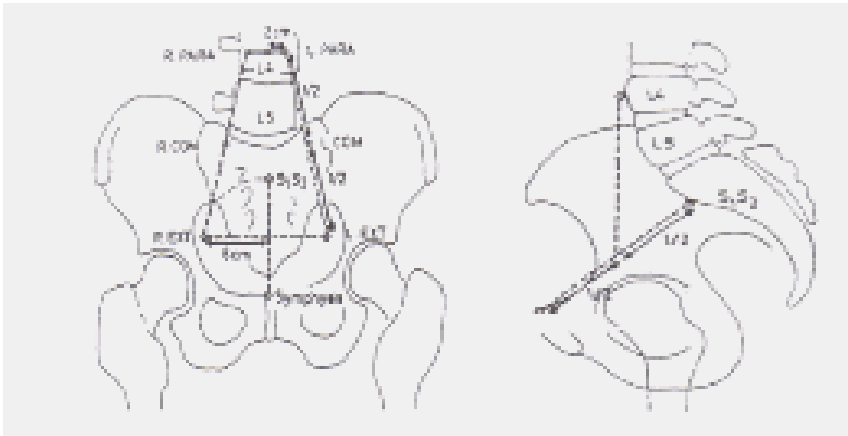
Punto de referencia de recto. Se obtiene en la radiografía lateral a partir de una línea dibujada en sentido antero-posterior desde el extremo más bajo de la sonda intrauterina, o desde la mitad de las fuentes vaginales, y se localiza sobre esta línea a 5 mm de la pared posterior de vagina.

Dicha pared puede visualizarse si se usa molde vaginal o bien, mediante algún sistema de visualización de las paredes con contraste radiopaco.



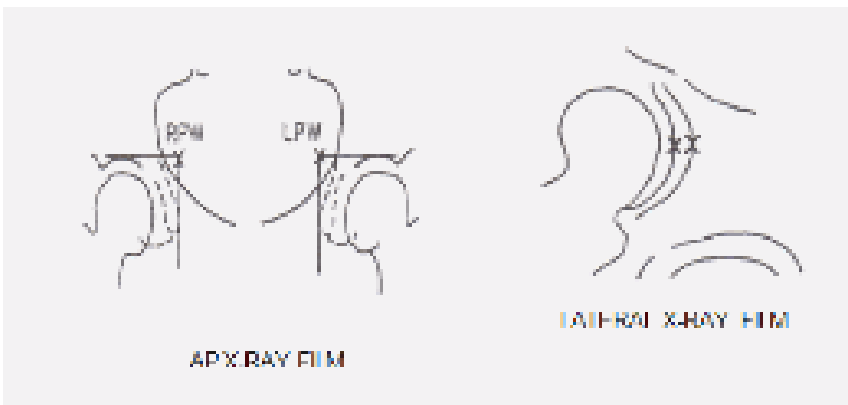
Fuente: Comisión Internacional de Unidades Radiológicas -38 (ICRU-38)

El trapecio linfático de Fletcher. Se obtiene de la manera mostrada en la figura. Se construye un trapecio de 12 cm de base mayor y 4 cm de base menor. Sobre sus lados no paralelos se sitúan tres puntos en cada uno, la dosis en los cuales es representativa de la dosis que reciben las cadenas linfáticas con la aplicación.



Fuente: Comisión Internacional de Unidades Radiológicas -38 (ICRU-38)

Los puntos de referencia de pared pélvica. Pueden visualizarse en las radiografías antero-posterior y lateral. Estos puntos intentan ser representativos de la dosis absorbida en la parte distal de los parámetros y los ganglios linfáticos obturadores.



Fuente: Comisión Internacional de Unidades Radiológicas -38 (ICRU-38)

Existen variedades de aplicadores, los cuales se componen de una sonda intrauterina rígida y de un colpostato con ovoides de dimensiones variables, provistas de protecciones de tungsteno en sus dos extremos.

La versión europea propuesta por J.C. Horiot, se adapta a la utilización de Cs-137 en carga diferida manual, así como a todos los proyectores de fuentes automáticos. La sonda uterina es rígida, con convexidad anterior, lo que permite mantener el útero en su posición habitual o de enderezarlo en caso de retroversión. Se dispone de tres sondas de curvatura variable, que favorecen la disminución de la dosis a nivel del recto. El colpostato se compone de un juego de ovoides cuyo diámetro puede variarse mediante la superposición de distintas capas de material plástico, con el fin de adaptarse a todos los tamaños vaginales. Los ovoides estándar tienen 20 mm de diámetro y pueden llegar a 50 o 60 mm con las capas más gruesas (42).



Fuente: Comisión Internacional de Unidades Radiológicas -38 (ICRU-38) (ICRU-38)

Fuentes utilizadas en braquiterapia:

Cs-137: Se utiliza su emisión γ de 0.662 MeV con una vida media de 30.18 años. Sustituto del Ra-226 y con el que se han construido fuentes de geometría similar. Al ser menos energético presenta menores problemas de protección y además su emisión puede detenerse con un filtro de poco espesor. Se encuentra en forma sólida y entre sus descendientes no existe ningún elemento gaseoso, con lo cual el riesgo de contaminación es menor.

Ir-192: Se desintegra según un esquema complejo con una energía máxima de emisión γ de 0.612 MeV y la media de 0.38 MeV, con una vida media de 74.02 días, permite obtenerse con intensidades específicas muy elevadas.

I-125. Con vida media de 59.9 días, emite rayos X de 27.4 y 31.4 KeV y radiación γ de 35.5 KeV. Estas bajas energías conducen a que las protecciones necesarias sean también pequeñas, se utiliza habitualmente para BT intersticial en forma de semillas de pequeñas dimensiones.

Sr-90, Y-90. Con vida media de 28.2 años, emitiendo radiación β de 564 KeV, pero se encuentra en equilibrio con el Y-90, emisor β de energía máxima alta 2.28 MeV con vida media de 64.1 h. Las fuentes se fabrican de modo que la radiación de menor energía sea frenada utilizándose sólo la de alta energía para terapia. Se construyen aplicadores circulares cóncavos y planos para aplicaciones oftálmicas y nasofaríngeas.

En la actualidad existe una tendencia clara al uso exclusivo de fuentes de Ir-192 en las Unidades de BT, en equipos de carga diferida automática de una sola fuente. El equipo más extendido es el denominado de Alta Tasa (HDR) después que se publicaran resultados equiparables con ambas técnicas de baja tasa vs alta tasa publicada por la universidad de Wisconsin en 1989 (43).

Las dosis de braquiterapia intracavitaria son controversiales. En algunos países se fijan de acuerdo a la experiencia institucional, pero mantiene los principios de la Comisión Internacional de Unidades Radiológica (ICRU # 38), los métodos para determinar la medición de puntos de la vejiga y la dosis rectal fueron identificados y las limitaciones de la dosis en estos puntos.

La Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) publicó las recomendaciones de dosis totales para etapas tempranas de CaCu, un total de 80 a 85 Gy y en etapas avanzadas de 85 a 90 Gy, la recomendación de braquiterapia intracavitaria recomendada de 28 a 34,8 Gy en 4-6 fracciones combinadas con radioterapia externa 45-50,4 Gy se consideró aceptable.

A partir de las directrices de la Sociedad Japonesa de Oncología Ginecológica, el esquema de tratamiento estándar japonés es de 15 a 23 Gy en fracciones, combinada con radioterapia externa 20–50 Gy. La dosis Biológica efectiva (BED) en el punto A ($\alpha / \beta = 10$) fue de 107 a 108 Gy en las recomendaciones ABS y de 60-83 Gy en el esquema japonés. Se han utilizado varios esquemas de fraccionamiento de manera "experimental" en busca de la técnica óptima (44).

En el siguiente esquema se esquematiza las recomendaciones en cuanto al fraccionamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis de acuerdo a los lineamientos de la ABS.

EBRT (Gy) @ 1.8 Gy/fraction	No. of HDR fractions	HDR dose/ fraction
20	6	7.5
20	7	6.5
20	8	6.0
45	5	6.0
45	6	5.3

Abreviaciones: **EBRT**:Radioterapia de haz externo(teleterapia), **HDR**: Alta tasa de dosis.
Fuente: Asociación Americana de Braquiterapia (ABS).

De manera textual el artículo original narra en sus comentarios lo siguiente: *“Estas recomendaciones sólo pretenden ser directrices y los esquemas de fraccionamiento sugeridos no han sido probados a fondo. La responsabilidad de las decisiones médicas descansa en última instancia en el tratamiento del Radio oncólogo”* (45).

En el servicio de radioterapia del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM, se han empleado diferentes esquemas diferentes de tratamiento de BQT HDR a través del tiempo, esto ha sido en función de la rotación de diferentes médicos responsables de dicho servicio. Desde el año 2010 al 2015, los esquemas que con mayor frecuencia se utilizan son los siguientes: 6 Gy /4 fracciones y 7 Gy / 3 fracciones.

Efectos Tóxicos de la Braquiterapia.

La toxicidad que se puede producir con uno u otro esquema de tratamiento de braquiterapia no ha sido evaluada del todo, solo se reconocen de manera general sus efectos deletéreos.

Dependiendo del tiempo de aparición, podemos dividir la toxicidad en:

- 1.- Toxicidad aguda: hasta 6 meses después de la finalización de la RT.
- 2.- Toxicidad crónica: después de 6 meses de la realización de la RT

La aparición de toxicidad está determinada por factores dependientes de la irradiación: dosis total, dosis fracción, intervalo entre fracciones, energía utilizada y tasa de dosis; y del órgano crítico: radiosensibilidad del tejido de proliferación rápida o de proliferación lenta y volumen de órgano irradiado. Para conseguir el equilibrio entre control tumoral y toxicidad, a la hora de seleccionar un histograma dosis-volumen tendremos que determinar la dosis que pueden recibir los órganos críticos.

En 1991, Emami publicó las tablas de **dosis de tolerancia** de los tejidos sanos según el volumen de órgano irradiado y define dos conceptos:

- 1) Dosis de tolerancia mínima, TD 5/5: dosis a la que ese órgano tiene una probabilidad del 5% de desarrollar una complicación severa a los 5 años
- 2) Dosis de tolerancia máxima, TD 50/5: dosis a la que ese órgano tiene una probabilidad del 50% de desarrollar una complicación severa a los 5 años.(46)

Dosis de tolerancia de Emami							
Órgano	TD5/5			TD50/5			complicación
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Hígado	50 Gy	35 Gy	30 Gy	55 Gy	45 Gy	40 Gy	Fallo hepático
Estómago	60 Gy	58 Gy	55 Gy	72 Gy	70 Gy	68 Gy	Ulceración/perforación
Intestino delgado	50 Gy	—	40 Gy	60 Gy	—	55 Gy	Obstrucción/perforación/fistula
Intestino grueso	55 Gy	—	45 Gy	65 Gy	—	55 Gy	
Riñón	50 Gy	30 Gy	23 Gy	—	40 Gy	28 Gy	Nefritis
Vejiga	—	80 Gy	65 Gy	—	85 Gy	80 Gy	Disminución capacidad vesical
Vagina	—	—	90 Gy	—	—	100 Gy	Úlcera/fistula
Ovario	—	—	3 Gy	—	—	12 Gy	Esterilidad
Testículo	—	—	5 Gy	—	—	20 Gy	Esterilidad

Fuente: Tolerancia a los tejidos normales de la radiación de Emami.

Sin embargo, estas tablas presentan limitaciones para su uso rutinario en la práctica clínica, ya que indican dosis que producen una complicación determinada, mientras que lo que nos interesa conocer es que dosis puede recibir un volumen determinado de un órgano con el mínimo riesgo de producir toxicidad y surge el concepto de **Vd**: porcentaje de volumen de un órgano determinado que al sobrepasar una dosis d, produce un % de toxicidad no asumible.

Toxicidad intestinal:

La toxicidad intestinal es el factor dosis limitante más importante en la irradiación abdominal y pélvica. El daño producido por la RT consiste en fibrosis e insuficiencia vascular con isquemia crónica, áreas focales de estenosis, ulceración, formación de fistulas, palidez de mucosa y teleangiectasias, daños que pueden ser únicos o combinados..

Toxicidad aguda:

1. Náuseas y vómitos, sensación de plenitud, anorexia y cansancio: desde el inicio de RT.
2. Proctocolitis: aumento de los movimientos intestinales, diarrea, descarga mucosa, urgencia, pujo, tenesmo y sangrado rectales. Puede complicarse con ulceración del recto.
3. Enteritis postradioterapia: aparece entre la 2ª y 3ª semanas de la RT, consiste en diarrea acuosa, deposiciones frecuentes y voluminosas, dolor cólico abdominal, se resuelve en 2 a 3 semanas tras la RT.

Toxicidad tardía de Intestino delgado: suele aparecer de 1 a 5 años después del tratamiento RT.

1. Obstrucción: es la más común, precedida por episodios cada vez más frecuentes de molestias vagas abdominales y colitis aguda.
2. Perforación con abdomen agudo.
3. Sangrado masivo.
4. Alteración del tránsito intestinal, ulceración, engrosamiento de pliegues, estrechamiento de segmentos intestinales y adherencias mesentéricas.
5. Síndrome de Malabsorción: aumento intraluminal de sales biliares, sobre crecimiento bacteriano, déficit de vitamina B12, esteatorrea, fistulas entero colónicas.

Toxicidad tardía de Intestino grueso: suele aparecer unos 2 años después de la RT.

1. Proctitis crónica: urgencia rectal, dolor abdominal, descarga mucosa y sangrado. Dolor rectal si existe ulceración.
2. Fistula rectal: más frecuente en pacientes que han recibido BT vaginal además de RT externa.
3. Estenosis rectal.
4. Diarrea con tenesmo y sangrado.
5. Ulceraciones y telangiectasias.

Se han descrito como factores predisponentes del desarrollo de toxicidad intestinal radio inducido la HTA, diabetes mellitus, cirugía abdominal previa, enfermedad inflamatoria pélvica, y tratamiento combinado con QT. Los agentes quimioterapéuticos que aumentan la toxicidad intestinal son la Adriamicina, Actinomicina y 5-FU.

El Vd de intestino delgado no está definido, pero en el recto sí. Para la complicación de sangrado rectal V72<30%, V60< 50%, V40< 60%.

Toxicidad urinaria

Vejiga

El daño vesical radio inducido se caracteriza por la disminución de la actividad proliferativa del endotelio, en los 3 meses siguientes a la RT, con edema de las células endoteliales vasculares y fibrosis perivascular entre los 6 y 12 meses, que ocasionan oclusión vascular, isquemia focal vesical, edema del músculo liso con reemplazamiento por fibroblastos y depósito de colágeno que produce disminución de la capacidad vesical.

La toxicidad vesical aguda por afectación global produce un cuadro de cistitis aguda que clínicamente se caracteriza por: disuria, aumento de la frecuencia urinaria y urgencia; pero si sólo se produce un daño focal puede aparecer sangrado, ulceración y formación de fístulas.

La toxicidad vesical crónica aparece entre los 13 y 20 meses después de la RT, se caracteriza por disminución de la capacidad vesical, hematuria por telangiectasias, cistitis hemorrágica, irritación crónica o formación de fístulas vesicovaginales.

Las dosis de tolerancia y el Vd vesical para sangrado vesical se establecen en: V70<10%, V60<40%. La asociación con quimioterapia aumenta la toxicidad, especialmente con Ciclofosfamida e Ifosfamida.

Toxicidad sistema reproductor *femenino*

Vulva

La irradiación de la vulva puede producir como toxicidad aguda las típicas lesiones cutáneas radioinducidas, pero hay que considerar algunas de las peculiaridades de esta región anatómica como: pliegues, obesidad, humedad, que suponen una resolución más tórpida, generalmente unas 6 semanas. También puede aparecer edema en la vulva y monte de venus, 1 a 3 meses después de la RT que puede complicarse con linfangitis estreptocócica.

La toxicidad crónica se caracteriza por la aparición de atrofia cutánea, dolor, prurito, telangiectasias, depilación, hiperpigmentación. Puede desarrollarse fibrosis que si afecta al clítoris y al introito vaginal ocasiona dispareunia. También puede desarrollarse ulceración 1 a 2 años después de la RT. La asociación de tratamiento con QT aumenta la toxicidad aguda vulvar.

Vagina

La toxicidad aguda se caracteriza por el desarrollo de un cuadro de vaginitis aguda por pérdida del epitelio vaginal con una duración de 3-6 meses y posterior reepitelización. Histológicamente se produce: hialinización y colagenización del tejido conectivo, destrucción de glándulas con disminución de la lubricación, obliteración de los pequeños vasos y fibrosis muscular. Como consecuencia la toxicidad crónica se caracteriza por: atrofia mucosa, telangiectasias, estenosis vaginal por fibrosis y sinequias, dispareunia, necrosis con ulceración con afectación de recto y uretra y fistulas rectovaginal, vesicovaginal, uretrovaginal. La asociación de QT, especialmente 5-FU y Cisplatino aumenta la toxicidad vaginal.

Utero y cervix

El daño producido por la RT consiste en atrofia de las glándulas endometriales y del estroma generalizado o focal, ulceración, necrosis coagulativa, depósitos de colágeno y fibroblastos, obliteración de los pequeños vasos y atrofia del cérvix.

Clínicamente, en los primeros 3 meses tras la RT, puede producirse ulceración superficial con secreción vaginal, de 3 a 6 meses después de la RT estenosis del orificio cervical, especialmente en pacientes que han recibido BT, en estos casos si el endometrio residual continua siendo funcional a hormonas endógenas o exógenas puede producirse hematometra. Otra complicación poco frecuente es la necrosis de la cavidad endometrial.

Ovario

La radioterapia produce destrucción de las células granulosas y atrofia del folículo, por lo que la consecuencia clínica es la esterilidad. La QT provoca destrucción de los ovocitos y folículos por lo que el tratamiento combinado aumenta la toxicidad.

Función Sexual/Función endocrina

La radioterapia puede producir disfunción sexual de origen multifactorial: edema, fibrosis, disminución de la lubricación vaginal: dispareunia; déficit de estrógenos; factores psicológicos: depresión, ansiedad.

Otras toxicidades

Con los tratamientos de radioterapia pélvica se ha observado un aumento de la incidencia de:

1. fracturas pélvicas
2. toxicidad vascular: arteriosclerosis y claudicación intermitente
3. segundas neoplasias (47, 48, 49, 50)

Escalas de valoración de la toxicidad

1. Escala Common Toxicity Criteria (CTC)

En 1982 la NCI desarrolló los CTC como criterios de valoración de la toxicidad de los tratamientos con quimioterapia, para su utilización en los ensayos clínicos, en diciembre de 2003 se publicó la versión 3.0. Su objetivo era clasificar los efectos adversos, como datos de laboratorio anómalos, síntomas o enfermedades relacionadas o no con el tratamiento médico o procedimientos, en 5 grados: grado 1 efecto adverso leve, grado 2 efecto adverso moderado, grado 3 efecto adverso severo, grado 4 efecto adverso que compromete la vida y grado 5 muerte relacionada con el efecto adverso. La versión 3.0 intenta englobar la toxicidad producida por la cirugía, quimioterapia y radioterapia (51).

2. RTOG/EORTC

En 1983 se publicaron los criterios de toxicidad de la radioterapia elaborados por la RTOG y la EORTC, que diferencian entre toxicidad aguda y toxicidad crónica. Son los más utilizados en la práctica clínica en Radioterapia, y clasifican como no toxicidad grado 0 y la muerte del paciente directamente relacionada con la toxicidad se considera grado 5. A diferencia de la escala de la CTC en esta escala se evalúa la toxicidad por órganos, no por efectos adversos.

Escala de toxicidad aguda RTOG/EORTC: abdomen y pelvis

Organo	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Tracto GI Superior	Anorexia con pérdida de peso <5% /náuseas que no precisan antieméticos / dolor abdominal que no precisa analgesia	Anorexia con pérdida de peso <15%/náuseas o vómitos que precisan antieméticos/ dolor analgesia	Anorexia con pérdida de peso >15% o precisa sonda nasogástrica o nutrición parenteral /náuseas o vómitos que precisan sonda nasogástrica o nutrición parenteral/ dolor abdominal severo a pesar de la medicación/ hematemesis o eúenas/ distensión abdominal	Ileo, obstrucción aguda o subaguda, perforación sangrado que precisa transfusión/ dolor abdominal que requiere derivación intestinal
Tracto GI inferior Incluido pelvis	Aumento de la frecuencia del ritmo intestinal que no requiere medicación/ disconfort rectal que no precisa analgesia	Diarrea que precisa control farmacológico/ secreción rectal mucosa/ dolor abdominal o rectal que precisa analgesia	Diarrea que requiere soporte parenteral/ secreción rectal mucosa o hemática/ distensión abdominal	Obstrucción aguda o subaguda, perforación, sangrado que precisa transfusión/ dolor abdominal que requiere derivación intestinal
Genitourinario	Polaquiuria y nicturia doble a la basal/ disuria, urgencia que no requiere medicación	Frecuencia urinaria menor de 1 hora/ disuria, dolor pélvico o espasmos vesicales que requieren analgesia	Frecuencia con urgencia y nicturia < 1 hora/ disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere opiáceos frecuentes/ hematuria macroscópica con o sin coágulos.	Hematuria que precisa transfusión/ obstrucción aguda no secundaria a coágulos, ulceración o necrosis.

Fuente: Grados de toxicidad por la RTOG/EORTC.

3. LENT/SOMA

En 1995, en la Conferencia de Consenso de Efectos Tardíos en Tejidos Normales se introdujo una nueva escala de toxicidad tardía, desarrollada también por la RTOG y la EORTC denominada SOMA/LENT (Subjective, Objective, Management and Analytic / The Late Effects on Normal Tissues).

El objetivo principal de esta nueva escala era conseguir un sistema de clasificación de la toxicidad tardía de los órganos vitales como resultado del tratamiento multidisciplinario del cáncer.

En esta escala se valoran para cada órgano, incluido en el campo de irradiación, 4 aspectos:

1. **Subjetivo:** descripción de síntomas, por ejemplo dolor
2. **Objetivo:** signos, como edema o pérdida de peso que pueden detectarse en la exploración física,
3. **Manejo:** posibilidad de tratamiento y de reversibilidad de la toxicidad y
4. **Analítica:** test especiales de laboratorio o técnicas de imagen, como TAC y RMN, y otros procedimientos cuantificables.

Dependiendo de la severidad de la toxicidad, hay 4 grados para cada apartado:

Grado 1: síntomas menores que no requieren tratamiento

Grado 2: síntomas moderados que precisan tratamiento conservador

Grado 3: síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo

Grado 4: daño funcional irreversible que precisa intervención mayor terapéutica.

El grado 5 es la muerte del paciente o pérdida del órgano directamente relacionada con la toxicidad. La puntuación global se obtiene calculando la puntuación media, de esta forma puede ocurrir que una toxicidad grado 4 quede enmascarada por toxicidades bajas de otros apartados (52,53).

A pesar de que la escala SOMA/LENT es la más completa, debido a que es la que realiza un análisis por signos y síntomas, no está avalada, por lo que la que se emplea con mayor frecuencia por los radio oncólogos es la avalada por la RTOG/EORTC, escala dirigida específicamente a la toxicidad radioinducida.

El esquema de fraccionamiento óptimo en BQT HDR para CaCu aún es controversial, Orton et al. Mostraron un aumento de la morbilidad cuando la dosis por fracción en el punto A fue mayor que 7 Gy (56).

Petereit et al. Informaron los resultados de braquiterapia HDR para CaCu utilizando diferentes regímenes, sin embargo, este estudio no pudo identificar el esquema óptimo (57).

Ekkasit et al compararon dos esquema de tratamiento en 377 pacientes los cuales fueron 7.2 Gy × 3 fracciones vs 6 Gy × 4 fracciones fueron comparables en cuanto a la sobrevida global, control local y la toxicidad aguda y tardía en grados 2 y 4 (58).

JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA.

Siendo el cáncer cérvico uterino la neoplasia ginecológica maligna más frecuente en nuestro país, diagnosticada en etapas localmente avanzadas que requieren un tratamiento concomitante de quimioterapia y radioterapia más braquiterapia es importante definir si existe diferencia de toxicidad entre dos esquemas de tratamiento de braquiterapia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino según estadio clínico ¿habrá diferencia en la toxicidad aguda genitourinaria y gastrointestinal en dos esquemas de tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis post teleterapia en pacientes con cáncer cérvico uterino en el centro oncológico estatal del ISSEMyM en el periodo de diciembre 2010 a junio 2015?

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

General:

Comparar la toxicidad aguda genitourinaria y gastrointestinal en dos esquemas de tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis post teleterapia en pacientes con cáncer cérvico uterino en el centro oncológico estatal del ISSEMyM en el periodo de diciembre 2010 a junio 2015.

Específicos inmediatos:

- 1.- Seleccionar expedientes de pacientes con diagnóstico de CaCu y hayan sido tratados con teleterapia.
- 2.- Agrupar los expedientes de pacientes con CaCu por esquema de tratamiento de braquiterapia en 2 grupos: Esquema de tratamiento: 6 Gy y Esquema de tratamiento : 7 Gy
- 3.- identificar la toxicidad aguda gastrointestinal y genitourinaria, a través de dosis total recibida a recto y vejiga en el plan suma y signos y síntomas en cada grupo por esquema de tratamiento.
- 4.- Valorar si existe diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de las toxicidades agudas gastrointestinales y genitourinarias entre ambos esquemas.
- 5.- Comparar las características clínicas de las toxicidades según asociaciones reportadas en la literatura con estos dos esquema de braquiterapia alta tasa de dosis
- 6.- Correlacionar estadísticamente características clínicas y morbilidad aguda.

HIPÓTESIS.

Existe diferencia entre dos esquemas de tratamiento, similar a la reportada en la bibliografía consultada, con braquiterapia de alta tasa de dosis post teleterapia con respecto a la toxicidad aguda gastrointestinal y genitourinaria en pacientes con diagnóstico de CaCu en el COE en el periodo comprendido de Diciembre de 2010 a junio de 2015

METODOLOGÍA.

Tipo y diseño general de estudio:

Estudio observacional, retrospectivo y transversal comparativo

Población:

Expedientes con diagnóstico de Ca Cu en el archivo clínico del Centro Oncológico Estatal, ISSEMyM.

Muestra:

No probabilística, de conveniencia y de cuota conformada por el total de expedientes del Centro Oncológico Estatal, ISSEMyM con diagnóstico de CaCu tratados con teleterapia y braquiterapia de HDR en dos esquemas de tratamiento en el periodo de Diciembre de 2010 a Junio de 2015.

Unidad de análisis:

Expediente de cada uno de los pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino tratados con teleterapia y braquiterapia de HDR en dos esquemas de tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Inclusión:

- 1.- Expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino tratados con teleterapia y braquiterapia alta tasa de dosis en grupos con esquemas de tratamiento de 6 Gy y 7 Gy
- 2.- Cualquier edad.
- 3.- Expedientes de pacientes que cuenten con registro de las características clínicas (variables) que se pretende analizar.
- 4.- Estadio IA1 a IVb

Exclusión:

- 1.- Expedientes de pacientes que no hayan recibido tele terapia a pelvis.
- 2.- Expedientes de pacientes que no hayan recibido braquiterapia
- 3.- Expedientes de pacientes que no completaron el tratamiento de teleterapia
- 4.- Expedientes de pacientes que no completaron el tratamiento de braquiterapia
- 5.- Expedientes de pacientes con datos incompletos o no concluyentes de las variables de estudio.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

CUADRO DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Variable que permite hacer mención al tiempo que transcurrido desde su nacimiento de un ser vivo	Número de años cumplidos sin considerar meses transcurrido.	Cuantitativa discreta.
ETAPA CLINICA	Variable que determina el estadio de enfermedad según la clasificación clínica de FIGO en EC IA1 a IVB, según por exploración física y estudio de imagen (TAC).	Se define de acuerdo a la clasificación clínica FIGO en número romano y letras A y B	Cualitativa ordinal categórica
ESTIRPE HISTOLOGICA	variable definida por la OMS en tumores derivados del epitelio (epidermoides) de origen glandular (adenocarcinomas) y de células mesenquimales (sarcomas) y otros	Adenocarcinoma Epidermoide otros	Cualitativa categórica
ESQUEMA DE RADIOTERAPIA	Variable que define tipo de fraccionamiento utilizado en teleterapia y en braquiterapia	Dosis total de teleterapia + BQT HDR Esquema: 6Gy Esquema : 7Gy	.Cuantitativo
DOSIS TOTAL AL PUNTO A	Punto de especificación de la dosis tumoral, sin sobre pasar la misma a los órganos de riesgo	Situado lateralmente a 2 cm de la sonda uterina y a 2 cm en dirección craneal desde un plano perpendicular a esta.	Cuantitativo
DOSIS TOTAL A VEJIGA CON TELETERAPIA	Variable que define la cantidad de radiación otorgada con radioterapia de haz externo a vejiga como órgano de riesgo.	V70<10%, V60<40%.	Cuantitativa
DOSIS TOTAL A RECTO CON TELETERAPIA	Variable que define la cantidad de radiación otorgada con	V72<30%, V60< 50%, V40< 60%.	Cuantitativa

	radioterapia de haz externo a recto como órgano de riesgo.		
DOSIS TOTAL AL GTV	Variable que define la cantidad de radiación otorgada con radioterapia de haz externo al volumen tumoral a tratar	Dosis de 48 a 50.4 Gy en 28 a 25 Fx Dosis de 1.8 a 2 Gy/día	Cuantitativa
DOSIS TOTAL A VEJIGA CON BQT	Variable que define la cantidad de radiación otorgada con braquiterapia alta tasa de dosis a vejiga como órgano de riesgo	Dosis menor al 70% de la dosis prescrita	Cuantitativa
DOSIS TOTAL A RECTO CON BQT	Variable que define la cantidad de radiación otorgada con braquiterapia alta tasa de dosis a vejiga como órgano de riesgo	Dosis menor al 70% de la dosis prescrita	Cuantitativa
TOXICIDAD AGUDA GASTROINTESTINAL	Variable que define los efectos adversos secundarios al tratamiento de RT en el recto.	Evaluada por la escala de la RTOG/EORTC por grados del I al IV en un tiempo comprendido a menos de 6 meses posteriores al tratamiento	Cualitativa.
TOXICIDAD AGUDA GENITO URINARIA	Variable que define los efectos adversos secundarios al tratamiento de RT en la vejiga	Evaluada por la escala de la RTOG/EORTC por grados del I al IV en un tiempo comprendido a menos de 6 meses posteriores al tratamiento	Cualitativa.

Procedimiento:

Se asistió al archivo clínico, se solicitó la hoja de registro de expedientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino tratados con teleterapia a pelvis y braquiterapia alta tasa de dosis. se Identificó los números de expediente con los criterios de inclusión y exclusión y se seleccionaron los expedientes que llenen tales requisitos recabando la información en la hoja de registro de datos siguiente: (anexo 1), una vez obtenido los datos se ordenaron en una matriz diseñada adecuadamente, donde se realizó la suma de la dosis recibida en teleterapia y se obtuvo mediante una fórmula matemática la dosis biológica efectiva (dosis por fracción entre el alfa/beta más uno por la dosis total) ó BED, se identificaron los grupos de tratamiento con los esquema de BQT HDR y se agruparon en dos grupos, los tratados con 6 Gy y 7 Gy, de igual manera se obtuvo la dosis biológica efectiva y se realizó la suma de ambos planes de tratamiento, obteniendo una dosis total la cual se consideró dosis total al punto A, dosis total a vejiga y dosis total a recto. se identifico el grado de toxicidad acorde a los criterios de la RTOG/EORTC y se dividió en grados, del 1 al 4, finalmente se realizó análisis de datos a través de estadística descriptiva tabla de frecuencias e inferencial con X^2 para independencia de grupos y se emitió las conclusiones de este protocolo.

ASPECTO ÉTICO.

El artículo 17 del reglamento de la ley de salud considera a los trabajos de investigación en tres grupos de riesgo, siendo el presente trabajo un estudio de investigación sin riesgo, debido a que utiliza un método documental retrospectivo y no existe alguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas, y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Por lo que no existió dilema ético, pues los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos por lo tanto no se requiere de consentimiento informado de los pacientes. Se guardará la confidencialidad de los datos de los pacientes.

Resultados

Este estudio se realizó en el Departamento de Radioterapia del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el período de Diciembre de 2010 a Junio de 2015. Se reclutaron expedientes de pacientes que fueron valorados para recibir tratamiento de radioterapia y quimioterapia de manera concomitante y posteriormente recibir tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis cumpliendo con los criterios de inclusión.

Durante dicho periodo en el servicio de braquiterapia se han tratado 324 pacientes, de los cuales 228 contaban con diagnóstico de CaCu, se identificaron un total de 11 esquemas de tratamiento de braquiterapia alta tasa de dosis los cuales fueron: 4Gy (3 pacientes), 5.1 Gy (4 pacientes), 5.3 Gy (3 pacientes), 5.5 Gy (2 pacientes), 5.8 Gy (85 pacientes), 6 Gy (62 pacientes) 6.1 Gy (1 paciente), 6.5 Gy (3 pacientes), 7 Gy (32 pacientes), 7.5 Gy (34 Gy), 8 Gy (1 paciente), se eliminaron del estudio los pacientes tratados con esquema de BQT HDR con dosis menores a 5.5 Gy (10 pacientes) y se excluyeron 14 pacientes de los cuales no se contaba con los datos plasmados de manera correcta en los expedientes, por lo que se incluyeron 204 pacientes para el presente estudio, quienes se agruparon en dos grupos de tratamiento; aquellos con dosis mayores a 5.8 Gy a 6.6 Gy estos se llamaron grupo de tratamiento de 6 Gy y a aquellos con dosis entre 7 Gy a 8 Gy llamado grupo de 7Gy. Se realizó la determinación de la dosis biológicamente efectiva tanto de la dosis otorgada con teleterapia más la dosis biológicamente efectiva con los esquemas de braquiterapia dando como resultado la dosis final a punto A, dosis final a vejiga y dosis final a recto.

De manera general el rango de edad fue de 16 hasta 78 años de edad, con una edad promedio de 47.2 años, moda de 46 años. mediana de 47 años, y una desviación estandar de 11.4.

La etapa clínica que predominó fue la IIB, y la estirpe histológica predominante fue la epidermoide.

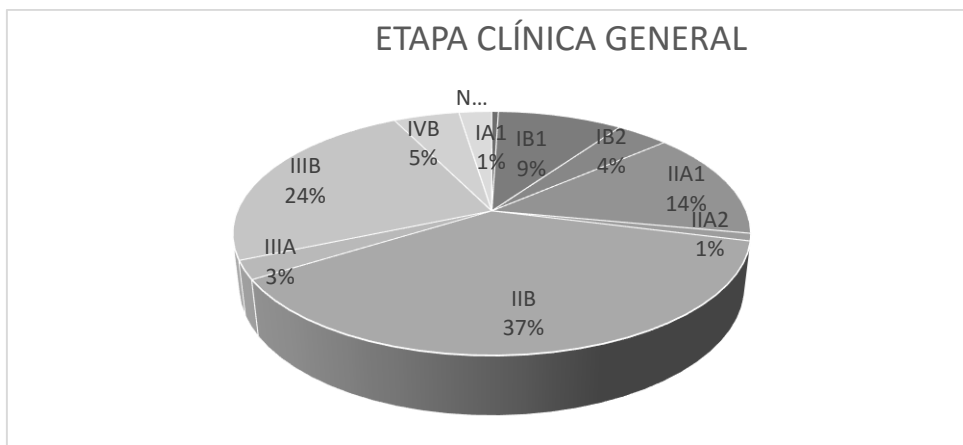
Al dividirlo por grupos de tratamiento: el grupo I (6 Gy) correspondió al 73.5 % (150 pacientes) de la población general y el grupo de II (7 Gy) al 26.4%(54 pacientes), ambos grupos presentaron las mismas características demográficas en relación a los datos generales.

Tabla 1. Análisis demográfico de la población general y dividida en los grupos de 6 Gy y 7 Gy.

POBLACIÓN GENERAL	PACIENTES	204	100%	EC	T. HISTOLÓGICO
	EDAD PROMEDIO	47.2		IIB	EPIDERMOIDE
	MODA	46		IIB	EPIDERMOIDE
	MEDIANA	47			
	D. E.	11.4			
GRUPO 6 Gy	PACIENTES	150	73.52941176	EC	T. HISTOLÓGICO
	EDAD PROMEDIO	47.2		IIB	EPIDERMOIDE
	MODA	46		IIB	EPIDERMOIDE
	MEDIANA	47			
	D. E.	11.4			
GRUPO 7 Gy	PACIENTES	54	26.47058824	EC	T. HISTOLÓGICO
	EDAD PROMEDIO	47.2		IIB	EPIDERMOIDE
	MODA	46		IIB	EPIDERMOIDE
	MEDIANA	47			
	D. E.	11.5			

Fuente: hoja de recolección de datos.

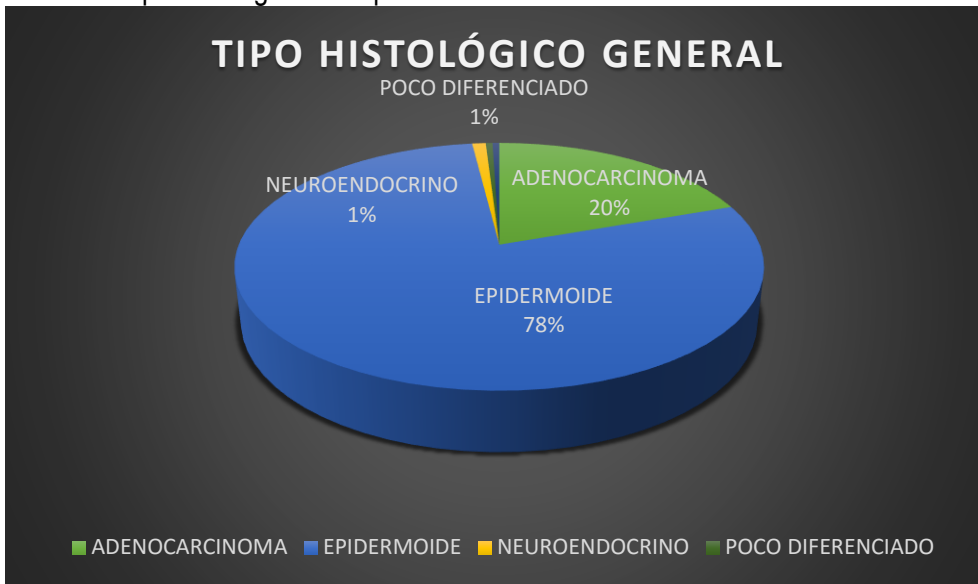
Grafica 1: Distribución de pacientes por etapa clínica en la población general en porcentaje.



Fuente: hoja de recolección de datos.

La etapa clínica predominante fue la EC IIB, seguida de la IIIB con un 37% y un 24% en el grupo general, al dividirlos por grupos de tratamiento en ambos grupos la constante fue la misma.

Grafica 2: Tipo histológico en la población estudiada.

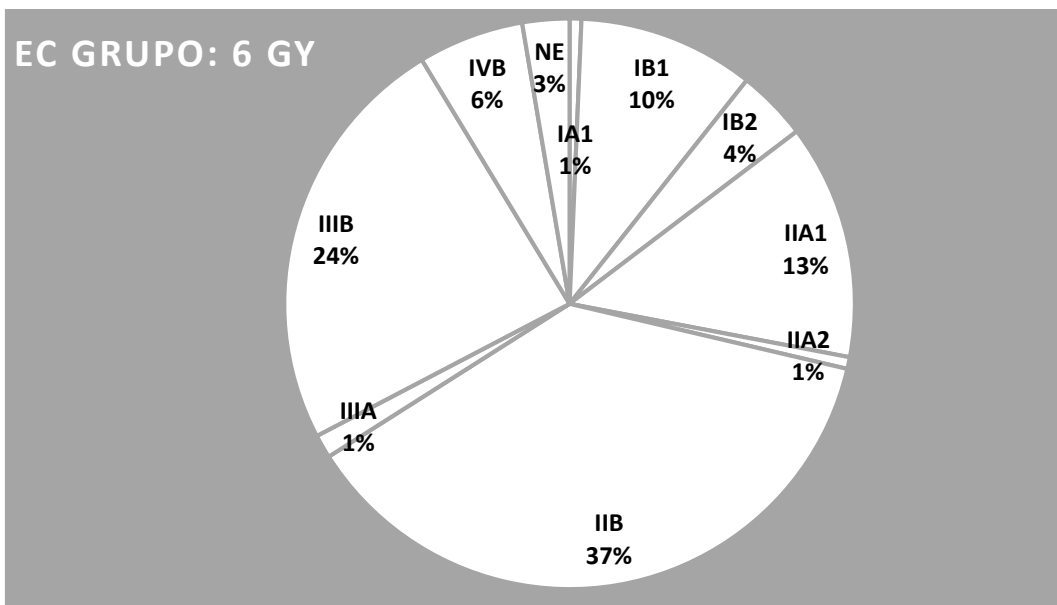


Fuente: hoja de recolección de datos.

El tipo histológico predominante fue el epidermoide con un 78% seguido del adenocarcinoma con un 20%.

Al hacer el análisis por los dos grupos representados por esquema de 6Gy y 7Gy estos fueron los resultados:

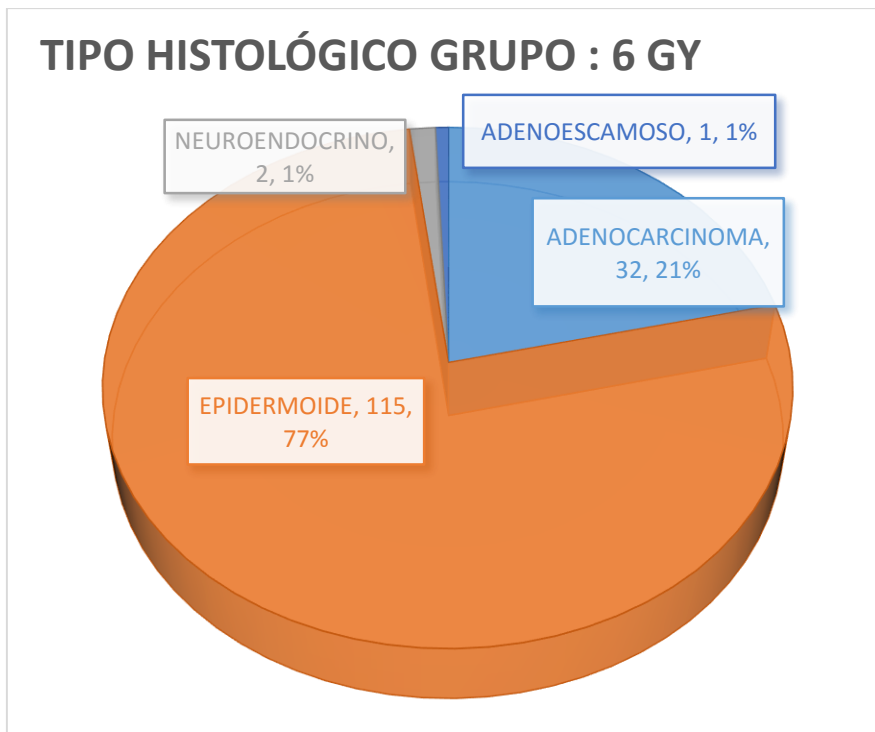
Grafica 3. Distribución de pacientes por etapa clínica Grupo 6 Gy



Fuente: hoja de recolección de datos.

La etapa clínica que predominó fue la EC IIB con un 37% y la EC IIIB con un 24%.

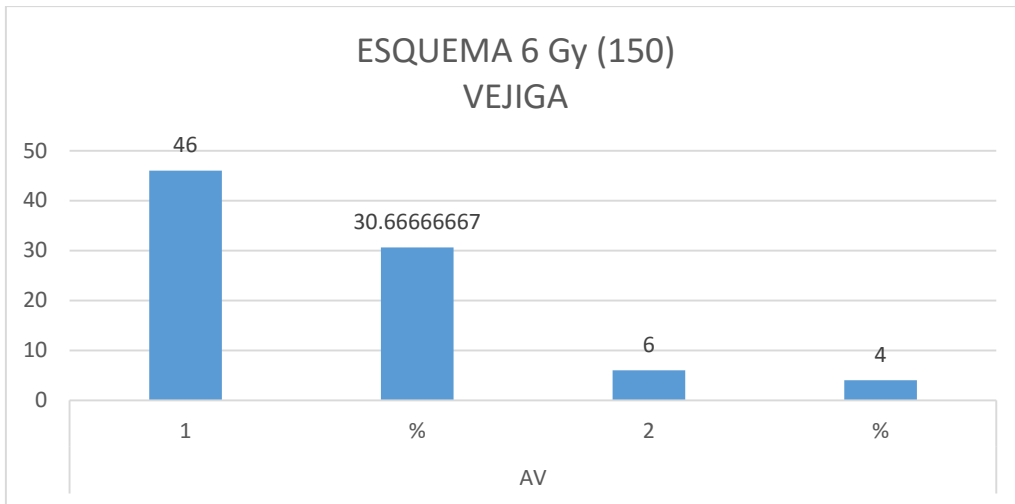
Grafica 4 :Tipo histológico en el grupo de 6 Gy



Fuente: hoja de recolección de datos.

La estirpe histológica que predominó fue el epidermoide con un total de 115 pacientes que representan el 77% de la población de este grupo, seguido del adenocarcinoma con 32 pacientes los cuales son el 21% de dicha población.

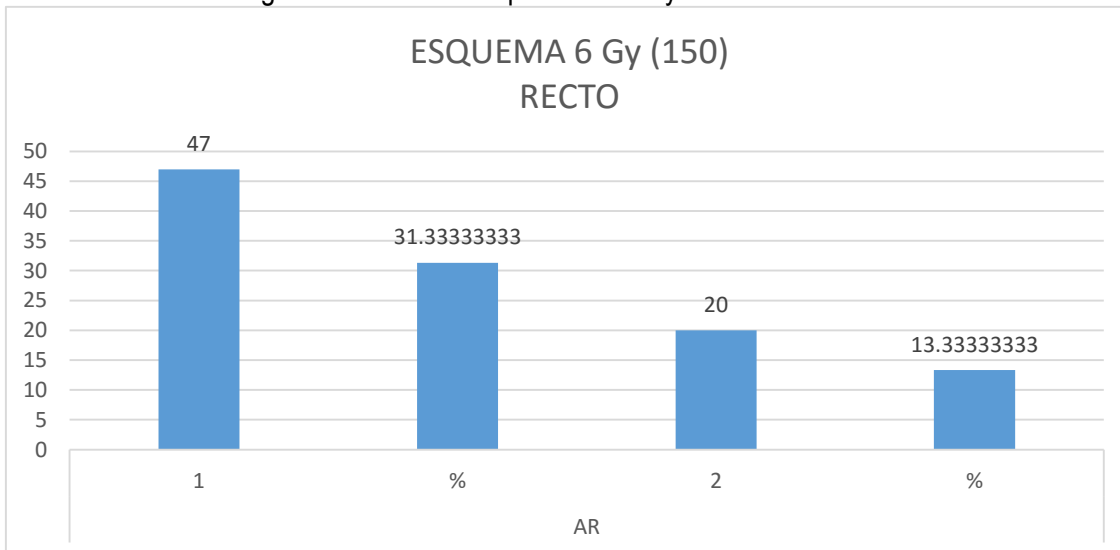
Grafica 5: Toxicidad aguda a vejiga con esquema de 6 Gy.



AV: toxicidad aguda a vejiga, 1: toxicidad G1, 2: Toxicidad G2. 150: número de pacientes en grupo de tratamiento.

Fuente: hoja de recolección de datos.

Grafica 6: Toxicidad aguda a recto con esquema de 6 Gy.



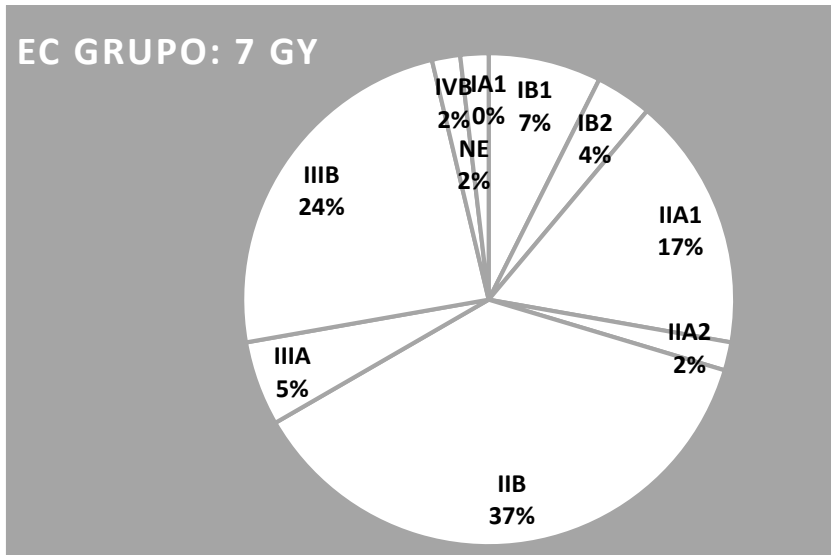
AR: toxicidad aguda a recto, 1: toxicidad G1, 2: Toxicidad G2. 150: número de pacientes en grupo de tratamiento.

Fuente: hoja de recolección de datos.

Del grupo de 6 Gy la toxicidad aguda fue del 30.6% G1, y solo el 4% toxicidad grado 2, Al evaluar la toxicidad a recto en el esquema de 6 Gy se presentó 31.3% en toxicidad aguda G1, y 13.3% toxicidad G2.

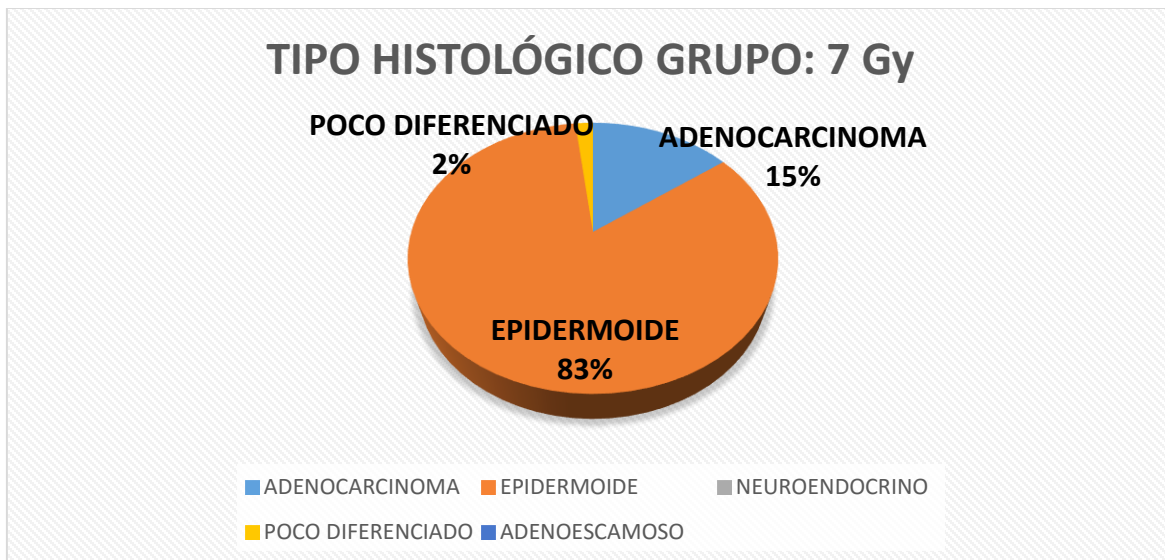
En el grupo de 7Gy, representado con un número total de 54 pacientes la etapa clínica predominante fue la EC IIB y IIIB con un 37 % y 24%

Grafica 7: Distribución de pacientes por etapa clínica Grupo 7 Gy



Fuente: hoja de recolección de datos.

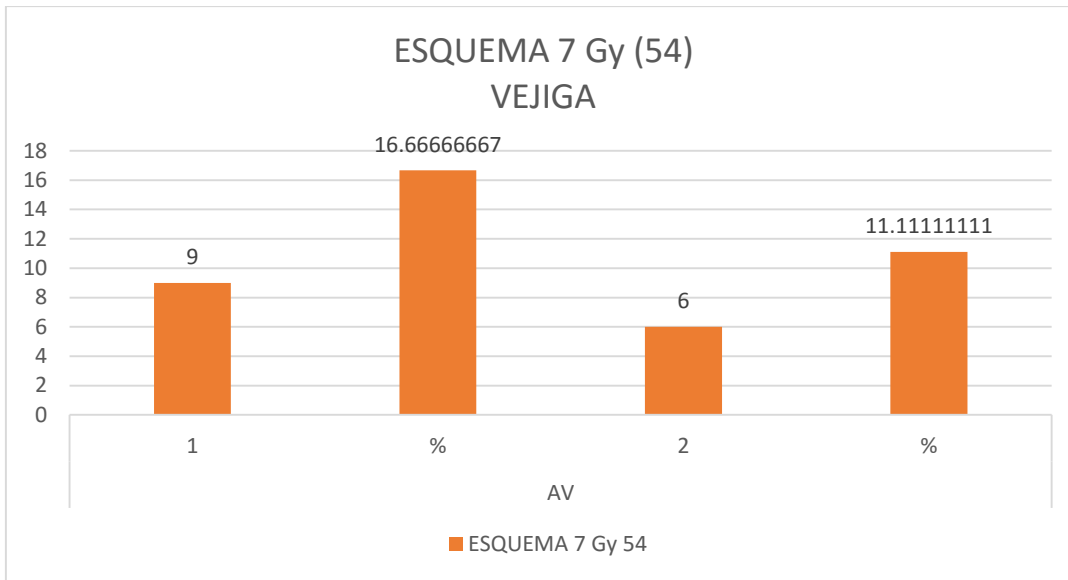
Grafica 8: Tipo histológico en el grupo de 7 Gy



La estirpe histológica representada por el epidermoide constó de un 83% seguida de adenocarcinoma con un 15%.

Fuente: hoja de recolección de datos.

Grafica 9: Toxicidad aguda a vejiga con esquema de 7 Gy

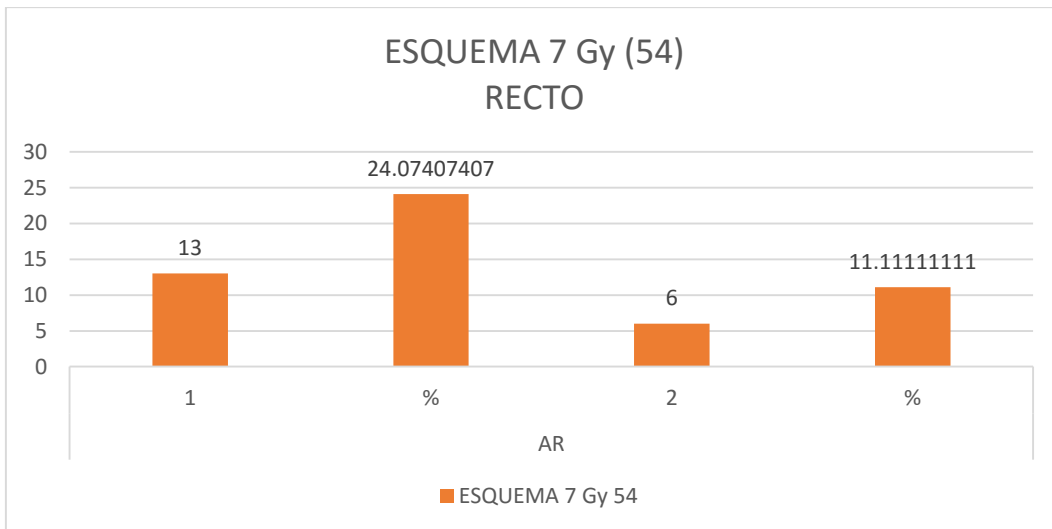


AV: toxicidad aguda a vejiga, 1: toxicidad G1, 2: Toxicidad G2. 54: número de pacientes en grupo de tratamiento.

Fuente: hoja de recolección de datos.

Se presentó la siguiente toxicidad aguda: 16.6% toxicidad aguda G1 y 11.1% G2.

Grafica 10: Toxicidad aguda a recto con esquema de 7 Gy

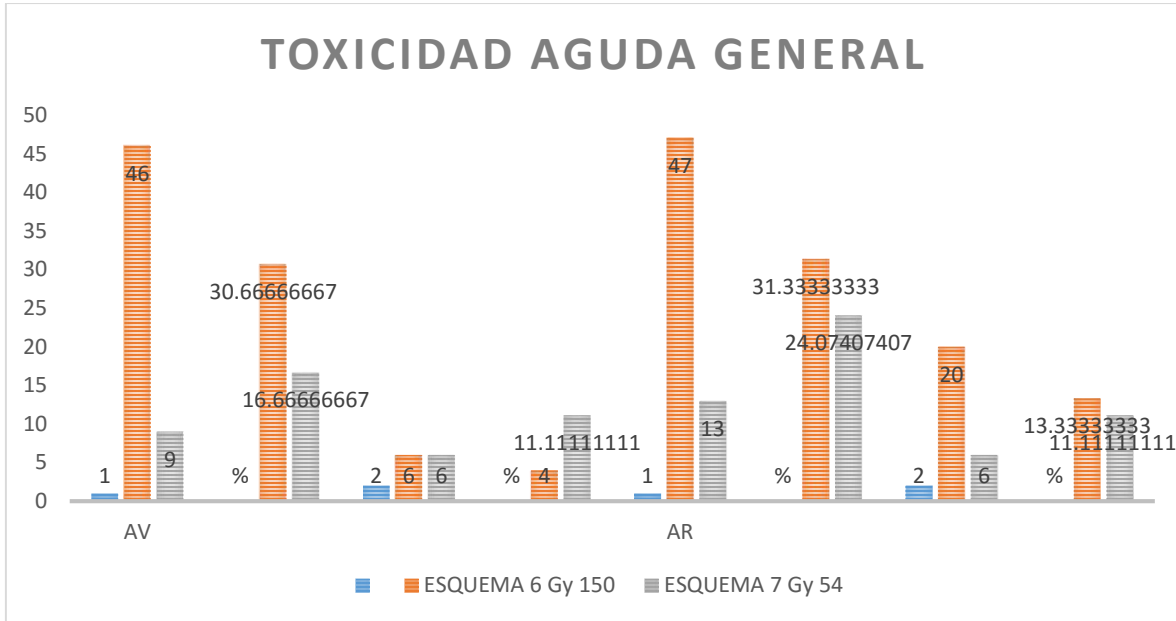


AR: toxicidad aguda a recto, 1: toxicidad G1, 2: Toxicidad G2. 54: número de pacientes en grupo de tratamiento.

Fuente: hoja de recolección de datos.

La toxicidad a recto en este grupo fue mayor para toxicidad aguda teniendo que la toxicidad aguda G1 fue del 24.07%, la G2 de un 11%.

Grafica 11: Toxicidad general genitourinaria y gastrointestinal comparando ambos esquemas de tratamiento.



AV: toxicidad aguda a vejiga AR: toxicidad aguda a recto. 1. toxicidad G1, 2: toxicidad G2.
Fuente: hoja de recolección de datos.

Se observa mayor toxicidad genitourinaria G1 en el grupo de 6 Gy (30.6%) y mayor toxicidad G2 en el grupo de 7 Gy. (11.1%)

La toxicidad gastrointestinal G1 (31.3%) y G2 (13.3%) fue mayor en el grupo de 6 Gy.

Se realizó a su vez la división de los grupos de 6 Gy y 7Gy de acuerdo al tratamiento otorgado en base a teleterapia, braquiterapia y tele + braquiterapia con dosis biológicamente efectivas al punto A de Manchester a vejiga y a recto quedando de la siguiente manera.

Los 204 pacientes se dividieron en dos grupos y se calculó la dosis biológicamente efectiva que recibió el tumor, la vejiga y el recto, se calculó la media y la moda las cuales fueron las siguientes 60 Gy a tumor, vejiga y recto de 83.3 Gy en ambos grupos,

Tabla 2. Datos demográfico por grupos tratados con tele terapia.

*	TELETERAPIA					
	TUMOR		VEJIGA		RECTO	
	6 Gy	7 Gy	6 Gy	7 Gy	6 Gy	7 Gy
PACIENTES	150	54	150	54	150	54
MEDIA	60	60	83.3	83.3	83.3	83.3
MODA	60	60	83.3	83.3	83.3	83.3
DESV. STD	5.497739657	5.524505765	4.60915	4.630357633	4.609154586	4.630357633

Fuente: hoja de recolección de datos.

Los pacientes tratados con braquiterapia en ambos grupos recibieron una dosis media de 37.23 Gy a tumor, a vejiga una dosis media de 9.26 en el grupo de 6 Gy y en el grupo de 7 Gy dosis media de 9.22 Gy, a recto se recibió una dosis media de 6.66 Gy en el grupo de 6Gy y de 6.63 Gy en el grupo de 7Gy, la moda para tumor en ambos grupos fue de 36.6 Gy, a vejiga para el grupo de 6 Gy fue de 80.8 y para el grupo de 7Gy 83.3 Gy, a recto la moda fue de 16.7 Gy para ambos grupos.

Tabla 3 Datos demográfico por grupos tratados con tele terapia

*	BRAQUITERAPIA					
	TUMOR		VEJIGA		RECTO	
	6 Gy	7 Gy	6 Gy	7 Gy	6 Gy	7 Gy
PACIENTES	150	54	150	54	150	54
MEDIA	37.23964809	37.23701289	9.26127	9.226348121	6.666979283	6.634581685
MODA	36.656	36.656	80.8808	83.3	16.749675	16.749675
DESV. STD	5.497739657	4.616719869	11.2981	11.35132397	82.34452868	82.75088039

Fuente: hoja de recolección de datos.

Al realizar el análisis de la suma de las dosis de teleterapia más braquiterapia se encontró una distribución homogénea en ambos grupos tanto para el punto A de Manchester como para vejiga y tumor, de tal manera que la media para ambos grupos al punto A de Manchester fue de: 96.1 Gy, a vejiga de 98.1 Gy y a recto de 94.5 Gy, la moda para el punto A de Manchester fue de 96.6 Gy, a vejiga de 11.43 Gy y a recto de 82.5 Gy para el grupo de 6 Gy y para el grupo de 7 Gy, 82.9 Gy.

Tabla 4 Datos demográfico por grupos tratados con teleterapia + braquiterapia

*	BRAQUITERAPIA + TELETERAPIA					
	DOSIS PUNTO A		VEJIGA		RECTO	
	6 Gy	7 Gy	6 Gy	7 Gy	6 Gy	7 Gy
PACIENTES	150	54	150	54	150	54
MEDIA	96.15946375	96.1461809	98.1172	98.11436049	94.55277301	94.52854198
MODA	96.656	96.656	91.3881	91.388075	100.049675	100.049675
DESV. STD	7.591767744	7.62879622	11.4323	11.4878317	82.5180024	82.92592577

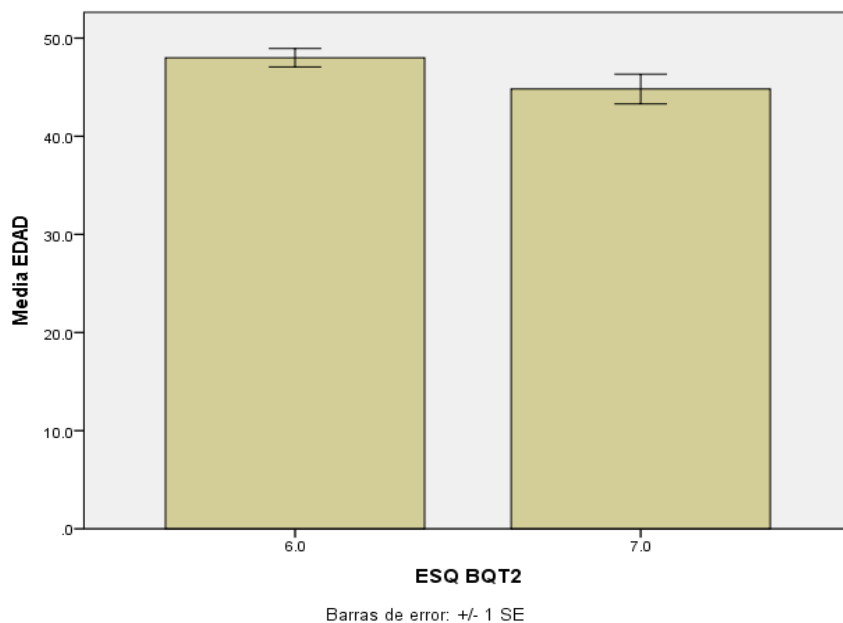
Fuente: hoja de recolección de datos.

Análisis estadístico.

El análisis estadístico empleado para determinar asociación entre las variables cualitativas como frecuencia de morbilidad es la prueba de χ^2 y prueba de razón de Pearson.

Para el análisis de datos se realizó en el sistema SPSS versión 20.

Figura 12. Comparación de la edad en los grupos de tratamiento.



En ambos grupos se encuentra una distribución similar de los pacientes de acuerdo a la edad.

Tabla 12.1

Prueba T

Estadísticas de grupo

	ESQ BQT2	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	6.0	150	48.000	11.4815	.9375
	7.0	54	44.815	11.1170	1.5128

Ambos grupos muestran homogeneidad en la edad.

Tabla 12.2

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD Se asumen varianzas iguales	.030	.862	1.763	202	.079	3.1852	1.8071	-.3780	6.7484	
No se asumen varianzas iguales			1.790	96.459	.077	3.1852	1.7797	-.3474	6.7177	

Tabla 13. Frecuencia de etapa clínica por grupo de tratamiento.

Recuento

		ESQ BQT2		Total
		6.0	7.0	
EC	IA1	1	0	1
	IB1	15	4	19
	IB2	6	2	8
	IIA1	20	9	29
	IIA2	1	1	2
	IIB	59	20	79
	IIIA	2	3	5
	IIIB	33	13	46
	IVB	9	1	10
	NE	4	1	5
Total		150	54	204

Tabla 13.1 Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	6.054 ^a	9	.735
Razón de verosimilitud	6.135	9	.726
Asociación lineal por lineal	.032	1	.857
N de casos válidos	204		

Sin diferencia estadística cuando se comprara la etapa clínica con los dos grupos de tratamiento

Tabla 14 Frecuencia de estirpe histológica por grupo de tratamiento.

Recuento

		ESQ BQT2		Total
		6.0	7.0	
HIST	Epidermoide	115	45	160
	Adenocarcinoma	32	8	40
	Adenoescamoso	1	0	1
	Neuroendocrino	2	0	2
	Poco diferenciado	0	1	1
Total		150	54	204

Tabla 14.1 Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	4.943 ^a	4	.293
Razón de verosimilitud	5.638	4	.228
Asociación lineal por lineal	.246	1	.620
N de casos válidos	204		

Sin diferencia estadística cuando se comprara la estirpe histológica ambos grupos de tratamiento.

Grafica. 1 Frecuencia Toxicidad aguda a vejiga por grupo y grado

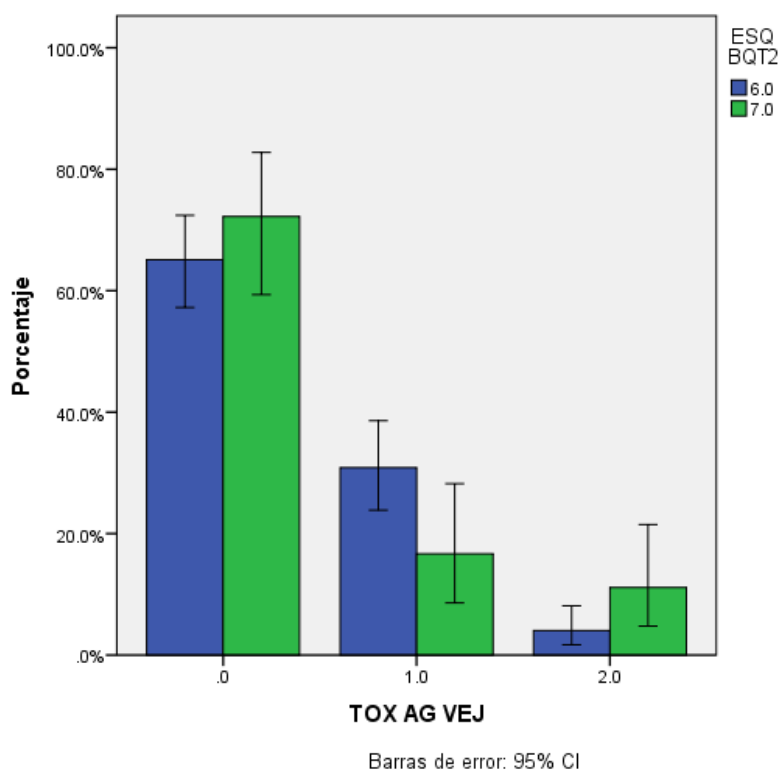


Tabla 14 Frecuencia de toxicidad aguda a vejiga por grupo de tratamiento y grado.

Recuento

	ESQ BQT2		Total
	6.0	7.0	
TOX AG VEJ .0	97	39	136
1.0	46	9	55
2.0	6	6	12
Total	149	54	203

Tabla 14.1 Pruebas de chi-cuadrado para frecuencia de de toxicidad por grupo

Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
6.617 ^a	2	.037
6.528	2	.038
.000	1	.997
203		

Se muestra diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia toxicidad aguda a vejiga G1 que predomina en el grupo de tratamiento de 6 Gy, ($p < 0.037$) en contraste con la toxicidad G2 que es mayor en el grupo de 7 Gy. ($p < 0.038$).

Grafica 2 Frecuencia de toxicidad aguda a recto por grupo y grado

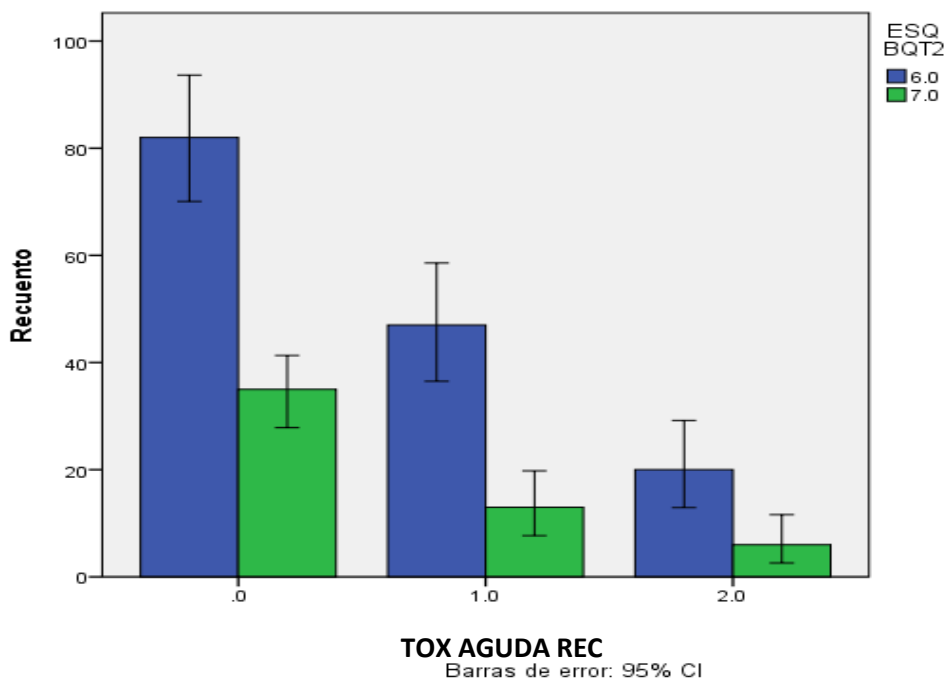


Tabla 15 Frecuencia de toxicidad aguda a recto por grupo y grado.

Recuento

	ESQ BQT2		Total
	6.0	7.0	
TOX CRO REC .0	82	35	117
1.0	47	13	60
2.0	20	6	26
Total	149	54	203

Tabla 15.1 Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1.572 ^a	2	.456
Razón de verosimilitud	1.594	2	.451
Asociación lineal por lineal	1.146	1	.284
N de casos válidos	203		

No se muestra diferencia estadística significativa.

Discusión

En el presente estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de CaCu tratadas en el centro oncológico estatal del ISSEMYM con quimio y radio terapia concomitante y braquiterapia de alta tasa de dosis complementaria desde enero de 2010 hasta junio de 2015 cuyo objetivo principal fue valorar la toxicidad aguda en ellos.

Durante dicho periodo en el servicio de braquiterapia se han tratado 324 pacientes, de los cuales 228 pacientes correspondieron al diagnóstico de Ca Cu, durante este análisis de información se lograron identificar un total de 11 esquemas de braquiterapia alta tasa de dosis distintos los cuales fueron: 4Gy (3 pacientes), 5.1 Gy (4 pacientes), 5.3 Gy (3 pacientes), 5.5 Gy (2 pacientes) ,5.8 Gy (85 pacientes), 6 Gy (62 pacientes) 6.1 Gy (1 paciente), 6.5 Gy (3 pacientes), 7 Gy (32 pacientes), 7.5 Gy (34 Gy), 8 Gy (1 paciente), se eliminaron del estudio los pacientes tratados con esquemas menores a 5.5 Gy (10 pacientes) y se excluyeron 14 pacientes de los cuales no se contaba con los datos plasmados de manera correcta en los expedientes, por lo que se incluyeron 204 pacientes para el presente estudio, quienes se agruparon en dos grupos de tratamiento; aquellos con dosis mayores a 5.8 Gy a 6.6 Gy los cuales se agruparon en el grupo de tratamiento llamado de 6 Gy y a aquellos con dosis entre 7 Gy a 8 Gy agrupados en el grupo llamado de 7Gy .

El rango de edad fue de 16 hasta 78 años de edad, con una edad promedio de 47.2 , moda de 46 y una mediana de 47 años de edad, con una desviación estandar de 11.4.

La etapa clínica predominante fue la EC IIB, seguida de la IIIB con un 37% y un 24% respectivamente y al analizar la estirpe histologica la que predominó fue la estirpe epidermoide con un 78% seguido del adenocarcinoma con un 20%.

Se valoró la toxicidad aguda que se presentó a vejiga y a recto dividiéndose por grados acorde a los lineamientos de la RTOG/EORTC, se presentó toxicidad aguda a vejiga G1 en un 21% seguido de un 4% G2. Y la toxicidad aguda presentada en recto G1 fue de 22% y G2 del 10%.

Sin embargo al realizar el análisis estadístico de las variables solo se presenta diferencia estadística significativa al comparar los esquemas de 7 Gy vs 6 Gy en la toxicidad a vejiga G1 , donde se aprecia mayor toxicidad en el esquema de 6 Gy. ($p < 0.037$) y para el grupo de 7 Gy es mayor la toxicidad G2. ($p < 0.038$). En ese mismo sentido Orton et al. Mostraron un aumento de la toxicidad cuando la dosis por fracción en el punto A fue mayor que 7 Gy. Aunado a lo anterior Wong et al., realizó un estudio retrospectivo comparando dos esquemas de BQT HDR 7 Gy \times 3 fracciones versus 6 Gy \times 4 fracciones en 220 pacientes concluyendo que no eran un pronosticador significativo en la predicción de control de la enfermedad y las complicaciones y Tharavichitkul et al, comparó dos esquema de tratamiento 6 Gy y 7 Gy en un periodo de tiempo de 2 años con un total de 377 pacientes con CaCu y tratados con BQt HDR. El grado de toxicidad aguda observado fue de G2 a G4 sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en la frecuencia de toxicidades gastrointestinales y genitourinarias. en cuanto a las toxicidades tardías, no se observó significancia estadística entre los dos grupos en términos de toxicidades gastrointestinales y genitourinarias grado 3-4. Las características de los pacientes de ambos grupos no fueron estadísticamente significativas en la edad, el estadio y la histología, resultados muy parecidos al presente trabajo.

Conclusiones

En etapas clínicas localmente avanzadas el estándar de tratamiento es radioterapia con quimioterapia concomitante seguida de braquiterapia alta tasa de dosis, definida por dosis > 0.2 Gy por minuto (12 Gy por hora)

Las dosis de braquiterapia intracavitaria son controversiales. En algunos países se fijan de acuerdo a la experiencia institucional, pero mantiene los principios de la Comisión Internacional de Unidades Radiológica (ICRU # 38). La Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) publicó las recomendaciones de dosis totales para etapas tempranas de CaCu, un total de 80 a 85 Gy y en etapas avanzadas de 85 a 90 Gy, la recomendación de braquiterapia intracavitaria recomendada de 28 a 34,8 Gy en 4-6 fracciones combinadas con radioterapia externa 45-50,4 Gy se consideró aceptable.

La toxicidad que se puede producir con uno u otro esquema de tratamiento de braquiterapia no ha sido evaluada del todo, solo se reconocen de manera general sus efectos deletéreos. Dependiendo del tiempo de aparición, podemos dividir la toxicidad en: toxicidad aguda y toxicidad crónica y su aparición está determinada por factores dependientes de la irradiación: dosis total, dosis fracción, intervalo entre fracciones, energía utilizada y tasa de dosis; y del órgano de riesgo y esta evaluada por la escala de la RTOG/EORTC. En el presente estudio sólo se logró evaluar la toxicidad aguda tanto a vejiga como recto donde llama la atención la diferencia estadística significativa que existe en la toxicidad G2 a vejiga con el esquema de 6 Gy, justificado probablemente debido a que entre los esquemas de hipo fraccionamiento a mayor dosis las toxicidades agudas no se presentan, por lo que en el grupo de 7 Gy a pesar de no presentar toxicidad aguda significativa, incluso menor al de 6 Gy, se debería evaluar la toxicidad crónica, donde se espera que los efectos deletéreos al tratamiento sean mayores. Por otra parte los resultados que se obtuvieron son similares a los reportados a la literatura mundial.

Resumiendo: 1.- Ambos grupos presentaron igualdad en los datos demográficos tales como: la edad, etapa clínica y estirpe histológica. 2.- En el grupo de 6 Gy es mayor la toxicidad G1 a vejiga, 3.- En el grupo de 7 Gy es mayor la toxicidad grado 2 a vejiga. 4.- Los resultados de este estudio son similares a lo reportado a la bibliografía consultada. Concluyendo que no existe diferencias clínicamente significativas entre teleterapia más esquema de 6 Gy o 7 Gy de BQT HDR.

Recomendaciones

Se sugiere realizar estudios de frecuencia de toxicidad tardía en estos grupos tratados, debido a que la toxicidad tardía se debe valorar en un punto de corte en el tiempo, pudiendo ser 3 y 5 años. Esperando encontrar mayor toxicidad tardía en el grupo de tratamiento de 7 Gy.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de la mortalidad por cáncer de cuello uterino en las siete regiones socioeconómicas y las treinta y dos entidades federativas de México, 2000-2008. *Gac Med Mex* 2012;148 (1):42-51.
3. INEGI 2012. Estadísticas de mortalidad. Cubos dinámicos y CONAPO
4. *Gaceta medica de México* 2012.
5. Kelly R, Walker P, Kitchener H, et al. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities. *BJOG* 2012;119:20-25
6. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al.: Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359 (9312): 1093-101, 2002
7. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al.: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359 (9312): 1085-92, 2002,
8. *Obstet Gynecol Clin N Am* 39 (2012) 233–253
9. Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. *Open Virol J* 2012;6(Suppl 2: M4):190-197.
10. Jit M, Gay N, Soldan K, et al. Estimating progression rates for human papillomavirus infection from epidemiological data. *Med Decis Making* 2010;30:84-98.
11. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruiz V, et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. *Infect Agent Cancer* 2012;7(1):34.
12. . Oh ST, Kyo S, Laimins LA. Telomerase activation by human papillomavirus type 16 E6 protein: induction of human telomerase reverse transcriptase expression through Myc and GC-rich Sp1 binding sites. *J Virol* 2001;75(12):5559-5566.
13. Riou G, Barrois M, Le MG, et al. C-myc proto oncogene expression and prognosis in early carcinoma of the cervix. *Lancet* 1987;1(8536):761-763.
14. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007;120(4):885-891.
15. Pérez G, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int J Cancer* 2008;122 (6):1311-1318.
16. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus(HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *Infect Dis* 2013;208 (3):385-393.
17. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007;298(7):743-753.
18. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV- 16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 1):S1-S10.

19. Lazcano-Ponce E, Salmerón-Castro J, García-Carrancá A, et al. Recommendations for the definition of a policy on vaccination against papillomavirus in Mexico. *Salud Pública Mex* 2009;51(4):336-341.
20. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010 Oct;28 (42):6858-6867.
21. Lazcano-Ponce E, Alonso P, Ruiz-Moreno JA, et al. Recommendations for cervical cancer screening programs in developing countries. The need for equity and technological development. *Salud Pública Mex* 2003;45(Suppl 3):S449-62.
22. Clinical management guidelines for obstetrician–gynecologist. *ACOG practice Bulletin* 2009;(109):1-12.
23. Sawaya GF, Sung HY, Kearney KA, et al. Advancing age and cervical cancer screening and prognosis. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1499-1504
24. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516-542.
25. Petignant P, Loubeyre P. Should we modify the current FIGO staging system for early-stage cervical cancer? *Expert rev Anticancer Ther* 2008;8(7):1015-1017.
26. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-108.
27. Kidd E, Siegel B. Lymph Node Staging by PET in cervical cancer: Relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2108-2113.
28. Mitchell D, Snyder B. Early invasive Cervical Cancer: Tumor Delineation by MRI, CT, and clinical Examination, verified by Pathologic Results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup study. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5687-5694
29. Lubrano A, Medina N, Benito V, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN2-CIN3 in a single institution. *Eur J of Obstet and Gynecol and Reprod Biol* 2012;161:71-74. 12.
30. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999;73:348-353. 13.
31. Krivak TC, Rose GS, McBroom JW, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:567-575.
32. Filippeschi M, Moncini I, Bianchi B, et al. What kind of surgery for cervical carcinoma? *G Chir* 2012;33:139-146.
33. Helpman I, Grisar D, Covens A. Early adenocarcinoma of the cervix: Is radical vaginal trachelectomy safe? *Gynecol Oncol* 2011;123:95-98
34. Morales PMA, Torres LA, Oliva PJC, et al. Histerectomía radical modificada en pacientes con cáncer cervicouterino Ib1. *GAMO* 2009;8:135-141.
35. Wright JD, Nathavith Arana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol* 2010;115(3):585-590.
36. Yu-LiChen, Chih MH, Chi ACH, et al. Impact of various treatment modalities on the outcome of stage Ib1-IIa cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112:135-139
37. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(15):1154-1161.
38. Chen H-W, Jei J, Wei L. A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chinese J Oncol* 1997;24:249-251.

39. Lal P, Saibish Kumar E, Tiwari A. Chemoirradiation versus radiotherapy alone in locally advanced carcinoma of the uterine cervix: An ongoing phase III trial. Presented at the 23rd Annual Meeting of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Amsterdam, the Netherlands.2004; October 24-28 (abstr 673).
40. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic Review and metaanalysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:5802-5812.
41. Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology (Report 38) (ICRU-38).
42. The Physics of Radiation Therapy Third Edition. Foig M. Khan, Lippimenttt Williams wilkins 2003 Philadelphia.
43. Daniel G peterit et al, High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence—the University of Wisconsin experience *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 45, No. 5, pp. 1267–1274, 1999
44. Ekkasik et al The Effects of Two HDR Brachytherapy Schedules in Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Concurrent Chemoradiation: A Study from Chiang Mai, Thailand *J. Radiat. Res.*, 53, 281–287 (2012).
45. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 48, No. 1, pp. 201–211, 2000
46. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J. Oncol. Biol. Phys.*: 1991; 21:109-122.
47. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, uretra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 1995; 31:1257-1280.
48. Grigsby PW, Russell A, Bruner D, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 1995; 31:1281-1299
49. Nicolaou N. Prevention and management of radiation toxicity. En: *Cancer Management: A multidisciplinary approach*. Ed 2004. Cap. 47.
50. Konski A, Sowers M. Pelvic fractures following irradiation for endometrial carcinoma. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 1996; 35:361-367.
51. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf
52. Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*:1995; 31: 1341-1346.
53. Anack Y, Yalman D, Öz saran Z, et al. Late radiation effects to rectum and bladder in gynaecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late effects scoring system. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 2001; 50 (5): 1107-1112.
54. Orton CG, Seyedsadr M and Somnay A (1991) Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 1425–1434
55. Peterit DG and Pearcey R (1999) Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: Is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 359–366.
56. Ekkasit tharavichitkul , The Effects of Two HDR Brachytherapy Schedules in Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Concurrent Chemoradiation:A Study from Chiang Mai, thailandj. *Radiat. Res.*, 53, 281–287 (2012)

Anexo. 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Afiliación:

Edad:

Diagnóstico y Etapa clínica:

Estirpe Histológica:

Etapa clínica.

Comorbilidades: DM2 HAS AR Otras.

Dosis teleterapia:

Dosis a vejiga en teleterapia:

Dosis a recto en teleterapia:

Esquema de tratamiento en BQT HDR: Esquema I : 6 Gy Esquema II : 7 Gy

Dosis total a vejiga con BQT HDR

Dosis total a recto con BQT HDR

Dosis total al punto A

Dosis biológicamente efectiva a vejiga:

Dosis biológicamente efectiva a recto:

Toxicidad aguda a vejiga: RTOG 1 2 3 4

Toxicidad aguda a recto: RTOG 1 2 3 4