Cáncer cervicouterino: actualización y análisis estadístico de pacientes tratadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Hugo A. Millán-Aguilar* y Patricia Cortés-Esteban

Departamento Institucional, Clínica de Tumores Ginecológicos, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El cáncer de cérvix representa uno de los tumores más frecuentes en las mujeres, y es de suma importancia en países de Latinoamérica y en vías de desarrollo. Por medio de este estudio se planea presentar datos actualizados de las pacientes con cáncer cervicouterino tratadas en un centro nacional de referencia, lo que permitirá ajustar modelos de tamizaje, tratamiento y pronóstico, específico para el tipo de población que se atiende en la actualidad. **Métodos:** Se llevo a cabo un estudio retrospectivo descriptivo de las pacientes tratadas desde el 2018 al 2020 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Las variables numéricas se expresan por medio de estadística descriptiva y medidas de tendencia central, así mismo se describen las modalidades de tratamiento y supervivencia específica con curvas de Kaplan-Meier. **Resultados:** Se analizaron 197 expedientes. El 71% de las pacientes evaluadas se presentan en etapas II y III, el 51.8% recibe tratamiento a base de quimioterapia-radioterapia (QT/RT) con un cisplatino, y un 18% recibe tratamiento con quimioterapia para enfermedad metastásica o recurrente. Las medianas de supervivencia alcanzadas para pacientes tratadas con QT/RT fue de 45 meses y para todas las pacientes con enfermedad recurrente o metastásica fue de 10 meses. Las pacientes que reciben antiangiogénico en combinación con quimioterapia alcanzaron medianas de 21 meses de supervivencia.

Palabras clave: Cáncer cervicouterino. México. Oncología. Antiangiogénico.

Cervical cancer: Update and statistical analysis to 8 years of patients of the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Abstract

Background: Cervical cancer is one of the most frequent tumors in women, and one of the utmost importance in Latin American countries. This study reviews updated data on patients with cervical cancer treated at a reference center in Mexico city, with the intention to adjust screening, treatment and prognosis models, to this specific type of population. **Methods:** A retrospective-descriptive study of patients with cervical cancer treated from 2017 to 2020 at the "Centro Médico Nacional 20 de Noviembre". The numerical variables are expressed by descriptive statistics and measures of central tendency. We describe also treatment modalities and survival with Kaplan-Meier curves. **Results:** 197 medical records of patients with cervical cancer were analyzed, 71% were in stages II and III, 51.8% received chemo-radiotherapy treatment with cisplatin, and 18% received chemotherapy treatment for metastatic or recurrent disease, including an anti-angiogenic. The median survival for patients treated with QT / RT was 45 months and for those with recurrent or metastatic disease was 10 months. Patients receiving anti-angiogenic in combination with chemotherapy achieved a median of 21 months of survival.

Key words: Cervical Cancer. Mexico. Oncology. Anti-Angiogenic.

Correspondencia:

*Hugo A. Millán-Aguilar
E-mail: hmillan17@gmail.com

Fecha de recepción: 29-10-2020
Fecha de aceptación: 01-03-2021
DOI: 10.24875/REMQ.20000036

Disponible en internet: 04-06-2021
Rev Esp Méd Quir. 2020;25:37-43
www.remq-issste.com

1665-7330 / © 2021 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de cérvix representa unos de los cánceres más frecuentes en las mujeres. La SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), rama de los institutos nacionales de Salud de los Estados Unidos, estima para 2020 un total de 13,800 casos nuevos, ocupando el lugar 20 de incidencia en los EE.UU., lo cual representa el 0.8% de todos los casos de cáncer en este país¹. La incidencia mundial para cáncer cervicouterino (CACU) en 2018 de acuerdo con GLOBOCAN fue de 569,847 casos, y para México un total de 7,869, con una mortalidad de 311,365 y 4,121 respectivamente². Así mismo, el 84% de todos los casos de CACU ocurren en países en vías de desarrollo³. El CACU ocupa el cuarto lugar en incidencia de cáncer en las mujeres solamente por detrás del cáncer de mama (con 2.1 millones), colon y recto (con 0.8 millones) y pulmón (con 0.7 millones)⁴. En México para el año 2015 se reportaron en total 4,009 nuevos casos con un tasa de mortalidad de 6.4/100,000 habitantes, la segunda tasa de mortalidad más alta en mujeres, solamente por detrás del cáncer de mama⁵. Se sabe que el factor de riesgo más importante para CACU es la infección por el virus de papiloma humano (VPH) cepas de riesgo intermedio y alto, y que hasta un 87% de los cánceres invasivos de cérvix pueden tener genoma identificable de VPH, especialmente las cepas 16 y 18, aunque existen aproximadamente otros 16 serotipos, a destacar 45, 31 y 33, que se asocian en menor medida con el potencial de desarrollo de cáncer de cérvix^{6,7}. Otros factores de riesgo que han sido identificados son el inicio temprano de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, antecedente de enfermedades de transmisión sexual, edad temprana del primer embarazo, antecedente de displasia o neoplasia intraepitelial, uso de anticonceptivos orales y tabaquismo⁸. El tratamiento varía según la etapa de presentación de la paciente; para etapas tempranas, es decir tumores invasivos desde 3 mm hasta menos de 2 cm, se basa en una histerectomía radical modificada, que hasta la actualidad no ha demostrado ser superior o inferior al tratamiento con radioterapia⁹. Para mujeres con enfermedad temprana y factores de riesgo intermedio de recurrencia, los cuales se definen como un tamaño tumoral mayor a 4 cm, invasión al estroma y/o invasión linfática, el uso de radioterapia adyuvante ofrece beneficio en términos de supervivencia libre de progresión en comparación a la histerectomía por sí sola¹⁰. Para mujeres con enfermedad

temprana y factores de alto riesgo de recurrencia como la presencia de ganglios linfáticos, márgenes quirúrgicos positivos y/o involucro de parametrios, el uso de quimioterapia-radioterapia concurrente a base de cisplatino ha demostrado mejoría en la supervivencia de estas pacientes¹¹. Así mismo, sabemos que las pacientes que recurren o que se diagnostican con enfermedad metastásica obtienen beneficio del uso de quimioterapia¹² y/o un tratamiento locorregional, ya sea en forma de cirugía o radioterapia¹³ y que especialmente el uso terapia blanco combinada con quimioterapia ha demostrado, después de más de 20 años, prolongar la supervivencia global en pacientes con CACU avanzado¹⁴.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los casos de las pacientes con diagnóstico por expediente electrónico de CaCu, tratadas desde el año 2012 a julio del 2020, en el Departamento de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Las variables numéricas se describen con base en estadística descriptiva y medidas de tendencia central, las variables tiempo-evento se describen por medio de curvas de Kaplan-Meier y se compararon por medio del estadístico *log rank*, con reporte de medianas, y censurado de acuerdo con la última consulta en caso de no haber fallecido; de igual forma se realiza una regresión de Cox para cálculo del *hazard ratio* (HR) de las pacientes que fueron tratadas con o sin antiangiogénico. Así mismo, se realizó una regresión logística binaria para correlacionar diferentes características clinicopatológicas con el estatus de supervivencia de la pacientes. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.23.

Resultados

Se analizaron en total 197 expedientes de pacientes con CaCu, etapa clínica I a IV, tratadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, desde el año 2012 al 2020. Se excluyeron un total de 33 pacientes, 26 por no contar con información suficiente en el expediente electrónico y siete pacientes con diagnóstico de un doble primario.

De las pacientes evaluables, 111 (67.7%) se presentaron con una puntuación ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 1, así como 34 (20.7%), 10 (6.1%)

y 9 (5.5%) pacientes con ECOG de 0, 2 y 3 respectivamente. La media de edad registrada fue de 60 años, con un peso medio de 65 kg, una talla media de 155 cm y una superficie corporal media de 1.65 m². La clasificación de las pacientes se llevó a cabo de forma clínica mediante la realización de estudios tomográficos y exploración pélvica ginecológica, siguiendo el sistema de clasificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). Es así que 52 pacientes (31.7%) se presentaron en una etapa clínica IIIB, seguido de 41 pacientes (25%) en una etapa clínica IIB, 16 pacientes (9.8%) en una etapa clínica 1B1, 15 (9.1%) pacientes en una etapa clínica IIIA, 9 (5.5%) pacientes en etapa clínica IIIC, y finalmente 9 (5.5%) y 12 pacientes (7.3%) se clasificaron respectivamente como IVA y IVB. Resto de las pacientes constituidas por carcinomas *in situ*, etapa clínica IA y IIA (Fig. 1).

En total 117 (71%) pacientes se presentaron con tumores en etapas clínicas II y III. De acuerdo con la histología del tumor registrada, en 141 (86%) de las pacientes se documentó carcinoma de células escamosas, en 20 (12.2%) pacientes se documentó adenocarcinoma y en 3 (1.8%) pacientes un carcinoma adenoescamoso.

La mediana de supervivencia para etapa clínica IIB no se alcanzó y para pacientes con etapa clínica IIIB fue de 34 meses, de forma interesante las medianas de supervivencia para pacientes con etapa clínica IVB fue de 21 meses (Fig. 2). Veintitrés (14%) pacientes contaban con diagnóstico de enfermedad renal crónica y 26 (16%) pacientes en total requirieron de colocación de sondas de nefrostomía.

La modalidad de tratamiento varía, las pacientes que recibieron cirugía como única forma de tratamiento fueron solamente 3 (1.8%); 85 (51.8%) pacientes recibieron quimioterapia-radioterapia concomitante a base de cisplatino, incluyendo 11 (6.7%) pacientes que se operaron previo al inicio del tratamiento concomitante, este grupo alcanzó una media de cinco ciclos de quimioterapia, con una intensidad de dosis de 67 mg/m² por semana. Se registraron tres pacientes que recibieron quimioterapia-radioterapia concomitante con gemcitabina, debido a contraindicación para uso de cisplatino, registrando una media de dos ciclos y una intensidad de dosis de 200 mg/m² por semana. Este grupo de pacientes recibió en total una media de 48.9 Gy a la pelvis en conjunto con la quimioterapia, y 66 de estas 85 pacientes completaron tratamiento con braquiterapia con una media de 28.9 Gy. De todas las pacientes que recibieron quimioterapia-radioterapia como tratamiento definitivo,

Figura 1. Distribución de la población de acuerdo con la etapa clínica.

Figura 2. Supervivencia de pacientes etapa clínica IVB.

19 pacientes no recibieron braquiterapia, 26 pacientes recibieron una sobredosis de radioterapia (con una media de 25 Gy), 72 pacientes lograron completar el esquema de tratamiento y 13 suspendieron debido principalmente a mucositis, toxicidad renal o hematológica. Para este grupo de pacientes que fueron tratadas a base de quimioterapia-radioterapia se documentó una mediana de supervivencia de 45 meses (Fig. 3).

Figura 3. Supervivencia de acuerdo con la etapa clínica ($p < 0.001$).

La siguiente modalidad de tratamiento más comúnmente otorgada fue únicamente radioterapia en 47 (28%) pacientes, alcanzando una mediana de supervivencia de 35 meses, y cirugía, seguido de radioterapia adyuvante en 18 (10%) pacientes, sin alcanzar la mediana de supervivencia.

En 45 (28%) pacientes se documentó recurrencia, de este total, 41 pacientes presentaron recurrencias dentro de las estructuras de la pelvis, y en cinco de estas pacientes se documentaron solamente metástasis a distancia, ya sea en hueso, hígado o pulmón. De los sitios de metástasis más comunes resaltan 38 pacientes hacia ganglios linfáticos regionales, 16 pacientes con metástasis a pulmón, 11 pacientes con metástasis a hueso y dos pacientes con metástasis a sistema nervioso central. De las pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, 25 pacientes lo hacen a dos o más sitios, considerando ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmón, hueso o cerebro. Treinta pacientes (18%) reciben quimioterapia para enfermedad recurrente o metastásica, alcanzando una mediana de 10 meses de supervivencia (Fig. 4).

Para las pacientes que reciben quimioterapia para enfermedad recurrente o localmente avanzada, destacan los siguientes fármacos; carboplatino, cisplatino, capecitabina, docetaxel, 5-fluorouracilo, gemcitabina, doxorubicina liposomal y bevacizumab.

Para las pacientes que reciben quimioterapia, la media de dosis total y ciclos recibidos de carboplatino fue de 2,690 mg y cuatro ciclos respectivamente, para

Figura 4. Supervivencia de acuerdo con la modalidad de tratamiento ($p < 0.001$). QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

una intensidad de dosis de 224.16 mg/m² por semana; y en el caso de paclitaxel, la media de dosis y ciclos recibidos fueron de 1,300 mg y seis ciclos respectivamente, para una intensidad de dosis de 72 mg/m² por semana. Diez pacientes en etapa clínica IVB, el 6% del total de la muestra, recibieron tratamiento con un antiangiogénico en combinación con carboplatino y paclitaxel, estas pacientes recibieron una dosis total media de 3,790 mg del antiangiogénico, así como una media de cinco ciclos, y cinco de estas 10 pacientes recibieron antiangiogénico de mantenimiento completando una media de nueve ciclos y un total de 7,753 mg. Cuando analizamos específicamente la supervivencia de las pacientes que recibieron bevacizumab para enfermedad avanzada se alcanzó una mediana de supervivencia de 21 meses vs. 10 meses en comparación con pacientes que no recibieron el antiangiogénico, resaltando que todas las pacientes lo recibieron en combinación con carboplatino y paclitaxel, para un HR de 0.87 (intervalo de confianza del 95%: 0.27-2.8; $p = 0.82$) (Fig. 5). De estas 10 pacientes, dos lograron respuestas radiográficas completas.

En total 11 pacientes pasan a una segunda línea de quimioterapia, de las cuales cinco fueron tratados con capecitabina, dos con gemcitabina, una con 5-fluorouracilo, dos con docetaxel y, finalmente, una con doxorubicina liposomal. Dos pacientes reciben tres líneas de tratamiento para enfermedad avanzada, alcanzando supervivencias de 39 y 88 meses respectivamente.

Figura 5. Comparación de uso o no de antiangiogénico (p = 0.66).

Finalmente, se lleva a cabo una regresión logística binaria para correlacionar diferentes variables con el estatus de supervivencia; incluido en el modelo están el estatus funcional, haber recibido quimioterapia en enfermedad metastásica, los sitios de recurrencia y la etapa clínica. Podemos observar como todas las variables se correlacionan de forma positiva con la posibilidad de estar vivo (Tabla 1).

Conclusiones

El CaCu continua siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo y especialmente en países en vías de desarrollo, y si bien se ha documentado una disminución de la mortalidad en la última década en Latinoamérica y el Caribe¹⁵, muchas pacientes continúan presentándose en etapas avanzadas de la enfermedad, lo cual es en parte atribuible a los diferentes problemas socioeconómicos y educacionales propios de la región¹⁶. De igual forma, se encuentra bien descrito que la distribución de la enfermedad por razas es diferente en países multi-culturales, con mayor afectación de hispanos y afroamericanos, en comparación con mujeres de raza blanca¹⁷. De acuerdo con los datos obtenidos en esta revisión vemos que la media de edad al diagnóstico es de 60 años, diferente a la edad registrada para países desarrollados con programas de tamizaje activos para CaCu que rondan los 50 años de edad¹⁷. El ISSSTE en 2019

Tabla 1. Regresión logística binaria

Variable	OR	IC 95%	p
ECOG	0.16	0.07-0.38	< 0.0001
Quimioterapia en enfermedad metastásica	0.23	0.05-0.093	0.04
Etapla clínica	0.69	0.55-0.86	0.001
Sitios de recurrencia	0.33	0.18-0.61	< 0.0001

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

contaba con un total de 13,478,872 pacientes asegurados¹⁸, la población que recibe el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre se constituye por pacientes que son referidas de hospitales regionales en todo el país y de la Ciudad de México, y como tal, representan una población muy seleccionada. Es así que podemos ver que el 71% de las pacientes lo constituyen mujeres en etapa clínica II y III, sumado a otro 12% que se presenta en etapas clínicas IV. El tratamiento concomitante con quimioterapia-radioterapia se recomienda por parte de diferentes guías internacionales como estándar de tratamiento^{19,20} desde etapas clínicas IB hasta IVA; y de igual forma para pacientes que se someten a un tratamiento quirúrgico y cuentan con factores de alto riesgo clínico como son: invasión a ganglios linfáticos, parametrios o márgenes quirúrgicos positivos¹¹. De 85 pacientes que reciben quimioterapia-radioterapia solamente 13 no lograron completar el esquema de tratamiento, la media de ciclos de quimioterapia y radioterapia recibidas por nuestras pacientes son similares a las reportadas en diferentes estudios^{21,22}, alcanzando cinco ciclos de cisplatino y 48.9 Gy de radioterapia respectivamente. Al contar con una población con una alta comorbilidad cardiovascular y enfermedad renal²³, el uso de fármacos radiosensibilizadores con baja toxicidad renal puede ser de gran relevancia, es así que tres pacientes pasan a recibir tratamiento con gemcitabina concomitante con radioterapia. Contamos en este contexto con al menos un estudio fase II en donde las pacientes recibían 300 mg/m²/semana de dicho fármaco, alcanzando una tasa de respuestas globales del 89%²⁴. Así mismo, el carboplatino puede ser utilizado como radiosensibilizador en pacientes no aptas a tratamiento con cisplatino, ya sea por insuficiencia renal o edad avanzada²⁵. Es importante recalcar que de 85 pacientes que reciben quimioterapia-radioterapia como tratamiento definitivo, 19 pacientes no reciben

braquiterapia. En total 30 pacientes pasaron a recibir tratamiento con quimioterapia para enfermedad recurrente o metastásica, un escenario donde la supervivencia reportada de forma histórica puede variar desde cuatro hasta ocho meses²⁶ y en donde la combinación de diferentes quimioterapéuticos había formado la base de tratamiento. En 2009 se reportó la combinación de cisplatino y paclitaxel, alcanzando una mediana de supervivencia de 12 meses¹². Este grupo de pacientes alcanzó una supervivencia de 10 meses en nuestra institución. Así mismo, 10 pacientes etapa clínica IVB recibieron bevacizumab, alcanzando una mediana de supervivencia de 21 meses, casi el doble en comparación con las pacientes que no lo recibieron. Parte de esta diferencia estriba en una selección estricta de las pacientes candidatas a recibir el fármaco, como son: pacientes con buen estado funcional, sin insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares y/o antecedentes de sangrado o trombosis. Los resultados, a pesar de un número pequeño de pacientes, son similares a lo reportado por Tewari¹⁴ en un estudio en donde la combinación del antiangiogénico con quimioterapia demuestra prolongar la supervivencia global en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. En el análisis de regresión se evidencia que tanto el estado funcional, el recibir quimioterapia en enfermedad metastásica, y la etapa clínica se asocian de forma positiva con la supervivencia de las pacientes. En conclusión, las pacientes referidas para atención por CaCu al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre reciben un tratamiento que se encuentra estandarizado en todo el mundo, los porcentajes reportados de tolerancia a la quimioterapia y la radioterapia son comparables a lo que se ha reportado en la literatura de forma mundial, y de igual forma la supervivencia de las pacientes con enfermedad metastásica ha mejorado con el uso de bevacizumab.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

1. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer [Internet]. NIH National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [citado: 6 de enero de 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-203.
5. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-Valle-Solis AA, Cabrera-Galeana P, et al. Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *Gac Mex Oncol*. 2019;17(1):579.
6. Jhingran A, Russell AH, Seiden MV, Duska LR, Goodman AK. *Cancers of the cervix, vulva, and vagina*. En: *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th Edition. Elsevier Saunders; 2019. pp. 1534-1572.
7. Ochoa Carrillo FJ. Primer Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Cervicouterino. *Gac Mex Oncol*. 2014;13(4):1-98.
8. The 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: Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-91.
9. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
10. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol*. 2006;65(1):169-76.
11. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-13.
12. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649-55.
13. Haasbeek CJA, Uitterhoeve ALJ, van der Velden J, González DG, Stalpers LJA. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol*. 2008;89(2):197-204.
14. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-43.
15. Pilleron S, Cabasag CJ, Ferlay J, Bray F, Luciani S, Almonte M, et al. Cervical cancer burden in Latin America and the Caribbean: Where are we? *Int J Cancer*. 2020;147(6):1638-48.

16. Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J Surg Oncol.* 2017;115(5):615-8.
17. Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States: Corrected Cervix Cancer Mortality Rates. *Cancer.* 2017;123(6):1044-50.
18. Estadística. Anuarios 2019 [Internet]. Gobierno de México: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; 2019 [citado: 6 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.issste.gob.mx/datosabiertos/anuarios/anuarios2019.html>
19. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2020 [citado: 15 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
20. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv72-83.
21. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1144-53.
22. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, et al. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):506.
23. Tamayo y Orozco JA, Lastiri Quirós HS. La enfermedad renal crónica en México [Internet]. Intersistemas Academia Nacional de Medicina de México; 2016. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ENF-RENAL.pdf
24. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-González A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs.* 2004;15(8):761-6.
25. Nam EJ, Lee M, Yim GW, Kim JH, Kim S, Kim SW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *Oncologist.* 2013;18(7):843-9.
26. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):44-9.