

2 M. Jurado^a
R. Martínez-Monge^b
J.L. Alcázar^a

^aDepartamento de Ginecología.

^bDepartamento de Oncología.

Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.
Pamplona. Navarra.

Correspondencia:

Dr. Matías Jurado.

Departamento de Ginecología.

Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.

31080 Pamplona.

Correo electrónico: mjurado@unav.es

Fecha de recepción: 13/3/01

Aceptado para su publicación: 27/7/01

Papel y eficacia de la radioterapia intraoperatoria en el tratamiento adyuvante tras rescate quirúrgico de la recidiva del cáncer de cérvix

Role and efficacy of intraoperative radiotherapy in adjuvant therapy after rescue surgery for cervical cancer recurrence

Jurado M, Martínez-Monge R, Alcázar JL. Papel y eficacia de la radioterapia intraoperatoria en el tratamiento adyuvante tras rescate quirúrgico de la recidiva del cáncer de cérvix. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:432-438.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la toxicidad y la utilidad clínica de la radioterapia intraoperatoria con electrones (RIO) en pacientes con recurrencia de cáncer de cérvix.

Material y métodos: Entre enero de 1986 y junio de 1999, se trataron 36 pacientes con RIO. Las pacientes con recurrencia tras cirugía exclusiva recibieron quimiorradioterapia preoperatoria con 20 mg/m² de cisplatino y 1.000 mg/m² de 5-fluorouracilo, un ciclo al iniciar y otro al acabar la radioterapia externa (45 Gy). Las pacientes con recurrencia tras radioterapia fueron evaluadas para cirugía como primera opción. La dosis media de RIO fue de 15 Gy (límites 10-20).

Resultados: La tasa global de toxicidad atribuible a la RIO fue del 17%, a expensas de dolor crónico en 6 pacientes. La tasa de control a 10 años en el área tratada con RIO fue del 56%. El control se correlacionó con la afectación del margen parametrial ($p = 0,001$), la cantidad de enfermedad

residual ($p = 0,001$) y la afectación de ganglios pélvicos ($p = 0,032$).

Conclusiones: La RIO es una técnica útil en el manejo de la recurrencia del cáncer de cérvix resecable. Las pacientes con afectación de ganglios linfáticos pélvicos, afección parametrial, y/o exéresis incompleta tienen un control local muy pobre a pesar de la RIO a las dosis empleadas en este estudio.

PALABRAS CLAVE

Radioterapia intraoperatoria. Cáncer de cérvix. Enfermedad recurrente.

ABSTRACT

Objective: To determine the toxicity and clinical usefulness of intraoperative electron beam radiotherapy (IORT) in patients with recurrent cervical cancer.

Material and methods: From January 1986 to June 1999, 36 patients were treated with IORT.

Unirradiated patients received preoperative chemoradiation to 45 Gy with cisplatin 20 mg/m² and 5-fluorouracil 1000 mg/m². IORT median dose was 15 Gy (range 10-25).

Results: The overall incidence of toxic events attributable to IORT was 17%. Chronic pain was observed in 6 patients. The 10-year Control Rate within the area treated with IORT was 56%. Local control correlated with involvement of the parametrial margin ($p = 0.001$), amount of residual disease ($p = 0.001$), and pelvic lymph node involvement ($p = 0.032$).

Conclusions: IORT is a valuable boosting technique in the management of recurrent but resectable cervical cancer. Patients with positive lymph nodes, parametrial involvement, and/or incomplete resections have poor local control rates in spite of IORT at the doses used in this study.

KEY WORDS

Intraoperative radiotherapy. Cervical cancer. Recurrent disease.

INTRODUCCIÓN

La tasa de recurrencia local en cáncer de cérvix voluminoso en estadio precoz (Ib y IIa) oscila entre el 10 y el 40% dependiendo del tipo de tratamiento inicial (cirugía o radioterapia radical)^{1,2}. En estadios más avanzados (IIb-IVa) la incidencia de recurrencia oscila entre el 25 y el 60% incluso en la actualidad³⁻⁵. Es, por tanto, evidente que la recurrencia local continúa siendo un problema importante.

Las pacientes con recurrencia pélvica que no han recibido radioterapia pueden beneficiarse de cirugía adyuvante después de quimiorradioterapia en caso de respuesta subóptima⁶. Sin embargo, las pacientes con recurrencia después de irradiación radical tienen una supervivencia muy pobre si se tratan sólo con quimioterapia o reirradiación^{7,8}. La exenteración pélvica se considera el tratamiento estándar de las pacientes con recurrencia central⁹. Cuando la recurren-

Tabla 1 Características de las pacientes	
Edad (\bar{X} , límites)	49 (25-72)
Estadio previo (FIGO) (%)	
I	14 (39)
IIa-IIb	17 (47)
III-IV	3 (8)
Desconocido	2 (6)
Histología	
Escamoso	27
Adenocarcinoma	9
Lugar de recurrencia (%)	
Lateral (\pm central)	19 (53)
Central	11 (30)
Lateral + Metástasis aórtica	1 (3)
Metástasis aórtica o pélvica	5 (14)
Tamaño (cm) mediana, rango	5 (micro-10)
Tratamiento previo (%)	
Cirugía	5 (14)
RTPE \pm cirugía	31 (86)
Dosis (\bar{X} , límites) Gy	52 (40-75)

RTPE: radioterapia pélvica.

cia afecta a la pared pélvica las posibilidades de exéresis curativa son mínimas, con una tasa de supervivencia global a 5 años inferior del 10%¹⁰.

La radioterapia intraoperatoria con electrones (RIO) puede administrarse en un área quirúrgica bien definida, minimizando la toxicidad de los tejidos circundantes al movilizar las estructuras vecinas fuera del campo de irradiación. Este nuevo procedimiento que combina la RIO con la exéresis tumoral máxima puede beneficiar a este tipo de pacientes^{11,12}.

El presente estudio es un análisis retrospectivo de 36 pacientes con recurrencia de cáncer de cérvix que recibieron RIO. La intención del estudio es evaluar los efectos secundarios a largo plazo así como la supervivencia y control local.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde enero de 1986 hasta junio de 1999 se trataron a 36 pacientes con recidiva de cáncer de cérvix, de localización mayoritariamente pélvica, mediante cirugía y RIO (tabla 1). Las pacientes con recurrencia a cirugía se trataron previamente con quimiorradioterapia concomitante. La quimioterapia consistió en 20 mg/m² de cisplatino (CDDP) y 1.000 mg/m² de 5-fluorouracilo en infusión continua de 24

4 h durante los días 1 a 4 y 22 a 25 de la radioterapia externa pélvica (RTPE). La radioterapia se administró con fraccionamiento estándar (180 cGy/día \times 5 días a la semana) hasta 45 Gy utilizando fotones de 15 MV a través de dos o cuatro campos pélvicos. A las 4-6 semanas se realizó el tratamiento quirúrgico. Todas las pacientes con recurrencia a tratamiento previo que incluyera radioterapia fueron intervenidas quirúrgicamente. Hubo 15 pacientes que tenían recurrencia lateral considerada irresecable por la afectación de la pared pélvica que recibieron 2 o 3 ciclos de quimioterapia, habitualmente con cisplatino, adriamicina e ifosfamida, revaluándose después para cirugía. Todas ellas fueron finalmente candidatas a cirugía, realizándose exenteración pélvica en 14 y sólo exposición para la RIO en la que presentaba además metástasis aórtica (tabla 1). Preoperatoriamente, las pacientes fueron evaluadas mediante tomografía axial computarizada (TAC) torácica y abdominal además de la exploración clínica y analítica habitual.

El procedimiento quirúrgico comenzó por una meticolosa exploración del abdomen superior. Ante cualquier sospecha de enfermedad extrapélvica intraperitoneal o retroperitoneal se realizó estudio histológico intraoperatorio. Igualmente en la pelvis se valoró también la resecabilidad de la enfermedad. Tras la exéresis tumoral las áreas de riesgo de recurrencia donde se administraría RIO se determinaron conjuntamente por el cirujano y el oncólogo radioterapeuta. Este procedimiento ha sido descrito previamente^{11,12}. Se definió enfermedad residual macroscópica a la enfermedad residual visible en cualquier cuantía. Se definió enfermedad microscópica cuando el margen parametrial fue positivo en el informe anatomopatológico definitivo. Se definió no residuo cuando hubo una exéresis macroscópicamente completa y los márgenes fueron negativos en el informe anatomopatológico definitivo.

El área de RIO habitualmente incluyó los márgenes de resección quirúrgica en los vasos ilíacos internos y sus tributarios posteriores, así como la fosa obturatriz. En otras situaciones el campo de RIO se seleccionó de acuerdo con la localización de la enfermedad resecada como podría ser el lecho de un ganglio linfático u otras zonas de la pared pélvica. Los aplicadores de RIO empleados tuvieron un diámetro medio de 7 cm (límites 5-10 cm), la dosis media administrada fue de 15 Gy (límites 10-20), con

Tabla 2 Características del tratamiento

Tratamiento preoperatorio (%)	
Quimioterapia	15 (41)
QT + RTPE	5 (14)
RTPE	1 (2,8)
Cirugía (%)	
Histerectomía radical (tipo III-V)	4 (11)
Exenteración pélvica	27 (75)
Laparotomía	5 (14)
Linfadenectomía pélvica	13 (36)
Linfadenectomía aórtica	7 (19)
Enfermedad residual	
Macroscópica	5 (14)
Microscópica	10 (28)
No residuo	21 (58)
RIO (dosis, Gy)	
Mediana (límites)	15 (10-20)
RIO (energía, MeV)	
Mediana (límites)	9 (6-15)

QT: quimioterapia; RTPE: radioterapia pélvica; RIO: radioterapia intraoperatoria.

electrones de 9 MeV (límites 6-15), y el tiempo invertido en el transporte y tratamiento con RIO de las pacientes fue aproximadamente de 45 a 60 min (tabla 2). Ninguna paciente recibió después ningún tipo de quimioterapia adyuvante. El seguimiento se realizó cada 3 meses practicándose exploración clínica, radiografía de tórax, TAC abdominal y analítica general (marcadores tumorales y bioquímica).

Se clasificó como fallo pélvico "en el campo" cuando la enfermedad recidivó en el área tratada con RIO; se consideró como fallo "fuera del campo" a la recidiva ocurrida en cualquier parte de la pelvis, pero dentro de los límites del campo de la RTPE. Cualquier recidiva fuera de la pelvis se definió como metástasis a distancia.

El análisis de la asociación entre diferentes variables se hizo mediante tests de contingencia. Se definió como evento la recurrencia o muerte. El estudio de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier comparándose las curvas mediante el test de rangos logarítmicos y el método estadístico de Breslow^{13,14}. La supervivencia se estimó desde el primer día después de la cirugía. El análisis estadístico se realizó con el SPSS 6.12 para Windows (Chicago, IL). Los valores se consideraron como estadísticamente significativos cuando $p \leq 0,05$.

Tabla 3 Supervivencia en relación con la enfermedad residual

	SG	SLE	Control local*	Control a distancia
Global	20%	33%	56%	42%
Residuo				
Macro	0%	0%	0%	0%
Micro	10%	20%	30%	20%
No	29%	48%	80%	61%
p	0,065	0,012	0,001	0,001

*Control en el campo de RIO.

SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Tabla 4 Patrón de recurrencia y tasa de fallos según diferentes factores pronósticos

	Enfermedad residual			Margen parametrial		Linfáticos pélvicos	
	Macro	Micro	No	(+)	(-)	(+)	(-)
"En el campo" (%)	100	70	19 ^a	84	22 ^c	80	12 ^e
Distancia (%)	100	80	39 ^b	92	39 ^d	100	12 ^f

^ap = 0,001, ^bp = 0,011, ^cp = 0,001, ^dp = 0,002, ^ep = 0,032, ^fp = 0,005.

RESULTADOS

Control local en el campo de RIO

Todas las pacientes fueron evaluables para fallo. Así, el control local "en el campo" fue del 56%; cuando la recurrencia había sido central se incrementó a un 67% y en las pacientes con recurrencia lateral descendió al 42% (p = NS). El grado de control fue significativamente mejor (p = 0,01) dependiendo del residuo tumoral posquirúrgico, siendo del 0, el 30 y el 80%, respectivamente, para enfermedad residual macroscópica, microscópica o no residuo (tabla 3). Ninguna paciente tuvo una recurrencia aislada "en el campo" sino que se asoció a fallo múltiple, "fuera del campo" y a distancia. En el estudio univariable mediante los tests de contingencia el fallo "en el campo" de RIO se correlacionó con la afectación del margen parametrial (p = 0,01), la enfermedad residual (p = 0,001) y la afectación de ganglios pélvicos (p = 0,032) (tabla 4). No hubo correlación con el volumen del tumor, estadio del tu-

mor primario o tiempo transcurrido hasta la recurrencia. En el estudio multivariable no se evidenció ningún factor pronóstico independiente con significación estadística.

Control a distancia

Hubo un 5,6% de fallos "fuera de campo" y un 58% de metástasis a distancia. La tasa de metástasis a distancia fue del 100% cuando hubo fallo "en el campo", siendo la mediana de tiempo libre de enfermedad de 3 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0-7). Cuando hubo control "en el campo" la tasa de metástasis a distancia fue del 25% (p = 0,001), no habiéndose alcanzado la mediana del tiempo libre de enfermedad en el momento del estudio. La incidencia de fallos a distancia se correlacionó también con la enfermedad residual, siendo del 100, el 80 y el 39%, para la enfermedad macroscópica, microscópica o no residuo, respectivamente. Igualmente se correlacionó con el margen parametrial (p = 0,002) y con la afectación de ganglios pélvicos (p = 0,005) (tabla 4).

Supervivencia

Tras una mediana de seguimiento de 9 meses (límites 0-136) la supervivencia global actuarial a 10 años fue del 20%, siendo del 0, el 10 y el 29% cuando la enfermedad residual fue macroscópica, microscópica o no residuo respectivamente (p = 0,065). Estas diferencias no alcanzaron significación estadística probablemente por el pequeño número de casos incluidos en nuestro estudio. Aunque se observa una clara tendencia. Las pacientes que presentaron recurrencia "en el campo" fallecieron por progresión de la enfermedad, siendo la mediana de supervivencia en este grupo de 6,8 meses (IC del 95%: 4-9). En aquellas pacientes en las que hubo control de la enfermedad "en el campo" la supervivencia global actuarial fue del 35%, con una mediana de supervivencia de 21,6 meses (IC del 95%: 17-26) (p = 0,003).

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 33%, siendo del 0, el 20 y el 48%, respectivamente, para la enfermedad residual macroscópica, microscópica o ninguna (p = 0,012). Cuando hubo control "en el campo" la SLE fue del 60%.

6 Toxicidad

La toxicidad directamente relacionada con la RIO fue del 17% (6/36). Dos pacientes habían recibido una dosis de RIO de 10 Gy y las otras cuatro de 15 Gy cada una. En las 6 pacientes apareció dolor crónico que comenzó en el postoperatorio inmediato, resolviéndose completamente en unos meses.

DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico de rescate de la enfermedad recurrente en la pelvis se ve limitado por la dificultad de obtener márgenes quirúrgicos libres. Así, la RIO contribuiría como una técnica que puede administrar una dosis adicional de irradiación sobre un área bien definida que se considera de un riesgo elevado de recurrencia local. Además, la dosis de irradiación en los tejidos normales puede ser minimizada o eliminada al proteger o movilizar las estructuras fuera del haz de irradiación^{11,12}.

En el presente estudio se trataron 36 pacientes mediante cirugía y RIO. Solamente cinco de ellas recibieron quimiorradioterapia preoperatoria al haber sido recurrencias a cirugía previa exclusivamente. El control actuarial a 10 años "en el campo" de irradiación fue del 56%. Si excluimos a las 5 pacientes que habían recibido quimiorradioterapia preoperatoria la tasa de control desciende al 39,2%. Otros autores han aportado tasas de control local ligeramente mejores, pero tras un seguimiento más corto^{7,15}. En la serie de Mayo Clinic¹⁵ el 65% de las pacientes recibieron RTPE, incluyendo a 9 pacientes que habían recidivado tras radioterapia. En la serie de 22 pacientes publicada por la Universidad de Washington¹⁵ el 59% de las pacientes recibieron RTPE adicional, incluyendo también a 9 pacientes que habían recurrido a radioterapia. Los mejores resultados obtenidos en estas dos series pueden ser debidos a la mayor dosis de RIO administrada así como al gran número de pacientes que recibieron RTPE suplementaria.

El análisis según factores pronósticos en nuestra serie demuestra que las pacientes con afección del margen parametrial, enfermedad residual microscópica o macroscópica, o afección de ganglios linfáticos pélvicos tienen una tasa de fallo "en el campo" del 70% a pesar de una dosis de RIO mayor (dosis

media de 15,8 Gy; límites 10-25), comparada con una tasa de fallo del 19,5% en las pacientes sin ninguno de estos factores pronósticos adversos y que habían recibido menor dosis de RIO (dosis media 12,5 Gy; límites 10-15). Por desgracia, todos los fallos "en el campo" no se presentaron como únicos sino que coincidieron con fallos en otros lugares de la pelvis y a distancia. La tasa global de metástasis a distancia fue del 58% que es similar a lo aportado en otras publicaciones¹⁵. También la tasa de metástasis a distancia estuvo en estrecha relación con la cantidad de enfermedad residual, siendo del 100, el 80 y el 38% cuando dicha enfermedad residual fue macroscópica, microscópica o ninguna. La serie de la Mayo Clinic presentaba una tasa de fallo a distancia del 78% en pacientes con enfermedad residual macroscópica. Nuestro estudio, así como otros¹⁵, demuestra que sería necesario administrar un tratamiento sistémico más efectivo a estas pacientes con una exéresis incompleta de la enfermedad.

La supervivencia global a 6 años en la presente serie fue del 20%, que es menor que la de otros autores^{7,15}, aunque sólo la serie de Stelzer et al es comparable al haber tratado exclusivamente pacientes con recurrencia de cáncer de cérvix. Sin embargo, en la citada serie, sólo el 50% de las pacientes presentaron recurrencia tras radioterapia mientras que en la presente serie lo fueron el 86% de las pacientes. En la serie de la Mayo Clinic había un 37% de pacientes con otro tipo de tumor (endometrio, vagina y ovario) y un 15% con tumor primario localmente avanzado. Cuando se comparan los datos según la cantidad de enfermedad residual los resultados son similares. Así, en la serie de la Mayo Clinic la supervivencia a 5 años cuando hubo enfermedad residual macroscópica fue del 10 y el 37% cuando la resección tumoral fue completa. Nuestra serie evidencia una supervivencia global a 6 años del 6% cuando se agruparon las pacientes con enfermedad residual macro y microscópica y del 29% en las pacientes con márgenes de resección negativos.

La toxicidad directamente relacionada con la RIO fue aceptable, con una tasa total de complicaciones del 17%. Todas estas pacientes desarrollaron dolor pélvico crónico de aparición en el postoperatorio inmediato y que se resolvió en todos los casos en pocos meses. En otras series de RIO se aportan diferentes tasas de neuropatía periférica que oscilan entre el 10 y el 30%^{7,8,15}.

La neuropatía periférica es la principal complicación dosis limitante en la pelvis y/o retroperitoneo. Los estudios clínicos sugieren que el umbral de la dosis de RIO es tan bajo como 10 Gy¹⁶, con una tasa del 10 al 20% de neuropatías periféricas con dosis de RIO entre 15 y 20 Gy. Por tanto, parece improbable que un incremento de la dosis de RIO pueda mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con enfermedad resecada incompletamente en las que estructuras nerviosas se encuentren dentro del volumen de RIO.

En resumen la RIO con electrones a las dosis empleadas en este estudio es una valiosa técnica de sobreimpresión en el manejo quirúrgico de las recurrencias de cáncer de cérvix resecables. Las pacientes con afección del margen parametrial, ganglios pélvicos y/o exéresis incompletas tienen una tasa de control local muy pobre y, por tanto, hay que evaluar otras alternativas de tratamiento local como sería la braquiterapia de alta tasa fraccionada adminis-

trada perioperatoriamente que tiene una serie de ventajas biológicas (permite la recuperación del daño subletal y la reoxigenación de las células hipóxicas) y permite administrar dosis mayores de irradiación sin incremento de toxicidad. Estas y otras características podrían mejorar los resultados terapéuticos de la RIO con electrones, al menos desde un punto de vista teórico, aunque todavía sólo hay resultados preliminares^{10,17}. En la actualidad, ya estamos tratando con esta técnica a aquellas pacientes con recidiva pélvica lateral, con antecedentes o no de radioterapia previa, que han sido sometidas a cirugía de rescate y que tienen residuo tumoral macroscópico pequeño o microscópico o margen de resección estrecho. La elevada incidencia de fallos a distancia que ocurre en estas pacientes hace deseable el uso de un tratamiento sistémico más efectivo, especialmente en aquellas pacientes con exéresis incompleta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Bommel PE, Van Lindert AC, Kock HC, Leers WH, Neijt JP. A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix (IIb-IIa) and implications for treatment strategy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 69-84.
2. Pérez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 307-317.
3. Pérez CA, Grigsby PW, Nere SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with radiation alone. *Cancer* 1992; 69: 605-611.
4. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143.
5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Mainman MA. Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.
6. Jurado M, Martínez-Monge R, García-Foncillas J, Azinovic I, Aristu J, López García G et al. Pilot study of concurrent Cisplatin, 5-Fluorouracil and external beam radiotherapy prior to radical surgery ± intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 30-37.
7. Stelzer KJ, Wui-Jin Koh, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK, Fidge DC et al. The use of intraoperative radiation therapy in radical salvage for recurrent cervical cancer: outcome and toxicity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1881-1888.
8. Mahe MA, Gérard JP, Dubois JB, Roussel A, Bussi  res E, Delaunes M et al. Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 21-26.
9. Morley GW, Hopkins MP, Lindenamer SM, Roberts MA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 934-943.
10. H  ckel M, Schlenger K, Hamm H, Knapstein PG, Hofenfellner R, R  sler HP. Five-year experience with combined operative

- 8 and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall. *Cancer* 1996; 77: 918-933.
11. Yordan EL, Jurado M, Kiel K, Reddy S, Kramer T, Calvo F, Burghard E. Intraoperative radiation therapy in the treatment of pelvic malignancies: a preliminary report. En: Burghard, Monaghan JM, editores. *Operative treatment of cervical cancer*. Londres: Bailliere's Clin Obstet Gynecol, 1988; 1023-1034.
 12. Martínez-Monge R, Jurado M, Azinovic I, Aristu JJ, Tangeo E, Viera JC et al. Intraoperative radiotherapy in recurrent gynecological cancer. *Radiother Oncol* 1993; 28: 127-133.
 13. Cox DR. Regression models and life-tables. *JRStat Soc (b)* 1972; 34: 187-220.
 14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 4: 57-81.
 15. Haddock M, Martínez-Monge R, Petersen I, Gunderson LL. Intraoperative irradiation in gynecological cancer. En: Gunderson LL, Willett CG, Harrison L, Calvo FA, editores. *Intraoperative irradiation techniques and results*. Totowa: The Humana Press, 1999; 397-420.
 16. Shaw EG, Gunderson LL, Martin JK. Peripheral nerve and urethral tolerance to intraoperative radiation therapy: clinical and dose response analysis. *Radiother Oncol* 1990; 18: 247-255.
 17. Nag S, Gunderson LL, Willet GG, Harrison LB, Calvo FA. Intraoperative irradiation with electron-beam or high-dose-rate brachytherapy. En: Gunderson LL, Willet CG, Harrison L, Calvo FA, editores. *Intraoperative irradiation techniques*. Totowa: The Humana Press, 1999; 111-130.