



11217
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL GENERAL
"FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"

101
2EJ

EFFECTIVIDAD CON QUIMIOTERAPIA EN
PACIENTES DE GINECOLOGIA
ONCOLOGICA EN TRES AÑOS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A .

DR. MAURO OCHOA PAEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. PORFIRIO SANCHEZ MARLASCA



ISSSTE

MEXICO D. F.

OCTUBRE 1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

11217

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

I. S. S. S. T. E.

HOSPITAL GENERAL

**FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ

101
2EJ

EFFECTIVIDAD CON QUIMIOTERAPIA EN
PACIENTES DE GINECOLOGIA
ONCOLOGICA EN TRES AÑOS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A
DR. MAURO OCHOA PAEZ



ISSSTE

ASESOR DE TESIS:

DR. PORFIRIO SANCHEZ MARLASCA

MEXICO D. F.

OCTUBRE 1993

1995

E. Herrera

DR. ENRIQUE HERRERA NAVA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ, S. T. E.
I S S S T E

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
H.G. DR. FERNANDO QUIROZ GTZ.

M. Espinoza

FEB. 17 1995

DRA. MARIA EUGENIA ESPINOZA PEREZ
COORDINADORA DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ
I S S S T E

COORD. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

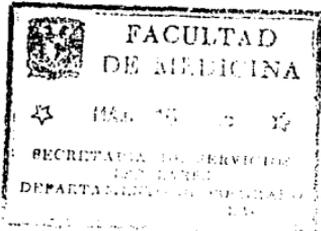
M. Gutierrez

DR. MAURICIO GUTIERREZ CASTAÑEDA
JEFE DE ENSEÑANZA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ
I S S S T E

P. Sanchez

DR. PORFIRIO SANCHEZ MARLASCA
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ
I S S S T E

DR. RODOLFO PRADO VEGA
COORDINADOR DE INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ
I S S S T E



A MIS PADRES:

Por su confianza, amor y por
todo lo que me han enseñado
en la vida.

A MI ESPOSA: Gracias Elizabeth por tu
paciencia y comprensión.

A MIS HIJAS:

Elizabeth e Ilse por la felicidad
que a diario me regalan.

A MIS HERMANOS Y EDGAR:

Por el apoyo recibido.

A MIS SUEGOS:

Por su ayuda incondicional.

A MIS AMIGOS.

Gracias.

I N D I C E

I	INTRODUCCION	1
II	HIPOTESIS	33
III	JUSTIFICACION	34
IV	OBJETIVO	35
V	MATERIAL Y METODOS	36
VI	RESULTADOS	39
VII	ANALISIS	39
VIII	CONCLUSIONES	45
IX	BIBLIOGRAFIA	46

INTRODUCCION

Los objetivos que se plantea la oncología genecológica son muy claras y generales. En definitiva, persigue; 1.- La curación del paciente; 2.- Aumentar la supervivencia; 3.- Mejorar la calidad de vida; 4.- Aliviar los síntomas.

De Vita ha calculado que de 100 pacientes nuevos se pueden curar 45% aproximadamente pero sólo considerando neoplasias graves.

Alargar la vida es, en definitiva una meta corta veces cara en padecimiento. Hoy hablamos de aumentar el tiempo libre de enfermedad esto es, mejorar la calidad de vida, término que ha ido habiéndose paso como parámetro importante en la valoración del resultado.

El conocimiento de la enfermedad neoplásica se remonta a los inicios de la misma historia de la medicina. En el antiguo Egipto se conocían los tumores; en el Papiro de Ebers (1,500 a de C.) ya se citan ciertos tumores ulcerados y antes en el papiro de Edwin Smith de la dinastía Media (1,600 años aprox. a de C.), se recogen las primeras discusiones conocidas sobre el tratamiento quirúrgico de ciertos tumores. Se han encontrado incluso tumores oseos de fémur y húmero en miomas de la quinta dinastía, pero fue Hipócrates (460 - 370 a de C.) quien describió el cáncer definiendo su pronóstico grave atribuyendo a la bilis negra producida por el bazo del y el estómago.

Galeno coincide con hipócrates y era de la opinión de -- dejar al paciente sin tratamiento.

En 1888 Mac. Dowel extrajo un tumor ovárico de 10 Krs., logrando una supervivencia de 30 años. Con el descubrimiento de la anestesia se logran grandes adelantos quirúrgicos, en 1891 Halsted realiza la primera mastectomia radial y sienta el concepto de radicalidad en bloque al extirpar un tumor.

- Otro hecho histórico lo constituye el concepto de manipulación hormonal quirúrgico por Wite y Cabot. En 1980 para realizar la castración como medida terapéutica para reducir la próstata agrandada.

- Beatson en 1895 la ovariectomía en una mujer con Ca de mama avanzado y en 1906 Werthein realiza la primer histerectomia radical.

Paralelamente el desarrollo de las técnicas quirúrgicas - existen otros descubrimientos extraordinarios como el descubrimiento de los rayos "X" en 1895, por Roentgen; Becquerel en 1896 la radioactividad, y el matrimonio Curie el radio en 1898.

El desarrollo de la quimioterapia antineoplásica, sin embargo tiene unso caminos mucho más tardíos y sus precursores de la medicación antitumora está cimentada en el desarrollo de los primeros quimioterapéuticos antitumoral crobianos y antiparasitarios. Es sólo a partir de 1934 con Litz y Dustin que observan en la Colchicina un efecto antimicótico y Watsman en el cuarenta antes de descubrir la estreptomycinina,

describe la actinomicina cuando se puede decir que comienza - la etapa de la quimioterapia en oncología.

Un hecho transcendental, para el posterior desarrollo de la medicación oncológica ocurre en el Puerto de "Nápoles" en plena guerra mundial. Cuando el buque (Jhon E. Harvey) en 1943 que portaba gas mostaza, explosionaba y se llega a la observación de la acción de este gas sobre el tejido hematopoyético produciendo hipoplasia medular y linfoide en los marinos supervivientes de aquella explosión.

Farber observando el crecimiento de las células leucemicas, niños con leucemia linfoblástica bajos los efectos del ácido fólico y el desarrollo de los natifólicos como quimioterápicos antineoplásicos.

En 1953 Haddow, Timmis y Gatton estudian clínicamente en Myrelan y Kidd descubre la acción de la L-Asparraginasa y en 1958 Brock, Kilmans y Goggin publicán los primeros ensayos -- con ciclofosfamida en 1959 Walwick sintetiza algunos antimetabólitos, entre ellos el arabinos o de citosina.

En Hieldelber, en 1957 se sintetiza el 5-Fluorauracilo y en Moscú se aísla la sarcolisina. A finales de los cincuenta y comienzo de la siguiente década continúa la serie de descubrimientos, síntesis y ensayos de los que caben destacar Johnson y Noble sobre las acciones de extracto de la Vinca, Rossae sobre leucemias marinas aislando la Vincristina y la vinblastina: Umezaxa descubre la bleomicina y Di Marco la adri

micina en 1966 y 1969 respectivamente.

De las combinaciones de los distintos elementos del arsenal terapéutico y basados en conocimientos adquiridos en el entorno cronológico sobre biología tumoral hacia las combinaciones de quimioterapia y de cirugía, quimioterapia - radioterapia, con espectaculares resultados, en ocasiones si los comparamos con tratamientos aislados.

En tiempos más próximos y últimamente de nuevo con impulso renovador se vienen también empleando las combinaciones terapéuticas usando la quimioterapia antes que la cirugía o la radioterapia, sobre todo intentando el tamaño de los tumores localmente avanzado en lo que se ha venido a llamar quimioterapia neoadyuvante.

Como hemos podido apreciar en el bosquejo histórico y luego analizaremos más a fondo, hay actualmente una tendencia a cambiar el lugar tradicional de actuación de la quimioterapia, en la secuencia cirugía, radioterapia y luego quimioterapia, ocupar esta última el primer lugar antes incluso de la cirugía o radioterapia o al menos inmediatamente después de la cirugía, sobre todos en los pacientes que se presumía con alto riesgo de recidivas. Pero, desgraciadamente, los factores limitantes de la quimioterapia antineoplásica sigue siendo su toxicidad y cada vez más reconocida resistencia celular. Lo ideal sería tantas veces anhelada, un fármaco de intenso y amplio espectro antitumoral y con ausencia de cualquier efecto tóxico.

TEORIAS DE LA CARCINOGENESIS

Hablar de carcinogénesis es hablar que resulta obvio que la etiología y mecanismos de producción del cáncer, aún se desconoce mucho. Las características que definen esta actividad biológica, podrían resumirse en los siguientes puntos: la tendencia a una proliferación relativamente incontrolada e ilimitada que se realiza siempre a expensas del huésped, la alteración que provoca la actividad proliferativa incontrolada es un carácter que se transmite a todas las generaciones de célula, hijas este trastorno proliferativo tiende a progresar con el tiempo, con el resultado de un aumento de la malignidad del tumor y de las alteraciones morfológicas y cariotípicas de la población celular.

TEORIA DE LA MUTACION SOMATICA

Es la que atribuye la aparición de una neoplasia a la existencia de alteraciones en uno o más de los genes que regulan el crecimiento y la diferenciación. Esta teoría descansa en una serie de evidencias experimentales.

- a) La influencia de larga genética en la susceptibilidad al cáncer, esto es, existe inestabilidad cromosómica que también predispone a la aparición de neoplasias.
- b) Las aberraciones cromosómicas presentes en las células cancerosas, si todos los tumores malignos sólidos contienen alteraciones cromosómicas en sus células, la gravedad de estas alteraciones tienden a estar en relación con el esta

dio de progresión de la enfermedad.

- c) La correlación entre carcinogénesis y mutagénesis. La adquisición de la certeza de que la mayoría de los carcinógenos químicos son a su vez mutagenos, desde el punto de vista de la actividad mutagena, favorece la teoría somática - la propensión de los carcinógenos químicos a unirse al DNA y al carácter individual (una sola exposición que tiene la relación causa efecto en la inducción de alteraciones de DNA por parte de los carcinógenos químicos aunque sean necesario sucesivas divisiones celulares para fijar el cambio.

TEORIA DE LA DIFERENCIACION ABERRANTE

Este teoría propone que no son necesarias la alteraciones cromosómicas para que se produzca la neoplasia sino al contrario postula que la alteración de la regulación de la expresión genética ya sea en forma de una represión o una de-represión inadecuada, sería la que provocaría las alteraciones en el crecimiento de diferenciación que llevaría a la producción de una neoplasia, en consecuencia sería la causa epigenética en lugar de genética.

TEORIA VIRICA

El descubrimiento de que los virus DNA integran su genoma en la célula huésped, permitiendo así su transmisión de generación en generación apunta la posibilidad de que todos los virus DNA integren su genoma en la célula permitiendo así

su transmisión de generación en generación, apunta la posibilidad de que todos los virus DNA pudieran producir neoplasias. Posteriormente el descubrimiento de que todos los virus RNA - también podían integrar su genoma en el de la célula mediante transcriptasa inversa. Constituyen un paso cualitativo importante.

De este modo se alumbró la teoría de los oncogénos que postula que el cáncer es producto de la derrepresión de oncogénos víricos, bien por la acción de agentes carcinogénos externos.

TEORIA DE LA SELECCION CELULAR

Esta teoría defiende la adquisición de una neoplasia, es un proceso que tiene lugar en múltiples etapas, se produciría al crearse una situación que favoreciera la proliferación de células malignas previamente existentes. En este contexto el camino hasta la aparición de un tumor se contempla como una selección de poblaciones celulares que si van haciendo progresivamente temas autónomas, hasta escapar por completo de los mecanismos de regulación del huésped.

AGENTES CARCINOGENOS

Se conocen múltiples sustancias que actúan como carcinógenos, los cuales los podemos clasificar en:

CARCINOGENOS QUIMICOS.- Entre 1971 y 1972 la International Agency for research on Cáncer había estudiado un total de

386 productos químicos de ellos 26 se consideraron carcinógenos para el hombre.

MECANISMO DE ACCION DE LOS CARCINIGENOS QUIMICOS

Rous y Berenblum y otros propusieron hace más de 2 décadas que los agentes carcinógenos podían dividirse en función de su mecanismo de acción en dos grandes tipos inductores y - promotores. Los agentes inductores (o iniciadores) Producen cambios permanentes e irreversibles mientras que los promotores provocan alteraciones transitorias, que sólo dan lugar a una neoplasia si su acción va precedida por la de un agente - inductor. No obstante esta distinción no es absoluta. Existen agentes, en principios inductos que pueden provocar una - neoplasia por sí sólo en determinadas circunstancias o en determinadas dosis. Se desconocen por el momento los mecanismos íntimos por los que actúan los agentes carcinógenos. Se piensa que los compuestos inductores podrían producir alteraciones permanentes en el DNA, del tiempo de mutaciones mientras que los promotores actuarán más bien en la esfera epigenética, influyendo sobre los factores reguladores de las expresiones de los genes; según este concepto, los mutágenos, - como grupo, serían inductores, mientras que las hormonas y - otros factores de crecimientos se comportarían como promotores.

La mayoría de los agentes carcinógenos no tienen actividad como tales en las formas en que se encuentran en el ambiente, para ello necesitan ser activados permanentemente en

el organismo.

Propiedades biológicas de los agentes inductores en relación con los promotores.

INDUCTORES	PROMOTORES
Carcinógenos "per se" (carcinógenos "solitarios").	No son carcinógenos "per se" necesitan un inductor previo.
Es única exposición es suficiente	Requieren exposición prolongada
Su acción es irreversible y aditiva	La acción es reversible en etapas precoces y no es aditiva.
No hay umbral aparente. Se comportan como electrofilicos; se unen de forma covalente a macromoléculas celulares	Probable umbral No hay evidencia de uniones covalentes.
Son mutágenos	No son mutágenos

CLASIFICACION DE LOS FARMACOS ANTINEOPLASICOS

ANTIMETABOLITOS

Es evidente que del mejor conocimiento sobre el mecanismo de acción de los agentes quimioterápicos sobre las células cancerosas se obtiene una mejor y más ajustada aplicación clínica. Aún es difícil poseer una idea exacta y completa de cómo, dónde, y cuando actúan muchos de estos fármacos, pues su acción sobre las células es muy compleja.

En la siguiente tabla se resume la clasificación que no pretende ser exhaustiva de los fármacos anticancerosos.

1. ANTIMETABOLITOS

Antagonistas del folato

Antifólico de Baker

Methotrexate

Dicloromethotrexate

Antagonistas de las purinas

Azatioprima

6-Mercaptopurina

6-Tioguarina

Antagonistas de las pirimidinas

Citarabina

5-Azacitidina

5-Fluorouracilo

Ftorafur

Floxuridina

2. ALCALOIDES VEGETALES

Derivados de la Vinca Pervinca

Vincristina

Vimblastina

Derivados de la Epipodofilotoxina

Etopósido (VP-16)

Tenipósido (VM-26)

Maitansine

3. ANTIBIOTICOS

Antraciclínicos

Daunomicina

Adriamicina

Rubidazona

Carminomicina

Otros

Actinomicina-D

Mitomicina-C

Mitramicina

Bleomicina

4. AGENTES ALQUILANTES

Clásicos

Ciclofosfamida

Ifosfamida

Clorambucil

Pmelfalán

Prednimustina

Mecloretamina

Tio-tepa

Busulfán

Nitrosoureas

Carbustina (BCNU)

Lomustina (CCNU)

Semustina (Metil-CCNU)

Estreozotocina

Clorozotocina

Derivados del platino

Cis (dicloro, diámino) platino

Carboplatino

5. Agentes hormonales

Estrógenos

Progestágenos

Andrógenos

Corticoesteroides

Fármacos antihormonales

Hormonas tiroideas

6. Miscelanea

DTIC

Procarbacina

Hexametil-melámina

L-asparaginasa

Mitotane (O'P'DDD)

ANTIMETABOLITOS.- Son fármacos antineoplásicos que gracias a que su estructura es similar a la de determinadas sustancias del metabolismo intermediario fisiológicos son utilizadas como sustrato en reacciones biológicas vitales, interfiriendo de este modo con el metabolismo celular y, de forma particular, con la síntesis de ácidos nucleicos.

Ejercen su acción fundamentalmente, durante la fase S del ciclo celular, por eso son eficaces frente a tumores con una gran fracción de crecimiento.

Según su estructura y su modo de acción, se dividen en tres grupos:

ANTIFOLICOS: El prototipo es el methotrexate.

ANTIPURINICOS: La 6-mercaptopurina, el mas representati-

vo.

ANTIPYRIMIDINICOS: Representados por el 5 fluorouracilo.

Se describirán los fármacos de mayor utilidad en padecimientos oncológicos ginecológicos.

METHOTREXATE (Aretopterina. MTZ).

Nombre químico: 4 amino, 10 metil, tetrahydrofolato.

Actividad antitumoral: Tiene un amplio espectro.

Leucemia aguda, tanto linfoblástica, como mieloblástica.

Tumores trofoblásticos.

Linfomas no hodgkin (a dosis altas)

Carcinoma de cabeza y cuello.

Cáncer de pulmón.

Cáncer de mama.

Cáncer de ovario.

MECANISMO DE ACCION.- Inhibe la enzima dihydrofolato reductasa que cataliza el paso de dihydrofolato a tetrahydrofolato. Este último actúa como transportador de grupos monocarbonados, precisos para la síntesis del ácido timidílico y las purinas.

Se sabe que los efectos tóxicos del MTX pueden antagonizarse por la administración de folato reducido. Su uso proviene la toxicidad gastrointestinal y sobre médula ósea si se administra correctamente.

El MTX es un fármaco específico de la fase S del ciclo celular. Las células no están en período reproductivo son --

muy resistentes a él.

Disponibilidad, administración, Dosis. El MTX puede utilizarse por múltiples vías (oral, intravenosa, intrarterial, intramuscular, intratecal e intracavitaria). Para la vía oral se comercializa en comprimidos de 2, 5, y 5 Mg.

El inyectable se prepara en forma de sal sódica, las cuales son de 20, 50, 500 y 1,000 Grs.

Para la vía oral o IM administran de 15-20 Mg al día durante 5 días, cada 7-14 días. Para la vía V. se dan 500-1000 según pautas muy variadas.

El Tx. de mantenimiento, 30 mg/m² oral o IM dos veces por semana o bien 2.5 Mg/Kg I.V. cada 14 días.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

HEMATOLOGICA: Afecta a las tres series, es máxima entre los 5 y 14 días siguientes a su administración. También puede producir hipogama globulinemia.

DIGESTIVAS: Náuseas, vómitos, gingivitis, glositis, estomatitis y faringitis.

HEPÁTICA: En dosis alta aumento de fosfatasa alcalina - TPO, BI, BD, GGT.

DERMATOLOGICA: Rash eritemaso, sobre todo alopecia y vasculitis.

SNC: Vértigos, mareos, vista borrosa, encefalopatía.

RENAL: Fracaso renal agudo en dosis alta.

ANTIPYRIMIDINAS

5. FLUOROURACIL (5-FU)

Es una pirimidina fluorada diferente del sustrato natural del ADN que es el uracilo. Se diferencia de este por presencia de un carbono fluorado en posición 5.

ACTIVIDAD TUMORAL.- Fue descubierto en 1958 y desde entonces se ha empleado en una amplia variedad de tumores sólidos, como por ejemplo:

Ca. de mama avanzado y también como Tx. coadyuvante (CMF)

Ca. gastrointestinal avanzado y adyuvante gástrico.

Cáncer de ovario.

También en vejiga, cuello uterino, hígado y páncreas.

Mecanismo de acción es básicamente una falsa pirimidina que actúa por inhibición de la síntesis de la base específica del ADN, la timidina. Es un fármaco específico de la fase S del ciclo celular.

DISPONIBILIDAD.- Administración, dosis.

Se presenta como una solución acuosa amarillenta con 500 Mg. de 5 FU en 10 Ml. para uso tópico, se comercializa en cremas. Puede administrarse en bolo (en inyección en unos min.) o en infusión continua. De esta última forma se consigue una

mayor eficacia del agente, reduciendo a la vez la toxicidad hematológica. En cuanto a la dosis hay múltiples esquemas para la cantidad como para la periodicidad. El laboratorio que lo comercializa recomienda no superar a la dosis de 800 Mg., por ser excesivamente tóxica. A esa dosis se puede producir incluso colitis hemorrágica o fallo medular.

La mayor parte de la dosis se elimina por hígado; el resto por riñón.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

GASTROINTESTINAL.- La más intensa y que junto a la mielosupresión limita la dosis de emplear. Se manifiesta por náuseas y vómito, estomatitis, diarrea, proctitis e ílio paralítico.

MIELOSUPRESION.- Leucopenia con granulopenia importante y trombopenia.

NEUROTOXICIDAD.- Produce un Sx. cerebeloso agudo que puede persistir tras el tratamiento, cursa con cefalea y alteraciones visuales.

ALCALOIDES DE LA VINCA

Son compuestos derivados del arbusto ornamental Vinca rosae (especie de mirto) actualmente disponemos de tres productos biológicamente activos: (vincristina (Vcr), vinblastina (BVL) y vindesina éste último derivado semisintético de la vimblastina (desacetilvinblastina carboxamida).

MECANISMO DE ACCION.- Son agentes específicos del ciclo-celular, bloquean la mitosis con paro de la metafase. Su mecanismo de acción viene dado por la capacidad de unirse específicamente a la proteína tubulina (dímero proteico que se haya en la fracción soluble del citoplasma de todas las células).

VINCRISTINA

Comercialmente denominada Oncovin o Vincrisuly presentada en ampolletas de 1, 2, ó 5 Mg. La vía de administración es I.V., bien de forma directa, en el tubo de una perfusión rápida en la infusión. Es importantísimo controlar que la aguja esté correctamente situada en la vena, lavándola con suero fisiológico después de la administración pues es un fármaco vesicante. Puede administrarse también en sangre arterial que irriga tumores a dosis altas.

La dosis habitual en general es de 0, 5-2 Mg/M2 cada semana. Cuando se utiliza con otras drogas (MOPP) la dosis suele ser de 1.4 Mg/Kg peso.

USOS TERAPEUTICOS: En clínica casi siempre es usada en terapias de combinación. La vincristina es un agente muy aconsejable en presencia de pancitopenia o junto a otros agentes mielotóxicos.

Es muy útil en cáncer de mama, vejiga y aparatoso reproductor tanto masculino como femenino.

EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICOS.- La vincristina causa poca mielodepresión. Por otra parte, dada la inhibición de las mitosis, los megacariocitos experimentan una endorreduplicación, y a cifras bajas de vincristina las cifras de plaquetas pueden aumentar durante el tratamiento.

El principal efecto secundario y más común es la neuropatía periférica, relacionado con la dosis y reversible cuando se suspende el fármaco, los síntomas y signos, pueden afectar a los pares craneales causando ptosis, diplopia y parálisis de las cuerdas bucales.

EPIPODOFILOTOXINAS

Son derivados de la podofilotoxina, que es un principio activo extraído de la planta *mándragora podophyllum peltatum*, la podofilotoxina ha sido empleada durante siglos por sus propiedades catárticas, eméticas y antihelmínticas.

- De ella se han desarrollado dos glucósidos semisintéticos con actividad antineoplásica: el VP-16-23 (etopósido) y el VM-26 (tenipósido). Su estructura química es similar, diferenciándose solamente en un radical.

MECANISMO DE ACCION,- No se conocen con claridad los mecanismos bioquímicos de su acción.

Las epipodofilotoxinas actúan inhibiendo la mitosis a dos niveles:

En un primer lugar actúan sobre el DNA en la fase G₂, - impidiendo que la célula siga su ciclo para entrar en la propia fase mitótica.

Etopósido (VP-16) comercialmente denominado Vepesid y se puede presentar tanto en ampollitas como en cápsulas para administración I.V y oral. Por vía I.V es inestable en suero glucosado al 5% por lo que se debe administrar con suero salino en infusión lenta de 30-60 Min., para evitar el riesgo de hipotensión y broncoespasmo que pueda provocarlo las infusiones lentas.

En general la dosis I.V suele ser de 50-100 Mg/M²/día - durante cinco días cada 3-4 semanas; teniendo en cuenta doblar la dosis cuando la administración es por vía oral.

Se ha demostrado gran sinergismo del VP-16 con la adriamicina, cisplatino y vinblastina.

USOS TERAPEUTICOS.- Aunque es activo por sí solo, suele utilizarse en terapias de combinación. Tumores testiculares-resistentes, Ca, de pulmón y Ca. de mama.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICOS.- La leucopenia es la manifestación tóxica que limita la dosis. El nadir suele ser a los 10 días y la recuperación es en 2 ó 3 semanas. Se da alopecia en un 90% de los casos, siendo reversible incluso durante el tratamiento. Sobre todos por vía oral se producen náuseas y vómitos en un tercio de los pacientes, pudiéndose también producir anorexia, diarrea y también estomatitis.

Tiene una leve toxicidad hepática manifestada sobre todo por intericia y aumento de la fosfatasa alcalina.

ANTIBIOTICOS ANTINEOPLASICOS

ANTRACICLINAS. - Son antibióticos que forman parte de un grupo de sustancias coloreadas conocidas como rodomicinas, producidas por hongos del grupo streptomyces.

En la búsqueda de compuestos similares con actividad elevada y toxicidad reducida, se han sintetizado cientos de compuestos, algunos de los cuales han resultado prometedores, como la epirrubicina y el mitoxantrone (una aminoantracenediona sintética).

MECANISMO DE ACCION: Dada la estructura plana de la molécula, tiene la capacidad de intercalarse perpendicularmente en las moléculas lineales de DNA quedando los anillos B y centro la molécula y el D y A por fuera. La unión es estabilizada por los aminoglúcidos laterales que se unen electroestáticamente al DNA. Como consecuencia se produce una alteración en la replicación del DNA y una alteración de la síntesis de RNA-DNA dependiente (prerribosómico) y finalmente una alteración de la síntesis proteica.

Se ha observado que las antraciclina unidas a macromoléculas (sin entran por tanto, en las células) pueden ejercer un efecto citotóxico, al parecer mediante un efecto directo sobre las membranas celulares, alterando sus funciones. Se ha postulado que esto se realiza mediante la unión a algunas -

proteínas de la membrana.

EPIRRUBICINA.- La única diferencia de su estructura con la doxorrubicina está en la epimerización del grupo OH del C-4 del aminoazúcar, como hemos señalado previamente.

La epirrubicina tiene como característica la conjugación con el ácido glucurónico en una proporción significativa delectándose niveles altos en orina.

ACTIVIDAD.- La epirrubicina parece tener en general una actividad antitumoral similar a la doxorrubicina. Se han realizado estudios en fase II, principalmente en el cáncer de mama, algunos de los cuáles han sido randomizados, con unos índices de respuesta y una duración similares.

TOXICIDAD.- La toxicidad hematológica consiste en mielosupresión dosis limitante que afecta principalmente a la serie blanca, otras alteraciones son alopecia las náuseas y los vómitos, la cardiotoxicidad puede ser de dos tipos, la aguda y la crónica. Que van desde cambios electrocardiográficos hasta insuficiencia cardiaca congestiva.

ACTINIMICINA D

ESTRUCTURA.- Es parte de una familia de compuestos aislados a partir de hongos de la familia de Streptomyces. Tiene un núcleo que es un anillo de fenoxazona cromofora que es común en todas las actinomicinas y dos cadenas laterales de polipéptidos cíclicos inguales.

MECANISMO DE ACCION.- Por una parte, existe un mecanismo de interrelación del anillo de fenoxaxona en la molécula de DNA que tiene que reproducirse donde existan dos pares de guanina-citosina adyacentes con la guanina de hebras opuestas del DNA. Se produce un bloqueo principalmente de la transcripción mediada por la RNA polimerasa, aunque a altas concentraciones también se inhibe la DNA polimerasa. Después de la administración I.V la droga tiene una curva de eliminación bimodal con unas V.M de 2 Min. y 36 Hrs.

Entre las principales indicaciones en sarcomas, también en coriocarcinoma resistentes al metotexatey en los tumores testiculares.

La toxicidad dosis limitadas es la mielosupresión. Otras toxicidades frecuentes son: las gastrointestinales (afectación de las mucosas del tracto digestivo) y las cutáneas (eritema, descamación, hiperpigmentación) se produce un efecto sinérgico con la radioterapia en cuanto a la toxicidad cutánea y visceral, posiblemente por que la actinomicina D dificulta la reparación del daño causado por la radioterapia sobre el DNA.

BLEOMICINAS

ESTRUCTURA.- Son antibióticos polipeptídicos producidos por el hongo streptomyces verticillus, la droga utilizada actualmente es una mezcla del polipeótico A2 principalmente y del B2. La única diferencia es un resto amino terminal.

Ambos tienen la capacidad de quelarse con el cobre.

Actúa preferentemente en la fase G2, aunque también es activa en otras fases. Su situación citotóxica esta en relación con la capacidad de producir fragmentación de las moléculas de DNA.

El fármaco se administra por vía parenteral (IV ó IM) la curva de eliminación es bimodal con unas V.M de 20 minutos y 3 horas. La metabolización se realiza en todos los tejidos, la eliminación es principalmente renal.

Está indicado en carcinomas epidermoides y en tumores testiculares.

TOXICIDAD.- La mielosupresión es escasa, estando solo presente con dosis altas o con alteración previa importante de la médula ósea.

La toxicidad más importante es la cutánea y la pulmonar.

AGENTES ALQUILANTES Y DERIVADOS PLATINICOS

La palabra alquilante deriva del término alcano y se emplea para denominar a cualquier cadena hidrocarbonada con la fórmula general $C_n H_{2n+2}$

ALQUILANTES CLASICOS: Son sustancias sintéticas que comprenden tres grupos 1) Derivados de la mostaza nitrogenada; - 2) Alquilsulfonatos, como busulfan y 3) Etileniminas, como el tiotepa. Dentro de los derivados de la mostaza nitrogenada -

se distinguen a su vez) mostazas alifáticas, como la mecloretamina; b) Mostazas heterocíclicas como la ciclofostamida o la ifosfamida y c) mostazas aromáticas, como el corambucil y el melfalán.

CICLOFOSFANIDA.- Este citostático se desarrolló con la intención de mejorar la selectividad de los alquilantes. La CFM como tal es inactiva. Tras su administración se metaboliza en los microsomas hepáticos y se convierte en hidroxifosfamida. Este compuesto, espontáneamente, se transforma en aldofosfamida, la cual se hidroliza dentro de las células diana, originando la mostaza fosforamida ya que es activa.

Se administra por vía oral o I.V. Por vía oral, y a dosis bajas (100 mg), se absorbe el 97% de la dosis, pero a dosis más altas, descienden su absorción por saturarse su carrier.

Se elimina por vía urinaria y presenta una curva biexponencial. Su vida media es de 2 a 7 horas. Los efectos tóxicos más frecuentes son mielosupresión náuseas, vómitos, alopecia y cistitis hemorrágica.

La CMF a dosis altas, en enfermos muy hidratados puede desencadenar retención inapropiada de agua secundaria a efectos directos sobre el túbulo renal. También es capaz de inducir mutaciones, inmunosupresión. Fibrosis pulmonar y a dosis altas, puede causar necrosis miocárdica.

DERIVADOS PLATINICOS

El platino es el único metal pasado con actividad anti-neoplásica fue descubierto por Rosenberg.

El cisplatino como tal inactivo. Necesita reaccionar con el medio acuoso y sustituir los iones cloruro por iones hidroxilo para transformarse en forma activa.

Su mecanismo de acción más importante se cree que es la formación de puertes intracatenarios; no obstante, se han detectado, con una frecuencia inferior, enlaces intercatenarios y con proteínas.

Otro mecanismo por el que actúa es mediante el aumento de la antigenicidad del tumor y de la respuesta inmune del huésped. Se ha observado que la membrana de las células tumorales existen unas proteínas, propias del núcleo que enmascarían los antígenos tumorales. Al parecer, el cisplatino eliminaría esas proteínas, propias del núcleo que enmascarían los antígenos tumorales.

El cisplatino se administra por vía intravenosa, intraperitoneal o intraarterial. Su eliminación es renal, con una curva bifásica cuyos valores medios son de 1.5 y 20 horas.

Las dosis empleadas son muy variables. Esencialmente se distinguen tres esquemas: a) dosis habituales; 50 Mg/M² en dosis única o dividida durante 5 días b) dosis altas 102 Mg/m² c) dosis muy altas; 40 Mg/m² durante 5 días con infusión salina hipertónica.

La toxicidad principal es la renal, histológicamente se aprecia esclerosis glomerular. Sin embargo, actualmente se ha reducido su incidencia mediante la prehidratación con sueros salinos y el empleo de manitol y diuréticos. El cisplatino es el citostático más ametizante. Induce náuseas y vómitos prácticamente en la totalidad de los pacientes en que se emplea.

Otros efectos secundarios son la mielosupresión moderada, anemia hemolítica, rasg cutánea, reacciones de hipersensibilidad, azoospermia.

ANALOGOS DEL CISPLATINO.- Durante la última década se van desarrollando diversos compuestos derivados del cisplatino, buscando reducir la toxicidad y aumentar la eficacia. Todos mantienen la configuración cis en su molécula. Entre ellos, el que se ha empleado con más frecuencia es el carboplatino.-

Carboplatino (CBCDA, JM8) su principal ventaja es una mínima nefrotoxicidad. Se cree que es el resultado de su mayor hidrosolubilidad, menor unión a las proteínas y su rápido aclaramiento renal. Además es menor neurotóxico y ototóxico. Sin embargo la mielosupresión es más importante y duradera que la del cisplatino. Clínicamente no se ha demostrado que sea mejor que el cisplatino.

PRINCIPIOS DE POLIQUIMIOTERAPIA

TECNICAS DE RESCATE

La era de la combinación de citostáticos para las enfermedades neoplásicas fue introducida a mediados de los años sesenta. A partir de entonces empezaron a obtenerse resultados esperanzadores, alcanzándose curaciones de enfermedades diseminadas como la Enf. de Hodgkin., carcinoma testicular y coriocarcinoma. Se han descrito cuatro formas de interacción entre drogas: la inhibición de diferentes pasos enzimáticos en una vía bioquímica que conduce a la formación de un metabolito esencial ha sido designado como bloqueo secuencial. La inhibición simultánea de vías metabólicas paralelas implicadas en la síntesis de un producto final comunes ha llamado a bloqueo concurrente. La producción de lesiones bioquímicas en diferentes puntos de la síntesis de macromoléculas se denomina inhibición complementaria. Por último, la inhibición concertada resulta de acción sobre dos puntos dentro de un marco metabólico regulado.

Vemos que la aproximación bioquímica a la poli-quimioterapia es intelectualmente satisfactoria pero es muy complejo y difícil aplicar los conocimientos derivados de estudios experimentales a sistemas humanos en donde no se puede estimar el grado de depresión de los productos finales específicos requeridos para la destrucción de células tumorales.

En sentido amplio se habla de modulación bioquímica a toda interacción entre drogas que conduce a un sinergismo mencionado la de mayor relevancia. Methotrexate 5 fluouracilo: tumores de mama, cabeza y cuello.

INTERACCIONES SOBRE EL TRANSPORTE DE MEMBRANA

Todos los citostáticos, con la excepción de Lasparragina sa necesitan penetrar en la célula para actuar. Este es un lugar potencial para la interacción de drogas. Muchos de los fármacos policíclicos hipofilicos como la acnomicina D, - - adriamicina, daunomicina, vincristina, vimblastina, VP-16 y VM-26 pueden interactuar con la membrana celular y alterar su permeabilidad a otros agentes. De forma opuesta, otras drogas pueden afectar la adaptación y el efecto antitumoral de un citostático. Se ve aumentado con actinomicina D, - - adriamicina y vincristina en presencia de anfotericina y vincristina en presencia de anfotericina B o vincristina con verapamil.

VARIABLES IMPORTANTES EN UNA ASOCIACION

Junto con la elección de las drogas que van a formar parte de una combinación hay unas variables muy importantes que pueden determinar la eficacia de la misma. Son la dosis, secuencia e intervalo de administración de los citostáticos, habitualmente se eligen de forma empírica dado la gran dificultad que entraña su determinación más óptima.

Teóricamente, si las drogas no tienen una tóxicidad compartida, la dosis se puede dar al máximo tolerado. Cuando el efecto es combinado se pueden hacer las siguientes variaciones de dosis.

100% droga A más fracción de la dosis tope de B

Fracción de la dosis de A más 100% de la B

Fracción de dosis de ambas realizando un escalonamiento.

Este método puede producir una combinación de dosis subóptimas carentes de actividad clínica. Combinaciones de mayor número de drogas ofrecen muchas más posibilidades de variación.

En cuanto a la secuencia también caben tres posibilidades con dos drogas; dar dos simultáneamente, dar la droga A antes que la B o administrar la B antes que la A.

Por último, el intervalo entre ciclos debe permitir la recuperación de las células normales de órganos dañados, fundamentalmente de los hematopoyéticos.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Se da el nombre de quimioterapia adyuvante a aquella que se emplea después del tratamiento local de los tumores con -- cirugías y/o radioterapia con el fin de evitar la aparición -- de metástasis. La diseminación a distancia es responsable de la muerte del enfermo con mas frecuencia que el tumor prima-- rio, ya que la terapia local es incapaz de eliminar focos me-- tastásicos subclínicos presentes en el momento del diagnósti-- co. En este situación los agentes citostáticos, al actuar -- sobre una pequeña masa tumoral, son más eficaces cuando se -- emplean en metástasis clínicamente detectables y pueden evi-- tar que éstas aparezcan en el curso de la evolución.

CANCER DE MAMA

Los procedimientos quirúrgicos, con o sin radioterapia, -- no han mejorado la supervivencia de cáncer de mama en las úl-- timas 3 o 4 décadas, se ha comprobado que las pacientes con -- adenopatías auxiliares las que se practica una mastectomia -- supuestamente curativa, han recaído el 50% a los 5 años si -- tienen de uno a tres ganglios positivos y el 80% si tienen -- más de 4.

La radioterapia posoperatoria contribuye a evitar reci-- divas locorregionales, pero no está claro que aumenten la su-- pervivencia. También se han llevado a cabo tratamientos hor-- monales, preferentemente castración, que si bien aumenta el -- intervalo libre tampoco parece que prolongue la vida de los -- pacientes.

Recientemente la utilización de tamoxifen como terapia - adyuvante ha proporcionado resultados esperanzadores, sobre - todo en potsmenopáusicas. La determinación de receptores hor - monales en forma sistemática podría seleccionar grupos de en - fermas a las que, en efecto, beneficiaría un Tx. endócrino - adyuvante.

La paración de uan quimioterapia de moderada eficacia en la enfermedad diseminada trajo consigo la puesta en marcha de diversos estudios para valorar su utilidad en estadios preco - ces de la enfermedad. Los trabajados iniciales se deben a - Fisher y a Nissen -Meyer en el primero de ello se comprobó - como el tratamiento con tio-tepadurante 3 días después de la mastectomia aumentaba la supervivencia en premenopausicas con 4 o más ganglios axilares positivos, sin embargo esta diferen - cia deja de ser significativa a los 10 años. En el segundo - se administró ciclofosfamida durante 6 días, comprobándose un aumento ligero pero significativo de la supervivencia, inde - pendiente del estado menstrual y del grado de afectación axilar.

Mas delante la quimioterapia dejó de utilizarse para sus - tituir la por tratamientos más prolongados que comenzaban unas semanas después de la mastectomia.

Otro enfoque que puede ser prometedor en potsmenopáusi - cas es combinar la quimioterapia con Tamoxifen.

No queda claro si las pacientes con ganglios negativos se benefician del tratamiento adyuvante, aunque hay trabajos que demuestran utilidad. Es posible que haya grupos de enfermas con ganglios negativos que pueden ser seleccionados por ejemplo; menores de 35 años, con tumores grandes, mediales o indiferenciados o con receptores estrogénicos negativos.

H I P O T E S I S

¿ Favorece la reducción de la toxicidad por quimioterapia su aplicación racional y cuidadosa?

O B J E T I V O G E N E R A L

Demostrar que la aplicación racional y cuidadosa de la quimioterapia reduce la morbimortalidad secundaria a éste, con el consiguiente aumento de la sobrevida.

J U S T I F I C A C I O N

Los tumores malignos en que se necesita apoyo quimioterapéutico neoadyuvante y coadyuvante, son aquéllos que se encuentran en una fase localmente avanzada, en donde el resultado histopatológico demostró afección ganglionar o permeación vascular o linfática.

Una neoplasia maligna sin afección ganglionar tiene un período a 5 años del 72% de sobrevida y solamente un 19% de recurrencia, comparada con un 44% de sobrevida y recurrencia de 56% cuando se encuentran tomados los ganglios.

La paciente portadora de un carcinoma localmente avanzado de ovario que rehusa la quimioterapia coadyuvante tiene una sobrevida de 26% comparada con 41% de la que acepta la quimioterapia.

Quizá el mejor ejemplo de la efectividad de la quimioterapia coadyuvante se ve en el coriocarcinoma que en 1961 cuando aún no se utilizaba la aplicación efectiva de quimioterapia, sólo el 17% estaba libre de la enfermedad y actualmente en 1990 con la aplicación racional del methotrexate se encuentra un 95% libre de enfermedad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- I.- Conocerá los principales tumores malignos que ameriten quimioterapia.
- II.- Conocerá los principales fármacos antitumorales.
- III.- Conocerá las ventajas de la monitorización clínica, de laboratorio y gabinete, en la aplicación de la prequimioterapia y postquimioterapia, con el fin de reducir la morbimortalidad y aumentar la sobrevida.
- IV.- Conocerá las complicaciones esperadas y dictará las normas terapéuticas tendientes a minimizar dichas complicaciones.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE LA INVESTIGACION: Pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma localmente avanzado son sometidas a terapia antineoplásica. Se valora toxicidad y período libre de enfermedad.

UNIVERSO: Se estudiaron 25 sujetos consecutivos, portadores de neoplasia maligna del aparato genital femenino, sin importar su edad.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Trece que fueron candidatas a tratamiento citotóxico, haciéndose de éstas la observación de las complicaciones de 87 ciclos consecutivos de quimioterapia.

DEFINICION DE LOS SUJETOS: Pacientes con carcinoma localmente avanzado en el aparato genital femenino, en los que se valora complicaciones posteriores a la quimioterapia, así como el período libre de la enfermedad.

DEFINICION DEL GRUPO CONTROL: No la amerita.

CRITERIOS DE INCLUSION:

I.- Pacientes con diagnóstico histológico comprobado de neoplasia maligna del aparato genital femenino.

II.- Que ameriten quimioterapia para su resolución.

III.- Dieron consentimiento escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

QUE NO CUMPLA LOS DE INCLUSION.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Presencia de enfermedad sistémica fuera del carcinoma que pudiera ser una variable de morbimortalidad.

DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Historia clínica haciendo énfasis en:

- A).- Tipo histológico
- B).- Grado histológico
- C).- Etapificación clínica
- D).- Tipo de quimioterapia (neoadyuvante, coadyuvante, radiosensibilizante e intraperitoneal)
- E).- Drogas utilizadas
- F).- Complicaciones aparecidas
- G).- Tiempo libre de enfermedad
- H).- En general por neoplasia

DEFINICION DEL PLAN PROCEDIMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION:

Se utiliza media mediana, moda y proporciones.

TIPO DE INVESTIGACION:

Prospectiva, clínica, longitudinal, abierta aplicada y observacional.

RESULTADOS

CICLOFOSFAMIDA	(CTX)	76
METHOTREXATE	(MTX)	36
EPIRRUBICINA	(EPI)	26
CISPLATINO	(DDP)	24
CARBOPLATINO	(CARBO)	4
ETOPOCIDO	(UP 16)	4
ACTINOMICINA D	(ACT D)	8
5 FLUORACILO	(5 FU)	31
VINCRISTINA	(VCR)	2
BLEOMICINA	(BLAM)	2
MONOQUIMIOTERAPIA-----		10
POLIQUIMIOTERAPIA-----		74
NEOADYUVANTE -----		2
COADYUVANTE -----		68
INTRAPERITONEAL -----		3

ALTERACIONES DE LA MEDULA OSEA (LEUCOPENIA)

GRADO	NO. CICLOS	CUENTA	MORBILIDAD
0	63 ciclos	Mayor de 4000	27%
I	18 ciclos	de 2500 a 3999	
II	6 ciclos	Menor de 2500	

ALTERACIONES DE LA MEDULA OSEA (PLAQUETAS)

GRADO	NO. DE CICLOS	CUENTA	MORBILIDAD
0	74 ciclos	Mayor de 110 000	
I	10 ciclos	de 75000 a 119000	14%
II	3 ciclos	Menor de 75000	

EMESIS

GRADO	NO DE CICLOS		MORBILIDAD
0	10 ciclos	Ausente o leve	88%
I	74 ciclos	Presente pero transitoria	
II	3 ciclos	Incoercibles	

ALTERACIONES DERMATOLOGICAS

GRADO	NO. DE CICLOS		MORBILIDAD
0	86 ciclos	Ausente	
I	1 ciclo	ERITEMA	1%
II	ninguno	Descamación y vesículas	

ALOPECIA

GRADO	NO. DE CICLOS		MORBILIDAD
0	9 ciclos	AUSENTE O LIGERA PERDIDA	
I	60 ciclos	EN ZONA	89%
II	18 ciclos	COMPLETA	

CARDIOTOXICO

GRADO	NO. DE CICLOS		MORBILIDAD
0	85 ciclos	Funcionalidad no alterada	2%
I	2 ciclos	Signos de alteraciones asintomáticas	
II	ninguno	Disfunción transitoria asintomática	

INFECCION

GRADO	NO. DE CICLOS		MORBILIDAD
0	85 ciclos	Ausente	
I	1 ciclo	Moderada	2%
II	1 ciclo	Importante	

NEUROTOXICIDAD

GRADO	NO. DE CICLOS		MORBILIDAD
0	85 ciclos	Ausente	
I	ninguno		2%
II	2 ciclos	Estreñimiento	

MORTALIDAD: ----- 0

MORBILIDAD:

A).- ALTERACIONES DE MEDULA OSEA (LEUCOPENIA)	27%
B).- ALTERACIONES DE LA MEDULA OSEA (PLAQUETAS)	14%
C).- EMESIS	88%
D).- ALTERACIONES DERMATOLOGICAS	1%
E).- ALOPECIA	89%
F).- CARDIOTOXICIDAD	2%
G).- INFECCION	2%
H).- NEUROTOXICIDAD	2%

MORTALIDAD

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:

11.3 MESES

		TIEMPO	MORTALIDAD
CORIOCARCINOMA	7%	24 MESES	0
CANCER DE OVARIO	38%	7.2 MESES	* 40%
CANCER DE MAMA	30%	10 MESES	** 0
CANCER DE TROMPA	7%	12 MESES	0
CANCER CERVICOUTERINO	7%	36 MESES	0
SARCOMA	7%		100%

* 20% PERDIDA CON TUMOR

** 50% PERDIDA CON TUMOR

MORTALIDAD GENERAL:

23%

	ETAPA III	ETAPA IV
SARCOMA		1 (pulmón)
CANCER DE MAMA	3	1 (pulmón)
CANCER CERVICOUTERINO		1 (Oseo)
CANCER DE TROMPA	1	
CANCER DE OVARIO	3	2 (pulmón) (Oseo)
CORIOCARCINOMA	1	
PORCENTAJE	61 %	38%

SOBREVIDA Y MORTALIDAD POR ETAPA

<u>ETAPA</u>	<u>TIEMPO</u>	<u>PORCENTAJE</u>
III	15.5 MESES	0%
IV	7.2 MESES	60%

C O N C L U S I O N

En los pacientes que fueron sometidos a ciclos de quimioterapia en el Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez, se trataron de manejar adecuadamente el tratamiento prequiomotora -- así como postsquimioterapia por el momento los resultados han sido satisfactoria de acuerdo a los parámetros ya establecidos en cuanto a morbilidad y mortalidad.

La toxicidad de los agentes quimioterapéuticos fueron minimizados lo más posible, aun falta mucho sobre el conocimiento y la aplicación de quimioterapia, parcialmente en hospitales de segundo nivel como el nuestro.

B I B L I O G R A F I A

- Loyd H. H. Combination Chemotherapy: "Considerations for design and analysis" Cancer Chemother Rep. 4: 157-165, 1974.
- Capizzi, R.C. "Perspectives and prospects for the chemotherapy of cancer" En Mayor, D.A.; Miller H.A.; Coodley, E.C. et al. Problems of the Medically III New York, Grune y Stratton pp 231-240. 1981.
- Joliet, J.; Cowan K. H.; Curt G.A., et al "The pharmacology and clinical use of withotrexate" New Engl. J. Med. 309: 1094-1104. 1983.
- Salmon, S.E. y Jones, S.E. (ed) "Adjuvant Therapy of cancer" pp 305-492, New York, Grune Stratton 1981.
- Cline, M.J. y Haskell, C.M. "Quimioterapia del cáncer" pp. 211-214, Madrid, A.C. 1977.
- Hellman S. Harris J.R. Canellos G.P. y Fisher B. "Cancer de mama" En divita. V.T. Hellman S. y Rosemberg S.A. ed cancer. Principios y práctica de Oncología pp 843-895 Barcelona, Salvat, 1984.

- González Barón M. Fóliu, J: y García Girón, C.
Toxicidad renal vesical y metabólica-entoxicidad de la
quimioterapia Ed. Díaz-Rubio Ed. Doyma Barcelona, 1988.
- UICC "Manual of clinical oncolgy 4a. ed. Ed. Springer
Verlag, Berlin, Herdelberg, Nueva York, Londres París,
Tokio, 1987.