

112397



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA CERVICO UTERINO EN LA UNIDAD DE RADIO-ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

T E S I S

SECRETARIA DE SALUD QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO MEDICO ESPECIALISTA EN
ORGANISMO DESCENTRALIZADO RADIO-ONCOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ



DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN RADIO-ONCOLOGIA:
DR. POMPONIO JOSE LUJAN CASTILLA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. DE C. V.

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA DEL  
CARCINOMA CERVICO UTERINO EN LA UNIDAD DE RADIO-  
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**AUTOR :**

Dra. Maria Yicel Bautista Hernández  
Medico Residente de Radio-Oncología

**ASESOR Y PROFESOR TITULAR:**

Dr. Pomponio José Lujan Castilla  
Jefe del Servicio de Radio-Oncología  
del Hospital General de México y  
Profesor Titular del Curso Universitario

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ma. Yicel Bautista

Hernández

FECHA:

20- Sep- 09

FIRMA:

## **AGRADECIMIENTOS:**

A Dios por darme el Don de la vida....

A mis Padres y Hermanos porque han sido la piedra angular de todos mis logros y de mi superación tanto profesional como personal, a base de esfuerzo, tenacidad, disciplina, responsabilidad y humildad

Al Dr. Pomponio Lujan Castilla, primero por darme la oportunidad de formar parte del Curso Universitario de Radio-Oncología y segundo por brindarme toda la enseñanza para mi formación de especialista

A todas las personas que contribuyeron con la realización de esta tesis por su oportuna colaboración

A todos mis compañeros y amigos que han compartido los momentos buenos y malos del curso de mi vida, agradecimiento infinitamente por esto....

## INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	5-28
JUSTIFICACION	29
OBJETIVOS	29
DISEÑO DEL ESTUDIO	30
MATERIAL Y METODO	30-32
RESULTADOS	33-36
DISCUSION	37-39
CONCLUSION	40
BIBLIOGRAFIA	41-44

## **INTRODUCCION.**

El cáncer cérvico-uterino es la patología Gineco-oncológica más frecuente en nuestro medio y representa la primera causa de mortalidad en mujeres. Aunque en los últimos años se ha enfatizado más sobre los métodos de detección, aún sigue siendo un problema importante de salud pública. El factor etiológico identificado hasta en un 90% de los casos es por infección del Virus del Papiloma Humano (VPH), como en todos los cánceres se presenta una lesión precursora que corresponde a el Carcinoma In situ o Neoplasia Intra-epitelial Cervical que también se asocia con el mismo agente etiológico, el tiempo que tarda en desarrollarse una lesión invasora es de 10-20 años. Aunque se conoce una gama de subtipos de VPH, los más frecuentemente asociados son el 16 y 18. En relación a la histopatología el carcinoma epidermoide representa el 80-85% de los casos y el segundo que le sigue es el adenocarcinoma en un 15- 20%, siendo este subtipo más agresivo es su evolución que el epidermoide; hay otros subtipos menos frecuentes pero con un pronóstico desfavorable como es el neuroectodérmico, células claras, anaplásico, etc. El diagnóstico se determina en forma clínica para estadificar a la paciente y la biopsia para corroborar la estirpe histológica. Para estadios clínicos más avanzados se requieren de estudios de imagen y de endoscopias para determinar la extensión de la enfermedad y descartar afección a distancia (ej. Tomografía abdomino-pélvica contrastada, rectosigmoidoscopia, cistoscopia, Rx de tórax). La diseminación del cáncer cérvico-uterino es por extensión directa, por afección de ganglios linfáticos y la diseminación hematogena se presenta en estadios más avanzados de la enfermedad.

Anatómicamente el cérviz uterino se relaciona posteriormente con el recto y anteriormente con la vejiga; el drenaje linfático es siempre ascendente desde los ganglios paracervicales, siguiendo a los obturadores, hipogástricos, presacros, ganglios de la iliaca común y los para-aórticos. De manera que los ganglios pélvicos son los más afectados teniendo correlación con la extensión de la enfermedad. Los ligamentos son estructuras de sostén del cuerpo uterino y uno de los más importantes son los cardinales (parametrios) que clínicamente tiene interés.

La estadificación de la enfermedad se basa en la clasificación clínica de la FIGO( Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) (Tabla 1), su contraparte la clasificación de la AJCC ( American Joint Comité on Cancer) que determina las características del tumor; la primera es la que actualmente se utiliza( 30-32).

El tratamiento del carcinoma cérvico-uterino depende del estadio de la enfermedad, de manera que en lesiones iniciales la terapéutica quirúrgica con finalidad curativa es la mejor opción, tomando en cuenta que son lesiones bien limitadas:

En el Estadio Clínico( EC) IA1, la Histerectomía extrafascial es suficiente, con rangos de curación del 95%, otras opciones son la conización o braquiterapia intracavitaria.

EC IA2 en años previos se realizaba Histerectomía radical con linfadenectomía pélvica, actualmente la Histerectomía extrafascial se propone como un tratamiento más conservador teniendo en cuenta que la afección de ganglios pélvicos en este estadio es de 5-8%. La etapa IB1 se maneja con Histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. Lesiones IB2 y IIA pequeñas con una buena selección pueden tratarse con cirugía radical.



Tabla 1. Clasificación Clínica de la FIGO

Estadio	Descripción
I	Lesiones con finadas al cérviz
IA	Cánceres de cérviz subclínico; diagnosticado mediante microscopia
IA1	Invasión estromal < 3mm de profundidad y < 7mm de anchura
IA2	Invasión estromal >3mm de profundidad pero < 5mm y 7mm de anchura
IB	Lesión clínicamente visible confinada a cérviz
IB1	Lesión clínicamente visible de < 4cm o menos en su dimensión mayor
IB2	Lesión clínicamente visible > 4cm en su dimensión mayor.
II	Tumor extiende por debajo de útero pero no a la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina
IIA	Sin invasión parametrial
IIB	Con invasión parametrial
III	Tumor se extiende a la pared pélvica, tercio inferior de vagina y/o hidronefrosis
IIIA	Tumor involucra en tercio inferior de la vagina, no extensión a la pared pélvica
IIIB	tumor extiende a pared pélvica o hidronefrosis o disfunción renal
IV A	Invasión de mucosa de vejiga o recto
IVB	Metástasis a distancia

Si existe una contraindicación para realizar el procedimiento quirúrgico, la otra opción de tratamiento es la Radioterapia( 21). En pacientes sometidos a cirugía y que tiene factores pronósticos adversos se mejora el control local y se disminuye la recurrencia con la administración de Radioterapia postoperatoria ( Adyuvante).

Los factores pronósticos adversos posterior a histerectomía radical y linfadenectomía incluyen el estado de los ganglios, tamaño tumoral, profundidad de invasión y la invasión linfovascular.

La Sociedad Americana de Braquirterapia recomienda radioterapia adyuvante en pacientes que tienen por lo menos dos de los siguientes factores de riesgo: (a) más de  $\frac{1}{3}$  de invasión estromal, (b) invasión linfo-vascular, (c) diámetro tumoral mayor de 4 cm.

También se ha recomendado manejo con Quicio-radioterapia postoperatoria en los pacientes que tienen por lo menos uno de los siguientes factores: ganglios linfáticos positivos, márgenes cercanos o quirúrgicos positivos, enfermedad microscópica parametrial, se mejora el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida total. El reporte histopatológico de adenocarcinoma también requiere de adyuvancia. Aún con ganglios linfáticos negativos el resto de los factores son importantes para la recaída

EC 1B2- IVA ha sido manejado por muchos años como tratamiento estándar la Radioterapia( 17), en últimas fechas se ha determinado que el tratamiento combinado de Radioterapia y Quimioterapia ofrece mejores beneficios ya que incrementa la tasa de control local del volumen irradiado ( 14, 15, 22).

El tratamiento con radioterapia tiene sus orígenes con el descubrimiento del Radio por los Esposos Curie en 1895, recibiendo en 1903 el premio Nobel de Física.

En 1905 se inicia el manejo de carcinoma Cérvico Uterino con Radio, lo que se llamó Curiterapia y que sería el inicio de la braquiterapia propiamente dicho.

El tratamiento con braquiterapia es una modalidad de la Radioterapia que consiste en colocar material radioactivo directamente en el sitio del tumor, administrando la dosis necesaria para el mismo y dosis tolerable a los órganos adyacentes. La radioterapia externa o teleterapia consiste en dar tratamiento con radiación desde un equipo que contiene una fuente radioactiva, en donde el haz de radiación va dirigido a un volumen blanco de tratamiento en el cuerpo. Al inicio de la teleterapia las unidades estaban constituidas por Radio y no fue hasta los años 1950 que fueron sustituidas por Cobalto 60 y Cesio 137 con emisión de rayos gama. Posteriormente se crearon equipos de Acelerador Lineal, que consiste en aceleración de partículas cargadas( electrones) y producción artificial de rayos X de altas energía mejorando la dosis en profundidad en lesiones que no se encuentran en la superficie, así también como energía de electrones. Así el tratamiento con Megavoltaje ha sido utilizado por lo menos en los últimos 50 años para cáncer cérvico uterino(17).

De tal manera que la terapéutica con Radiación en esta entidad patológica es la teleterapia y la Braquiterapia ( BQT) ( 22) . También la BQT ha cambiando el tipo de fuentes radioactivas, actualmente se utiliza Cesio 137 e Iridio 192.

La radioterapia externa se dirige al volumen tumoral y a los sitios potencialmente de infiltración tumoral incluyendo la pelvis total. Para determinar los campos de tratamiento se requieren de tomar Rayos X para verificación ( simulación) del área a irradiar. Generalmente se utilizan 4 campos de tratamiento ( un campo AP( Antero-Posterior), un campo PA( Postero-Anterior), un campo lateral derecho y un campo lateral izquierdo), también se conoce como técnica de "caja" por la similitud con esta( Fig.1).

Otra técnica de tratamiento es dar dos campos AP y PA. Los límites en los campos AP y PA son:

Límite superior: entre el cuerpo vertebral L4- L5

Límite inferior: borde inferior de los agujeros obturadores

Límite lateral: 1.5-2 cm lateral al hueso pélvico o línea innominada

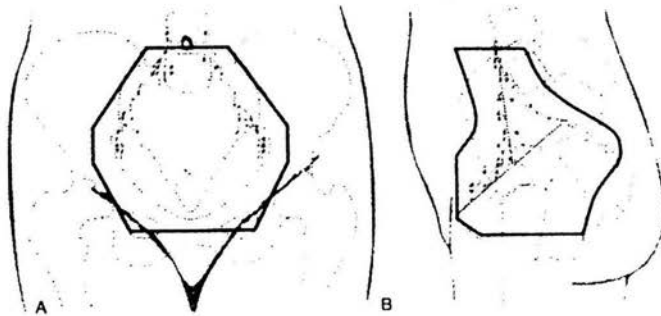
Los límites en campos laterales son:

Límite anterior: sínfisis del pubis

Límite posterior: entre cuerpo vertebral S2-S3

Si solo se da tratamiento con dos campos, los límites son los que se indican para campos AP y PA.

Fig. 1 Técnica de tratamiento



A) límites de campos AP-PA, B) límites de campos laterales

Técnica de tratamiento es a isocentro ( punto central en el volumen tumoral en donde la distancia es la misma en cualquier dirección que gire el equipo de tratamiento), el rango de dosis de que se utiliza es 45-50 Gy( Gray son las unidades actualmente utilizadas de Radiación) con Megavoltaje de preferencia con Rayos X mayores de 10 MeV( Mega-electro-Volts), ideal de 15-18 MeV, cuando se utilizan este tipo de energía se puede tratar solo con dos campos( APy PA ), también lesiones IIIB se pueden manejar así. En caso de Rayos X de 4-6 MeV se indica de preferencia técnica de "caja". Los rayos gama de Cobalto 60 también se utilizan en el tratamiento de Radioterapia externa de carcinoma Cérvico-Uterino( 22,30-32)

Bloqueador central para protección de vejiga y recto puede colocarse, pero se ha visto que puede subdosificar áreas con enfermedad micrometástasica, por eso no es del todo indicado. Algunos pacientes con persistencia de enfermedad parametrial reciben incremento a este sitio con 10 Gy con campos localizados. Dosis de Radioterapia externa utilizada en cada sesión por día es de 1.8-2 Gy ( 5 semanas de tratamiento)( 21-23).

La Braquiterapia (BQT) es la colocación de la fuente radiactiva en una proximidad cercana o en contacto con el tejido tumoral. La Braquiterapia intersticial consiste en colocar la fuente radioactiva encapsulada implantada directamente en el sitio del tumor y tejido adyacente, la BQT intersticial se utiliza cuando la intracavitaria no puede utilizarse. La BQT intracavitaria se realiza mediante la colocación de una fuente radioactiva encapsulada dentro de un aplicador que se encuentra localizado en una cavidad con una proximidad cercana al tumor.

La BQT intracavitaria puede ser de tasa de dosis alta o baja, la tasa de dosis se refiere a el tiempo de exposición, de manera que la BQT de tasa baja libera una dosis continua desde la fuente en un tiempo más prolongado, promedio de dosis es 40-50 cGy/hr tejidos paracentrales. La emisión de energía desde la fuente es en todas direcciones y la dosis a cualquier punto en el espacio es inversamente proporcional a la escala de la distancia de la fuente radioactiva, la tasa de dosis disminuye rápidamente conforme la distancia de los aplicadores se incrementa, de tal manera que a menor distancia de la fuente radioactiva mayor dosis en tejidos centrales y a mayor distancia menor dosis. Actualmente el Cesio-137 ha reemplazado a el radio en la BQT de tasa baja. Los aplicadores para colocar las fuentes radioactivas actualmente son los Fletcher, consiste en una sonda o tandem intrauterino y un par de ovoides o colpostatos. La sonda intrauterina se coloca directamente dentro de la cavidad uterina mide de 6-8 cm y los colpostatos colocados en los fónix de la vagina con una longitud de 2 cm, Posterior a la colocación de los aplicadores se realiza un empaquetamiento con gasas marcadas en la cavidad vaginal para disminuir la dosis en órganos de riesgo( recto y vejiga); se coloca sonda de foley y el globo se llena con 7 cc de material de contraste, también se coloca sonda rectal marcada.( 30-32).

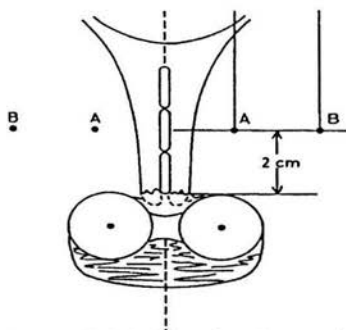
Al terminar el procedimiento se toman placas de verificación para determinar que los aplicadores están colocados adecuadamente y poder realizar la dosimetria.

En la sonda intrauterina se colocan en promedio 3 fuentes de Cesio-137 ( 15-15-10 mg/Ra-eq (miligramos de Radio-equivalencia) ) y en los colpostatos 20 mg/Ra-eq en promedio. La prescripción de la dosis por años se ha realizado en base al sistema de Manchester considerando puntos importantes para la prescripción los puntos "A" los cuales se

determinan a 2 cm laterales del orificio cervical externo y 2 cm arriba, existe otros puntos como los "B" que están localizados a 3cm de los puntos "A"( Fig 2) .

Los rangos de dosis total ( Radioterapia externa más BQT) deben ser 80-85Gy y con tumores voluminosos debe ser >90Gy. Los puntos de vejiga se localizan en la superficie del globo vesical justo dentro del trigono de la vejiga, y el de recto a 0.5 cm posterior a la pared vaginal posterior. La tolerancia de vejiga es de 75-80 Gy y del recto 70-75 Gy . BQT se aplica en 1 o 2 sesiones con la finalidad que no sobrepasen las 8 semanas de tratamiento total( Radioterapia externa más BQT) (20-23).

Fig. 2 Dosimetria puntos "A" de Manchester



Puntos "A" de Manchester se determinan 2cm arriba y lateral al cérvix.

La BQT de tasa alta utiliza actualmente fuentes radioactivas de Iridio-192( Ir-192), la dosis liberada en unidad de tiempo es muy alta, el procedimiento de la colocación de los aplicadores de Fletcher es

similar a la de tasa baja, también se toman placas de verificación, se determinan dosis a puntos "A" de Manchester y dosis a recto y vejiga; en ocasiones los puntos "A" son difíciles de determinar se toman en cuenta los puntos H que están en relación con el tandem intrauterino y se localizan a 2 cm superiores a los largo del tandem y 2 cm perpendicular al mismo en dirección lateral.

Mediante un sistema de Computo se realiza una distribución de la dosis prescrita con adecuada optimización de manera que se obtiene una dosis adecuada al volumen tumoral y menor dosis a órganos de riesgo.

En relación a la dosis y el numero de aplicaciones depende de la dosis indicada en Radioterapia externa, las dosis van desde 530 cGy a 750 cGy indicada en 4-6 sesiones, indicando 1-2 sesiones por semana, si la dosis de Rt externa es de 45-50 Gy se completa con BQT para alcanzar dosis de 80-85 Gy en lesiones iniciales, en tumores avanzados se alcanza 85-90 Gy.

Las ventajas de la BQT de tasa alta vs baja tasa son que el personal no tiene exposición a la radiación, es corto el tiempo de tratamiento y no requiere de hospitalización, disminuyen los eventos de trombosis ya que no hay un tiempo de hospitalización prolongado, aunque las complicaciones tardías son mayores por las altas dosis en la BQT de alta tasa se puede minimizar más fácil que las de baja tasa, es por esto que en los últimos años ha tenido gran auge. El control local, la Sobrevida y la morbilidad son similares en baja y alta tasa( 13,20,23).

Como en todo cáncer existen siempre factores pronóstico adversos, en el Cervico-Uterino se encuentran:

Factores relacionados al tumor

Factores relacionados al paciente

Factores relacionados al tratamiento



Factores relacionados al tumor se encuentran: el estadio clínico y tamaño tumoral, profundidad de la invasión estromal, invasión parametrial, metástasis ganglionares, extensión uterina, afección del espacio linfo-vascular, grado y tipo histológico, índice DNA elevado, Fracción de síntesis, Protooncogen C-MyC.

Desde los años 90s se ha establecido que el tamaño tumoral es un factor pronóstico, el Grupo Cooperativo Francés determina que es el factor más importante( 10). Lesiones mayores de 5 cm tienen mayor riesgo de recurrencia, el tamaño es pronóstico sobre todo en estadios clínicos iniciales, en lesiones < 3 cm tiene 92% de Sobrevida Libre de Enfermedad ( SVLE) pélvica, de 3-5 cm es de 85% y > de 5 cm son del 79%. El tamaño tumoral grande en EC IIIB es también un factor pronóstico adverso(13). El porcentaje de metástasis a distancia es de 25% en lesiones > 5cm; las metástasis a ganglios linfáticos son alrededor del 50% en lesiones > 4 cm (10,23). El estadio clínico (EC) es el parámetro más importante que influye en la Sobrevida( SV) y control local. La SV a 5 años es de 89% para EC IB, 85% en EC IIA, 75% en IIB, 50% en EC III y 10-20% en ECIV(10,11).

Los pacientes que tienen invasión estroma endometrial tienen pobre pronóstico y alto porcentaje de metástasis a distancia comparado con pacientes que no tienen invasión. Los estudios demuestran que las diferencias son estadísticamente significativas en EC IIB, la invasión estromal aumenta la afección parametrial y de la vagina. Existe una alta relación entre el involucro del cuerpo uterino y los ganglios linfáticos positivos. La SV a 5 años es del 90% en EC IB sin invasión estromal comparado con el 50% cuando sí existe. El involucro de parametrios es un factor determinante en la sobrevida, en pacientes con EC IIB el involucro de uno solo tiene una sobrevida a 4 años de 58% y cuando se afectan ambos es de 47% con una  $p = 0.006$ .

También la falla local es mayor en pacientes que tienen involucro bilateral (38%) que con involucro unilateral (21%). El control local disminuye cuando se incrementa la extensión parametrial.

La SV a 5 años en EC IIB es de 66% cuando hay fijación de un parametrio a la pared pélvica y el contralateral tiene extensión limitada (menos de la mitad), con un parametrio fijo y el otro con involucro de más de la mitad tiene solo el 15% de SV. La afección de parametrios incrementa el riesgo de metástasis a distancia(27).

Las metástasis de los ganglios linfáticos depende del EC, los primeros relevos ganglionares son los pélvicos, en EC IA1 del 0.1%, EC 1<sup>a</sup> 8%, EC IB1 del 10%, EC IB2 del 15%, EC IIB del 30%, EC III del 45% y EC IV del 55-60%. Los ganglios para-áorticos se afectan en menor porcentaje, EC IA < del 1%, EC IB del 5%, EC IIA del 10%, EC IIB 20%, EC III del 30% y EC IV del 40%. La infiltración ganglionar disminuye la SV, cuando hay ganglios linfáticos positivos a pesar del EC hay un 30% de disminución en la SVLE y un 20% en la SVLE pélvica. El involucro de ganglios linfáticos es el factor pronóstico más poderoso en la Sobrevida Libre Específica de Pronóstico (SVLEP) y en la Sobrevida Libre Específica de Enfermedad (SVLEE (10). Nunca ha sido la estadificación de ganglios adicionada al sistema de estadificación de la FIGO, pero existen métodos que ayudan a determinar el involucro de los mismos, como son los estudios de Tomografía Computada (TC), Imagen de Resonancia Magnética (IRM) y la Linfangiografía y la cirugía estadificadora que es un método invasivo que aumenta la morbilidad. La Linfangiografía tiene mejor especificidad (73%) y sensibilidad (79%) para identificar ganglios iliacos y Para-áorticos comparada con TC e IRM, pero no identifica los primeros relevos ganglionares como son los hipogástricos, obturadores y los de la región presacra. De tal manera que la estadificación sigue siendo clínica(13-23).

El carcinoma de células escamosas ( epidermoide) es el más frecuente y la presencia de queratina es pronóstico favorable, y el reporte de células pequeñas empobrece el mismo. La mayoría de las series reportan que el subtipo adenocarcinoma tiene una pobre supervivencia comparada con carcinoma escamoso; carcinoma de células pequeñas anaplásicos son muy agresivos y pobre pronósticos con alto porcentaje de recurrencia. Carcinoma indiferenciado y adenocarcinoma tiene una SV a 5 años del 67% comprada con 78% con otras histología. En el reporte del MD. Anderson indican que la SV a 5 años disminuye hasta el 32% en pacientes con adenocarcinoma en EC II. El adenocarcinoma tiene una mayor riesgo de metástasis a distancia por lo que es un factor predictivo, pero no influye en la falla local en EC III y IV. En el EC I y II, el EC y el involucro ganglionar es significativo, por lo que éstos últimos son dos factores independientes para la SV y para la falla local( 23).

Factores relacionados al paciente: edad, nivel de hemoglobina, morbilidad de enfermedades como es la Diabetes □ellitas, Hipertensión Arterial.

Edad ha sido un factor pronóstico controversial, pacientes > de 70 años tiene solo 1.8% de incremento de riesgo de muerte comparado con mujeres de < 40 años. Edad > de 70 años influye en la SV específica; pero no es un factor pronóstico para la SVLE y la SVLE pélvica.

EL nivel de hemoglobina es importante, ya que las células tumorales hipóxicas son resistentes al tratamiento con Radiación, de tal manera que es importante tener un valor de Hb (Hemoglobina) aceptable. El nivel de Hb es un factor pronósticos significativo sobre todo en estadios localmente avanzados ya que tiene relación con el control tumoral porque tiene un valor altamente significativo para la recaída.

Con niveles de 10-12.5 g/dl que no se transfunden tienen mayor riesgo de recurrencia comparado con los que se transfunden o no tienen anemia. El factor más importante es la concentración de Hb durante el tratamiento. Valores < de 10g/dl tiene un riesgo incrementado de falla local y a distancia, así que estos pacientes deben de transfundirse; pacientes con nivel de Hb en el borderline pueden beneficiarse de la transfusión sobre todo si presentan sangrado transvaginal durante el curso del tratamiento( 10,11,23). El estado funcional de los pacientes ( Karnofsky) se ha reconocido que es un factor importante, ya que un Karnofsky de > 80% tienen una SV mayor que los pacientes con un estado funcional menor(27).

Factores relacionados al tratamiento: incluye dosis total a los puntos "A" con Radioterapia Externa (RTE) y BQT , intervalo entre RTE y BQT, Técnica de tratamiento de RTE, impacto de BQT tasa alta o baja. Tiempo total de tratamiento ( RTE y BQT), Radioterapia con campos extendidos, Radioterapia asociada con Quimioterapia.

Los porcentajes de SV a 5 años tratados con RT depende del EC, así el EC IB y IIA va del 85-90%, el EC IB voluminoso baja a 60%, EC IIB es del 75%, en el EC III A y B tiene rangos del 45% y el EC IV es < del 20%.

El tratamiento de carcinoma cervicouterino incluye la RTE y la BQT, la tasa de control local es mejor cuando se combinan los tratamientos, la falla a nivel central en la mayoría de las publicaciones reportan una disminución de casi el 50% comparado con el tratamiento de RTE sola. En EC II y III la tasa de recurrencia con RTE sola es del 15-32% y 30-50% respectivamente. En EC IIIB la Sobrevida Especifica de Enfermedad ( SVEE) es del 24% tratado con RTE. Los factores de falla más importantes en pacientes tratados con RTE sola son el tamaño tumoral y el estado de los ganglios(10,12,13).

Se ha estipulado que la dosis de radiación a los puntos "A" previamente descritos debe ser los adecuados para poder tener un adecuado control local de la enfermedad, además también depende del EC; en el EC IB y IIA las dosis de 70-80Gy tienen hasta un 10% de falla pélvica, para el EC IIB con > de 70 Gy la falla es de 50% comparado con 20-30% con dosis >80 Gy, en el EC III con dosis < 70 Gy la falla es del 50% y > de 85 Gy es del 35-37%. Por lo que la dosis establecidas en EC IB y IIA deben ser de 70-80 Gy y los EC IIB a IVA deben recibir dosis mínima de 85 Gy a los puntos "A" y máxima de 90 Gy (14,23,13, 9). El intervalo de tiempo entre el término de RTE y la aplicación de la BQT es un factor pronóstico en el control tumoral; los resultados en relación a la falla pélvica dependen de la etapa clínica. Si el tiempo es < 4.5 semanas en EC IB y IIA es del 5% la falla y del 10% si es > 4.5 semanas, a diferencia del 12 y 34% cuando es <4.5 ó > 4.5 semanas respectivamente en EC IIB. En el EC III la falla es del 34% con < 4.5 semanas y del 40% en más de 4.5 semanas. También se ha determinado el intervalo en días, con < de 14 días la falla es de 13% y del 27% en más de 14 días. Solo una publicación ha determinado el impacto entre la RTE y la BQT de alta tasa de dosis, si el tiempo es < de 7 días tiene 73% de SV a 5 años y el de más de 7 días es del 71%; el control local es del 90% si el intervalo es menor a 7 días y del 84% con más de 7 días con una  $p = 0.005$  que es estadísticamente significativa.

El tiempo total de tratamiento o prostración es uno de los factores pronósticos significativos con una  $p < 0.001$ , por lo que tiene impacto en el control tumoral.

El cáncer cervicouterino tiene un tiempo de doblaje tumoral corto que va de 3-5 días; la reducción del control tumoral si la BQT es retardada se puede predecir si la tasa de regresión tumoral es baja y el valor del tiempo potencial de doblaje es corto, cuando la tasa de regresión tumoral es relativamente pequeña, el tiempo preciso de iniciar la BQT seguida a la RTE influye en la probabilidad de curación del tumor, y esto es debido a que se reduce en forma progresiva la muerte celular. La variación de la muerte celular depende del valor de la tasa de regresión y el tiempo potencial de doblaje tumoral. El potencial de control tumoral se reduce cuando la tasa de regresión es pequeña y el tiempo de doblaje es control. La BQT es ideal que sea colocada 0-14 días después de la RTE o teleterapia, si se alarga el tiempo de ésta se produce una reparación del daño producido por la RTE, por lo que se requieren dosis más altas de BQT para obtener un mejor control, además porque también el retardo en la BQT aumenta el riesgo de metástasis a distancia( 4-6).

Fyles en 1992 fue uno de los primeros autores en determinar que el tiempo total de tratamiento (> 30 días) se tenía una pérdida del control tumoral del 1% por cada día adicional de tratamiento; Girinsky, Lanciano, Pérez, Petereit reportan que el tiempo no debe ser mayor de 52 días y los rangos de pérdida del control tumoral van del 0.68% a 1.1%.

Generalmente la BQT es estos estudios fue de baja tasa, Chen SW reporta que con BQT de tasa alta el tiempo total de más de 63 días se tiene un pérdida del control del 0.67%. Se ha determinado el tiempo en semanas por parte de Lanciano (1993), Pérez y Sugawara, que reporta que la falla local es del 5% cuando el tiempo es < de 6 semanas, del 10%-20% de 6-10 semanas, > de 9-10 semanas es de 20-36%.

Grupo Francés indica que < de 7 semanas tiene 10% de falla local y > de 7 semanas de 16%. Lo recomendado es que el tiempo total de prostración sea menos de 8 semanas. Si el tiempo de tratamiento es de 52 días la SV total y la SVLE es de 33 y 32% respectivamente. La Sobrevida Libre de Recurrencia( SVLR) es del 55%, el control tumoral disminuye de 52 a 62 días en un 20% aproximadamente y el control tumoral es 13% si el tiempo es > de 62 días.

La SV total a 10 años disminuye a 38% cuando el tiempo total es > de 9 semanas y de 46% si es menor de las 9 semanas. La recurrencia se reporta del 8% si el tiempo de tratamiento es menor de 7 semanas y del 22% si es mayor con una  $p=0.001$ . Las metástasis también se relacionan si el tiempo de tratamiento se alarga, si es > 7 semanas el riesgo es del 23% y si es menor con el 15%. El tamaño tumoral tiene también impacto cuando se correlaciona con el tiempo del tratamiento; si la lesión es de 5cm se tiene una falla del 10% si el tiempo de tratamiento es menor de 7 semanas y de 50-60% si es mayor<sup>(4-6)</sup>.

La recurrencia actuarial a 4 años es de 6-20% si el tiempo se incrementa de 6-10 semanas. Los estadios clínicos en donde se observa mayor impacto el tiempo total de prostración son IIB y III.

La BQT puede ser de tasa de dosis alta o de baja, la mayoría de las series cuando realizan estudios comparativos se demuestra que la SV a 5 años y el control local son similares. Las fuentes radiactivas en la BQT de tasa baja es el Cesio-137, para la de tasa alta anteriormente se utilizaba Cobalto-60, después de 1989 es Iridio-192. La SV a 5 años con BQT de tasa alta en EC I es 85-94%, EC II 58-76% y para EC III de 35- 53%; los resultados en BQT tasa baja son para los EC I, II y III de 93, 78 y 47% respectivamente. En otras series la SV en EC II es de aproximadamente 60%. La SV de causa específica es equivalente para ambos tipos de BQT.



Los rangos de dosis con BQT de tasa baja es de 30-70 Gy en 1 ó 2 aplicaciones con un tiempo de tratamiento de 25-50 hr; si es una aplicación se realiza 1 semana después de la RTE, en caso de 2 aplicaciones, la primera es en la última semana de RTE y la segunda 1 semana después de terminar la teleterapia. Con una o dos aplicaciones se obtiene el mismo control local de la enfermedad; Las dosis con tasa alta son 25-30 Gy, el número de aplicaciones ha variado desde la aplicación de 1 vez por semana con dosis promedio de 700- 750 cGy a los puntos "A" por aplicación con 5 ó 6 aplicaciones. Algunas instituciones llegaron a utilizar 1000 cGy por aplicación con un total de 3 sesiones y finalmente 500-600 cGy en 4-5 tratamientos. Se tiene mejor control local y SV con 2 aplicaciones a la semana que con 1 aplicación, ya que al dar dosis > 750 cGy en 1 sola sesión se incrementa el porcentaje de complicaciones( toxicidad grado III y IV). El número de sesiones en BQT de tasa alta es un equivalente de la de tasa baja , la equivalencia se obtiene mediante un modelo matemático llamado modelo lineal cuadrático, en este modelo se determinan dos coeficientes ( $\alpha$  y  $\beta$ ) que son constantes y la razón ( $\alpha/\beta$ ) es una medición inversa de la sensibilidad al fraccionamiento de tratamiento o su capacidad de recuperación que son características de un tejido.

Tejidos que tiene respuesta aguda tiene un razón  $\alpha/\beta$  de 10 o más, mientras que en tejidos de respuesta tardía puede haber más reparaciones entre las fracciones y el  $\alpha/\beta$  es de 1.5-5 Gy( 1-3,7,8,13) . Debido a que en la BQT de tasa baja el cálculo de la dosimetría es manual las dosis a recto y vejiga no pueden ser controladas como en



la alta tasa en donde existe un sistema de planeación computarizado en donde se optimiza para que la distribución de la dosis sea la adecuada y que junto con el modelo lineal cuadrático se reduce la dosis a vejiga y recto de 1-20% con una media de 13%.

De las ventajas que se tienen con la BQT de tasa alta es la protección de la radiación, ofrece mejor costo beneficio y sobre todo se mejora la dosis de distribución. En algunas series se reporta que la SV libre de recurrencia a 3 años en EC IIIB es de 63% con BQT de tasa baja y de 30% para tasa alta, también la falla pélvica se incrementa con tasa alta en un 56% comparado con el 25% de tasa baja, las metástasis a distancia son de 35% vs 17% respectivamente. Por lo que el tamaño tumoral voluminoso en EC IIIB es un factor pronóstico adverso. Así la SV locorregional, control pélvico y las metástasis a distancia son similares en el resto de los estadios, pero en el EC IIIB el tratamiento con la BQT de tasa alta es pobre el control(13), solo dos series mencionan lo contrario(28,29). En rangos generales la tasa de morbilidad es de 2.23% en tasa alta y de 5-5.34% en tasa baja, aunque algunas series mencionan que es más la toxicidad en tasa alta ( 2,3,7), los órganos de riesgo para las complicaciones son el recto y la vejiga. La toxicidad en grados se determina mediante la siguiente escala de toxicidad reportada en los criterios de toxicidad común en Radioterapia(39):

PROCTITIS ( Grado)

Grado 0: sin alteración

Grado 1: incremento en la frecuencia de las evacuaciones, evacuaciones con sangrado ocasional o discomfort ( hemorroides) no requiere medicación

Grado 2: incremento en la frecuencia de las evacuaciones, sangrado o descarga mucosa, discomfort rectal que requiere de medicación, fisura anal

Grado 3: incremento en la frecuencia de evacuaciones / diarrea que requieren de aporte parenteral, sangrado rectal que requiere de transfusión o persistencia de descarga de moco

Grado 4: perforación, sangrado o necrosis que requieren de intervención quirúrgica ( colostomia)

CISTITIS( Grado)

Disuria.

Grado 0: ninguna

Grado 1: síntomas moderados que no requieren intervención

Grado 2: síntomas que se alivian con terapia

Grado 3: síntomas que no se alivian después de tratamiento

Fístula ( vesico-vaginal)

Grado 0: ninguna

Grado 3: requiere intervención

Grado 4: requiere cirugía

Hematuria.

Grado 0: ninguna

Grado 1: microscópica únicamente

Grado 2: sangrado grueso intermitente o coagulos

Grado 3: persistencia de sangrado grueso intermitente o coagulos que requieren de cateterización, instrumentación o transfusión.

Grado 4: necrosis o ulceración profunda que requiere de manejo quirúrgico

De tal manera que la mayor complicación que se presente es la intestinal ( proctitis), pero también hay toxicidad de tipo urinaria (cistitis) determina por grados; así la toxicidad grado 1 y 2 es lo que más frecuentemente se presenta, los grados 3 y 4 se presentan en 3.4%-5%.

Los grados 3 y 4 que no responden a tratamiento médico tienen que ser manejados con cirugía derivativa. La toxicidad es aguda si se presentan antes de los 6 meses y crónica después de éstos, en la mayoría de las series las complicaciones se presentan a los 2 años. En el ICRU 38 (Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación) en donde se determina que la tolerancia de dosis a recto es de 70-75 Gy y de la vejiga de 75-80 Gy, si las dosis sobrepasan lo tolerado las complicaciones se incrementan. El riesgo de complicaciones tardías sobre todo a nivel de recto es mayor con la BQT de tasa alta. Petereity y Perecy indican que no hay correlación entre las complicación es tardías y las dosis a los puntos "A" (17-19). Debido a que el control de la enfermedad, la SV y las complicaciones dependen de las técnicas de planeación tanto de RT externa como de BQT, los estudios recientes reportan que se mejora el índice terapéutico al incrementar la dosis de tratamiento específicamente a la pelvis y disminuyendo la dosis en sitios de riesgo. Con campos de tratamiento estándar se observa que las fallas marginales son de hasta 28%, hay cobertura inadecuada de campos en 49%, del fondo uterino de 62%, al determinar la cobertura de ganglios iliaca externa es inadecuada en 45-62%, por lo que se presenta una subdosificación regional hasta en un 32%. Por lo que el utilizar Tomografía Computada o Resonancia Magnética mejora los campos de tratamiento. Técnica de Radioterapia Conformacional (3-D) identifica el volumen de tratamiento ideal mejorando la dosis de distribución a el mismo y disminuyendo la dosis a los órganos sanos, los resultados que se obtienen con éstas técnicas nuevas de planeación es una disminución del volumen intestinal en un 50% y un 25% de recto y vejiga. También la BQT mejorar la individualización de la distribución de la dosis, esto es porque ha habido el advenimiento de Software sofisticados para

obtener curvas de dosis mejores y también cuentan con histogramas que determinan dosis-volumen en el tejido tumoral y normal(17,35,36)

Otras de las modalidades de tratamiento que tienen impacto en el carcinoma cervico-uterino es el tratamiento con campos extendidos en donde el campo se extiende superiormente para cubrir los ganglios para-aórticos, esto es porque sabiendo que la progresión de ganglios pélvicos es hacia los para-aórticos y que finalmente es predictor de la enfermedad sistémica es importante el control de la enfermedad. Se ha estipulado que con campos extendidos tienen beneficio las pacientes que tienen riesgo alto de enfermedad microscópica a este nivel. La SV a 5 años cuando hay ganglios positivos es de 48%. El RTOG( Grupo Oncológico Radioterapia) reporta que la SV absoluta a 5 años es mejor con Radioterapia con Campos Extendidos ( RTCE) de 67% vs 55% con RT a la pelvis y a 10 años es de 55% vs 44% . También la SVLE es a 4 años de 49.8% en RT pelvis vs 53.3% con RTCE . Las metástasis a distancia es 2.8 veces más en pacientes que solo se trata pelvis. Los paciente que tienen mayor beneficio en la profilaxis con RTCE son IB, IIA, IIB.

El Grupo Oncológico Europeo reporta que no hay diferencia en la SV ni en el porcentaje de recurrencia. El tratamiento combinado de RTCE más Quimioterapia ( QT) a base de 5-Fluoracilo( 5-FU) y cisplatino aumenta la SV actuarial a 5 años a 73% y también mejora la SVLE a 67% pero la toxicidad que se presenta es mayor que cuando no se administra QT. El tratamiento con RTCE por si solo incrementa el riesgo de complicaciones sobre todo de tipo gastro-intestinal( grado III o IV). Las complicaciones se incrementan más cuando se tiene el antecedente de cirugía abdomino-pélvica o enfermedad intestinal inflamatoria( 23,31-34,37,38).

La utilización de QT en el carcinoma cervico-uterino ha mejora el control de le enfermedad, son varios los agentes que se han utilizados( 5 FU, adriamicina, mitomicina C, metrotexate, Hidroxiurea, etc.), pero el que es más activo es el Cisplatino que muestra una tasa de respuesta del 20-40%. Después de varios estudios se determinó que QT Neoadyuvante no tiene impacto en la enfermedad, sobre todo en cáncer localmente avanzado, la tasa de respuesta parcial con regimenes combinados de cisplatino es del 50% por lo que la respuesta completa es rara.

El tratamiento concomitante o simultáneo de QT y RT son los que ofrecen mejores resultados, la QT es un radiosensibilizador y predice la respuesta a la RT. La QT reduce el número de células tumorales, inhibe la reparación del daño inducido por la RT, promueve la sincronización de la célula en una fase radiosensible del ciclo celular y reduce la fracción de células hipóxicas resistentes a la radiación.

El agente quimioterapéutico más activo es el Cisplatino ya que mejora el control local, la SV, la SV libre de progresión y disminuye el riesgo de muerte en 30-50%. Las dosis de cisplatino utilizadas son de 40 mg/m<sup>2</sup> cuando se adiciona con RT para disminuir la toxicidad, la aplicación generalmente es semanal con un promedio de 6 semanas. La SV a 5 años va de 65%- 81% con tratamiento combinado. Peters en su serie demuestra que los EC más beneficiados son 1B2-IIA. Pearcey determina que la SVLP y SV total son similares. Una de las complicaciones que se presentan con este esquema simultáneo es la toxicidad gastro-intestinal generalmente grado III y IV, las de tipo hematológico. El porcentaje de SV depende del EC, es variable en la mayoría de las series analizadas, pero existe hasta un 20% mejor de SV cuando reciben tratamiento combinado que con RT sola, sobre todo en EC IB-IIA( 23-26).

Radioterapia paliativa también se indica cuando hay presencia de sangrado, dolor, obstrucción por actividad tumoral importante se puede tratar con esquemas cortos y con dosis de 30 Gy o 20 Gy en 10 y 5 sesiones respectivamente.

Con el advenimiento de las nuevas técnicas de tratamiento y los esquemas de RT y QT las tasas de curación en cáncer cérvico-uterino actualmente son mayores.

## **JUSTIFICACION.**

El cáncer cérvico-uterino es una enfermedad común en México, el tratamiento de esta patología ha tenido cambios que lo han hecho de interés particular. La Radioterapia continua jugando un rol importante en el manejo definitivo. Desde las pasadas décadas numerosos estudios han enfatizado la importancia en la experiencia y atención de los principios radiobiológicos( tiempo, dosis, volumen de tratamiento) que han sido la base del manejo de esta enfermedad. En los últimos años se han publicado numerosas técnicas innovadoras en el tratamiento del cáncer. Estudios retrospectivos y fase II han generado entusiasmo sobre modalidades en tratamientos combinados como quimioterapia concomitante o neoadyuvante, histerectomía adyuvante; el valor de estos estudios no han sido definitivamente provistos en fase III. La viabilidad de sistemas sofisticados de computo en planeación de tratamientos, imágenes diagnósticas y los sistemas de braquiterapia han incrementado la influencia en la práctica de la Radio-oncología.

En este estudio se analiza el impacto de la Radioterapia sobre todo la Braquiterapia de tasa alta o baja en el manejo de cáncer cérvico-uterino de nuestra Institución; así mismo comparamos nuestros resultados con los descritos en la literatura mundial con el objeto de conocer el control tumoral que se obtiene en nuestra población(14).

## **OBJETIVOS.**

- 1.- Determinar el beneficio del tratamiento con Radioterapia en el cáncer cérvico-uterino
- 2.- Determinar los factores involucrados en la respuesta al tratamiento o su modificación del mismo
- 3.- Obtener las tasa de control y Sobrevida del cáncer cérvico-uterino
- 4.- Identificar las complicaciones o toxicidad de la terapéutica

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio retrospectivo longitudinal observacional y descriptivo de pacientes con cáncer cérvico-uterino tratadas con radioterapia en la Unidad de Radio-Oncología del Hospital General de México.

## **MATERIAL Y METODO.**

Se incluyen todos los pacientes con diagnósticos de cáncer cérvico-uterino en etapa clínica I-IVA que recibieron tratamiento con radioterapia en la Unidad de Radio-oncología del Hospital General de México del periodo comprendido de 1998 a 2003.

Todos los pacientes contaban con etapificación clínica, reporte histopatológico, estudios de laboratorio:

- Biometría hemática ( Hb, Hto, plaquetas, leucocitos, linfocitos)
- Química Sanguínea ( glucosa, urea, creatinina, ácido úrico)
- Electrolitos séricos( sodio, potasio, cloro)
- Tiempos de coagulación ( TP, TPT, TT)
- Pruebas de función hepática( TGO, TGP, albumina, proteínas totales, FA, DHL, bilirrubinas)
- Algunas pacientes tenía Filtrado glomerular como estudio complementario en estadios clínicos más avanzados

También se incluyen estudios de imagen para descartar enfermedad a distancia o extensión de la enfermedad ( Rx de tórax, rectosigmoidoscopia, cistoscopia) en pacientes que estuviera indicado.



#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes tratadas con RTE y BQT
- Pacientes de todas las edades
- Etapa clínica I-IVA
- Pacientes operadas con factores de riesgo para recurrencia
- Seguimiento mínimo de 1 año

#### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con metástasis a distancia
- Pacientes tratadas con RTE fuera de la Unidad
- Pacientes tratadas con radioterapia paliativa
- Menos de 1 año de seguimiento

#### METODOLOGIA .

La obtención de los datos fue mediante la revisión de expedientes clínicos del Archivo Médico del Servicio de Oncología del Hospital General de México. Las variables que se revisaron son:

- Edad
- Diagnostico
- Etapa clínica
- Subtipo histopatológico
- Infección por virus de Papiloma Humano ( IVPH)
- Nivel de Hemoglobina inicial
- Dosis de RTE
- Técnica de RTE
- Tipo de energía utilizada en RTE
- Dosis de BQT
- Tipo de BQT ( tasa alta o baja )
- Aplicadores ( simultáneo, colpostatos o tandem vaginal )
- Dosis a recto
- Dosis a vejiga

- Complicación de la aplicación
- Tiempo entre la RTE y la BQT
- Tiempo total de tratamiento ( RTE + BQT)
- Toxicidad aguda
- Toxicidad crónica
- Evolución de toxicidad crónica
- Persistencia tumoral
- Recurrencia local y regional
- Metástasis a distancia
- Estado actual
- Tiempo de seguimiento

La recolección de los datos fue capturada primero en una hoja de datos y posteriormente vaciada en un sistema de computo para poder realizar el análisis, mediante estadística descriptiva con medidas de frecuencia y tendencia central.

## RESULTADOS.

Se analizaron 849 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino que recibieron radioterapia y braquiterapia en la unidad de radioterapia del Hospital General de México; se excluyeron 55 pacientes que no contaban con un expediente con información completa para fines del trabajo o que no habían recibido todo el tratamiento en el servicio.

### PACIENTES:

En nuestra serie el rango de edad fue amplio: una paciente con 19 años de edad y 51 pacientes con edad superior a los 70 años; el grupo etáreo más afectado fue de los 41 a los 50 años con 250 pacientes (33%), seguido de las pacientes entre los 51 a 60 años, 207 pacientes (27%).

En cuanto a las características tumorales, el estadio más frecuentemente encontrado fue el IIB, 349 pacientes (41.1%), seguido de el estadio IIB en donde se encontraron 176 pacientes (20.7%); es importante mencionar que tuvimos 3 pacientes con estadios Ia2 en donde el tratamiento con radioterapia fue debido a morbilidad asociada que impidió el manejo quirúrgico inicial; por otro lado, se excluyeron a las pacientes en estadios IV B para fines de este estudio. La estirpe histológica predominante fue el carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado con 738 casos (92.9%), seguido de adenocarcinoma, 51 casos (6.4%).

La presencia de virus de papiloma humana se logró documentar en solo 41 casos, sin embargo esto no es un dato absoluto, ya que nuestro servicio es un Hospital de concentración en donde la mayor parte de las pacientes llegan con diagnósticos ya establecidos en donde verificamos el diagnóstico y en la mayor parte de los casos no se realiza de manera rutinaria la búsqueda de virus de papiloma humano.

155 pacientes fueron sometidas a cirugía reoperatorio y debido a los hallazgos histopatológicos fueron enviadas a manejo adyuvante con radioterapia.

Previo al inicio del tratamiento con radioterapia externa se realiza una evaluación clínica y hematológica completa; documentamos hemoglobina inicial en 777 paciente (97.8%); el 93% de las pacientes tuvieron niveles de hemoglobina por arriba de 10 g/dl al momento de iniciar su tratamiento.

#### RADIOTERAPIA EXTERNA.

Documentamos 4 esquemas de tratamiento; 766 pacientes recibieron 50 Gy en 25 fracciones, 11 pacientes 60 Gy en 30 fracciones, 14 pacientes 45 Gy en 25 fracciones y 3 pacientes 40 Gy en 20 fracciones. El equipo de tratamiento fue cobalto en 682 pacientes y acelerador lineal con energía de 10 Mv en 112 pacientes. Las técnicas de tratamiento utilizadas fueron 2: caja (4 campos) en 761 pacientes y dos campos AP-PA en 33 pacientes. Los límites fueron los convencionales descritos en la literatura.

#### BRAQUITERAPIA.

En la modalidad de braquiterapia de baja tasa de dosis se documentaron 618 pacientes (77%) y en braquiterapia de alta tasa de dosis 173 pacientes (23%). En todas las pacientes las dosis inicial a administrarse fue de 30 Gy a puntos A; sin embargo en algunos casos fue necesario disminuir la dosis total por diversas circunstancias, la mas frecuente fue dosis no aceptada por ICRU 38 a recto y vejiga. Así encontramos que 613 pacientes (72.1%) recibieron 30 Gy, 173 pacientes (20) menor a 30 Gy y en 6 pacientes se administraron mas de 30 Gy (7%).

La planeación del tratamiento se realizó con placas ortogonales AP y laterales. 631 pacientes recibieron tratamiento con colpostatos y sonda uterina; en 132 pacientes se utilizó únicamente colpostatos y en 5 pacientes se utilizó el cilindro vaginal. La principal complicación durante la colocación del equipo de tratamiento fue laceración de mucosa vaginal, 15 casos, 10 casos en alta tasa de dosis y 5 casos en baja tasa de dosis. La dosis máxima a recto y vejiga se respetó de acuerdo a lo establecido por el ICRU 38. El tiempo global de tratamiento fue evaluado desde el inicio de la radioterapia externa hasta el retiro del material de braquiterapia; así, encontramos que 481 pacientes recibieron el tratamiento completo en un lapso menor a 2 meses (56.6%), 212 pacientes en un periodo de 3 meses (24.9%), 53 pacientes en un periodo menor a 4 meses (6.2%), 27 pacientes en un tiempo menor a 5 meses, 15 pacientes en menos de 6 meses y en 3 pacientes el tiempo fue mayor a los 6 meses.

#### EVALUACIÓN POST TRATAMIENTO.

La evaluación de la toxicidad aguda y crónica se realizó de acuerdo a los criterios de toxicidad descritos en la introducción; en la toxicidad aguda, la morbilidad predominante fue la proctitis grado I, 176 pacientes (20.7%), proctitis grado II en 37 pacientes (4.4%); cistitis grado I, 26 pacientes (3.1%) y cistitis grado II (5%); de manera global la toxicidad aguda fue de 32.5%.

La toxicidad crónica mas frecuente fue la proctitis grado I, 67 pacientes, 7.9%); proctitis grado II en 52 pacientes, 6.1%, proctitis grado III, 16 pacientes (1.9%); cistitis grado I, 14 pacientes (1.6%), cistitis grado II, 2 pacientes (0.2%), cistitis grado 3 (0.2%); 7 pacientes(0.8%) presentaron fístula rectovaginal como morbilidad asociada al tratamiento en ausencia de actividad tumoral.

De manera global, la toxicidad tardía fue del 20%; la mayor parte de la toxicidad se resolvió de manera conservadora; 30 pacientes( 3.5%) fueron sometidas a colostomías por toxicidad crónica.

## CONTROL TUMORAL.

113 pacientes (14%) tuvieron persistencia tumoral; recurrencia a nivel de parametrios en 43 pacientes (5.4%); recurrencia en paraórticos (11.2%); recurrencia a distancia: pulmón en 32 pacientes, hueso 18 pacientes, hígado 15 pacientes, cerebro 9 pacientes De manera global las recurrencias fueron de 26%. Al analizar a través de productos cruzados las características de las pacientes con persistencia tumoral encontramos: los factores mas importantes para recurrencia fueron la dosis de braquiterapia menor a 30Gy y un tiempo de aplicación mayor a 2 meses. En relación a recurrencia se agrega a estos dos factores previamente señalados el volumen tumoral.

Por lo tanto en nuestra serie el control local en la pelvis es del 70.6%.

## ESTADO ACTUAL.

El periodo de seguimiento fue desde un mes hasta un máximo de 73 meses con una media de 32 meses. Así, tenemos 368 pacientes en control sin actividad tumoral (46%), 43 pacientes vivas con actividad tumoral en control (5.4%), fallecidas por actividad 80 pacientes (10%); 217 pacientes perdidas sin actividad tumoral (29%) y 83 pacientes perdidas con actividad tumoral.

## **DISCUSIÓN.**

El presente trabajo busca analizar nuestra experiencia en el manejo del cáncer cervicouterino con radioterapia externa y braquiterapia de alta o baja tasa de dosis. En el análisis hemos incluido a todas las pacientes que se han manejado con radioterapia y braquiterapia en la unidad de radioterapia del Hospital General de México. Previo inicio de tratamiento, todas las pacientes fueron evaluadas por un ginecólogo oncólogo y un radio oncólogo.

Al analizar nuestros resultados encontramos que la edad promedio a la que se presenta el carcinoma cervical invasor es de los 50 años, como se describe en la literatura. De acuerdo con el Programa de Prevención y Control del Cáncer Cervicouterino desarrollado en México por la Secretaría de Salud, la edad promedio a que se detectan las displasias está entre 25 y 30 años en el caso de la leve, 30 y 35 años en el de moderada y 40 a 50 años en el caso de forma grave. El Registro Histopatológico de Neoplasias, en su informe correspondiente al año 2000, publicó que en México la incidencia del carcinoma in situ es de 28 por 100 000 mujeres entre los 15 y 44 años, y que la mayor incidencia del cáncer invasor se registra a partir de los 45 años de edad ().

En cuanto a las características tumorales, la estirpe con mayor incidencia fue el carcinoma epidermoide y solo un 10% adenocarcinoma. Se ha descrito en la literatura que el adenocarcinoma presenta un peor pronóstico que el epidermoide. En nuestra serie, el número de pacientes fue pequeño, por lo cual no pudimos determinar esta asociación. Por otro lado, la mayor parte de nuestras pacientes se presentaron con estadios localmente avanzados, con tumores voluminosos. A diferencia de países desarrollados, en nuestro medio casi el 50% de las pacientes acuden con tumores localmente avanzados.

El tamaño tumoral es un factor pronóstico para el control tumoral: En nuestro estudio el 70% de las recurrencias se presentaron en pacientes con tumores por arriba de EClIB; Eifel y cols () han demostrado una asociación muy estrecha entre el tamaño tumoral primario y la incidencia de recurrencias pélvicas después de la radioterapia.

Otro factor analizado es el nivel de hemoglobina pretratamiento. Evans y Bersjo (152) reportaron una mayor incidencia de recurrencia pélvica y menor índice de sobrevida en pacientes con niveles de hemoglobina menor a 10 a 11 g/dl, comparado con pacientes con niveles mas elevados. Ante la evidencia en la literatura, el 93% de nuestras pacientes iniciaron su tratamiento con niveles de hemoglobina superior a los 11 g/dl; en el 7% restante se presentaron algunos casos de hemorragia aguda o no aceptaron transfusiones.

Al analizar el tratamiento, 150 pacientes habían sido sometidas previamente a cirugía; las indicaciones descritas para radioterapia adyuvante ya han sido ampliamente descritas y son principalmente: ganglios pélvicos positivos, márgenes de resección cercanos o positivos (< 3 mm), invasión estromal profunda y permeación vascular y linfática.

El tratamiento de radioterapia fue administrado a través de cobalto o fotones de alta energía 10 Mv; En la literatura se sugiere utilizar fotones de alta energía, ya que disminuye la dosis de radiación liberada a tejido normal periférico (particularmente vejiga y recto) y provee una dosis de distribución mucho mas homogénea en la pelvis central. En caso de utilizar cobalto o energía menores , 4 a 6 MeV la dosis máxima debe ser dada a través de múltiples campos, como la técnica de 3 o 4 campos, lo cual minimiza la dosis a vejiga y recto. En nuestro estudio 682 pacientes fueron manejados con cobalto 60 de las cuales en el 95% de los casos se utilizó la técnica de caja; solo en un 5% se utilizó la técnica de campos opuestos. En los 112 pacientes que se utilizó acelerador lineal, la técnica utilizada fue la de cuatro campos.



En la segunda parte del tratamiento, utilizamos braquiterapia de baja tasa de dosis y alta tasa de dosis. En nuestro estudio 618 pacientes fueron manejadas con braquiterapia baja tasa de dosis y 173 con alta tasa de dosis. LA dosis en ambas fue de 30 Gy o su equivalencia de BQT de tasa alta, utilizando de manera estándar dos ovoides vaginales y una sonda uterina; en 132 casos se aplicaron exclusivamente los ovoides vaginales y en 5 casos cilindros vaginales. Estas 137 pacientes fueron pacientes sometidas previamente a histerectomía radical modificada. Actualmente existe un gran interés por el manejo de la braquiterapia de alta tasa de dosis, la cual resulta mas cómoda para la paciente y con una ventaja de radioprotección para el personal ocupacionalmente expuesto. En la literatura existen diversos estudios realizados con la finalidad de demostrar las verdaderas diferencias en ambas técnicas; desafortunadamente, los resultados de los estudios teóricos son altamente imprecisos, y si la braquiterapia de alta tasa de dosis es equivalente a la braquiterapia de baja tasa de dosis depende principalmente de los parámetros utilizados en la fórmula lineal cuadrática.

Al analizar las complicaciones presentadas, encontramos una ligera elevación de las complicaciones en la aplicación de braquiterapia de alta tasa de dosis en comparación de la braquiterapia de baja tasa de dosis 10.1 vs 8.5; la principal complicación fue la laceración de la mucosa vaginal. La toxicidad aguda fue evaluada de acuerdo a los parámetros del RTOG; esta fue mayor en las pacientes con braquiterapia de alta tasa de dosis (36%) en comparación con la braquiterapia de baja tasa de dosis (29%). Colin y cols, encuentran resultados similares al analizar la morbilidad en pacientes tratadas con braquiterapia alta tasa de dosis.

## **CONCLUSION.**

La radioterapia como se comentó sigue siendo uno de los pilares en el tratamiento del carcinoma cérvico-uterino. Los resultados obtenidos son muy similares a los reportados en la literatura mundial, con las mismas tasas de control de la enfermedad, que van de la mano con el estadio clínico la enfermedad, en donde se obtiene en forma global el 48% de pacientes vivas sin actividad tumoral y el control local de 70.6% en nuestro estudio, considerar que estos resultados están influidos por factores del tratamiento, del paciente y del mismo tumor. El tratamiento de radioterapia por lo tanto incluye la radioterapia externa y la braquiterapia. Se observa que la braquiterapia de tasa alta de dosis tiene mejor control de la enfermedad, aunque la toxicidad que se presenta es también mayor cuando se compara con la de tasa baja; los resultados son similares a los publicados en la mayoría de las series. Las nuevas técnicas de tratamiento y de planeación del mismo han modificado los resultados de las décadas pasadas dando el beneficio en las estadísticas de salud.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1) Shigematsu Yasushi, Nishiyama Kinji, Masaka Norie MD. Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose rate: a comparative study with a low-doses rate system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 1991; 9: 351-56
- 2) Orton Colin, Seyedsadr Mahmoud, Somnay Arcana. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 1991; 21: 1425-34
- 3) Teshima Tekuri, Inoue Toshihiko, Ikeda Hiroshi, Miyata Yoshiaki MD. High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 1993; 78: 2409-14
- 4) Girinsky Théodore, Rey Annie, Roche Béatrice, Haie Christine MD. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *I. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 1993; 27: 1051-56
- 5) Jones B, Bleasdale C MD. Effect of overall time when radiotherapy includes teletherapy and brachytherapy: a mathematical model. *B. J. Radiol.* 1993; 67: 63-70
- 6) Pérez A. Carlos, Grigsby Perry, Castro- Vita Hernan. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *I. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 1995; 32: 1275-88
- 7) Han Ihn, Malviya Vinay, Chuba Paul, Orton Colin, Devi Syamala MD, Multifactorial high-doses rate brachytherapy with concomitant daily teletherapy for cervical Cancer. *Gynecologic Oncology.* 1996; 63: 71-77
- 8) Clark Brenda, Souhami Luis, Roman Ted, Chappell Rick MD. The prediction of late rectal complications in patients treated with high-dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 1997; 38: 989-93
- 9) Rakovitch Eileen, Fyles Anthony, Pintilie Melania, Leung Philip MD, Role of Mitomicina C in the development of late bowel toxicity following chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix. *I. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 1997; 38 979-87

- 10) Barillot Isabelle, Horiot Jean Claude, Pigneux Jacques, Schraub Simon. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone : A French Cooperative Study : update and multivariate analysis of prognostic factors. I. J. Radiat. Oncol. Biol. Physic. 1997; 38: 969-78
- 11) Toita Takafumi, Kakinohama Yasumasa, Shinzato Sanae, Ogawa Kazuhiko MD. Tumor diameter/ volume and pelvic node status assessed by magnetic resonance imaging ( MRI) for uterine cervical cancer treated with irradiation. I. J. Radiat. Oncol. Biol Physics. 1999; 43: 777-82
- 12) Logsdon Mark MD, Eifel Patricia J. MD. FIGO IIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. I. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics. 1999; 43: 763-75
- 13) P eterreit Daniel, Sarkaria Jann, Potter David MD. High-dose-rate versus low-dose rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a nalysis of tumor recurrence- the University of Winsconsin experience. I. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics. 1999; 45: 1267-74
- 14) Eifel Patricia J., Moughan Jennifer, Owen Jean, Katz Angela, Mahon Irene. Patterns of radiotherapy practice for Patients with squamous carcinoma of the uterine cervix: patterns of care study. I. J. Radiat. Oncol. Biol. Physicsç. 1999; 43 : 351-58
- 15) Sasso Guiseppe, Marsiglia Hugo Raul, Polo Alfredo, Lazzari Roberta. Un nuevo tratamiento "Gold Estándar" para el cáncer de cuello de útero: quimioterapia concurrente basada en Cisplatino, en mujeres que requieren terapia radiante. Oncología Ginecológica. 2001; 9: 7-11
- 16) Pearcey R., Brundage M., Drouin P., Jeffrey J. Johnston D. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 966-77
- 17) Morris M., Eifel J., Grigsby P., Levenback C., Stevens R. Chemotherapy plus radiotherapy for advanced cervical cancer improved survival, compared to radiotherapy. Evidence-based Obstetrics&Gynecology. 2000, 2: 20-26

- 18) Nagakura Hisayasu, Sakata Koh-ichi, Someya Massanori. Incidence of radiation-induced late rectal complications by analyzing the date of measured rectal doses in patients with cancer of the uterine cervix treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *I.J.Radiat. Oncol. Biol. Physics*, 2003; 1: 10-20
- 19) Ferrigno Robson, Ribero Paulo Eduardo, Novaes Santos, Cassio Antonio MD. High-dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics*. 2001; 50: 1123-35
- 20) Nag Subir, Erickson Beth, Thomadsen Bruce, Orton Colin MD. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics*. 2000; 48: 201-212
- 21) Eifel Patricia. Low- dose rate brachytherapy on the treatment of cervical carcinoma. *Hematology/ Oncology*. 1999; 3: 578-584
- 22) Nag Subir, Chao Clifford, Erickson Beth , Fowler Jeffery, Gupta Nilendu, Martinez Alvaro MD. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics*. 2002; 52: 33-48
- 23) Eifel Patricia J. MD. Carcinoma of the cervix. 38<sup>th</sup> Annual Meeting American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Los Angeles Convention Center. 1996. 213: 1-20
- 24) Hinojosa Luz María, Dueñas Alfonso. Papel de la Quimioterapia en el tratamiento del carcinoma cervicouterino. *Cancerología*. 2000; 46: 47-57
- 25) Mutch D. Stevens C, Eifel P. This practice guidelines in the treatment for cancer cervical. Evidence- based Obstetrics & Gynecology. 2002; 3: 1-17
- 26) National Cancer Institute. Cervical Cancer. Treatment- Health professionals. *Cancer Net*. 2000: 1-27
- 27) Coia L., Won M., Lanciano R., Marcial A., Martz K., Hanks G. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. *Cancer*. 1990; 66: 2451-56

- 28) Glaser F. Comparison of HDR afterloading with <sup>192</sup>Ir versus conventional radium therapy in cervix cancer : 5 years results and complications. *Strahlenther Onkol.* 1988; 82( suppl.) : 106-113
- 29) Vahrson G., Romer G. Five-year results with HDR afterloading in cervix cancer. Dependence of fractionation and dose. *Strahlenther Onkol.* 1988; 82( suppl.): 139-46
- 30) Perez Carlos A., Luther W., *Radiation Oncology.* 1998 Third Edition; Chapter 62: 1773-1834
- 31) Gunderson & Tepper . *Clinical Radiation Oncology.* 2000 1<sup>st</sup> ed; Chapter 44: 886-902
- 32) International Commision on Radiation Units and Measurements. Dose and volumen specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Report 38. 1985
- 33) Roman M., Pajak M., Choi K. Prophylactic extended –field irradiation of para-aortic in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTGO 7920. *JAMA.* 1995; 274: 387-93
- 34) Roman M. Choi K., Guze C. Prophylactic Irradiation on the para-aortic lymph node chain in Stage 2B and bulky stage IB carcinoma on the cervix, initial treatment results of RTOG 7920. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 1990; 19: 513-521
- 35) Bonin S. Planeation of treatment volumen in the cervical cancer with conformational therapy( 3D). *Int. J. Radiat, Oncol. Biol. Physics.* 1998; 34; 77-87
- 36) Zumino S. Radiotherapy conformational in the uterine cervix vs treatment conventional. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 1999; 44: 53-59
- 37) Morris M. Prophylactic irradiation of para-aóricos lymph node in estage IB cervical carcinoma. *New Engl J Med,* 1999 ;340; 137-143
- 38) Hair C, MD. Prophylactic extended –field irradiation of para-aórticos in stage II B the cervix Cancer. *Radiot-Oncolo..* 1998; 11:101-112
- 39) Trotti A. et al. Impact of common toxicity criteria on radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics,* 2001;4: 30-48