

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

1

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

SUBESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA



***“ANALISIS DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO ETAPAS
NO QUIRURGICAS TRATADAS CON RADIOTERAPIA VS RADIOTERAPIA-QUIMIOTERAPIA
DEL PROGRAMA SEGURO POPULAR”***

TESIS:

Que como requisito para obtener el Grado de Especialista en Ginecología Oncología presenta el:

Dr. Mauricio Israel Soriano Benítez

Director de Tesis:

Dr. Alfonso Torres Lobatón

MC. Fred Morgan Ortiz.



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.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios por permitirme haber llegado ha este nivel de formación donde me brinda la oportunidad de dar una esperanza de vida a las mujeres que nos dan la vida.

2

Agradezco a mis Padres porque aunque lejos de ellos se que el amor que existe entre nosotros siempre me respaldara y me hará seguir adelante.

Gracias Akemi porque desde que te conocí e inicie este proyecto conté siempre con tu amor y apoyo incondicional, solo quiero decirte que lo mejor en nuestras vidas esta por venir.

Así mismo le doy gracias a Dios por haberme brindado la oportunidad de realizar mi formación en el Hospital General de México el mejor Hospital Escuela de Latinoamérica y Cuna de la medicina en México, y a si mismo tener el orgullo de Maestros a los mejores Oncólogos del país. Dr. Dimas Hernández gracias por darme la esperanza tal vez de alguna vez en la vida poder llegar a ser el excelente cirujano que es Usted, Dr. Torres Lobaton gracias por brindarme su apoyo y protección incondicional para lograr mi formación hasta el final, de aprender de Usted el Juicio siempre mesurado para tomar la mejor decisión terapéutica, Dr. Miguel Ángel Morales gracias porque además de ser mi Maestro puedo presumir que es mi Amigo y sobre todo gracias por que el oncólogo que ahora soy se lo debo a todo lo que usted me enseñó. Dr. Juan Carlos Olivas gracias por mostrarme que la disciplina es indispensable para el bien de todas nuestras pacientes. Dr. Hernando Miranda Hernández gracias Maestro porque me enseñó que hay que disfrutar de ser Oncólogo pero sobre todo por lo importante que es disfrutar la Vida. Dra. Rosalba Barra

muchas gracias por esforzarse día a día por lograr una nueva generación de mejores Oncólogos en el país. Dr. Juan Carlos Cantón gracias por brindarme la oportunidad de conocerlo y ser su amigo, de mostrarme la esencia y el objetivo verdadero de la Ginecología Oncológica y de saber que la Oncología laparoscopica ya no es un sueño es una realidad, Dr. Fred Morgan Ortiz gracias por estar conmigo durante estos 7 años y cada día aprendiendo mas de usted, gracias maestro y amigo

INDICE:

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	3-16
JUSTIFICACION	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
HIPOTESIS	19
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y METODOS	21-25
RESULTADOS	26-30
DISCUSION	31-35
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFIA	37-40
TABLAS	40-54

Introducción:

Uno de los problemas de salud pública más importantes en México y a nivel mundial es el cáncer cervico uterino.

En México, es la neoplasia más frecuente en mujeres. Cada año se brinda atención médica a 9000 nuevos casos de cáncer cervico uterino invasor que se presentan en nuestro país. La tasa de mortalidad es de 20.1 por 100,000 en mujeres de 15 años o más, aunque gracias a los programas de detección basados en la citología exfoliativa y a la penetración de la colposcopia esta incidencia ha disminuido paulatinamente, a pesar de esto en la República Mexicana cada 2 horas muere una mujer por esta patología acumulando un total de 4000 muertes anualmente ^(1,2).

La incidencia de cáncer de cuello uterino y la mortalidad asociada ha disminuido en América del Norte, partes de Europa, Australia y Nueva Zelandia, en gran parte como resultado de la detección eficaz [1E3]. En una escala global, sin embargo, es el segundo más cáncer común en las mujeres, y es la neoplasia femenina más frecuente en muchos países en desarrollo [1]. La mayoría de los pacientes en el presente mundo desarrollado con enfermedad temprana sea limitado al cuello uterino o con limitadas de extensión más allá de ella (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [Figo] IB1eIIA etapa) y, en el pasado, generalmente se tratan con radioterapia radical o la histerectomía

radical más linfadenectomía. Las mujeres con enfermedad avanzada a nivel local (FIGO estadio IIB, III, IVA e IB voluminosos), tienden a ser tratados con radioterapia radical a base de radioterapia con haz externo e intracavitaria. La radioterapia radical también proporcionó una alternativa a la cirugía radical para los pacientes con tumores mayores de 4 cm limitado al cuello uterino (IB voluminosos o IB2) [4].

A pesar de que ofrece una buena posibilidad de cura, la cirugía se limita en principio a los tumores operables, y la máxima la dosis de radiación en la enfermedad avanzada se vio limitada por la tolerancia de los tejidos normales. Esto hizo necesaria la investigación de terapias adicionales que podrían aumentar los beneficios bien establecidos de la cirugía y la radioterapia. El uso de la quimioterapia concomitante con la radioterapia podría aumentar la sensibilidad de los tumores a los efectos de la radioterapia, mejora el control local y, si la dosis de quimioterapia citotóxica era suficientemente, podría también tener un efecto sistémico. La administración de quimioterapia antes de la cirugía podría hacer que los tumores inoperables (estadio FIGO IIB-IIIIB) hacerlos operables y a la vez tratar las metástasis. En cambio, el uso de la quimioterapia antes de la radioterapia puede reducir la carga tumoral y el control de la enfermedad micrometastásica con toxicidad potencialmente menor que la quimioterapia que es concomitante al tratamiento local. No es sorprendente que estos enfoques han sido objeto de investigación en los ensayos aleatorios por alrededor de 40 años. Sus efectos hasta la fecha se resumen a continuación, con base en las revisiones sistemáticas ya existentes, y a los ensayos aleatorios identificados mediante búsquedas en Medline, en el PDQ de Cancer Trials Registro y Desarrollo de la Sociedad Americana de Oncología Clínica.

En etapas tempranas el tratamiento estándar es la cirugía radical que comprende la histerectomía radical modificada con linfadenectomía pélvica, en etapas tardías el tratamiento aplicado desde la década de los 70's es la radioterapia, sin embargo desde la década pasada se ha brindado concomitancia con quimioterapia a base de fármacos platinados como radio sensibilizadores para lograr un control sistémico y locorregional adecuado, todo con el fin de reducir la tasa de mortalidad que representa en nuestro país.

MARCO TEORICO:

El cáncer cervical es el segundo cáncer más común en las mujeres en todo el mundo, y siete veces mayor su incidencia y prevalencia en África oriental y meridional y la más baja incidencia, en Oceanía y Asia occidental. Esto se refleja tanto en las características demográficas y de comportamiento de los países y a la vez el éxito de la detección eficaz con citología de los programas que llevan países desarrollados donde hay un fácil acceso a la asistencia sanitaria, en contraste con la los países subdesarrollados donde los recursos sanitarios son escasos. El tratamiento de la enfermedad en sus primeras etapas, es decir, la etapa I (tumores menores de 3 cm) y algunos casos de la etapa IIA del cáncer de cuello uterino es la cirugía radical y en casos especiales la aplicación de radioterapia radical ^{1, 2}. Para los casos más avanzados, es decir, las etapas clínicas IIB, III y IV, la radioterapia radical es la terapéutica ya aprobada durante varias décadas.

La radioterapia incluye los ganglios linfáticos de la pelvis; el útero, las trompas de Falopio, los ovarios, tejido parametrial, el cuello uterino y tercio superior de la vagina; el tratamiento combinado con haz externo seguida de braquiterapia intracavitaria son los tratamientos habituales aplicados por los radioterapeutas; lo que ha demostrado que se asocia con altas tasas de control local.^{1,2} La ionización por la radiación exhibe propiedades inmunomoduladoras las cuales pueden presagiar una colaboración en la inmunidad neoplásica con la terapéutica radiante. Ese modelo describe una inmunidad celular antígeno-específico engendrado por la batalla que se produce en la inflamación. Las células dendríticas son atraídas a ese proceso y, por consiguiente, el sufrimiento de la maduración después de internacionalizarse la apoptosis (muerte celular), con el aumento

de células necróticas. El propósito de la radiación es crear una inflamación, estimulando la inducción de la apoptosis, necrosis, moléculas secretorias (citocinas, moduladores inflamatorios), adhesión de moléculas y muerte de los receptores. La apoptosis es una forma eficaz de destruir células no deseadas o dañadas y de preparar los restos para su eliminación rápida. ^{3,4}

A partir de la década de los 80's algunos radiobiologistas demostraron que los diferentes tipos de cánceres solo en unos milímetros de espesor del tumor este contienen células neoplásicas hipóxicas; como el volumen tumoral aumenta la expansión de las células cancerígenas; teóricamente las células hipóxicas son dos y medio a tres veces más radio resistente que las células que están oxigenadas. La relación entre el volumen del tumor y la dosis de radiación requerida para el control tiene mucha importancia en el tratamiento del cáncer. Clínicamente, el fallo del control primario del tumor y cualquier metástasis es más probable que ocurra en pacientes que tienen un tumor de gran volumen y un gran foco de metástasis en los ganglios pélvicos. ^{4,5}

Ha sido de gran interés clínico investigar el efecto de algunas sustancias que aumentan el efecto del oxígeno en células hipóxicas sensibles. Los metroimidazoles que actúan cuando los neutrones producen una ionización con alta densidad esto a sido estudiado por Grigsby y cols; sin embargo la neurotoxicidad importante y por su poco efecto clínico demostrable no fue posible su aplicación en oncología. En un esfuerzo para oxigenar las células anóxicas del tumor, se uso también la cámara hiperbárica para reducir la radio resistencia, pero de igual manera se abandono por los pobres resultados que ofrecía. ⁵

Posteriormente el foco de atención se centro con el uso de citostáticos en concomitancia con la radioterapia (quimio radiación); siendo inicialmente evaluada la hidroxiurea en la

década de los 90s sin poder demostrar en revisiones sistemáticas su aplicación en concomitancia. Desde hace ya más de diez los compuestos platinados se han puesto a prueba en el tratamiento del cáncer Cervicouterino. La quimioterapia reduce la fracción de células hipóxicas que son resistentes a la radioterapia.^{5, 6, 7.}

El Cisplatino es ampliamente aceptado que es el tratamiento estándar para Cáncer Cervicouterino localmente avanzado, sin embargo las dosis óptimas y el tiempo de tratamiento no se han establecido; la evidencia del estudio GOG 125 indica que el cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m² durante 6 semanas es igualmente efectivo y menos tóxico que el cisplatino y 5-FU durante 21 días (13). Sin embargo, la elección de 40 mg/m² como la dosis semanal en estudios clínicos fase III, no fue basada en estudios fase I y la dosis máxima tolerada combinada con radioterapia no ha sido bien definida. A pesar de esto, datos obtenidos de manera indirecta de estudios no protocolizados, subsecuentes de terapia radioterapia/quimioterapia sugieren que posiblemente esta sea la máxima dosis tolerada. En nuestra experiencia, bajo esta dosis de cisplatino semanal junto con radioterapia externa sólo el 67% de las pacientes reciben 6 ciclos de cisplatino semanal. Por esto como se dijo, con anterioridad la estandarización de la dosis y el tiempo de cisplatino no se han establecido. Hay algunos estudios que indican que el tiempo entre la administración de cisplatino y la radioterapia tienen influencia en los resultados. Mayores efectos terapéuticos se han observado cuando el medicamento se administra diariamente antes de cada fracción de radiación, como se demostró en cáncer de pulmón.

A continuación se describen las diferentes modalidades de tratamiento en todo el mundo y sus resultados y posteriormente se realizara un análisis de los estudios basados en radioterapia vs concomitancia para los estadios IIB.

La realización de cirugía radical en etapas clínicas IIB como se hace en algunos países de Europa oriental y de Asia, especialmente en Japón en donde las pacientes con este estadio son generalmente tratadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica con el argumento de realizar una correcta estadificación ya que es posible diferenciar si la enfermedad es realmente extrauterina, identificando metástasis ganglionares, invasión parametrial y diseminación intraperitoneal. Aproximadamente el 50-80% de los pacientes son sobre estadificados debido a la dificultad durante la exploración clínica de diferenciar entre la participación parametrial y los cambios inflamatorios del tejido para cervical. La Invasión parametrial significativamente es correlacionada con metástasis en los ganglios pélvicos. En la serie reportada de 2279; tuvieron como hallazgos que solo del 15-48% tenían compromiso parametrial e infiltración ganglionar pélvica en un 40% y de infiltración para aortica el 2%; con supervivencia a 5 años fue de entre 55% y 77%. Con esta modalidad reciben radioterapia adyuvante cuando existen factores histopatológicos adversos como son; ganglios positivos, compromiso parametrial y márgenes quirúrgicos positivos; siendo el factor pronóstico más importante es el número de ganglios positivos. Las complicaciones parecen ser más serias en las pacientes que reciben cirugía y adyuvancia con radioterapia radical.^{8,9}

Otra esquema de manejo aun en fase de validación es la aplicación de tres modalidades de tratamiento oncológico diferentes como son la aplicación de radioterapia radical ciclo

pélvico completo; quimioterapia semanal y el uso de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC); este estudio se llevo a cabo en EUA y Holanda; reclutando a 68 pacientes. EL 98 de las pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia; radioterapia ciclo pélvico completo 90 Gys y 4 ciclos de HIPEC. Con los siguientes resultados a 52 meses de seguimiento; el 90 de las pacientes presento una remisión completa; con una tasa de supervivencia global del 84; concluyendo que tienen una mejora en la supervivencia global del 15; muy similar a los obtenidos por la radio quimioterapia concomitante; por lo que no se justifica someter a las pacientes a un procedimiento más invasivo. ^{10, 11.}

Otra modalidad de tratamiento para la etapa clínica IIB es la realización de cirugía radical posterior a la terminación de un tratamiento concomitante basado en radioterapia radical y cisplatino semanal; variante utilizada en algunas partes de Francia; donde reclutaron a 92 pacientes con tumor voluminoso estadio IB2; IIA y IIB donde se trataron con teleterapia externa y quimioterapia concomitante (5FU-Cisplatino) y posteriormente a braquiterapia de baja tasa de dosis; después de 5 semanas de descanso se sometieron a histerectomía Piver2 con linfadenectomía pélvica a 43 pacientes y al resto no se les brindo cirugía; obteniendo los siguientes resultados a 60 meses de seguimiento con una supervivencia libre de enfermedad del 80.4 Y 72.2 respectivamente; siendo el único factor predictivo significativo el uso de la braquiterapia en la disminución de la probabilidad de periodo libre de enfermedad con una $p= 0.020$; a las conclusiones que se llegan que esta modalidad de tratamiento se puede utilizar en tumores voluminosos. ^{12.}

Otro estudio similar realizado e Francia donde comparan el uso de histerectomía radical VS histerectomía intrafascial después de la aplicación de terapia concomitante en

pacientes en donde el objetivo fue comparar que tipo de histerectomía es recomendable para pacientes con gran volumen tumoral se compara sobrevida y periodo libre de enfermedad; se incluyeron 171 pacientes; obteniendo una tasa de control local del 81; en el 50 se encontró tumor residual. Después de un seguimiento de 33 meses; la sobrevida y el periodo libre de enfermedad no fueron significativamente mayores en el grupo tratado con cirugía radical por lo que concluyen que; no hay un consenso respecto a la máxima el volumen del tumor residual después de la quimio radioterapia adecuados para la elección del tipo cirugía ya que no hay imagen fiable todavía. Por tanto la histerectomía extrafascial con linfadenectomía pélvica bilateral, parece ser una opción razonable si hay factores histológicos que sugiere un mal pronóstico.¹³

Estudios que se han realizado en México por el INCAN sobre el uso de radioterapia de haz externo y quimioterapia concomitante seguida de histerectomía radical vs teleterapia y quimioterapia seguido de braquiterapia. Los resultados obtenidos de un total de 80 pacientes que fueron analizados. Los pacientes que reciben radioterapia externa-TC y la cirugía fueron comparados con el estándar de los casos tratados. El patrón de toxicidad aguda y tardía fue evaluado. Los pacientes tratados braquiterapia se presentaron mas cuadros de proctitis crónica, mientras que el tratamiento quirúrgico había complicaciones agudas como fue hidronefrosis. En un seguimiento máximo de 60 meses, un seguimiento medio de 26 (2-31) y 22 (3-27) meses para la cirugía y la terapia estándar, respectivamente, 8 pacientes por cada grupo recurrieron y murieron. La supervivencia libre de progresión fueron en general las mismas en ambos grupos. La conclusión que llega es que la histerectomía radical puede ser usada después de radioterapia externa-CT sin

comprometer la supervivencia en estadio IB2-IIB en pacientes con cáncer de cuello uterino cuando la braquiterapia no está disponible.¹³

Otra modalidad en la cual se centra nuestro estudio es la de evaluar la modalidad de tratamiento basada en radioterapia radical vs. Terapia concomitante. Fue 1999, cuando cinco ensayos fueron publicados, cada uno mostrando una sustancial supervivencia y beneficios asociados con la concomitancia con de cisplatino. Lo que llevó al Instituto Nacional del Cáncer de los EUA a emitir una alerta de clínica, recomendando **"que debía tenerse en cuenta la posibilidad de añadir quimioterapia concomitante con la radioterapia en el tratamiento del cáncer invasor del cuello uterino"**. Esto ha llevado que la concomitancia a base de cisplatino se convierta en un estándar de tratamiento, en la terapia adyuvante para la enfermedad de alto riesgo; en enfermedad temprana, y en la radioterapia radical para localmente avanzado enfermedad.^{14,15}

Existe un estudio donde se analizan 19 ensayos de los cuales se comparo a la radioterapia y a la quimioterapia en concomitancia con la radioterapia. En conjunto, estos ensayos incluyeron 4580 mujeres que había en su mayoría EC IIB-IVA la etapa del cáncer del cuello uterino. La dosis total de platino se situó entre 40 y 280 mg / m². Sobre esta base de datos, hubo una reducción significativa del 29% en el riesgo relativo de muerte con la quimioterapia (RM 0,71, IC 95% 0.63-0.81, P: 0,001), equivalente a una mejora absoluta del 12% en la supervivencia. Hubo una mayor evidencia de beneficio en los ensayos con quimioterapia basada en platino (RM 0,70 IC del 95% 0.61-0.80, P: 0,001), en lugar de aquellos que no utilizan-quimioterapia basada en platino (RM 0,81, IC 95% de 0.5-1.16, P: 0.20) Los resultados de supervivencia libre de enfermedad y las tasas de recurrencia local

y a distancia también fueron significativamente mayores y de forma sustancial en favor de la quimioterapia, sin embargo la heterogeneidad de los resultados de los ensayos era evidente ya que se habían incluido un gran número de pacientes con etapas tempranas. Otras observaciones importantes en este meta-análisis fue la sugerencia de que el efecto de la quimio radiación es mayor en los ensayos donde había un predominio de los pacientes en etapa temprana y una mayor incidencia en toxicidad. En general la evaluación de la toxicidad de estos estudios ha sido relativamente pobre con sólo tres estudios en este meta análisis registrar sistemáticamente la toxicidad tardía. El principal se refiere a un aumento de la toxicidad hematológica y un aumento de la toxicidad gastrointestinal aguda, con una OR de 2.22. ¹⁶

Una revisión sistemática y un meta-análisis posterior investigan los efectos de la quimioterapia basada en cisplatino ha utilizado un conjunto ligeramente diferente de las pruebas y se basó en las tasas de mortalidad de ambos grupos en vez de la duración de la supervivencia, como se describió anteriormente. Mostrando una reducción significativa en el riesgo de muerte en todos los ensayos (RR 0,74, IC 95% 0.64-0.86), y en estos ensayos sólo se incluyeron a mujeres con enfermedad localmente avanzada (RR: 0,74; IC 95%: 0.67-0.90) o de alto riesgo, la enfermedad precoz (RR 0,56, IC 95% 0.41-0.77). Un hallazgo importante fue que la quimio radioterapia parecía tener un enfoque sistémico, así como un efecto local, con una reducción significativa en las metástasis; en esta revisión no se ha actualizado para incluir mas ensayos y un mayor seguimiento. Sin embargo los posibles efectos adversos de la quimioterapia en el largo plazo no pudieron ser evaluados en ese artículo. La presentación más reciente sobre la base de datos de 17 ensayos y 4638 las mujeres [46] donde refieren una reducción relativa del 21% en el riesgo de muerte (RR

0,79, IC 95 0.70-0.90, P: 0,0003). Esto es equivalente a una mejora absoluta del 7% en la supervivencia a 5 años. Los beneficios fueron similares en los ensayos con compuestos platinados y no platinados.¹⁷

Otra revisión de 15 ensayos, en el que se asignaron al azar 3452 mujeres una vez más, se confirmó un beneficio para la quimio radiación, con una mejora en la enfermedad loco regional, la supervivencia libre de enfermedad del 9%, y la supervivencia global de la 6% a los 5 años. Este meta-análisis, sin embargo, tenía dos importantes conclusiones en desacuerdo con los informes anteriores en que se observó una ventaja para los pacientes que reciben quimioterapia basada en platino en comparación con los no-platinados con un RR 0,83 y 0,77 respectivamente, y se observó un beneficio de supervivencia mejorado visto en dos ensayos en los que se administra la quimioterapia adicional después de quimioterapia concomitante, con el índice de riesgo el RR es de 0,46 (intervalo de confianza 95% 0.32-0.66). No se encontraron pruebas que sugieren que el efecto de la quimioterapia se vio afectada por la edad, tipo histológico, el tumor de grado o afectación de los ganglios linfáticos pélvicos, pero una vez más, una reducción en beneficio de la concomitancia fue visto con fase cada vez mayor. El beneficio de supervivencia para las mujeres con etapa IB se estimó en 10% en comparación con el 7% para el estadio IIB y 3% para las etapas III-IVA.. En resumen, hay abrumadoras pruebas que compatibles con el estándar de atención para el carcinoma localizado del cuello uterino, que ahora es a base de cisplatino con la radioterapia radical. Una vez más, un aumento de la toxicidad hematológica y gastrointestinal aguda especialmente el grado 3 y 4 fue confirmado y los datos sobre la toxicidad tardía fueron insuficientes para proporcionar una comparación fiable entre las mujeres que reciben quimioterapia y los que reciben radioterapia sola.¹⁸

Existen revisiones donde se evalúa la toxicidad de la radioterapia y el cisplatino cuando se administra conjuntamente para el tratamiento del cáncer localmente avanzado de cuello uterino en esta revisión se resume la toxicidad aguda a largo plazo de la radioterapia cuando se administra con o sin quimioterapia. La toxicidad aguda de la radioterapia se reporta en el 61% de los pacientes en el recto y colon sigmoides, en el 27% con sintomatología urológica, en el 27% de la piel y en el 20% de toxicidad ginecológica. La toxicidad y morbilidad grave consta de 5% a 7% toxicidad gastrointestinal y genitourinaria del 1% al 4%. El agregado de quimioterapia a la radioterapia aumenta la toxicidad aguda hematológica del 5% al 37% de los pacientes y las náuseas y los vómitos en el 12% al 14%. Los efectos tardíos de la radioterapia son gastrointestinales, urológicos, del aparato reproductor femenino como lo es síndrome climatérico; dispaurenia, falta de deseo sexual, esquelético como dolor osteo-articular y vascular toxicidad, la aparición de segundas neoplasias. Por lo menos 20 años después del tratamiento, efectos secundarios nuevos pueden desarrollarse. La toxicidad gastrointestinal generalmente ocurre en los primeros 2 años después del tratamiento en aproximadamente el 10% de los pacientes. La incidencia de toxicidad urológica moderada y grave puede aumentar hasta en un 10% y aumenta con el tiempo. Toxicidad ginecológica generalmente ocurre poco después del tratamiento, mientras que el esqueleto y vascular toxicidad puede ocurrir años o décadas más tarde. Hasta el momento, ningún incremento de la toxicidad tardía se ha observado después de la adición de cisplatino a la radioterapia. Por último, los métodos para prevenir o disminuir la toxicidad tardía y las opciones terapéuticas se discuten.^{17,18,}

Estos resultados se confirman también en análisis más pequeños realizados en el este y sudeste de Asia donde se llevo un estudio multi-institucional fase II con quimio-

radioterapia a base de platino para pacientes en etapas clínicas IIB y IIIB voluminoso del 2003 al 2006. El objetivo fue evaluar la toxicidad y la eficacia de la quimioterapia concomitante con cisplatino semanal en 120 pacientes (60 en IIB y 60 en estadio IIIB) no tratados. La radioterapia consistió en aplicación de haz externo (dosis total 50 Gy) ya sea de alta tasa de dosis o una dosis baja de tasa de braquiterapia intracavitaria de acuerdo con la institucional. La dosis prevista punto A dosis fue de 24-28 Gy en cuatro fracciones para la alta tasa de dosis y 40-45 Gy en una o dos fracciones con baja tasa de dosis. Se administraron cinco ciclos de cisplatino semanal (40 mg / m²) durante el curso de la radioterapia. Los resultados en las pacientes seguidas en promedio 27,3 meses de las 120 pacientes, 100 (83%) recibió cuatro o cinco ciclos de quimioterapia se presentó Leucopenia grado 3 en el 21% de los pacientes, y toxicidad gastrointestinal grado 3 se observó en 6%; sin embargo en todas las pacientes se pudo completar el curso de radioterapia. El control local de 2 años y la tasa de supervivencia global para todos los pacientes fue para las pacientes EC IIB de 87,1% y EC IIIB 79,6%, respectivamente. Presentaron toxicidad rectal y vesical por la radioterapia el 2,5% y 0%, respectivamente. Concluyendo que la concomitancia con cisplatino semanal es factible y eficaz para los pacientes EC IIB y EC IIIB. ⁴

En Europa del Este Rumania se llevó a cabo un estudio aleatorizado Fase III EC IIB; IIIA y IIIB; donde comparan radioterapia vs radioterapia y cisplatino concomitante en etapas loco regionalmente avanzadas; donde el objetivo es demostrar la superioridad de la concomitancia; se sometieron a 284 pacientes a radioterapia y a 282 a concomitancia con cisplatino a 20 mgs /m² cada 5 días la mediana de seguimiento fue de 62,8 meses. La RT a la pelvis fue a una dosis de 46 fracciones Gy/23. Con braquiterapia intracavitaria de alta

tasa de dosis a una dosis de 10 Gy. Posteriormente, los pacientes fueron evaluados: los que tienen buena respuesta, opcionalmente, se sometieron a cirugía y los otros continuaron hasta RT 64 Gy / pelvis (con o sin TC de acuerdo con asignación al azar) y 14 Gy / mas de braquiterapia. La supervivencia a 5 años fue significativamente superior en el grupo de concomitancia (74%) vs el grupo tratado únicamente con radioterapia (64%, $P < 0,05$). En los pacientes sometidos a cirugía después de la RT o RTP-QT, se obtuvieron resultados superiores, en comparación con los pacientes no operados: la tasa de supervivencia del 86% frente al 53% ($p < 0,01$). La conclusión a la que llegan es que se demuestra una superioridad a favor de la concomitancia en comparación a la RT sola en, en relación con el control local (78% vs 67%) y la supervivencia a 5 años (74 % vs 64%).

En la revista Lancet en el 2002 publican una revisión sistemática y un meta análisis relacionado a la supervivencia y a la recidiva después de la quimioterapia y radioterapia concomitante para el cáncer de cuello uterino; donde él era examinar los efectos de la quimioterapia en la supervivencia libre de progresión y global, local ya distancia, el control local y sistémico; la toxicidad aguda y tardía en los pacientes con cáncer de cuello uterino. Se incluyeron a 4580 pacientes asignados al azar, el Cisplatino fue el agente más común utilizado. Los resultados sugieren que la quimio radiación mejora la supervivencia global (RM 0,71, $P < 0,0001$), ya sea de platino, (0,70, $p < 0,0001$) o no (0,81, $p = 0,20$). Un mayor efecto se observó en ensayos que incluyeron una alta proporción de pacientes en estadio I y II ($p = 0,009$). Con una mejora en la supervivencia libre de progresión fue vista con quimio radiación (0,61, $p < 0,0001$). Así, el beneficio absoluto libre de progresión y la supervivencia global fue del 16% (95% CI 13-19) y el 12% (8-16), respectivamente. Una ventaja importante de la quimio radiación en control local (OR 0,61, $p < 0,0001$) y de

recurrencia a distancia (0,57, $p < 0,0001$) se registro toxicidad hematológica Grado 3 o 4 (OR: 1.49-8.60) y gastrointestinales (OR 2,22) los efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo concomitante que el grupo de radioterapia. No hubo datos suficientes para establecer si la toxicidad tardía fue mayor en el grupo de la concomitante. Interpretando estos datos concluyen que la concomitancia mejora la supervivencia libre de progresión; reduce la recurrencia local ya distancia en pacientes con cáncer de cuello uterino.^{19,20.}

Justificación:

- ❖ En base a lo analizado previamente conocemos que el tratamiento de elección para el cáncer cervico uterino etapas tempranas es el tratamiento quirúrgico, sin embargo en etapas avanzadas con gran carga tumoral y etapas que infiltran estructuras extra cervicales el tratamiento es a base de radioterapia radical ciclo pélvico completo. Sin embargo a partir de la década pasada comenzaron a aparecer publicaciones en las que la aplicación de quimioterapia en concomitancia con radioterapia brindaban mayor sobrevida y periodo libre de enfermedad.
- ❖ La intención de este trabajo es mostrar los resultados de tratamiento de las pacientes con diagnóstico de Cáncer Cervicouterino etapas IIB; tratadas en concomitancia dentro del Programa Federal de Gastos Catastróficos.

Planteamiento del problema:

- ❖ ¿Cuál es la tasa de curación de las paciente con diagnostico de Cáncer Cervicouterino etapas clínica IIB tratadas con quimioterapia en concomitancia con radioterapia radical vs radioterapia radical dentro del Programa Seguro Popular en el servicio de Oncología del Hospital General de México?

Hipótesis:

- ❖ **La tasa de curación; sobrevida y periodo libre de enfermedad en pacientes tratadas con concomitancia basada en Radioterapia y quimioterapia es mayor a las pacientes tratadas solo con Radioterapia.**

Objetivos General:

❖ **Determinar la tasa de curación en las pacientes con Cáncer Cervico uterino en etapas clínicas IIB, tratadas con Radioterapia vs Radioterapia-Quimioterapia.**

Objetivos Específicos:

- ❖ Determinar las estirpes etiológicas más frecuentes con diagnóstico de cáncer Cervicouterino que acuden al Hospital General de México.
- ❖ Determinar el periodo libre de enfermedad.
- ❖ Determinar la tasa de curación de las pacientes con cáncer Cervicouterino tratadas con radioterapia Vs radioterapia-quimioterapia.
- ❖ Determinar los factores pronósticos que permitan la recurrencia.

Material y Métodos:

- ❖ El presente trabajo es un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo y longitudinal realizado en el servicio de Oncología del Hospital General de México que incluye a las pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino etapa clínica IIB.
- ❖ A todas las pacientes se les etapafico de acuerdo a la clasificación clínica de la FIGO
- ❖ A las pacientes con el diagnóstico de cáncer cervicouterino EC IIB que ingresaron al programa de Gastos Catastróficos en el periodo del 2004 Y 2005 se incorporaron al Grupo A y fueron tratadas con Radioterapia radical dado que en el hospital no se contaba aun como un estándar de tratamiento el uso de la concomitancia posteriormente a las pacientes que se incorporaron del 2006 a la fecha se trataron en concomitancia (Grupo B) excluyéndose de este grupo a las pacientes con depuración de creatinina menor a 40% cuales fueron incluidas al grupo A.
- ❖ En el grupo A se brindo radioterapia radical ciclo pélvico completo usando equipos de radioterapia a base de radio isotopo de cobalto 60, con técnica de caja a

isocentro de 4 campos con dosis total a pelvis de 50 Gys. con duración del tratamiento de 5 semanas (aplicación diaria de lunes a viernes 2 Gys por fracción.) seguida de aplicación de braquiterapia intracavitaria de alta o baja tasa de dosis. La técnica de aplicación incluyo a cérvix, cuerpo uterino, paracervix, parametrio, uterosacros, vasos iliacos, cadenas pélvicas ganglionares. La aplicación del tratamiento solo se detuvo en caso de toxicidad hematológico o no hematológica Grado IV, cuando la toxicidad disminuía se continuaba con la aplicación de la misma.

- ❖ La aplicación del cisplatino se realizo en pacientes en las que el funcionamiento renal era adecuado con creatinina menor de 1.2 mg dl, iniciando a partir del primer dia de aplicación de la radioterapia en forma semanal, a dosis de 40 mg/m² previa hidratación para protección renal, aplicación de antieméticos profilácticos. La aplicación del cisplatino fue suspendida cuando se presentaba toxicidad grado III y se continuaba cuando esta se encontraba en toxicidad Grado I-II. Así mismo se realizo control hematico a base de biometría hematica, química sanguínea y depuración de creatinina en orina de 24 hrs.

- ❖ El seguimiento de las pacientes se realizo mediante exploración clínica en la consulta externa del servicio de Ginecología Oncológica y estudio colposcopico y citológico en la clínica de colposcopia del Hospital General de México cada 3 meses durante los primeros dos años, cada 6 meses en el tercer año.

Población:

- ❖ Todas aquellas mujeres con diagnóstico de Cáncer Cervicouterino etapa clínica IIB que acudieron a la Unidad 111 de Oncología en el Hospital General de México dentro del Programa Federal de Gastos Catastróficos del Seguro Popular y fueron tratadas con radioterapia y quimioterapia VS radioterapia radical.

Criterios de inclusión:

- ❖ Todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer Cervico-uterino con confirmación histológica Etapas Clínicas IIB.
- ❖ Todas aquellas pacientes con diagnóstico de Cáncer Cervico-uterino, que tenían adecuado funcionamiento renal y que no había contraindicación para la aplicación de quimioterapia.

Criterios de exclusión:

- ❖ Pacientes con antecedente de ser sometidas a un procedimiento quirúrgico para el tratamiento del cáncer cervico-uterino
- ❖ Pacientes con cáncer cervico-uterino etapas clínicas quirúrgicas
- ❖ Pacientes con diagnóstico oncológico distinto a cáncer cervico-uterino

Muestra:

- ❖ Conformada por dos grupos de pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino etapas clínicas no quirúrgicas, el Grupo I se sometió únicamente a radioterapia basada en teleterapia y braquiterapia a dosis de 80 Gys; el Grupo II se trató con radioterapia ciclo pélvico completo (teleterapia y braquiterapia) en concomitancia con quimioterapia basada en compuestos platinados como radiosensibilizadores. La distribución de los grupos fue basada en el Grupo I en el periodo de 2003 al 2005 debido a la situación de no contar con quimioterapia en la primera fase de este estudio, para el grupo II tratado con concomitancia comprendió del periodo 2005 al 2007 cuando ya se contaba con cisplatino para el tratamiento .

Procedimiento de recolección de datos:

- ❖ Las pacientes que cumplieron con los criterios antes mencionados fueron incluidas a este estudio. Se les realizó seguimiento hasta haber concluido su tratamiento oncológico neo adyuvante en un periodo de 36 meses. Los datos se obtuvieron directamente de las pacientes con confirmación histológica de Cáncer Cervicouterino etapas clínicas no quirúrgicas con expedientes completos del Programa Federal del Seguro Popular de Gastos Catastróficos. Se elabora un formato para la recolección de la información y posteriormente estos fueron capturados en una base de datos electrónica realizada en el paquete estadístico Epi-Info versión 6.04, de centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés).
- ❖ Todos los datos fueron analizados con el programa estadístico EPI INFO versión 6.04.

Resultados:

Se estudiaron un total de 218 pacientes que fueron tratadas por presentar cáncer cervicouterino estadio IIB: De esta pacientes 68 fueron tratadas con radioterapia (Grupo I) y 150 con radioterapia más quimioterapia (Grupo II).

30

La edad promedio de las pacientes fue de 56.8 años (DE: 12.9) y de 55.9 años (DE: 10.8) para el grupo I y II respectivamente sin diferencias entre los grupos ($F=0.26$; $p= .611$). (En la Tabla 1 se muestra la distribución por grupo de edad y grupo de estudio).

En lo que respecta al índice de Karnofsky si hubo diferencia estadísticamente significativas entre los grupos ($\text{Chi}^2=15.61$; $p= .001$) siendo mayor en las pacientes del grupo II (Tabla 2).

La frecuencia de tabaquismo en el grupo I fue del 10.29% y del 10% en el grupo II, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\text{Chi}^2= 0.08$; $p= .7792$). (Tabla 3)

La edad de inicio de vida sexual en menores de 20 años fue del 82.35% en el grupo I y del 85.33% para el grupo II, sin diferencias entre el Grupo I y II ($\text{Chi}^2= 0.83$; $p= .6596$) (Tabla 4).

En lo referente a el número de parejas sexuales en el grupo I, el 60.29% tuvo una pareja sexual, el 27.94% de 1 a 3 parejas, el 11.76% más de tres, en el grupo II, el 52%, 22,66% y el 25.33% respectivamente, por lo que no se encontraron diferencias en el número de parejas sexuales en cada uno de los grupos ($\text{Chi}^2= 5.21$; $p= .0739$) (tabla 5).

El tipo de método anticonceptivo utilizado ($\text{Chi}^2= 1.35$; $p= .2455$), El numero de gestaciones ($\text{Chi}^2= 1.20$; $p= .2726$) y fue similar entre los grupos (tabla 6 y 7).

La frecuencia de pacientes que no se habían realizado nunca una citología cervicovaginal fue de un 86.7% para el Grupo I y del 72.6% encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\text{Chi}^2= 5.26$; $p=.0218$)(Tabla 8).

Los tipos histológicos más frecuentes reportados por grupo de estudio fue el epidermoide en un 88.2% y 86% para el grupo I y II respectivamente; los otros tipos histológicos reportados fueron Adenocarcinoma (8.82% vs 6.66% en el grupo I y II) y adenoescamoso (2.94% vs 7.3% para el grupo I y II respectivamente) sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\text{Chi}^2= 3,31$; $p = .1907$) (Tabla 9).

Solamente el 11.76% de las pacientes del grupo I presentaron permeación glandular comparado con el 12.6% del grupo II sin diferencias significativas entre los grupos ($\text{Chi}^2= 0.04$; $p= .8514$) (Tabla 10).

En lo que respecta al grado de diferenciación tumoral se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos siendo mayor la proporción de tumores poco diferenciados en el grupo II, 2.9% vs 12%; ($\text{Chi}^2= 8.49$; $p= 0.0035$) (Tabla 11)

El 23.4% de las pacientes del grupo I presentaron un tamaño tumoral mayor de 4 cm y un 17.3% presentaron tumores menores de 4 cm; en el grupo II el 32% de las pacientes presentaron tumores menores de 4 cm y el 44,6 % tumores mayores de 4 cm encontrando diferencias significativas entre ambos grupos ($\text{Chi}^2= 0.17$; $p .6808$) (Tabla 12).

Se encontraron diferencias en la proporción de pacientes por grupo de estudio que recibieron en baja tasa y alta tasa de dosis. El grupo I un 50% recibió dosis de baja tasa y el 50% dosis de alta tasa, comparado con un 31.3% en dosis de baja tasa y un 68.6% dosis de alta tasa en el grupo II ($\text{Chi}^2= 6.98$; $p= .0082$) (Tabla 13).

Lo referente a la dosis total de braquiterapia aplicada se observó que en el 95.59% del grupo I y en el 98.65% del grupo II se les consideró dosis completa sin diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos ($\text{Chi}^2 0.84$ $p= .3584$) (Tabla 14).

En el grupo I el 100% presentaron datos de toxicidad siendo en un 50 grado I, en el 8.82% de grado II, en el 5.8% de grado 3, 5.8% de grado 4 en un y un 5,8%, no especificada; en el grupo II, el grado de toxicidad fue grado 1 en el 55.33%, grado 2 en el 9.33%, grado 3 en el 1.33%, grado 4 en el 5.33% y no especificada en el 7.33% de los casos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\text{Chi}^2 = 3.81$; $p= .4317$) (Tabla 15).

Se presentó proctitis inmediata durante la aplicación de la radioterapia en el 45.8% de las pacientes del grupo I, siendo leve en el 36.7%, moderada en el 8.82% y severa en el 2.94%; comparado con el 51.3% del grupo II que presentaron proctitis siendo leve en el 42%, moderada en el 8% y severa en el 1.3% no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\text{Chi}^2=1.09$ $p= .7795$) (Tabla 16).

En el 97.06% del grupo I y en el 98.3% del grupo II el diagnóstico de proctitis se realizó por clínica únicamente. En el 2.94% y el 1.3% de las pacientes se les realizó proctosigmoidoscopia. Al 70% de las pacientes del grupo I se les brindó manejo médico y

al 30% solo observación. En del grupo II al 65% se les administró tratamiento médico y al 35% solo con observación. Ninguna paciente requirió tratamiento quirúrgico en ambos grupos.

Los fármacos utilizados para quimioterapia en el grupo II fueron compuestos platinados, principalmente cisplatino en un 96% y en un 4% se utilizó carboplatino (Tabla 17).

El numero de ciclos que recibieron las pacientes sometidas a concomitancia fue; un ciclo en el 2%, dos ciclos en el 2%, tres ciclos en el 31.3%, cuatro ciclos en el 21.3%, cinco ciclos en el 37.33% y seis ciclos en el 6% de las pacientes (tabla 18).

La toxicidad secundaria al uso de quimioterapia en el grupo de concomitancia se presento en el 92% de las pacientes del grupo II siendo leve en el 64%, moderada en el 21.33% y severa en el 6.66%. No se encontró asociación entre el número de ciclos y la presencia y severidad de la toxicidad relacionada a la quimioterapia ($p=.0967$) (Tabla 19).

La distribución de la respuesta al tratamiento inicial para el grupo I fue completa en el 83.4%, parcial en el 8.8 % y persistencia en el 7.3 % de los casos; para el Grupo II se obtuvo una respuesta completa en el 94.7%, parcial en el 2.6% y persistencia en el 1.3% de las pacientes encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\text{Chi}^2: 9,11; p=.0278$) con una mejor respuesta para las pacientes del Grupo II (Tabla 20-21).

Las pacientes que se adyugaron con cirugía al termino inmediato del tratamiento inicial en las que no se obtuvo una respuesta satisfactoria, para poder continuar aplicando el tratamiento o bien por persistencia tumoral al termino del mismo. En el Grupo I una paciente se le realizo excentración pélvica anterior, a 4 pacientes se realizo histerectomía

complementaria y a 6 pacientes se les trató con histerectomía Piver tipo 2 con linfadenectomía pélvica. Para el grupo II a una paciente se le trató con exenteración pélvica anterior, a 2 pacientes con histerectomía complementaria y a 3 pacientes con histerectomía Piver 2 con linfadenectomía (Tabla 22).

La frecuencia acumulada de recurrencias dentro de los primeros 12 meses de seguimiento se presentaron en el 17.6% de las pacientes del grupo I y en el 7.33% de las pacientes del grupo II con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\text{Chi}^2= 5.27$; $p=.0216$). (Tabla 23)

Las recurrencias se observaron en el grupo I, local 16%, loco-regional 16% y sistémica el 66%, para el grupo II, local 54.5%, loco-regional 18.6% y sistémica en un 27%. (Tabla 24)

Las recurrencias fueron tratadas en el grupo I, una paciente se trató con exenteración pélvica anterior, 8 enfermas con quimioterapia paliativa y 2 pacientes abandonaron tratamiento. Para el grupo II 7 pacientes se exenteraron (anterior), 3 pacientes se enviaron a quimioterapia paliativa y solo una paciente abandono tratamiento. (Tabla 25)

Discusión:

El cáncer cervico uterino representa un problema importante en la salud pública a nivel mundial, siendo la primera causa de mortalidad oncológica ginecológica en países en vías de desarrollo. En nuestro país es la segunda causa de muertes en las mujeres solo detrás del cáncer de mama.

La respuesta a los tratamientos establecidos desde los años 80's a 5 años para las etapas 1B2, IIB, IIIB y IVA son 72.2%, 63.7%, 41.7% y 16.4% respectivamente no han tenido cambios significativos debido a que la radioterapia era considerada el tratamiento estándar por el fundamento en el que se estipulaba que el cáncer cervico uterino avanzaba de forma ordenada, sin embargo por las tasas de falla que se mantenían sin variaciones importantes durante varios años en esta última década y con el afán de aumentar las tasas de respuesta de curación, de sobrevida y la disminución en las recurrencias a distancia y con el argumento de que muchas de estas recurrencias eran a distancia se iniciaron los primeros ensayos utilizando agentes quimioterapéuticos en concomitancia con la radioterapia en etapas no quirúrgicas o bien con gran carga tumoral en un inicio se utilizó la hidroxiurea la cual no pudo demostrar beneficio alguno en la década de los 80's, a finales de la década de los 90's se puso a prueba los compuestos platinados en especial el cisplatino.

En 1999 el NCI (National Cancer Institute) en base a 5 estudios donde se pone a prueba el cisplatino para el tratamiento de cáncer Cervicouterino incluyendo las etapas clínicas no quirúrgicas donde demuestran una mejora en la sobrevida en un 12% a 5 años vs.

Radioterapia como tratamiento unimodal. Además mostró también un beneficio significativo en la disminución en la recurrencia local y un probable beneficio en recurrencia a distancia. La toxicidad hematológica y gastrointestinal fue mayor en el grupo de quimio-radiación, las muertes relacionadas con el tratamiento fueron raras.

A nivel mundial se han llevado varios estudios aleatorizados poniendo en prueba la radioterapia vs concomitancia con cisplatino, o bien radioterapia neo adyuvante en coadyuvancia con cirugía en etapas avanzadas o no quirúrgicas, sin embargo existen pocos estudios que evalúen la radioterapia en concomitancia con cisplatino en específico en la etapa clínica IIB. El presente estudio intenta analizar el impacto que tiene la aplicación de la radioterapia en concomitancia con la terapia citotóxica versus el tratamiento convencional basado únicamente en radioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino etapa clínica IIB.

Los resultados obtenidos en el seguimiento de 218 pacientes (Grupo I 68 pacientes y Grupo II) con características socio demográficas similares entre los grupos con una media de seguimiento de 36 meses (6-36 meses), observamos que el tipo histológico más frecuente fue el epidermoide en un 88.2% para el grupo I y 86% para el grupo II y tipo adenocarcinoma en un 8.82% y 6.6% respectivamente. Observamos que el 23.4% de las pacientes en el grupo I presentaron tumores mayor de 4 cm, y para el grupo II en un 32% el resto presentaron tumores menores de 4 cm, donde se encontraron diferencias significativas entre los grupos. ($\chi^2= 0.17$; $p .6808$). La dosis total de teleterapia y braquiterapia prácticamente fue completa en ambos grupos, presentando toxicidad grado IV en un 5% sin embargo no ameritaron suspensión del tratamiento debido a que este

grado de toxicidad fue al final del mismo. El compuesto platinado utilizado en un 96% fue el cisplatino y solo en un 4% carboplatino a dosis previamente descrita presentando una toxicidad renal y hematológica severa en un 6.6% sucediendo al final de su aplicación no siendo necesario la suspensión del tratamiento, estudios similares reportan un incremento de la toxicidad gastrointestinal y hematológica a favor del grupo de concomitancia comparándolo con la radioterapia, la toxicidad aguda encontrada en el GOG 123y el GOG 120 en donde utilizan el cisplatino semanal es la misma a la encontrada en este estudio, la toxicidad no fue causa para la suspensión del tratamiento y si bien no todas las pacientes pudieron completar un mínimo de 5 ciclos fue debido al inicio tardío de la quimioterapia por causas externas.

Así mismo se obtuvieron tasas de respuesta al termino inmediato del tratamiento inicial para el grupo I, completa en el 83.4%, parcial 8.8%, persistencia 7.3%, para el grupo II, completa en el 94.7%, parcial del 2.6% y persistencia en el 1.3% encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (χ^2 9,11; $p = .0278$) obteniéndose una mejor respuesta para las pacientes del grupo de concomitancia. Como ya se analizo anteriormente en los artículos revisados el uso a favor de la concomitancia para el tratamiento del cáncer cervicouterino en etapas clínicas no quirúrgicas, es en esta revisión que se demuestra una vez más el uso a favor de los compuestos platinados en específico en etapa clínica IIb en base a las cifras obtenidas de curación al termino inmediato del tratamiento del 94.7% vs 83.4% como se observa en las tablas 20 y21.

En el grupo I el 8.6% (12) de las pacientes tratadas no tuvieron una respuesta optima al tratamiento inicial por lo que se sometieron a cirugía adyuvante, a una paciente se le

realizo exenteración pélvica anterior, a 4 se trataron con histerectomía complementaria y a 6 con histerectomía radical, para el grupo II el 4.5% (6) de igual forma a una paciente se trato con exenteración pélvica, y a 4 pacientes con histerectomía, se observa claramente el beneficio para el grupo II a favor del uso del cisplatino en donde el número de pacientes que responden a tratamiento inicial es claramente superior a las pacientes tratadas únicamente con radioterapia.

La frecuencia acumulada de recurrencias en de los primeros 12 meses de seguimiento se presentaron en el 17.6% de las pacientes del grupo I y en el 7.33% de las pacientes del grupo II con diferencias importantes entre los grupos ($\text{Chi}^2= 5.27$; $p=.0216$). Estos resultados son similares a lo reportado en artículos similares donde utilizan la radioterapia en concomitancia con el cisplatino ya que además de obtener una mejor respuesta al término inmediato del tratamiento en donde se observaron una tasa de curación del 94.7% vs 83.4% se obtuvieron un menor numero de recurrencias a distancia cuando se aplicaban tratamientos sistémicos a base de compuestos platinados.

Otro punto importante de este estudio fue el sitio en donde eran más frecuentes las recurrencias en ambos grupos observando en el grupo I, recurrencias locales en el 16.6% (1), loco-regional 16.6 % (2) y sistémica el 66.4% (8). Para el grupo II se presentaron según la siguiente distribución, local 54.5% (6), loco-regional 18.6% (2) y sistémica en un 27% (3). Analizando que es más frecuente la forma sistémica para el grupo que se trato solo con radioterapia siendo a la vez la forma más difícil de manejar por lo que consideramos que es un factor más a considerar que la concomitancia es la medida terapéutica más adecuada para este de pacientes.

Es importante mencionar el tratamiento aplicado a las pacientes que tuvieron recurrencias por cada grupo de tratamiento ya que como observamos en el párrafo anterior es más frecuente la recurrencia a distancia en el grupo I por lo que las opciones terapéuticas son escasas siendo necesario tratar a 8 pacientes únicamente con quimioterapia paliativa, desafortunadamente 2 pacientes abandonaron el tratamiento y solo a una de ellas fue posible realizar exenteración pélvica anterior. Para el grupo II tratado con concomitancia se observó que fueron más frecuentes las recurrencias a nivel local en 7 de las pacientes pudiendo brindarles la opción terapéutica quirúrgica de una exenteración pélvica anterior la cual como sabemos ofrece actualmente una sobrevida mayor del 50% debido al depuramiento de las técnicas quirúrgicas que en la actualidad existen, de igual manera se enviaron a 3 pacientes a quimioterapia paliativa, y una paciente abandonó el seguimiento desconociéndose su evolución. Estos datos nos avalan la importancia de la concomitancia con los compuestos platinados para el tratamiento del cáncer cervicouterino ya que se observa claramente la disminución de las recurrencias a distancia lo que implica poder ofrecerles a estas pacientes la posibilidad quirúrgica de una exenteración pélvica con posibilidades de curación mayores al 50%.

CONCLUSIONES:

- ❖ Se obtuvieron tasa de curación global en el grupo de pacientes tratadas con radioterapia es de 77% y del grupo tratado en concomitancia es del 82%. Siendo nuestros resultados similares a los artículos publicados en donde ha demostrado ser el estándar de tratamiento para pacientes en etapas no quirúrgicas.
- ❖ La toxicidad Grado 4 que se observo en el Grupo I secundaria al uso de radioterapia fue de 5.8% y para el grupo tratado con comitancia fue de un 5% (severa), las cuales no fueron causa suficiente para suspender la aplicación del tratamiento.
- ❖ Las recurrencias fueron menos frecuentes en el grupo tratado en concomitancia en un 7.33% vs el 17.6% del grupo II. La forma sistémica fue la más frecuente en el grupo tratado con radioterapia en un 66%.
- ❖ Hubo un seguimiento en algunos casos de hasta 36 meses sin embargo este no fue unánime en ambos grupos, teniendo que mostrar en esta revisión solo el seguimiento a 12 meses. Por desgracia se observa la falta de apego a la revisión clínica periódica por parte de las paciente que aunque el programa Gastos Catastróficos es gratuito este no cubre los viáticos de las enfermas, no pudiendo lograr un seguimiento adecuado aunado a la falta de personal que localice por vía telefónica a las enfermas.

Bibliografía:

1. Monk BJ, Tewari KS, Wui-Jin K. Multimodality Therapy for Locally Advanced Cervical Carcinoma: State of the Art and Future Directions. *J Clin Oncol* 2007;25:2952-2965.
2. Petsuksiri J, Chansilpa Y, Therasakvichay S, Suntornpong N, Thephamongkhon K, Dankulchai P et al. Treatment options in bulky stage IB cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18: 1153–1162.
3. Cetina L, Wegman T, García-Arias A, Candelaria M, Dueñas-González A. Radiosensibilizantes en cáncer cervico-uterino. *Cancerología* 2006: 4-29.
4. Yun-Hyun C, Dae-Yeon K, Jong-Hyeok K, Yong-Man K, Young-Tak K, Joo-Hyun N. Comparative study of neoadjuvant chemotherapy before radical hysterectomy and radical surgery alone in stage IB2-IIA bulky cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2009;20 (1):22-27.
5. Goonatillake S, Khong R, Hoskin P. Chemoradiation in gynaecological cancer. *Clin Oncol* 2009; 21: 566-572.
6. Suprasert P, Srisomboon J, Kasamatsu T. Radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:995–1001.

7. **Wetermann AM, Jones EL. First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIb, III, y IVA cervical carcinoma. *Cáncer* 2005;104 (4):15.**
8. **González-Martín A, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Lapuente F, Rojo A, Chiva LM. The Current role of neoadjuvant chemotherapy in the Management of Cervical Carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;110:S36–S40**
9. **P. Uzan MC, Zafrani Y, Delpéch Y, Gouy S, Haie-Meder C. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:S122–S124**
10. **Huguet F, Oana-Maria C, Levy P, Jean-Pierre L, Darai E, Jannet D et al. Preoperative Concurrent Radiation Therapy and Chemotherapy for Bulky Stage IB2, IIA, and IIB Carcinoma of the Uterine Cervix With Proximal Parametrial Invasion. *Int J Rad Oncol, Biol, Phys* 2008; 72 (5):1508-1515.**
11. **Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, Querleu D, Le`guevaque P. Results of Surgery After Concurrent Chemoradiotherapy in Advanced Cervical Cancer Comparison of Extended Hysterectomy and Extradiscal Hysterectomy *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 268-275.**
12. **Cetina L, Garcia-Arias A, Candelaria M, Cantú D, Rivera L, Coronel J, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation: a non-randomized matched comparison in IB2-IIB cervical cancer patients. *World J Surg Oncol* 2009, 7:19**

13. Symonds RP, Collingwood M, Kirvan J. Concomitant hidroxiurea plus radiotherapy versus radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30: 405-414.
14. National Cancer Institute: Clinical Announcement: Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer, Washington D.C: United State Department of Public Health, February 1999.
15. J.F. Tierney, C. Vale, P. Symonds. Concomitant and Neoadyuvant Chemoterapy for Cervical Cancer. Overview. *Clinical Oncology* 2008; 20: 401-416.
16. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB. Concurrent Cisplatin-based chemoradiation improves progression free and overall survival in advanced cervical cancer: results of randomized Gynecology, Oncology Group Study. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
17. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Loannidis JPA. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 24– 38.
18. Maduro JH, Prass E, Willemsse PHB. Acute and long term toxicity following radiotherapy alone or in combinatin with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29: 471-488.

19. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358:781-786.

20. Ferrandina G, Legge F, Faggotti A. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: Safety, outcome, and prognostic measures. 2007; S127-S132. Italiano revision

TABLAS:**Tabla 1.- Distribución por grupo de edad en cada uno de los grupos de estudio.**

EDAD (años)	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
30 A 39	10	20	(F=0.26; p= .611).
40 A 49	19	50	
50 A 59	13	49	
60 A 69	17	21	
70 A 79	7	7	
80 O MAS	2	3	
TOTAL	68 (DE 12.9)	150 (DE 10.8)	

Tabla 2: Karnofsky por grupo de tratamiento.

KARNOFSKY	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
KNK 70	2	2	(Chi ² =15.61; p= .001)
KNF 80	2	2	
KNF 90	14	7	
KNF 100	50	139	
TOTAL	68	150	

Tabla 3: Tabaquismo por grupo de tratamiento.

TABAQUISMO	RADIOTERAPIA	CONCOMTANCIA	
POSITIVO	7	15	(Chi ² = 0.08; p= .7792).
NEGATIVO	61	135	
TOTAL	68	150	

Tabla 4: Edad de inicio de vida sexual activa.

INICIO VIDA SEXUAL ACTIVA	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
- 20 AÑOS	56	128	(Chi ² = 0.83; p= .6596)
21 - 30 AÑOS	10	16	
30 o +	2	6	
TOTAL	68	150	

Tabla 5: Número de parejas sexuales por grupo de tratamiento.

PAREJAS SEXUALES	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
1	41	78	(Chi ² = 5.21; p= .0739)
1 - 3	19	34	
+ 3	8	38	
TOTAL	68	150	

Tabla 6: uso de métodos de planificación familiar por grupo de tratamiento.

METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
HORMONAL ORAL	5	19	(Chi ² = 1.35; p= .2455)
D.I.U.	2	13	
O.T.B.	6	18	
NINGUNO	41	72	
SE DESCONOCE	4	28	
TOTAL	68	150	

Tabla 7: Total de gestaciones por grupo de tratamiento.

GESTACIONES	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
MENOS DE 3	11	34	(Chi ² = 1.20; p= .2726)
MAS DE 3	57	116	
TOTAL	68	150	

Tabla 8: Diagnóstico de Papanicolaou en ambos grupos.

DIAGNOSTICO DE CITOLOGIA	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
NORMAL	2	27	(Chi²= 5.26; p=.0218)
LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO	1	1	
LESION INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO	0	1	
CARCINOMA CERVICAL IN SITU	1	1	
CANCER CERVICAL INVASOR	18	31	
SIN REPORTE	46	89	
TOTAL	68	150	

Tabla 9: Distribución de los grupos histológicos.

GRUPO HISTOLOGICO	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
Epidermoide	60	129	(Chi ² = 3,31; p = .1907)
Adenocarcinoma	6	10	
Adenoescamoso y otros	2	11	
TOTAL	68	150	

Tabla 10: Permeación glandular por grupo de tratamiento

PERMEACION GLANDULAR	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
Permeación	8	19	(Chi ² = 0.04; p= .8514)
Sin permeación	60	131	
Total	68	150	

Tabla 11: Grado de diferenciación por grupo de tratamiento.

GRADO DE DIFERENCIACION	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
BIEN DIFERENCIADO	1	5	(Chi ² = 8.49; p= 0.0035)
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	62	109	
POCO DIFERENCIADO	2	18	
SIN REPORTE	3	18	
TOTAL	68	150	

51

Tabla 12: Distribución del tamaño tumoral por grupo de tratamiento.

TAM TUM	RTP	CON		TAM TUM	RTP	CONC	
- 1 CM	3	4					(Chi ² = 0.17; p .6808)
1-2 CM	2	5					
2-3 CM	1	15					
3-4 CM	10	24		-4CM	16	48	
4-5 CM	10	19		+ 4 CM	26	67	
5-6 CM	11	24		NO ESPEC	26	35	
6-7 CM	0	10					
7-8 CM	4	9					
+ 8 CM	1	5					
NO ESPEC	26	35					
TOTAL	68	50		TOTAL	68	150	

Tabla 13: Distribución del tipo de braquiterapia aplicada en ambos grupos.

TIPO BRAQUITERAPIA	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
ALTA TASA	34	47	(Chi ² = 6.98; p= .0082)
BAJA TASA	34	103	
TOTAL	68	150	

Tabla 14: Dosis de braquiterapia aplicada en promedio.

DOSIS APLICADA DE BRAQUITERAPIA	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
MENOS 20 GYS	2	1	(Chi ² 0.84 p= .3584)
20 GYS	1	1	
30 GYS	65	148	
TOTAL	68	150	

Tabla 15: Toxicidad secundaria a radioterapia presentada en ambos grupos.

TOXICIDAD DE LA RADIOTERAPIA	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
GRADO 1	34	83	(Chi ² = 3.81; p= .4317)
GRADO 2	6	14	
GRADO 3	4	2	
GRADO 4	4	8	
NOESPECIFICADA	20	43	
TOTAL	68	150	

Tabla 16: Grado de proctitis presentada en ambos grupos posterior a la aplicación de radioterapia

GRADO DE PROCTITIS	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
LEVE	25	63	(Chi ² =1.09 p= .7795)
MODERADA	6	12	
SEVERA	2	2	
NO SE PRESENTO	35	73	
TOTAL	68	150	

Tabla 17. Fármacos utilizados para la aplicación de quimioterapia.

COMPUESTO PLATINADO	CONCOMIANCIA
CISPLATINO	144
CARBOPLATINO	6
TOTAL	150

Tabla 18: Número de ciclos aplicados en el grupo de concomitancia.

NUMERO DE CICLOS	CONCOMITANCIA
UN CICLO	3
DOS	3
TRES	47
CUATRO	32
CINCO	56
SEIS	9

Tabla 19: Toxicidad secundaria a la aplicación de quimioterapia.

TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
LEVE	96	(p=.0967)
MOD	32	
SEVERA	10	
NO SE PRESENTO	12	
TOTAL	150	

Tabla 20: Resultados al término inmediato del tratamiento primario.

RESPUESTA AL TERMINO INMEDIATO DEL TRATAMIENTO	RADIOTERAPIA	CONMITANCIA	
RESP PARCIAL	6	4	(Chi ² : 9,11; p= .0278)
PERSISTENCIA	5	2	
CURACION	57	144	
TOTAL	68	150	

Tabla: 21. Resultados globales de curación.

RESPUESTA AL TERMINO INMEDIATO DEL TRATAMIENTO	RADIOTERAPIA	CONMITANCIA	
FALLA DE TRATAAMIENTO	11	6	(Chi ² : 9,11; p= .0278)
CURACION	57	144	
TOTAL	68	150	

Tabla 22: Adyuvancia con cirugía al término inmediato del tratamiento inicial.

CIRUGIA REALIZADA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO INICIAL	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA
EXENTERACION ANTERIOR	1	1
HISTERECTOMIA PIVER 1	4	2
PIVER 2 LND	6	3
TOTAL	11	6

Tabla 23: Causa de la Adyuvancia con cirugía.

MOTIVO DE REALIZACION DE CIRUGIA	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA
TELETERAPIA INCOMPLETA	4	2
BRAQUITERAPIA INCOMPLETA	2	2
PERSISTENCIA TUMORAL	5	2
TOTAL	11	6

Tabla 24: Recurrencias durante el seguimiento clínico. (SITIO)

SITIO DE LA RECURRENCIA	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA	
LOCAL	2	6	(Chi ² = 5.27; p=.0216).
LOCORREGIONAL	2	2	
DISTANCIA	8	3	
TOTAL	12	11	

Tabla 25: Tratamiento aplicado para las recurrencias.

TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS	RADIOTERAPIA	CONCOMITANCIA
EXENTERACION PELVICA ANTERIOR	1	7
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA	8	3
SE DESCONOCE	2	1
TOTAL	12	11