



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



I.S.S.S.T.E.  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"ESTUDIO DE ESCALACION DE DOSIS DE  
CAPECITABINA Y RADIOTERAPIA SIMULTANEAS DE  
PRIMERA LINEA, EN EL TRATAMIENTO DE CANCER  
CERVICOUTERINO EN ETAPAS IB-IIIB"**

**Para obtener la especialidad en:  
Oncología Médica**

**Asesor  
Dra. Laura Torrecillas torres**

**Presenta  
Dr. Diego Alfonso Ballesteros Pino**





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.

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

NOMBRE: BALCESTENOS VINO

DIEGO ALEJOS

FECHA: 06/06/03

FIRMA: [Signature]

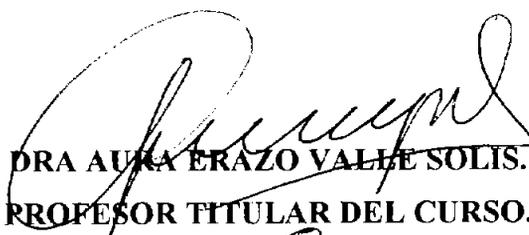
ESTA TESIS NO  
DE LA BIBLIOTECA



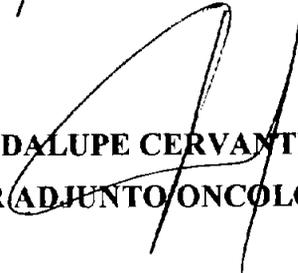
**DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ.**  
**SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**



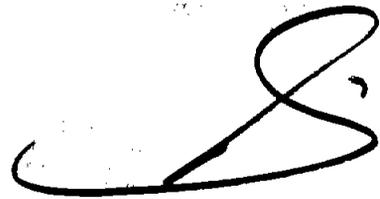
**DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES.**  
**ASESOR DE TESIS.**



**DRA AURA ERAZO VALLE SOLIS.**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO.**



**DRA GUADALUPE CERVANTES SÁNCHEZ.**  
**PROFESOR ADJUNTO ONCOLOGIA MEDICA.**



## INDICE

TALA DE CONTENIDO-----	4
A) Antecedentes.	
B) Justificación.	
HIPÓTESIS-----	10
OBJETIVO-----	10
MATERIAL Y METODOS-----	12
PROGRAMA DE TRATAMIENTO-----	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN-----	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN-----	16
RESULTADOS.....	17--22
CONCLUSIÓN.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

## I. MARCO TEORICO

### A). ANTECEDENTES:

El cáncer de cuello uterino es la neoplasia maligna más frecuente en México y Latinoamérica en general. De acuerdo al compendio del registro histológico de neoplasias en México. Esta neoplasia maligna corresponde al primer lugar en incidencia correspondiendo al 21.5% de los casos totales y afecta los grupos de edad de 20-24, 35-39 y 40-44 años con mas frecuencia. En el periodo de 1990 a 1994, el cáncer cervico uterino fue el responsable de 21,554 muertes y de 4,392 en el año de 1995. A pesar de ser pocos los tumores malignos cuyo diagnostico oportuno es sencillo, de bajo costo y eficaz en tamizaje de la población general, en mas de dos terceras partes de nuestros casos, él diagnostico se establece en etapas avanzadas (IIB en adelante) y muchas veces incurables.

La supervivencia a 5 años con tratamiento quirúrgico para etapas tempranas (0-IB) es de 85% a 100%. Sin embargo, a partir de etapas IB con gran volumen tumoral y etapas (ii) en adelante, el tratamiento quirúrgico radical locorregional no es posible y la supervivencia con radioterapia que es el tratamiento estándar, se reduce a 60% para etapas IIB y 30% para etapas III

La radiación pélvica ha sido el estándar, la terapia definitiva para la enfermedad avanzada, con este tratamiento el total de la sobrevida es aproximadamente del 65% pero con rangos que van del 15 al 85% dependiendo de lo extensa de la enfermedad. (1)

La principal causa de muerte en las mujeres con cáncer cervico uterino es la enfermedad incontrolada de la pelvis, aunque se ha incrementado la dosis de la radiación administrada, mejorando con esto el control de la enfermedad pélvica, pero la dosis que puede ser administrada en esta área anatómica se ve limitada por las severas complicación que presentan las pacientes.

Alrededor del 50% de las recurrencias se diagnostican el primer año de seguimiento y el 75% en el segundo año y el 95% en el quinto año.

En estudios se ha comprobado que la radioterapia pélvica primaria fracasa en el control de la enfermedad en un 35-90% de las pacientes tratadas con cáncer cervicouterino localmente avanzado, la radioterapia adicional no controla la enfermedad pélvica en el 60% de las pacientes con cáncer cervico uterino avanzado. (2)

La supervivencia a 5 años de las pacientes con cáncer cervico uterino persistente o recurrente es de menos del 5%.

Por tales motivos se han venido desarrollando durante el transcurso de las ultimas décadas diferentes modalidades de tratamiento con la finalidad de incrementar la sobrevivida de las pacientes y disminuir las recurrencias loco regionales.

Una de las modalidades estudiada y más aceptada es la aplicación de radioterapia concomitante con quimioterapia, esto inicio con la teoría de que los dos, la radiación y la quimioterapia podían interactuar incrementando la muerte de células malignas, sin retrasar el curso de la radioterapia o prolongar el tiempo completo del tratamiento. Que podría a acelerar la proliferación de células tumorales.

La quimioterapia puede actuar sinérgicamente con la radioterapia por inhibición de la reparación del daño inducido por la radiación, promocionando la sincronización de las células en la fase del ciclo celular que es más sensible a la radiación, iniciando proliferación en células no proliferativas, y reduciendo la fracción de células hipoxicas que son resistentes a la radiación. La quimioterapia puede también independientemente incrementar la muerte celular tumoral, sin embargo, desde la dosis de drogas quimioterapicas que son administradas concomitantemente con radiación son menores que la usual cantidad administrada para tumores sólidos. Aun así se menciona que pudiera tener efecto sobre las micro metástasis fuera del campo radiado. Diferentes drogas se han utilizado desde hidroxureas, mitomicina, 5fluoracilo, la mas aceptada hasta el momento platino, recientemente los taxanos, así como Gemcitabine, Carboplatino análogos de camptothesina, fluoropiridinas.

Se han realizado algunos estudios para probar el valor de la quimioterapia neoadyuvante seguida por cirugía radical y algunas dosis de radioterapia postoperatoria, sin embargo este tratamiento aun no es efectivamente comparado con la radioterapia y quimioterapia concomitante.

La radioterapia se uso para tratar carcinomas de cervix desde principios del siglo pasado en forma exitosa, en el tratamiento del cáncer cervicouterino. Los lineamientos básicos permanecen prácticamente sin cambios desde los años 70s(3) hoy mas pacientes con enfermedad localmente avanzada (EC IB2-IIIB) y pacientes seleccionadas con EC IBI son tratadas principalmente con radioterapia, la mejoría de las técnicas de braquiterapia y en la presencia de radioterapia externa tienden a reducir el grado de toxicidad de la radiación aplicada por lo tanto disminuye el efecto toxico y poseen la cura en mas de 90% EC IBI, y el 30% a 5% EC IIB.

Se han explorado múltiples modificaciones con la intención de mejorar la eficacia, tales como la hipertermia(4), la irradiación con haz de neutrones(5), braquiterapia intersticial(6), y altas dosis de terapia intracavitaria (7). Pero todas ellas sin impacto importante en el resultado del tratamiento, ya que la recurrencia local en enfermedad localmente avanzada sigue siendo un problema.

Se han realizado grandes estudios tres de ellos son, el de Morris, Rose y Keys en los cuales se estudio la radio-quimioterapia concomitante, los resultados preliminares de estos estudios impulso al Instituto Nacional del Cáncer para considerar la incorporación de la quimioterapia concomitante basada en cisplatino con radioterapia en las mujeres que requerían radioterapia para el tratamiento del cáncer cervicouterino.

Por que el instituto nacional del cáncer hace esta recomendación?

Una razón es la conducta satisfactoria del estudio de Keys que comparo la radioterapia sola con regímenes de 6 semanas de cisplatino y radioterapia pélvica concomitante, en 369 pacientes con nódulos negativos y cáncer cervicouterino voluminoso en EC IB, el régimen combinado fue bien tolerado y no incremento el tiempo medio de tratamiento que fue de 50 días en ambos grupos, este estudio mostró significativamente mejoría en el control de la enfermedad y la sobre vida. (8)

La segunda razón es el estudio de Rose que evaluó 526 mujeres con cáncer cervico uterino en estadio IB, III y IVA a quienes fueron asignadas al azar para recibir radioterapia concomitante con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia. 1ro platino solo, 2do 2 cursos de combinación de hidroxurea, platino y 5fu, 3ro hidroxurea 2 veces por semana, la sobre vida libre de progresión es de 24 meses lo que mostró mayor significancia los dos primeros grupos, con porcentajes de sobrevida libre de enfermedad de 67%, 64% y 47% respectivamente, en este estudio se comprueba de era tiempo de abandonar el tratamiento con hidroxureas. (9)

La tercera razón del estudio de Morris que incluyo a 388 mujeres con cáncer cervicouterino EC IB a IVA asignados para recibir 3 ciclos de platino y 5fu en combinación con radioterapia pélvica o solo radioterapia pélvica y nódulos linfáticos paraorticis, la quimioterapia adicional mejoro el control de la enfermedad pélvica e incremento significativamente la sobrevida 73% comparado con radioterapia sola de 58%.(10)

A pesar de los resultados de los estudios mencionados, aun quedan algunas interrogantes que ameritan respuestas. Por ejemplo, cual es el papel del 5-FU solo con radioterapia?. Muchos de los estudios publicados contiene 5-FU solo o combinado y con resultados favorables. Los estudios iniciales han revelado que el 5-FU solo puede ser de gran

beneficio para algunas pacientes y el papel del 5-FU en infusión continua en modelos de carcinoma epidermoide queda claro en beneficio antitumoral logrado en tumores malignos de cabeza y cuello. Por otro lado, el intento de incorporar quimioterapia a la radiación se ha acompañado de mayor toxicidad asociada al efecto sinérgico en tejidos sanos, así como el efecto puramente toxico relacionado con los citotóxicos. El cisplatino se acompaña de toxicidad renal y los enfermos con trastornos funcionales previos o problemas obstructivos de las vías urinarias, tiene un mayor riesgo de ese tipo de toxicidad. El cisplatino por otro lado se acompaña de emesis importante que requiere de tratamiento de apoyo muchas veces prolongado ya que la misma radioterapia incrementa esta toxicidad. Las pacientes tratadas necesitan ser hospitalizadas si la administración es cada 21 días o al menos supervisión medica durante el tratamiento si se aplica semanalmente.

La exploración de nuevos fármacos de menor complejidad en administración y vigilancia de toxicidad es, por lo tanto, necesaria.

Un nuevo agente recientemente utilizado para algunos tumores sólidos es Capecitabina (Xeloda)

Que es una fluoropiridina oral, la cual fue diseñada para alcanzar niveles intra tumorales de 5 flúor-acilo, lo que permite máxima acción antitumoral con mínimos efectos secundarios ya que los niveles de 5fu sistémico son bajos, esto gracias a una enzima timidin foforilasa(TP) la cual se encuentra en altas concentraciones en células tumorales y bajas concentraciones en tejido normal, por lo tanto el ultimo paso de conversión a 5FU se lleva a acabo principalmente en tejido tumoral, y las concentración de 5FU circulante son bajas. Se ha demostrado que las concentraciones 13 veces de TP en tejido de cáncer de cuello uterino en contra de la concertación 8 veces de TP en el tejido sanos de cervix, lo que en teoría hace a Capecitabina un fármaco ideal para esta neoplasia.

Este fármaco capecitabina (xeloda), se ha utilizado en enfermedad avanzada de varios tumores sólidos como son tumores de mama refractarios a antraciclina y taxanos o combinado con taxanos como segunda línea, también se ha utilizado en enfermedad avanzada en cáncer de tubo digestivo metastático o avanzado como es en estomago, colon y cáncer colorrectal, en donde se ha estudiado concomitante con radioterapia.

La información de la utilidad de Capecitabina en cáncer de cervix uterino es poca a nivel internacional: Moiseyenko y cols (11) basadas en estas ventajas teóricas de altas concentraciones de TP en tejido tumoral de cervix, sometieron a tratamiento a 24 enfermas con carcinoma epidermoide previamente tratado con radioterapia y quimioterapia sistémica paliativa. Observaron 2 respuestas completas y 2 respuestas parciales (respuestas objetivas 17%) lo que presenta una actividad elevada en estas condiciones.

La TP es una enzima esencial en la activación de Capecitabina dentro del tumor. Sawada y cols (12) demostraron que la exposición del tejido tumoral a la irradiación, induce incremento en la concertación de TP intracelular hasta 13 veces mas en el curso de 9 días de irradiación con 5 Gy. Esta sobre regulación de TP por la radioterapia es otra ventaja teórica del empleo simultaneo de irradiación y deja menor oportunidad al desarrollo inducido de resistencia tumoral asociado a la exposición previa de quimioterapia. Sin embargo, esta teoría combinada requiere un diseño especial para evitar toxicidad grave relacionada con el efecto aditivo de daño a tejidos con ambos tratamiento (13)

## B). JUSTIFICACIÓN:

La justificación en cáncer de cervix etapas IB, IIA y IVA y el periodo libre de recurrencias, han mejorado recientemente con quimioterapia basada en cisplatino más radioterapia radical. El Cisplatino es un fármaco incomodo en su aplicación para pacientes y el equipo medico, ya que requiere de administración intravenosa en areas especializadas de quimioterapia. Además, es nefrotxico y muy emetogeno. Capecitabina es un fármaco fácil de manejar para pacientes y el equipo medico, ya que es oral de baja toxicidad. Cuenta con efecto sinérgico asociado a radioterapia y la experiencia en cáncer de recto revela gran eficacia antitumoral así como toxicidad manejable.

En el cáncer de cervix, existe una alta concentración de TP de la cual depende la eficacia de Capecitabina. Además, la radioterapia origina sobreexpresión de esta enzima, lo que incrementa su eficacia teóricamente. La DMT para los campos estándar de radioterapia en cáncer de cervix uterino no se ha establecido y se requiere esta información para poder realizar estudios comparativos de Capecitabina más radioterapia Vs terapia estándar.

## **II. HIPÓTESIS:**

La administración de la Capecitabina mas radioterapia es cáncer de cervix es segura y de toxicidad fácilmente manejable, con dosis no mayores de 1000mg/m2 dos veces al dia.

## **III. OBJETIVO ESPECIFICO:**

1. Definir la dosis máxima tolerable (DMT) de Capecitabina mas radioterapia en pacientes con cáncer de cervix uterino, en base a la toxicidad presentada.
2. Definir de forma secundaria, la eficacia antitumoral de Capecitabina mas radioterapia en esta población.

#### IV. MATERIAL Y METODOS

##### A). DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Ensayo fase I de escalacion de dosis de Capecitabina más radioterapia radical en cáncer de cuello uterino etapas IB voluminosa a IVA sin tratamiento previo.
- Se empleara un modelo modificado de Fibonnacci de escalacion de dosis con cohorte de 3 a 6 pacientes en cada nivel.(6)
- Si la DMT no se observa en un nivel, se escalara al siguiente.
- Si la DMT se observa en 33% de los casos, se agregaran 3 casos más en el mismo nivel. Si no se observan mas casos de DMT con estos pacientes extra, entonces la dosis de Capecitabina se escalara a otro nivel. Si la DMT es mayor o igual a 33%, se para el proceso de escalacion.
- La dosis de seguridad para estudios fase II será la dosis máxima para la cual la incidencia de DMT sea menor de 33%.
- Los eventos adversos se graduaran por la escala de toxicidad del instituto nacional del cáncer de Canadá (NCIC) anexo 1. Los eventos adversos se vigilaran en los pacientes por 6 semanas después de terminado el tratamiento.

- La DMT se definirá como uno o más de los siguientes eventos.
  - Vomito grado 4 o estomatitis, diarrea o síndrome mano pie grado 3 que no reduzcan a grado 2 o menos dentro de los dos primeros días después de haber iniciado tratamiento sintomático/profiláctico.
  - Cualquier evento adverso relevante grado 3-4 o anomalía de laboratorio grado 3-4.
  - Cualquier evento adverso que origine la interrupción de Capecitabina por 7 días consecutivos o más del 10% del programa de tratamiento completo calculado.
- Las dosis por nivel serán:
  - + Nivel I; 250mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, los días lunes a viernes, mientras se aplique radioterapia.
  - + Nivel II; 375mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, los días lunes a viernes, mientras se aplique radioterapia.
  - + Nivel III; 500mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, los días lunes a viernes mientras se aplique radioterapia.
  - + Nivel IV 650mg/m<sup>2</sup> dos veces por día, los días lunes a viernes, mientras se aplique radioterapia.
  - + nivel V; 825mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, los días lunes a viernes, mientras se aplique radioterapia.
  - + Nivel VI; 1000mg/2 dos veces al día, los días lunes a viernes, mientras se aplique radioterapia..
  - + Nivel VII 1300mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, los días lunes a viernes, mientras se aplique radioterapia.
  - + Niveles subsecuentes: incremento de 33% en nivel presente.

## V. PROGRAMA DE TRATAMIENTO:

\*Las pacientes seleccionadas por el servicio de radioterapia, pasan al servicio de Oncología Medica para someterse a los estudios necesarios y firmar la carta de consentimiento.

\*La radioterapia consistirá en: tele terapia y braquiterapia.

\*Capecitabine se tomara dos veces al día, con la primera dosis 2 hrs. Antes de la irradiación.

\*La toxicidad tanto clínica como de laboratorio, se analizara cada 2 semanas durante el tratamiento.

### A) ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA:

- Esquema antiemético:
  - a) Ondansetron 8mg VO durante la quimioterapia y a juicio del investigador.
  - b) Dexametasona 16mg VO antes de iniciar la quimioterapia días 1 y 2.
  - c) Tanto el antiemético como el corticoide se podrá continuar el tiempo necesario de acuerdo a cada paciente y a juicio del medico responsable.

### C) ESQUEMA DE RADIOTERAPIA:

La radioterapia se administrara de la siguiente manera de acuerdo al estadio clínico.

\*EC I a IIA se administrara teleterapia a dosis de 45 Gyr en 25 fracciones.

La braquioterapia a dosis de 35Gys a puntos A.

\*IIB en adelante se administraran 50Gys en 25 fracciones

La braquioterapia será de 35Gry a puntos A.

- la técnica de administración será en caja mediante campos antero posterior y posteroanterior incluyendo ganglios inguinocrurales.
- La braquioterapia se aplicara dos semanas posterior a terminar la teleterapia.

\*en EC IVA y IVB se individualizara el caso.

## VI. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Enfermedad con cáncer de cervix corroborado por biopsia, con histología:  
Carcinoma epidermoide o adenoescamoso cualquier grado de diferenciación.
2. Etapas IB voluminosa irsecable de inicio IIA; IIB: IIIA; IIB y IVA.
3. Mayores de 18 años pero menores de 70 años
4. ECOG 1-2
5. Condiciones funcionales orgánicas normales a nivel renal, hepático, cardiaco
  - \*HB > 10g/l
  - \*leucocitos >4000/mm<sup>3</sup>
  - \*neutrofilos > 1500/mm<sup>3</sup>
  - \*Plaquetas > 150,000/mm<sup>3</sup>
  - \*depuración de creatinina en orina de 24hrs >40ml/min. (se podrá calcular con la formula de Cockroft Gault)
  - \*bilirrubinas totales <2xN.
6. Pruebas de embarazo negativas.
7. Medidas de control de natalidad apropiadas a juicio del investigador.

## **VII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

2. Presencia de enfermedades concomitantes de difícil control como Diabetes Mellitus dependientes de insulina; hemorragia transvaginal importante; infecciones no controladas.
3. Pacientes con tratamiento previo de radioterapia. O quimioterapia, para cáncer de cervix.
4. Dificultad anatómica pélvica que impida valoraciones clínicas completas o braquiterapia.
5. pacientes con SIDA pese a que las condiciones generales sean buenas.

## **RESULTADO PRELIMINAR**

Se inicio protocolo el día 02 de julio del 2002 incluyéndose hasta la fecha actual 30 de octubre del 2002 con un total de 6 pacientes. Con la finalidad de evaluar tolerabilidad del fármaco Capecitabine concomitante con radioterapia.

Teniendo como objetivo principal, definir la dosis máxima tolerada de Capecitabina mas radioterapia en cáncer cervicouterino, en base a la toxicidad tolerada.

PACIENTES DEL NIVEL I, QUE CORESPONDE A UNA DOSIS DE 250MG POR METO CUADRADO DE SC. CADA 12 HRS DURANTE LOS DIAS DE APLICACION DE RADIOTERAPIA EXTERNA

TOXICIDAD	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
EMESIS		Grado 1	Grado I
NAUSEA	Grado 1		
DIARREA		Grado I	Grado II
ESTOMATISIS			
SX MANO PIE.			
NEUROPATIA.			
NEUTROPENIA.			
TROMBOCITOPENIA.			
RADIODERMITIS.			
AUMENTO BT.			
AUMENTO ALT AST			
ANEMIA.			
INFECCIONES.			
FLEBITIS.			
ALOPECIA.			
HIPERPIGMENTACION			
HIPOPIGMENTACION			
AUMENTO AZOADOS.			
AUMENTO FA.			
HIPERTENSION.			
HIPOTENSION.			
ALERGIA.			
FUNCION CARDIACA.			
OTROS	Constipación		

Paciente No I	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Nausea	Grado I				
Constipación Ints.	X				
Paciente No II	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Diarrea	Grado I		Grado I	Grado I	Grado I
Vomito	Grado I				
Paciente No III	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Diarrea	Grado II			Grado I	
Vomito	Grado I				
<p>Las pacientes de este nivel el principal efecto esperado que se encontró fue la presencia de diarrea grado I Y II que no necesito suspender o modificar el medicamento. La paciente No II baja 20kg de un peso inicial de 115kg (con dieta). Esta paciente también es portadora de enfermedad pulmonar obstructiva crónica dependiente de oxígeno 18 hrs. al día, lo cual no modifica el tratamiento establecido. Se presento constipación intestinal en una paciente. La diarrea se maneja con Imodium a dosis de 1 tab. C-24 o 12 hrs.</p>					
<p>En este grupo las etapas clínica de la enfermedad fueron II A, II B, IIIB. La estirpe histopatológico Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado en los tres casos. La edad de las pacientes fue de 52,54 y 57 años.</p>					

PACIENTES DEL NIEVL II, QUE CORRESPONDE A UNA DOSIS DE CAPECITABINE DE 375MG POR METRO CUADRADO DE SC. CADA 12 HRS DURANTE LOS DIAS DE LA APLICACION DE RADIOTERAPIA.

TOXICIDAD	PACIENTE I	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Emesis			
Nausea.	Grado I		
Diarrea.	Grado I		Grado II
Estomatitis.			
Sx mano pie.			
Neuropatía.			
Neutropenia.			
Trombocitopenia.			Grado I
Radiodermitis.		Grado I	
Aumento BT			
Aumento ALT AST			
Anemia.		Grado I	
Infeción.			
Flebitis.			
Alopecia.			
Hiperpigmentacion.			
Hipotigmentacion.			
Aumento de azoados.			
Aumento de FA.			
Hipertensión.			
Hipotensión.			
Alergia.			
Función cardiaca.			
Otros.		Dolor abdominal	Elevación glucosa

PACIENTE 1	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Diarrea			Grado I		Grado I
Nausea				Grado I	
PACIENTE 2	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Anemia		Grado I	Grado I		
Radiodermatitis				Grado I	
Dolor abdominal				X	
PACIENTE 3	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Diarrea		Grado I			Grado I
Aumento de glucosa		X			
Trombocitopenia				Grado I	
<p>En este grupo la diarrea grado I fue el principal efecto adverso encontrado que se manejo con Imodium de 1 tab. C-12hrs o c-24hrs. la diarrea y neutropenia encontrada no se necesito manejo ni tampoco requirió de modificación de la dosis de Capecitabine. La radiodermatitis se manejo sintomáticamente y el dolor abdominal reportado sé auto limito. La paciente numero se documento como hallazgo enfermedad multiquistica por tomografia lo cual no interfirió en la función hepática ni renal, además de documentarse en ella misma miomas uterino, termino el tratamiento sin complicaciones mayores</p>					
<p>Las estirpes histopatológica fueron carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado en dos paciente y en una carcinoma epidermoide bien diferenciado, la edad de las pacientes fue de 58, 39 y 38 años</p>					

PACIENTES DEL NIVEL III, CON UNA DOSIS DE CAPECITABINE DE 500MG POR METRO CUADRADO DE SC CADA 12HRS, LA CUAL SE ADMINISTRO LOS DIAS DE APLICACION DE RADIACION.

EN ESTE NIVEL SOLO UNA PACIENTE HA TERMINADO EL TRATAMIENTO Y COMO EFECTOS ADVERSOS PRESENTO DIARREA GRADO I EN LAS PRIMERAS 4 SEMANAS Y GRADO II EN LA 5TA SEMANA LO CUAL SE MANEJO CON IMODIUM, EN LA 5TA SEMANA TAMBIEN PRESENTO ANEMIA GRADO I Y VOMITO GRADO I, LA EDAD DE LA PACIENTE ES DE 47 AÑOS ESTIRPE HISTOPATOLOGICO DE CARCINOMA EPIDERMIOIDE.

11/11/2011

## CONCLUSION:

Este ensayo fase 1 se realizo con la finalidad de evaluar la dosis máxima tolerada del capecitabine concomitante con radioterapia externa en cáncer cervicouterino.

Dado el tiempo que se requiere para llegar hasta la dosis máxima tolerada se opta por realizar un resultado preliminar donde se observa hasta el nivel 3 una adecuada tolerancia del medicamento.

La toxicidad es mínima solo se han presentado toxicidad grado I y II de estas es diarrea, anemia, constipación y vomito así como radiodermites y trombocitopenia, ninguno de los efectos tóxicos ocasiona suspender la medicación o reajustar la dosis, por lo que aun el estudio debe de continuar hasta tener la dosis máxima tolerada, para posteriormente realizar ensayo fase 2 donde se valoraran las respuestas clínica.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Glillian M. Editorial. The New England Journal of Medicine, abril 15, 1999.
2. The New England Journal of Med. Abril 15, 1999.
3. Fletcher HG: female pelvis en Fletcher GH ed. Textbook of Radiotherapy. Philadelphia. PA, Lea & Febiger, 1980.
4. hornback NP, Shupe RE, Shidnia H, et al: advanced stage IIIB cancer of the cervix treated with hypertermia and radiation. Gynecol Oncol 23: 160-67, 1986
5. Mahor MH, Gillespi BW, Peters LJ et al: Neutron therapy in cervical cancer: result of a phase III RTOG study. Int J. Radiat Oncol Biol Phys 14: 885-91, 1988.
6. Monk BJ, Tewari K, Burger RA et al: a comparison of intracavitary Vs interstitial irradiation in the treatment of cervical cancer. Gynecol Oncol 67: 241-47, 1999.
7. Petereit EG et al: Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer; is there an optional fractionation? Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 359-66, 1999.
8. Keys esal. N.Engl.J.Med 1999;340:1154-61
9. Rose PG et al. N.Engl.J.Med 1999;340:1144-53.
10. Morris et al. N.Engl.J.Med.1999;340:1137-43.
11. Moiseyenko VM et al. Phase II study of capecitabine in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix Eur J. Cancer 2001 suppl.6: abstr 1222.
12. Sawada et al: X ray irradiation induces Thymidine Phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine in human cancer xenograft. Clin Cancer Res 1999, Vol 5: 2949-53
13. Eifel Patricia J. Rose Peter G. Educational Booklet ASCO, 2000: 199-206
13. Simón R. Clinical Trials in Cancer; 521-538, en cancer principles and practice of oncology. Vincent de Vita, Samuel Hellman, Steven Rosenberg. Ed, Lippincot/Williams/wilkins, 6a edición. 2001.