



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**QUIMIORRADIOTERAPIA CON GEMCITABINE EN PACIENTES
VULNERABLES CON CÁNCER CERVICO –UTERINO EC IB2-IVA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DRA. MILAGROS ALTAGRACIA CUBA

**DRA. CETINA PÉREZ LUCELY DEL CARMEN
DIRECTORA DE TESIS.**

**DR. LARA MEDINA FERNANDO ULISES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



MÉXICO, D.F.

2015



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.

DEDICATORIA

☞ Dedicatoria.

A mi amada madre (abue toña) por ser la fuerza que me impulso a levantarme cada mañana en todos estos años, porque sin ti mi presente no existiría. Papi (señor Inoa) por todos tus valores, por haberme inculcado que en la vida todo se logra con responsabilidad y respeto,

Al rayito de luz que ilumina mi vida por ser la razón de mí existir, por ti y para ti he luchado y seguiré luchando, eres el mayor regalo que Dios me ha dado, te amo mi peke.

A mis hermanas (Sagra, Mini) son una parte importante en mi vida. A mi querido teacher (Francisco), gracias por desvelarse cada vez que necesite de su sapiencia, por ser mí hermano, amigo y confidente.

A Jaime por creer en mí, por tu apoyo incondicional, por tus palabras de aliento cuando en algún momento quise decaer, porque a pesar de la distancia te sentí cerca durante estos años, gracias mil por tolerar cuando me dormí de cansancio en tus hombros, te amaré por siempre.

A mis amigas Celines y Leslie, gracias por ser más que amigas hermanas, por escucharme, y ser el hombro en el que me apoye en muchos momentos difíciles, por su sinceridad y comprensión, las quiero.

AGRADECIMIENTOS

☞ **Agradecimientos.**

A mi amado padre celestial porque siempre va conmigo en la barca de la vida, gracias porque en los peores momentos has estado llevándome en tus brazos, por haberme dado la vocación y por permitirme lograr esta meta, gracias pero muchas gracias por tu amor.

No existen palabras para agradecer a toda mi familia por el apoyo, Mami porque me diste la vida, tu ejemplo y posteriormente aceptaste la responsabilidad de cuidar y educar a mi hija durante mis años de ausencia, Pa tus palabras de aliento y la confianza depositadas en mí fueron trascendentales para lograr este proyecto, Mini siempre comprensiva y dispuesta a apoyarme, Teacher mi hermano amado la verdad sin ti estas líneas no existirían, Nanao y Juanjo por su apoyo.

A mi tutora de tesis Dra. Lucely Del Carmen Cétina Pérez por la paciencia, la comprensión y la confianza, por creer en mi proyecto de vida.

Al Dr. Roberto Lima fuiste un ángel que Dios puso en el momento indicado, gracias mil por la comprensión y el respaldo para que este proyecto se finalizara.

A nuestros coordinadores de residencia sobre todo al Dr. Fernando Lara, Dr. Germán Calderillo, por su dedicación y empeño, por nuestra formación por regalarnos su sapiencia.

A mi amiga y compañera de Residencia la Dra. Marisol Quintero por convertirte en una amiga en estos años, por todos nuestros momentos de alegría y tristeza, por los días de desvelo, gracias.

En Especial a todo el personal del Instituto Nacional de cancerología de México por el apoyo y el cariño brindado durante mi estancia en dicha institución,

a Rufina por cuidarme desinteresadamente y la comprensión dedicada. En especial a nuestros pacientes porque sin ellos estas páginas no existirían.

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL

□	DEDICATORIA.	III
□	AGRADECIMIENTOS.	V
□	INDICE GENERAL	8
□	INDICE DE TABLAS	9
□	INDICE DE FIGURAS	9
1.	ANTECEDENTES.	1
a)	Etapificación Clínica:	1
b)	Quimioterapia Concomitante Con Radioterapia Como Tratamiento Definitivo.	3
c)	Tratamiento para el Cáncer Cérvicouterino Localmente Avanzado en pacientes vulnerables.	7
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	9
3.	JUSTIFICACIÓN	11
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	13
5.	HIPÓTESIS:	14
6.	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.	15
a)	Objetivo General	15
b)	Objetivos Específicos	15
7.	METODOLOGÍA:	16
a)	Descripción general:	16
b)	Población blanco y universo de trabajo:	16
c)	Criterios de selección:	16
d)	Tamaño de muestra.	17
e)	Aspectos éticos	17

f) Desenlaces. _____	18
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO _____	19
9. PRESENTACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS _____	20
a) Descripción de la población. _____	20
b) Características generales del tratamiento: _____	22
c) Análisis de Toxicidad _____	27
10. DISCUSIÓN. _____	29
11. CONCLUSIONES. _____	31
12. BIBLIOGRAFÍA. _____	38

⌘ INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1</i> _____	20
<i>Tabla 2</i> _____	21
<i>Tabla 3</i> _____	22
<i>Tabla 4</i> _____	23
<i>Tabla 5</i> _____	23
<i>Tabla 6</i> _____	26
<i>Tabla 7</i> _____	26
<i>Tabla 8</i> _____	28

⌘ INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1</i> _____	24
<i>Figura 2</i> _____	25

MARCO TEORICO

1. ANTECEDENTES.

El cáncer es una de las principales causa de mortalidad a nivel mundial. Esto es el resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos, químicos y biológicos) que producen la degeneración de las células con lo que se originan las lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos.¹

En México esta enfermedad es responsable de aproximadamente 25% de las muertes por cáncer en mujeres (Mohar et al., 1997). No obstante debido al acceso limitado a los servicios de detección y tratamiento la gran mayoría de las defunciones ocurren entre mujeres que viven en países de ingresos bajos y medianos. Existen métodos eficaces para la detección temprana de las lesiones precancerosas utilizando citología (prueba de Papanicolaou), y esos métodos han demostrado su eficacia en los países de ingresos altos. Sin embargo, las prioridades en pugna de la atención de salud, la insuficiencia de recursos financieros, la fragilidad de los sistemas de salud y el número limitado de proveedores capacitados hacen difícil alcanzar una cobertura alta de detección del cáncer cérvico uterino.²

Cada año, más de 266 000 mujeres mueren de cervicouterino y más del 85% de estas defunciones se registran en países de ingresos bajos y medianos, siendo esta presentada en la mayoría de las pacientes como enfermedad localmente avanzada.³

a) Estapificación Clínica:

La última revisión de la Federación internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) determinó en el 2009 modificaciones a la etapificación del Cáncer Cervicouterino. El estadio 0 es una lesión in situ o una Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 3 (NIC 3), Las etapas I son carcinomas estrictamente limitados al cuello uterino, estas se dividen en IA y IB y estas a su vez se subdividen en IA1:

Enfermedad que invade el estroma con una profundidad mayor a 3 mm pero menor a 5 mm y no más de 7 mm en su diámetro mayor, las etapas IA2 son carcinomas con infiltración de entre 3 a 5 mm de profundidad y menor a 7 mm de diámetro. Las etapas IB son lesiones clínicamente visibles limitadas al cérvix o pre clínicas superiores a IA, La etapa IB1 son lesiones clínicamente visibles menores a 4 cm, mientras que las etapas IB2 son lesiones clínicamente visibles mayores a 4 cm. Los estadios II son tumores que invaden más allá del cuello uterino pero no alcanza la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina, este a su vez se subdivide en IIA y IIB, en las lesiones IIA no existe evidencia de compromiso parametrial, las IIA1 son lesiones clínicamente visibles menores a 4 cm. En su diámetro mayor, mientras que las etapas IIA2 son lesiones clínicamente visibles >4 cm. En su diámetro mayor, las etapas IIB existe evidencia de invasión parametrial. Los estadios III son tumores que invaden la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina y/o provocan hidronefrosis o falla en la función del riñón, Los estadios IIIA son tumores que invaden el tercio inferior de la vagina pero respetan la pared pélvica, mientras que los IIIB invaden la pared pélvica y/o provocan hidronefrosis o falla renal. Los estadios IV son lesiones que se extienden más allá de la pelvis verdadera o infiltra la mucosa de recto y vejiga, el estadio IVA se caracteriza por invasión a órganos adyacentes como recto o vejiga, mientras que las etapas avanzadas IVB existe metástasis a órganos distantes.⁴

El carcinoma cervical sigue un patrón de progresión relativamente ordenado. Se caracteriza primeramente por diseminación locorregional a los órganos pélvicos y ganglios linfáticos regionales y posteriormente a órganos a distancia. La elección del tratamiento depende de factores como el estadio clínico, el tamaño tumoral, presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor, la histología, condiciones mórbidas y la preferencia de la paciente.⁵

En general, los carcinomas microinvasivos (estadio 1A1) se tratan con cirugía quedando curados prácticamente la totalidad de los casos. Los tumores en estadios clínicos tempranos (IA2 a IB1) se tratan habitualmente mediante

histerectomía radical y linfadenectomía pélvica lo que produce porcentajes de curación por arriba del 90%(Lanciano et al., 1991). Las pacientes con estadios clínicos tempranos pero de mayor volumen o extensión tumoral como son los estadios clínicos IB2 y IIA (tumor limitado al cérvix mayor de 4 cm y tumor con extensión al tercio superior de vagina respectivamente) son tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica o radioterapia radical con resultados equivalentes (Landoni et al., 1997). Sin embargo, la supervivencia a 5 años de estas pacientes puede ser tan bajo como de un 60% oscilando entre 60 y 90%. El tratamiento de las pacientes con enfermedad avanzada (IIB a IVA), tradicionalmente ha consistido en radioterapia como modalidad única, siendo el pronóstico de estas pacientes mucho menos alentador, lográndose porcentajes de supervivencia a 5 años de 70 a 15% (Lanciano et al., 1991). Para las pacientes que se presentan con enfermedad metastásica a distancia (IVB) o aquellas con recurrencia o persistencia de la enfermedad, la mediana de supervivencia es de aproximadamente de 8 meses.⁶

b) Quimioterapia Concomitante Con Radioterapia Como Tratamiento Definitivo.

En México, el cáncer cérvicouterino (CaCu) localmente avanzado (etapas IB2 - IVA) representa hasta 80% de los casos. Durante muchas décadas, la radioterapia fue el tratamiento estándar para esta condición clínica; sin embargo, durante 1990 se extendió el uso de quimioterapia asociada a la radioterapia y, finalmente en 1999, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos emitió una observación con respecto al beneficio de la quimio-radioterapia concomitante (Qt-Rt), en comparación con la radioterapia sola, sustentado con varias publicaciones.⁷⁻⁸ Todos estos trabajos, mostraron beneficio absoluto a favor del tratamiento combinado. Estos resultados motivaron la realización de más ensayos clínicos; no obstante, algunos fueron difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad de los grupos. La diversidad de resultados incluso algunos contradictorios respecto al beneficio de la quimioterapia justificó el diseño de varios metanálisis, los cuales finalmente confirmaron el benéfico de la quimio-

radioterapia en cáncer cervicouterino localmente avanzado.⁹ Se evaluaron esquemas de platino vs. No platino, así como la periodicidad de aplicación (semanal vs. más de una semana) y la intensidad de dosis (≤ 25 mg/m²/semana de cisplatino vs. más de 25 mg/m²/semana). Los objetivos de estos estudios fueron supervivencia global, intervalo libre de recurrencia y toxicidad. Se concluyó que cisplatino (a dosis mayor de 25mg/m² semanal, actualmente la dosis recomendada es de 40mg/m² semanal) es el mejor esquema radiosensibilizador, ya que reduce 20% el riesgo de muerte.¹⁰⁻¹¹

La quimiorradioterapia ofrece un beneficio en la supervivencia absoluta a los 5 años de un 12%, siendo actualmente la droga aceptada para este tratamiento el Cisplatino. Es importante resaltar que las pacientes más afectadas por cáncer cervicouterino la mayoría tienen un nivel socio-económico bajo por lo que debido a la mala situación nutricional, presencia de comorbilidades y dificultades para el acceso a la atención medica los resultados del tratamiento se van a ver afectados.¹²

El principal fundamento de este abordaje terapéutico es el sinergismo existente entre la radioterapia y quimioterapia a través de varios posibles mecanismos: incremento de las lesiones letales al DNA, promoviendo la sincronización de las células hacia fases más sensibles a la radiación y reduciendo la fracción de células hipóxicas resistentes a la radiación. Si además la quimioterapia se administra a dosis mayores que las necesarias para la radiosensibilización actúa contra las metástasis subclínicas.¹²

En lo referente a radioterapia, se comparó la dosis ≥ 45 Gy + braquiterapia, la misma dosis, pero sin braquiterapia y dosis menores a 45 Gy + braquiterapia; el tiempo de duración de la radioterapia (8 semanas o menos vs. más de 8 semanas) también fue evaluado. Los mejores resultados se obtuvieron con las dosis mayores a 45Gy en un tiempo menor a 8 semanas; por lo tanto, la dosis establecida de radioterapia es 50.4 Gy en 28 sesiones, con técnica de “caja” 4

campos, técnica isocéntrica. La braquiterapia tiene dos modalidades: baja tasa (con cesio 137) a dosis de 35Gy y alta tasa (con iridio 192), 4 aplicaciones de 6 Gy cada uno, dos veces por semana.¹³

Los datos de los 5 estudios en conjunto han llevado al panel de expertos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) a recomendar el uso de quimioterapia concomitante en todas las pacientes (evidentemente cuya condición médica lo permita) con tumores localmente avanzados (del IB2 al IVA). Queda a consideración sin embargo, el esquema de quimioterapia a utilizar. Los resultados de los estudios sugieren que el cisplatino semanal es menos tóxico e igualmente efectivo que los regímenes que utilizan 5-FU junto con el platino por lo que este esquema sería el más recomendable, por otro lado hay que buscar beneficios en otros fármacos radiosensibilizadores para ser utilizados en pacientes con comorbilidades, falla renal y fragilidad y que sean igualmente efectivos.¹²

Gemcitabina: 2', 2' - difluorodesoxicidina, es un análogo de la desoxicidina muy potente y específico que ha sido evaluada en combinación con radiación concurrente para el tratamiento de varios tipos de cáncer, lo que demuestra su seguridad dentro de la gama de 100-1000 mg/m²/semana cuando es utilizada simultáneamente con la radiación. La Radiosensibilización se puede producir por cualquiera de una larga exposición a una baja concentración de gemcitabina o por un breve tratamiento con una concentración más alta, pero clínicamente relevante. El efecto se produce en condiciones en las que las células demuestran redistribución concurrente en la fase S y el agotamiento de desoxiadenosina trifosfato. Hasta la fecha, se ha demostrado que la gemcitabina es altamente sinérgica a la radiación así como el cisplatino en líneas celulares de cáncer de cuello uterino y produce respuestas > 80 % cuando se utiliza como terapia neoadyuvante.

La propiedad altamente radiosensibilizadora de este antimetabolito ha sido evaluada en el cáncer de cuello uterino. Como agente único, el primer estudio

realizado en forma de resumen se realizó por McCormack et al. en 10 pacientes no tratadas previamente con cáncer cervical en estadio IB2-III B. Todos las pacientes fueron sometidas a radioterapia de haz externo; 50,4 Gy/ 28 fracciones durante 5,5 semanas más alta tasa de dosis de braquiterapia intracavitaria. La dosis inicial de gemcitabina fue de 50 mg/m² hasta 150 mg/m² a estas dosis, gemcitabina fue bien tolerada; ningún paciente experimentó toxicidad grave pero todas presentarán diarrea leve a moderada, y sólo tres presentarán mielosupresión leve; por lo tanto, no se encontraron las toxicidades limitantes de la dosis. Es de señalar que todas las pacientes excepto una fueron reportadas vivas y libres de enfermedad después de una mediana de seguimiento de 29 meses (rango, 9-33 meses), que apoya firmemente los datos preclínicos respecto a sus propiedades radiosensibilizadoras potentes. Basándose en estos datos, Pattaranutaporn et al. informó los resultados de un ensayo de fase II en el que eligieron la dosis de 300 mg/m² semanal durante 5 semanas durante la radiación externa en fracciones de 2 Gy en pacientes con etapa clínica IIIB de la FIGO. A esta dosis, gemcitabina fue bien tolerada, con informes de sólo una paciente con diarrea de grado 3 y anemia. No se informaron toxicidades grado 4. Es de destacar que dos pacientes lograrán una respuesta completa y con una mediana de seguimiento de 20 meses libre de enfermedad y la supervivencia global fueron del 84 y 100%, respectivamente.

La alta actividad y tolerabilidad de gemcitabina durante la radiación también se informó en las pacientes que sufren de disfunción renal, obstrucción ureteral asociado al tumor. En este informe, ocho pacientes de carcinoma cervical cuyos niveles de creatinina oscilaban desde 1,6 hasta 18,5 mg/100 ml (mediana, 3,3, con una media, 6,8) recibieron gemcitabina a 300 mg/m² concurrentes con radiación pélvica estándar. A pesar de que la mayoría de las pacientes presentarán leucopenia y neutropenia grado 3, dermatitis, colitis y proctitis, ocho de las nueve (89%) pacientes alcanzaron respuesta completa y todas mejoraron los niveles de creatinina ($p = 0,0058$) y todas menos una normalizó los niveles de creatinina en suero. Con una mediana de seguimiento de 11 meses (rango, 6-14 meses), todas

las pacientes están vivas, una con enfermedad pélvica y otra con enfermedad sistémica. Los autores sugieren que la obstrucción ureteral a pesar de causar algún grado de insuficiencia renal no debe ser una contraindicación absoluta para recibir quimiorradioterapia en el intento de la cura y que en el contexto en el que está contraindicado el cisplatino el uso de gemcitabina se debe considerar.¹⁴

En pacientes con EC IIIB se realizó un estudio donde se evaluó el beneficio de la administración de gemcitabine combinado con radioterapia donde se incluyeron 19 pacientes de las cuales 17(89.5) presentaron respuesta patológica completa, 1 presentó respuesta parcial, la toxicidad encontrada fue aceptable y a 20 meses de seguimiento la supervivencia libre de enfermedad es de 84.2% y la SG del 100% por lo que los autores concluyen que la gemcitabine utilizada con radioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada es bien tolerada y eficaz.¹⁵

c) Tratamiento para el Cáncer Cérvicouterino Localmente Avanzado en pacientes vulnerables.

Dos problemas emergentes se presentan ahora en el escenario de la atención a la salud nacional: uno es el aumento de la población geriátrica y otro el aumento de la frecuencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Estos problemas imponen una variable más a la paciente con CaCu, ya que ahora surgen las pacientes geriátricas con CaCu, así como pacientes no geriátricas, pero que por sus co-morbilidades (paciente frágil) tienen limitaciones para recibir el tratamiento estándar. Este ha sido el tema en algunos ensayos clínicos, que si bien no son muy grandes, si sientan las bases para ensayos más extensos. En 2004, se presentó una publicación en la que se incluyeron pacientes en etapas IIIB e IVA, con nefropatía obstructiva, lo que las colocaba en condición de fragilidad. Entonces, fueron tratadas con radioterapia y gemcitabine como radiosensibilizador, y aunque sólo se incluyeron 9 pacientes, es uno de los primeros trabajos que evidenció a otra droga como radiosensibilizador, especialmente en pacientes en las que el cisplatino se encuentra contraindicado.¹⁶

En un trabajo publicado en 2008 se evaluó carboplatino asociado a radioterapia. Se incluyeron 59 pacientes en etapas IB2 a IIIB, geriátricas y/o con co-morbilidades. El esquema fue bien tolerado con mínima toxicidad grado 3-4; sin embargo, no se comparó con un grupo control, por lo que los resultados no son concluyentes.¹⁷

Recientemente se evaluó a pacientes geriátricas y/o con co-morbilidades. Se trató de un estudio comparativo entre cisplatino y vinorelbine oral. Se incluyeron 40 pacientes en total con carcinoma de cérvix uterino localmente avanzado. Los resultados del estudio muestran que vinorelbine oral es activo y bien tolerado, pero que también se puede aplicar cisplatino a este tipo de pacientes con seguridad. Si bien la toxicidad es menor para el grupo de vinorelbine oral, se requiere de un estudio que incluya un mayor número de pacientes para confirmar resultados.¹⁸

En nuestra institución nos planteamos la posibilidad de brindar un tratamiento seguro y eficaz para ofrecer a pacientes vulnerables y frágiles tales como aquellas mayores de 60 años, con comorbilidades (Diabetes Mellitus, Hipertensión, Insuficiencia renal) por lo que el enfoque principal del presente estudio es valorar la viabilidad, eficacia y seguridad de la administración del gemcitabine concurrente a la radioterapia en dichas pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública; es la enfermedad neoplásica más frecuente y mortal en la población femenina. A nivel mundial, ocupa el cuarto lugar en tasas de incidencia a nivel mundial, cada año cerca de 528.000 nuevos casos son diagnosticados alrededor del mundo¹. Más del 85% de la carga global ocurre en países en desarrollo, donde representan el 13% de los cánceres femeninos.

De suma importancia es la detección oportuna de lesiones premalignas a través de pruebas de tamizaje como la citología cervical con lo que se puede hacer el diagnóstico precoz detectando lesiones en etapas tempranas con lo que se disminuye la mortalidad. En países en vías de desarrollo continúa siendo un verdadero problema de salud pública³. En México ocupa el segundo lugar de incidencia con 13,960 casos nuevos, con una tasa ajustada de 23.3 casos por cada 100 000 mujeres al año. En cuanto a mortalidad, en el 2012, se notificaron 4,769 defunciones por esta causa, con una tasa ajustada por edad de 8.1 por 100,000 mujeres al año.

La infección genital con el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual viral más frecuente a nivel mundial. Asimismo, es el factor de riesgo más importante para desarrollar lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino. No obstante, menos de 5% de las mujeres infectadas con el VPH desarrollarán cáncer cérvicouterino (CaCu). La población femenina originaria de Latinoamérica es considerada como de alto riesgo para desarrollar CaCu. Estudios comparativos de las tasas de mortalidad por esta patología, señalan que tasas más altas corresponden a Chile y México y las más bajas.

Sin embargo, este tipo de cáncer es absolutamente prevenible y su tratamiento es relativamente fácil, cuando el diagnóstico es oportuno. La experiencia de países desarrollados ha permitido demostrar que la mejor opción para disminuir la

mortalidad por CaCu es la detección y el tratamiento oportuno de lesiones precursoras y lesiones malignas por medio de programas de detección oportuna del CaCu.

Este problema se agrava en aquellas pacientes que por edad avanzada, comorbilidades como la diabetes, hipertensión, falla renal entre otras **(a las que en el presente estudio llamaremos pacientes vulnerables)** cursan con esta enfermedad lo que limita el uso de ciertas drogas activas en el manejo de esta enfermedad como lo es el Cisplatino por lo que es de sumo interés valorar el beneficio de otros fármacos como el Gemcitabine el cual ha demostrado ser un potente radiosensibilizador con buena tolerancia y eficacia.

3. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento estándar del cáncer de cérvix en etapa temprana está basado en radioterapia o cirugía con o sin radioterapia post operatoria. La radioterapia concurrente con quimioterapia basada en cisplatino es considerada el tratamiento estándar por la federación internacional de ginecología y obstetricia en las etapas IB2-IVA, produciendo este tratamiento un incremento absoluto del 12% a 5 años de supervivencia comparada con radioterapia sola.

Es ampliamente aceptado que la quimioterapia con cisplatino es el tratamiento estándar para CaCu localmente avanzado, las dosis óptimas y el tiempo de tratamiento no se han establecido. 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. 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. Es importante resaltar que dentro de los efectos adversos del cisplatino se encuentran la neurotoxicidad y la nefrotoxicidad lo que limita el uso de esta droga en pacientes vulnerables (Hipertensas, diabéticas, falla renal) por lo que se han estudiado otros fármacos radiosensibilizadores como la Gemcitabine un potente radiosensibilizador la cual ha demostrado beneficio sola o en combinación con otros agentes en cáncer de páncreas, en cáncer de pulmón de células no pequeñas y se ha demostrado alta sinergia con radioterapia en cáncer cervical, produciendo respuestas mayores al 40% combinada con cisplatino en cáncer cervical recurrente y metastásico(Cetina et al 2006)

Es importante generar datos que nos permitan valorar el beneficio del tratamiento con Gemcitabina concomitante a la radioterapia en aquellas pacientes con alguna contraindicación para recibir cisplatino y validar su utilidad en nuestra institución

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿La administración de gemcitabina como radiosensibilizador en pacientes vulnerables podrá incrementar la supervivencia global y libre de enfermedad y producirá menos toxicidad en pacientes con cáncer cervicouterino EC IB2-IVA?

5. HIPÓTESIS:

Las pacientes que reciben Gemcitabina presentan igual supervivencia y menor toxicidad que las pacientes que recibieron otros fármacos radiosensibilizadores como el cisplatino.

6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

a) Objetivo General

- ✓ Evaluar la eficacia y seguridad de la Quimiorradioterapia con gemcitabina como radiosensibilizador en pacientes vulnerables con CaCu en el Instituto Nacional de Cancerología.

b) Objetivos Específicos

- ✓ Determinar la mediana de supervivencia global.
- ✓ Determinar la mediana de supervivencia libre de enfermedad.
- ✓ Evaluar las tasas de respuestas de la administración de Gemcitabina.

7. METODOLOGÍA:

a) Descripción general:

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 250 pacientes con tumores malignos de origen epitelial con confirmación histopatológica del cuello uterino EC IB2-IVA que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología en el servicio de Gineco-Oncología y que recibieron tratamiento con quimiorradioterapia con Gemcitabina.

b) Población blanco y universo de trabajo:

Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer cérvicouterino EC IB2-IVA manejada con quimiorradioterapia con Gemcitabina tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología.

c) Criterios de selección:

- ✓ pacientes con diagnóstico histopatológico de Cáncer cérvicouterino de tipo escamoso, adenoescamoso, o adenocarcinoma.
- ✓ Pacientes EC IB2-IVA
- ✓ Pacientes mayores de 18 años.
- ✓ Pacientes con ECOG 0-2
- ✓ Pacientes con adecuada reserva medular y adecuada función hepática.

a. Criterios de Exclusión:

- ✓ Pacientes con enfermedad metastásica.
- ✓ Pacientes con información relevante
- ✓ pacientes embarazadas.

d) Tamaño de muestra.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó a través de la fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Se utilizó un alpha de .20, y se estimó una proporción de .26 con una población blanco de 600 mujeres. Lo que nos da una muestra de 250 pacientes.

e) Aspectos éticos

Por ser un estudio de tipo retrospectivo observacional no se requiere de consentimiento informado, el reglamento de la ley general de la salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17 menciona que las investigaciones sin riesgo son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se sometió este protocolo a los comités de ética en investigación y de investigación del Instituto.

f) Desenlaces.

Supervivencia global: definida como el tiempo entre la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte o fecha de último contacto.

Toxicidad: los eventos adversos se caracterizarán de acuerdo a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versión 4.0.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS v.21. La primera etapa del plan de análisis estadístico consistió en la exploración de los datos con el objetivo de conocer el comportamiento global de las principales variables registradas en el estudio, determinar la existencia de valores inconsistentes, datos faltantes (perdidos) y fuera de rango. En el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias para las variables cualitativas y media y desviación estándar ó mediana y rango mínimo y máximo para las variables cuantitativas. Para el análisis de eficacia se consideró la tasa de respuesta, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Para el análisis de supervivencia se construyeron las curvas con el método de Kaplan-Meyer para estimar la media o mediana de supervivencia con sus respectivos intervalos de confianza.

9. PRESENTACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

a) Descripción de la población.

Se revisaron 6000 expedientes del archivo clínico desde el año 2003 al 2013 en el Instituto Nacional de cancerología de las cuales 250 fueron elegibles para nuestro estudio según los criterios de inclusión descritos previamente los resultados se presentan a continuación.

Las características generales de las pacientes son las siguientes:

La mediana de edad fue de 57 años con un rango intercuartilar de 29-89 años. El tipo histológico más frecuente documentado fue Carcinoma Epidermoide en un 88.4 %, seguido por el adenocarcinoma el cual se presentó en el 6.4%. De las etapas clínicas se pudo observar que el 36.4% de las pacientes fueron catalogadas como EC IIIB, el 27.6% presentó EC IIB, el 11.2% presentó EC IVA y el 13.6% no fue clasificable porque fueron operadas fuera del instituto. La mediana de hemoglobina encontrada fue de 12.1mg/dL con rango de 4.7 a 17.5 mg/dl. Observar la Tabla 1.

Tabla 1

Características basales de las pacientes.

Edad	
Mediana	57
Rango	29 - 89
Tipo histológico	
Epidermoide	221 (88.4 %)
Adenocarcinoma/adenoescomoso	25(10%)
Etapas Clínicas	
IBI-IIB	93(37.2%)
IIIA-IIIB	95(38%)
IVA	11.2%
Hemoglobina(Gr/Dl)	
Mediana	12.1
Rango	4.7 – 17.5

En cuanto a características socio demográficas se encontró que el lugar de procedencia más frecuente con un 29.2% fue el Distrito Federal seguido del estado de México con un 21.25. En cuanto al estado civil de las pacientes el 36.0% fueron casadas y el 22.0% viudas. La ocupación mas frecuentemente observada fue en un 74.45% de las pacientes eran ama de casa y el 55.2% alcanzaron como máxima escolaridad la primaria. Observar la Tabla 2

Tabla 2
Características socio-demográficas.

Procedencia	Número.
Distrito Federal	73 (29.2%)
Estado de Mexico	53 (21.2%)
Estado civil	
Casada	90 (8.4%)
Viuda	55 (22%)
Ocupacion	7 (2.8%)
Ama de casa	186 (74.4%)
Desempleada	36(14.4%)
Escolaridad	2 (0.8%)
Priamaria	138 (55.2%)
Analfabeta	70 (28.0%)

Como definimos previamente la vulnerabilidad de las pacientes consistió:

El 34.8% presento deterioro renal, 13.6% hipertensión, 12.4% mayores de 60^a 12.4% diabetes tipo II, 11.6% presento hipertensión más diabetes tipo II, 2.4% hipertensión, diabetes e insuficiencia renal, 2.0% hipertensión más insuficiencia renal, 10.8% con otras comorbilidades (Epilepsia, cardiopatía, enfermedades autoinmunes). Observar la Tabla 3

Tabla 3

Vulnerabilidad de las pacientes.

Vulnerabilidad	Número.
DM	31 (12.4%)
HTA	34 (13.6%)
Deterioro renal	87 (34.8%)
>60A	31 (12.4%)
DM+HTA	29 (11.6%)
DM+HTA+IR	6 (2.4%)
HTA+IR	5 (2.0%)
Otras	27 (10.8%)

Abreviaturas: DM = Diabetes Mellitus, HTA = Hipertensión Arterial Sistémica.

b) Características generales del tratamiento:

La mediana de ciclos de gemcitabina fue 4.1, el 27.6% (69 pacientes) recibió 1-3 ciclos y el 72.4% (181 pacientes) recibió 4-6. En términos de Radioterapia externa; 231 pacientes (92.4%) recibieron más de 50Gys y 7.6% 19 pacientes recibieron menos de 50Gys, la mediana de Gys fue 50.0. De todas las pacientes 80% (200) recibió braquiterapia y el 20% (50) no recibió este tratamiento las causas por la que no recibieron braquiterapia fueron persistencia de la enfermedad, fistula, pobre tolerancia, pobre estado funcional, fallecimiento o perdida de seguimiento, el rango intercuartilar de día de tratamiento fue 25-28 y la mediana 25. Observar tabla 4.

Tabla 4

Características del tratamiento.

	%
Número de ciclos de Gemcitabina.	
1-3	69 (27.6%)
4-6	181 (72.4%)
Ciclos de Gemcitabina.	
Media (DE)	4.1 (1.3)
RT Externa	
≤ 50 Gys	19 (7.6%)
>50Gys	231 (92.4%)
Recibió BT	
Si	200 (80%)
No	50 (20%)
No. de días de Tratamiento	
Mediana	25
Rango	25-28

Abreviaturas: RT = Radioterapia, BT = Braquiterapia DE=Desviación estándar.

Las tasas de respuestas observadas fueron: El 78.5% (179 pacientes) presentaron respuesta completa, el 6.6% (15 pacientes) respuesta parcial, esto nos da tasas de respuestas objetivas de 85.1%. El 1.3% (3 pacientes) presentaron enfermedad estable, el 13.6% (31 pacientes) progresión de la enfermedad, es decir el 14.9% no presentaron respuesta. Observar Tabla 5

Tabla 5

Tasas de respuestas	N: 228
Evaluación respuesta	
RC	179 (78.5%)
RP	15 (6.6%)
EE	3 (1.3%)
EP	31 (13.6%)
Con Respuesta (RC + RP)	194 (85.1%)
Sin Respuesta	34 (14.9%)

A 10 años de seguimiento la mediana de supervivencia global fue de 7.5 años con un intervalo de confianza de 82.6-100 (**Figura 1**).

Supervivencia global.

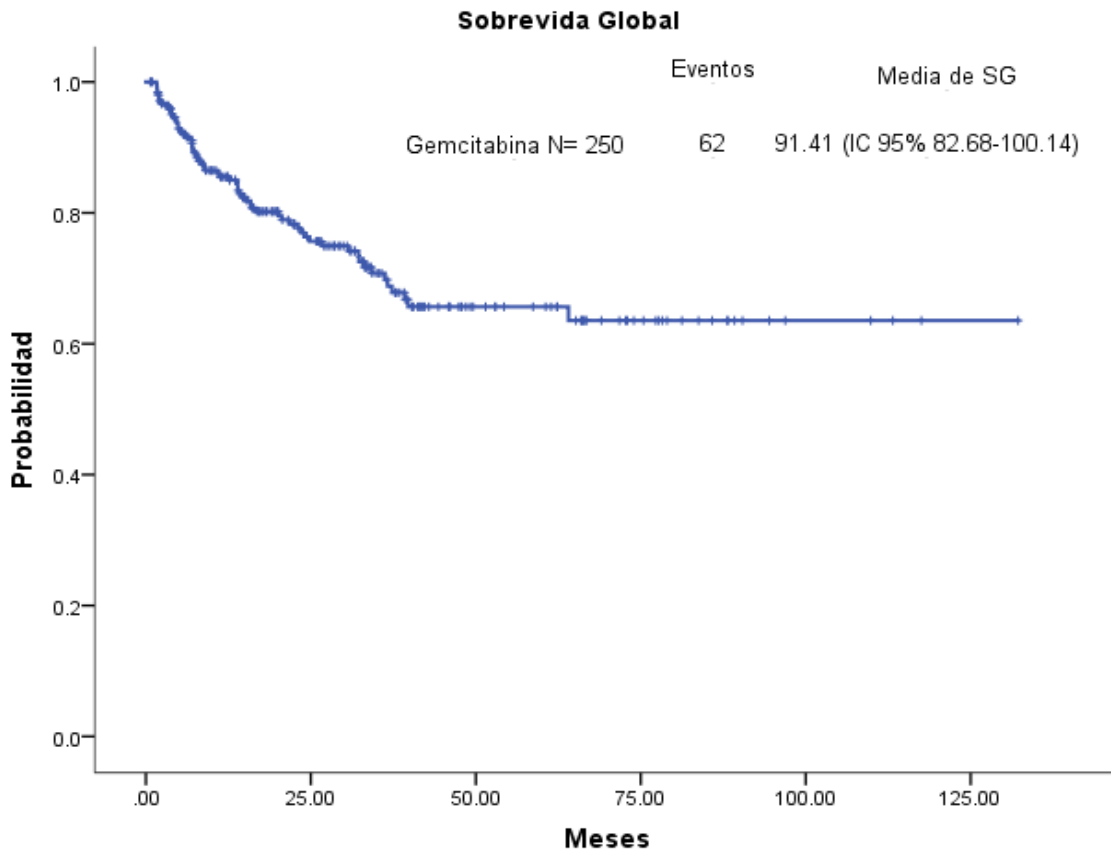


Figura 1

A 10 años de seguimiento la mediana de supervivencia supervivencia libre de enfermedad fue de 6.4 años con un intervalo de confianza de 68.9-85.4 (**Figura 2**).

Supervivencia libre de enfermedad.

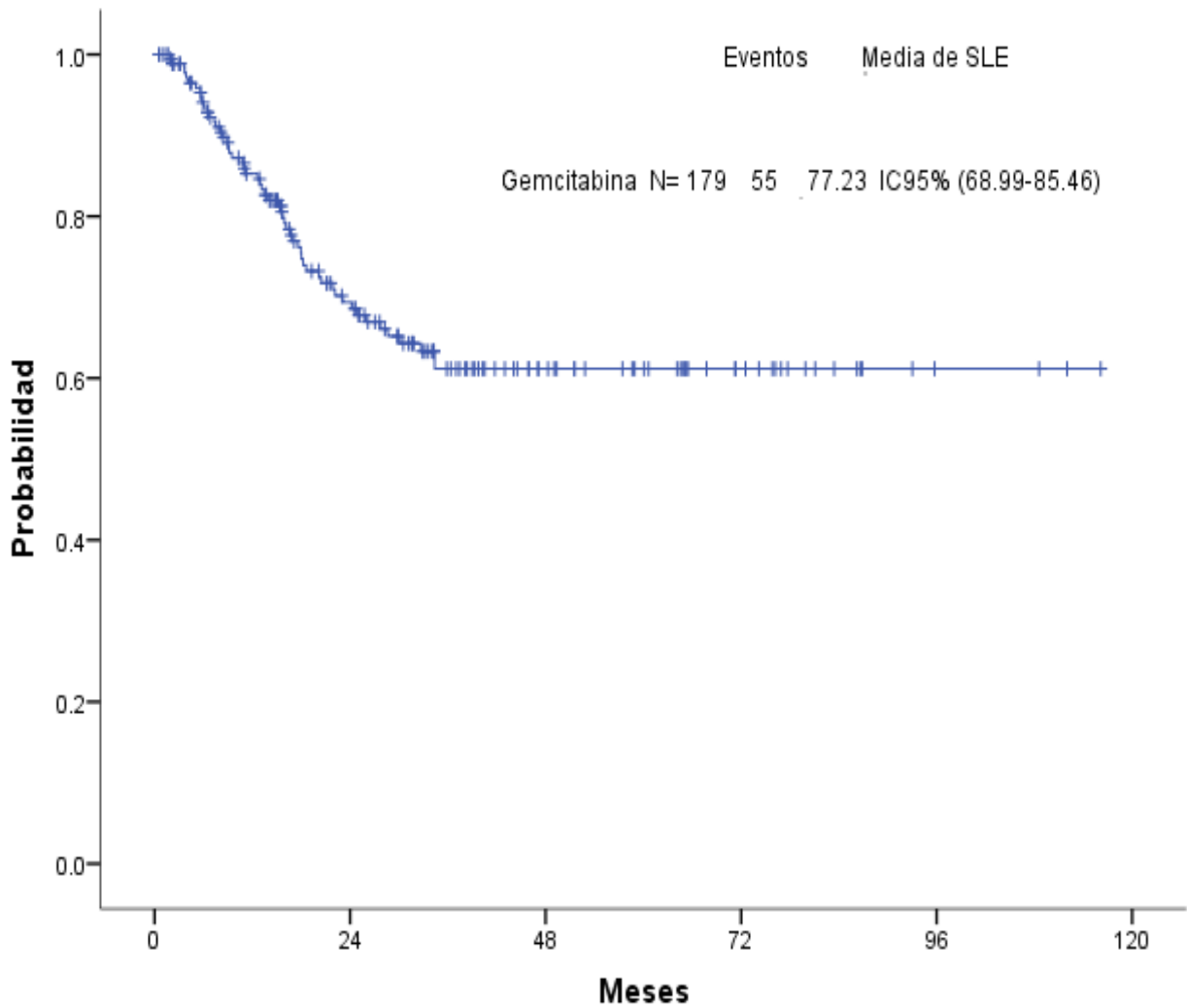


Figura 2

En términos de recurrencias el 32.8%(80 pacientes) presentaron recurrencias de estas el 29.6% fue sistémica y el 3.2% fue local, y 20 pacientes (8.0%) presentaron persistencia de la enfermedad. En términos de recaídas 147 pacientes para un 58.8% no presentaron recaídas en una mediana de seguimiento de 10 años y 21 pacientes (8.4%) se perdieron en el seguimiento. Observar Tabla 6.

Tabla 6

Patrón de recurrencia.

	Frecuencia	porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Local	8	3.2	3.2	3.2
Sistémica	74	29.6	29.6	32.8
Sin recaída	147	58.8	58.8	91.6
Perdida de seguimiento	21	8.4	8.4	100.0
Total	250	100.0	100.0	

El sitio más frecuente de recurrencia sistémica pulmón con un 6.8% seguido por retroperitoneo. Observar Tabla 7

Tabla 7

Sitio de recurrencia.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado.
Supraclavicular.	3	1.2	1.2	1.2
Óseo	7	2.8	2.8	4.0
RTP	15	6.0	6.0	20.4
Pulmonar	17	6.8	6.8	27.4
Hígado	5	2.0	2.0	29.2
RTP	1	0.4	0.4	29.6
+Supraclavicular				
Pulmón + SC + RTP	2	0.8	0.8	97.6
Hígado + Pulmón	4	1.6	1.6	99.2
Hueso	2	0.8	0.8	100.0
N/A	168	67.2	67.2	96.8
Otro	26	10.4	10.4	14.4
Total	250	100.0	100.0	

c) Análisis de Toxicidad

En relación a los eventos adversos encontramos que en términos de toxicidad hematológica el evento adverso más frecuente fue la leucopenia G2 o mayor presentado en 50% de las pacientes seguido de la neutropenia la cual se documentó en un 42.8%, el 43.6% presentó anemia y el 6% trombocitopenia, no se documentaron muertes secundarias a toxicidad hematológica.

En cuanto a toxicidad gastrointestinal el 89.6% presento nauseas siendo el G-2 el más frecuente con un 65.6%, el 73.2% presento vómitos y de estos el 45% fue G-2, Diarrea de todos los grados el 68.4% de estas el 42.4% fue G-2.

El 85.2% presento fatiga siendo la G-2 la más frecuente 76%, y el 36% de las pacientes presentaron cistitis no infecciosa. Observar Tabla 8.

Tabla 8

Frecuencia de eventos adversos por grado de severidad.

Evento adverso	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5	Sin Toxicidad
	N %	N %	N %	N %	N %	N %
Náuseas	56(22.4)	164(65.6)	4(1.6)	-	-	26(10.4)
Vómito	66(26.4)	113(45.2)	4(1.6)	-	-	67(26.8)
Diarrea	35(14)	106(42.4)	30(12)	-	-	79(31.6)
Estreñimiento	38(15.2)	20(8)	-	-	-	192(76.8)
Mucositis oral	2(0.8)	-	1(0.4)	-	-	247(98.8)
Prurito	3(1.2)	3(1.2)	1(0.4)	-	-	243(97.2)
Cefalea	10(4)	1(0.4)	-	-	-	239(95.6)
Escalofrió	3(1.2)	-	-	-	-	247(98.8)
Anorexia	14(5.6)	6(2.4)	2(0.8)	-	-	228(91.2)
Fatiga	15(6)	190(76)	8(3.2)	-	-	37(14.8)
Diaforesis	3(1.2)	-	-	-	-	247(98.8)
Edema	8(3.2)	6(2.4)	-	-	-	236(94.4)
Dolor Abdominal	67(26.8)	9(3.6)	-	-	-	174(69.6)
Cistitis no infecciosa	57(22.8)	31(12.4)	2(0.8)	-	-	160(64)
Neutropenia	6(2.4)	59(23.6)	41(16.4)	1 (0.4)	-	143(57.2)
Leucopenia	21(8.4)	67(26.8)	36(14.4)	1(0.4)	-	125((50)
Linfopenia	-	17(6.8)	27(10.8)	-	-	206(82.4)
Anemia	46(18.4)	47(18.8)	15(6)	1(0.4)	-	141(56.4)
Trombocitopenia	5(2)	8(3.2)	2(0.8)	-	-	235(94)

La severidad de los eventos adversos se realizó mediante el CTCAE V. 4.0

10. DISCUSIÓN.

Existen una variedad de agentes citotóxicos que han sido evaluados en diversos ensayos clínicos con la finalidad de potencializar el efecto de la radioterapia sobre las células tumorales. La hidroxiurea un agente citotóxico utilizada por primera vez en los años 60 en números estudios este fármaco tiene propiedades que la catalogan como un buen radiosensibilizador ya que inhibe a la ribonucleotido reductosa e induce un bloqueo en la fase del ciclo celular G-1, S momento en el que las células son particularmente sensibles a la radiación , previene reparación del daño sub-lethal producido por la radioterapia, su principal efecto secundario es la mielosupresión, los beneficios documentado con la hidroxiurea en los estudios clínicos eran aumento de las tasas de respuesta y en la supervivencia libre de enfermedad no así en la supervivencia global. Es de destacar que a 10^a de seguimiento las pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia más hidroxiurea como radiosensibilizador presentaron complicaciones tardías graves por lo que se excluyó a dicha droga del tratamiento. Posteriormente se evaluó el beneficio de adicionar 5-Fluoracilo a la radioterapia pero no hubo aumento en la supervivencia global ni en el control local en las pacientes manejadas con el mismo.

En el estudio GOG 120 se comparó cisplatino semanal con fluoracilo-cisplatino-hidroxiurea en combinación con radioterapia si bien no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión entre ambos regímenes pero si en los eventos adversos siendo estos mayores en el brazo de las tres drogas, perfilándose con estos resultados el Cisplatino administrado de manera semanal concurrente a la radioterapia como el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer cérvicouterino localmente avanzado, La evidencia del estudio GOG125 indica que el cisplatino semanal a 40 mg / m² durante seis semanas es igualmente eficaz aún menos tóxico que el cisplatino y 5-fluorouracilo.

Dentro de las toxicidades una de las más importante es la nefrotóxicidad por lo que su uso está limitado a pacientes con función renal conservada por lo que se ha evaluado el beneficio de otros fármacos en pacientes vulnerables tales como pacientes mayores de 65 años, diabéticas, hipertensas, o con otras comorbilidades, evaluándose el papel de la gemcitabina por su potente efecto radiosensibilizador en este grupo de pacientes.

El primer estudio en el que se evaluó el beneficio de la gemcitabina como radiosensibilizador en pacientes con cáncer cérvicouterino fue realizado por McCormack et al donde se evaluaron 10 pacientes con EC IB2-IIIB sin tratamiento previo y se le ofreció tratamiento con radioterapia 50.4gy más gemcitabine a dosis de 50-150 mg/m² semanal más braquiterapia intracavitaria, la gemcitabina a estas dosis es bien tolerada y no se experimento toxicidad severa pero todas presentaron diarrea leve a moderada y 3 presentaron mielosupresión leve, en el análisis todas menos una paciente estaban vivas y con una mediana de supervivencia de 29 meses (rango 9-33 meses). Posteriormente se han realizados otros estudios fase II donde se ha demostrado el beneficio de este fármaco como radiosensibilizador.

En este ensayo documentamos que al combinar gemcitabina con radioterapia como radiosensibilizador en aquellas pacientes que no podían recibir el tratamiento combinado con Cisplatino se encontraron tasas de respuesta completa en el 78.5% (179, respuesta parcial en el 6.6% (15 pacientes) esto nos da tasas de respuestas objetivas de 85.1%. con una mediana de supervivencia global de 7.5 años y una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 6.4 años con toxicidad aceptable y sin reportarse muerte relacionada al tratamiento.

11. CONCLUSIONES.

Los resultados encontrados revelaron que combinar radioterapia con gemcitabina como radiosensibilizador es un tratamiento eficaz y bien tolerado en pacientes con cáncer cérvicouterino ya que no se encontró un incremento en la toxicidad con respecto a estudios previamente reportados en los que se utilizó este tipo de tratamiento.

Es importante reconocer la necesidad de implementar nuevos tratamientos que permitan mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión así como las respuestas objetivas en aquellas pacientes que por alguna comorbilidad, edad avanzada o por falla renal no puedan recibir el tratamiento con cisplatino.

Se necesitan ensayos clínicos fase III en los que se evalué las propiedades radiosensibilizadora y el beneficio de adionar gemcitabina en este tipo de pacientes en busca de una mejoría en las tasas de respuestas así como en supervivencia global y libre de progresión.

Anexo
Operacionalización de las variables.

Variables Dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Sobrevida global	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio del tratamiento de la paciente y la falla, en este caso la muerte.	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes perdidas o vivas al momento del análisis	Dimensional continua	No. de meses
Sobrevida libre de progresión	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de la paciente y el diagnóstico de progresión de la enfermedad.	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de la paciente y la fecha registrada de progresión de la enfermedad.	Dimensional continua	No. de meses

Variables Independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Respuesta	<p>Cambios en los diámetros mayores de las lesiones blanco considerando:</p> <p>Respuesta Completa.- Desaparición de todas las lesiones diana</p> <p>Respuesta Parcial.- Reducción de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma</p> <p>Enfermedad Progresiva.- Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de base</p> <p>Enfermedad Estable.- Reducción no suficiente para calificar como RP o incremento insuficiente para calificar como EP, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros mayores desde el inicio del tratamiento</p>	<p>Se evaluó la respuesta con TAC y/o RM a través del reporte por escrito del radio-oncólogo – investigador asociado.</p>	<p>Nominal Policotomica</p>	<p>1. RC 2. RP 3. EP 4. EE</p>
Evento Adverso	<p>Cualquier suceso adverso de tipo médico en un paciente o sujeto de</p>	<p>Se registra en la nota clínica de cada una de las</p>	<p>Nominal Policotomica</p>	<p>1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4</p>

	una investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y de origen no intencional (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociados temporalmente al uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con éste	pacientes los EA que se presentan los cuales se clasificaran de acuerdo al CTCEA v.4.2		5. Grado 5
Gemcitabine	El clorhidrato de gemcitabina un análogo de nucleósido que tiene actividad antitumoral es un citotóxico.	Se recabó la hoja de QT el no. De ciclos, así como la dosis utilizada en cada uno de ellos	Dimencional Continua	No. De ciclos administrados Dosis expresada en número entero
Raditerapia	Empleo de radiaciones ionizantes, especialmente rayos x o radioactividad con el objetivo de matar las células tumorales.	Se recabó la hoja de radioterapia	Dimencional continua	Dosis expresada en GYS
Braquiterapia	Tipo de radioterapia mediante la cual se administran	Se recabó la hoja de radioterapia	Dimencional continua	Dosis expresada en

	radiaciones hiperlocalizadas			GYS
--	------------------------------	--	--	-----

Variables Antecedentes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Estadio Clínico	Clasificación clínica para definir la extensión anatómica del tumor	Se extraerá del expediente físico o electrónico de la nota de oncología médica, el estadio clínico al diagnóstico de CaCu	Nominal Policotomica	1. IB2 IVA
Tipo Histológico	Clasificación de la estructura microscópica que presentan las células.	Extraído del expediente electrónico de la nota de anatomía patológica el tipo histológico de la biopsia para el diagnóstico de CaCu	Nominal Policotomica	1. Carcinoma epidermoid e de células grandes 2. Carcinoma epidermoid e de células pequeñas 3. Adenocarcinoma 4. Carcinoma adenoescamoso
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del inicio de tratamiento	Se registrará la edad en años referida en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento	Dimensional continua	Números enteros. Años
Anemia	Hemoglobina menor al límite inferior normal reportado por el laboratorio central al inicio del tratamiento	Se tomara el resultado de la hemoglobina al inicio del tratamiento y se clasificara	Nominal Policotomica	1. G1 2. G2 3. G3 4. G4 5. G5

		de acuerdo al CTCEA v.4.2		
Hipertension Arterial	Es la elevación de resistencia arterial cuando la presión arterial sistólica es >140 mmHg (HTA sistólica) y/o cuando la presión arterial diastólica es >90 mmHg (HTA diastólica).	Se tomara de la ficha de registro de QT la HTA antes de iniciar la QT	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estadio I 2. Estadio II
Diabetes Mellitus	La diabetes mellitus es un conjunto heterogéneo de síndromes de etiopatogenia multifactorial. El nexo común es el trastorno metabólico, fundamentalmente la hiperglucemia crónica, aunque también las alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico.	Se tomara del expediente clínico del la Química Sanguínea el Nivel de Glucosa y se clasificara de acuerdo al CTCEA V.4.2	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. G1 2. G2 3. G3 4. G4 5. G5
ECOG	La escala ECOG valora el estado funcional referente al estado de salud general y las actividades diarias que un paciente puede llevar a cabo	Se tomara de la nota de Oncología Médica al inicio del tratamiento	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4 6. 5

12. BIBLIOGRAFÍA.

1. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10:789-799.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. International Agency for Research on Cancer. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and prevalence Worldwide in 2012. World Health Organization.
4. Federation internacional of Gynecology y Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Carcinoma of the Uterine Cervix.
5. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120:885-891.
6. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci JA 3rd, Moore DH, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:8289-8295
7. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1154-1161
8. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomised comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea in stage IIB/IVA in carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348
9. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis J. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33, 24– 38
10. ChenH-W, Jei J, Wei L. A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chinese J Oncol* 1997; 24:249-251

11. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic Review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;
12. Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results, Lucely Cetina, Lesbia Rivera, 07 february 2006.
13. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, NG, TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2055-2060
14. Radiosensitizers in cervical cancer. Cisplatin and Beyond, Myrna Candelaria, Lucely Cetina and Alfonso Duenas, *Radiation Oncology* 2006, 1;15
15. Phase II Study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma, *Gynecologic Oncology* 81, 404-407(2001).
16. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Duenas-Gonzalez A, Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs* 2004; 15(8) 761-766
17. Cetina L, Garcia-Arias A, Uribe Mde J, Candelaria M, Rivera L, Oñate-Ocaña L, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer 200. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(6):608-12.
18. Coronel JA, Cetina L del C, Cantú D, Cerezo O, Hernandez CS, Rivera L, et al. A randomized comparison of cisplatin and oral vinorelbine as radiosensitizers in aged or comorbid locally advanced cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(5): 884-