



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

TITULO:

*FACTORES QUE CORRELACIONAN CON LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION EN
PACIENTES TRATADAS CON PRIMERA LINEA DE QUIMIOTERAPIA A BASE DE
CARBOPLATINO-PACLITAXEL PARA CANCER CERVICOUTERINO ESTADIO CLINICO IVB
O CON RECURRENCIA METASTÁSICA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CMN SIGLO XXI DE 2010 A 2015*

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

QUE PRESENTA:

FÁTIMA RINCÓN CABADA

ASESOR CLÍNICO

DRA. GLORIA MARTÍNEZ MARTINEZ
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

ASESOR METODOLÓGICO

DR. MARCOS GUTIÉRREZ BARRERA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
CIUDAD DE MÉXICO MARZO 2017



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.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

AUTOR

Dra. Fátima Rincón Cabada
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Área Clínica Oncología Médica
Dir. Cuauhtémoc 330 Col Doctores Del Cuauhtémoc, México DF
Correo Electrónico: frincon@hotmail.com Tel 55 5917 1955

Asesor clínico

Dra. Gloria Martínez Martínez
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología Centro Nacional Siglo XXI IMSS
Área Clínica Oncología Médica
Dir. Cuauhtémoc 330 Col Doctores Del Cuauhtémoc, México DF
Correo Electrónico: gloria_martinez_114@hotmail.com Tel 55 4530 5593

Asesor metodológico

Dr. Marcos Gutiérrez Barrera
UMAE Hospital de Oncología Centro Nacional Siglo XXI IMSS
Dir. Cuauhtémoc 330 Col Doctores Del Cuauhtémoc, México DF
Correo Electrónico: marcosgub@hotmail.com

Profesor Titular

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe del servicio de Oncología Médica hospital de oncología
UMAE Hospital de Oncología Centro Nacional Siglo XXI IMSS

Dra. Gloria Martínez Martínez

Asesor clínico

Dr. Marcos Gutiérrez Barrera

Asesor metodológico

Dr. Juan Alejandro Silva

Profesor titular

Dr. Gabriel González Ávila

Jefe de enseñanza



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **23/02/2017**

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES QUE CORRELACIONAN CON LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES TRATADAS CON PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA A BASE DE CARBOPLATINO-PACLITAXEL PARA CÁNCER CÉRVICO-UTERINO ESTADÍO CLÍNICO IVB O CON RECURRENCIA METASTÁSICA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI DE 2010 A 2015

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3602-7

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

Datos de identificación	2
Firmas	3
Dictamen de autorización	4
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	18
Pregunta de investigación	19
Objetivos	20
Material y métodos	21
Resultados	36
Discusión	45
Conclusiones	46
Anexos	48
Cronograma	52
Referencias	53

ANTECEDENTES

1. GENERALIDADES DE CANCER CERVICOUTERINO

1.1 Aspectos epidemiológicos

El carcinoma cervicouterino (CaCu) es la cuarta causa más común de cáncer en mujeres a nivel mundial, con reporte de 85% de los casos en países en vías de desarrollo. La incidencia global anual en 2012 fue de 528,000 casos con una tasa de mortalidad global de 266,000. A pesar de que se ha reportado una disminución de cifras en países como Estados Unidos de América y en algunos de Europa, la incidencia permanece elevada en la población Hispana/Latina, asiática y en la raza negra, por lo que se sigue considerando un problema mayor de salud pública a nivel mundial¹. Existe una disparidad notable en la incidencia entre los países en que se dispone de asistencia ginecológica sistemática y detección selectiva con tinción Pap y los países de Latinoamérica, el Caribe y África, donde el cáncer de cuello uterino es la causa más frecuente de muerte relacionada con cáncer en mujeres². En América Latina el CaCu es el segundo cáncer más común en población femenina, encontrándose entre los países con mayor incidencia la Guyana (44.7 por 100 mil mujeres), Nicaragua (39.9 por 100 mil mujeres), Honduras (37.8 por 100 mil mujeres), El Salvador (37.2 por 100 mil mujeres), Bolivia (36.4 por 100mil mujeres), Paraguay (35 por 100 mil mujeres), Perú (34.5 por 100 mil mujeres), Venezuela (31.4 por 100 mil mujeres) y Guatemala (30.5 por 100 mil mujeres); lo que contrasta con países

desarrollados como Dinamarca donde la incidencia reportada es de 2.5 por 100 mil mujeres³. En países desarrollados la importante disminución en la incidencia y mortalidad de esta patología es atribuida a los efectivos programas de pesquisa implementados, sin embargo existe discrepancia en grupos raciales, étnicos y geográficos, dado que las mujeres de bajo estatus socioeconómico y las poblaciones de raza negra y de origen hispano tiene una mayor frecuencia de la enfermedad, lo que resalta en el reporte de incidencia en Estados Unidos según los subgrupos de población, siendo de 8.1 casos por 100mil mujeres blancas, en comparación con 11 por 100mil en mujeres de raza negra y 14.4 por 100mil en mujeres hispanas². En México la OMS reportó en 2008 una frecuencia de 10 186 casos nuevos, lo cual representa una incidencia de 19.2 por 100 mil mujeres³.

En los países en desarrollo la mayor importancia del CaCu se debe a las altas tasas de mortalidad reportadas, las cuales están relacionadas con el diagnóstico tardío en etapas avanzadas de la enfermedad. Las muertes por CaCu ocupan el tercer lugar de la mortalidad por cáncer en la mujer en el mundo, con un total de 31 712 defunciones, lo cual representa el 8.22 % de las muertes ocurridas por neoplasias malignas, con una tasa de mortalidad estandarizada de 7.8 por 100 mil mujeres. Las tasas de mortalidad son coincidentes con la incidencia reportada para países en el área de América Latina³.

2. ETIOPATOGENIA

2.1 Factores de riesgo

Se ha observado que la incidencia de carcinoma de cuello uterino invasor se relaciona con la actividad sexual. La edad precoz en la primera relación sexual, antecedente de múltiples parejas sexuales haber presentado algún tipo de enfermedad venérea entre otros factores relacionados, han sido reconocidos como asociados al desarrollo de esta neoplasia. De igual forma, como se mencionó previamente, se ha encontrado mayor frecuencia del padecimiento en población femenina de bajo estatus socioeconómico así como en la raza negra e hispanoamericana.

Existen estudios epidemiológicos moleculares que marcan una correlación entre los antecedentes sexuales y el CaCu secundario a la transmisión de Virus de Papiloma Humano (VPH), el cual se considera un virus trófico epitelial y oncógeno como se describirá más adelante². También se describen como factores predisponentes el uso de anticonceptivos, el hábito tabáquico, multiparidad, el estado nutricional de la paciente y estados de inmunosupresión como infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana. En 1993 se incluyó el CaCu en la lista de neoplasias definitorias de SIDA, dado por la relación entre inmunosupresión (particularmente inmunosupresión relacionada a VIH) y el riesgo de infección relacionada a VPH que condiciona una tasa de progresión a lesiones de alto grado mayor en mujeres infectadas. La inmunosupresión iatrogénica en receptores de trasplante también se ha asociado con mayor prevalencia de lesiones premalignas de alto grado. Incluso algunos investigadores han sugerido un comportamiento más agresivo de la

enfermedad en pacientes inmunosuprimidos aunque algunos estudios han fallado en demostrar su relación como un factor independiente de la enfermedad⁴.

2.2 Patogenia del Virus de Papiloma Humano

El Virus del papiloma Humano (VPH) es un grupo de ADN virus bicatenario de la familia Papovaviridae, constituido por unos 8000 nucleótidos, codifica siete genes precoces y dos genes tardíos y muestra un importante tropismo por el epitelio escamoso². Se han descrito alrededor de 120 tipos de VPH, de los cuales aproximadamente un tercio infectan el epitelio escamoso del tracto genital; de éstos, que son considerados de transmisión sexual, 15 son clasificados como de alto riesgo y son considerados el agente causal más importante del CaCu, encontrando sus secuencias virales en más de 99% de las lesiones cervicales. En 2008 Harald Zur Hausen se hizo acreedor del Premio Nobel por descubrir y describir el VPH de alto riesgo como agente causal del cáncer cervicouterino⁵.

Al examinar el ADN viral en tumores cervicales se describen los subtipos de alto riesgo que incluyen: 16, 18, 31, 33 y 45, siendo los más comunes el 16 y 18 encontrados en 70% de los casos⁶. El VPH-16 es el subtipo predominante asociado en un 46 a 63% de los carcinomas epidermoides, mientras que el VPH-18 se asocia en un 10 a 14%; otros 16 subtipos adicionales se asocian al 25-30% restante de los casos. Así mismo se ha descrito que los tumores asociados a VPH-18 tienen un riesgo relativo de muerte de 2.4 veces mayor

que los asociados a VPH-16, y 4.4 veces mayor que los tumores asociados a otro tipo de VPH². Se reporta una prevalencia de infección de VPH en población femenina de EUA de 26%, siendo 44% en mujeres de 20 a 24 años, sin embargo no todos los casos documentados de infección progresan a cáncer, siendo solo un pequeño porcentaje de éstos los que desarrollan lesiones premalignas o malignas, sugiriendo entonces que la infección por el virus es esencial pero no suficiente para el desarrollo de displasia de alto grado o cáncer invasivo, siendo necesario la presencia de alteraciones genéticas adicionales para la progresión a malignidad⁴.

Las oncoproteínas del VPH E6 y E7 son el principal factor viral responsable de la iniciación y progresión del CaCu, alterando el funcionamiento de genes supresores tumorales (p53 y pRB respectivamente), culminando en una proliferación celular acelerada, disfunción de mecanismos de apoptosis e inestabilidad genómica⁶.

2.3 Lesiones premalignas

La clasificación de la citología cervical ha variado a través de la historia. El sistema de clasificación original desarrollada por Papanicolaou y descrita por Nyirjesy dividía en 5 categorías progresivas de I (normal) a V (carcinoma invasivo). Posteriormente Richart describe una clasificación más enfocada en la patología de la Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) con categorías de normal, NIC grado 1, NIC grado 2, NIC grado 3 y carcinoma invasor. Reagan describió a su vez un sistema adaptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

que incluye normal, atipia, displasia leve, displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ y carcinoma invasor⁷.

La clasificación actualmente usada según el Concenso del Instituto Nacional de Cancer (NCICC por sus siglas en inglés) de 1988, en el Sistema de Bethesda que fue desarrollado en un esfuerzo por estandarizar los reportes. El Sistema Bethesda es dicotómico y divide los especímenes citológicos en dos grupos: Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (LIEBG) y Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado (LIEAG)^{4,7}.

2.4 Historia natural de la enfermedad

Existe una continuidad desde la NIC hasta el carcinoma epidermoide invasor. La edad media de las mujeres con NIC es 15.6 años menor que la de las mujeres con carcinoma invasor indicando una lenta progresión. Se reporta que el 75% de las lesiones NIC 1 regresarán espontáneamente o persistirán como NIC 1 sin progresión. En un estudio observacional de 13 años de seguimiento se encontró que el 14% de las lesiones NIC 3 progresan a carcinoma, mientras que 61% persiste y el resto desaparecen².

3. PRESENTACIÓN CLINICA

3.1 Anatomía patológica

Entre 80 y 90% de los casos de CaCu corresponden a Carcinomas de Células Escamosas (CCE). Estos a su vez se pueden subclassificar en carcinomas de células grandes queratinizadas, células grandes no queratinizadas y células

pequeñas. El carcinoma verrucoso es una variante muy rara del CCE y puede ser difícil de diferenciar de condilomas benignos.

El 10 a 20% de los casos corresponden a adenocarcinomas y carcinomas anaplásicos. El adenocarcinoma puede encontrarse puro o mixto con carcinoma de células escamosas (denominado carcinoma adenoescamoso), y el 80% del adenocarcinoma es endocervical⁴.

3.2 Cuadro Clínico

Las lesiones preinvasoras generalmente cursan asintomáticas, de ahí la necesidad del cribado regular mediante evaluación citológica. El cáncer invasor en etapas tempranas también puede cursar asintomático, aunque algunas mujeres pueden presentar sangrado postcoital, intermenstrual o postmenopáusico. Otros síntomas generalmente relacionados con enfermedad avanzada pueden ser descarga vaginal fétida, dispareunia o dolor pélvico de tipo cólico por contracciones uterinas secundarias a la acumulación de sangre y deciduas uterinas en pacientes que menstrúan con oclusión del conducto endocervical. Adicionalmente, las pérdidas hemáticas crónicas pueden presentarse como síndrome anémico siendo el hallazgo diagnóstico en algunos casos. La hemorragia masiva es infrecuente, el dolor pélvico, presentación de una masa palpable, o edema en extremidades por oclusión linfática indican afección avanzada y pobre pronóstico².

3.3 Diagnóstico y etapificación.

El diagnóstico inicial se realiza por alguna lesión sospechosa a la visualización o por la prueba de papanicolaou o colposcopia. Siempre debe realizarse toma de biopsia de cualquier lesión sospechosa, con una muestra suficiente que incluya tejido estromal circundante a la lesión⁸. Una vez confirmado el diagnóstico debe estadificarse para establecer el riesgo de la enfermedad. La clasificación de FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) se determina por los hallazgos clínicos basándose en el tamaño tumoral, involucro de vagina y parametrios, extensión a vejiga o recto y presencia de metástasis a distancia. Para la adecuada estadificación es mandatorio realizar estudios de imagen que incluyan Radiografía de tórax y pielografía para determinar la extensión de la enfermedad. Otros estudios complementarios más precisos incluyen Tomografía Computarizada (TC) con la cual se puede detectar afectación ganglionar, Resonancia Magnética (RM) con mayor agudeza para determinar el tamaño tumoral, el grado de penetración estromal y la extensión a vagina⁹.

4. ENFERMEDAD RECURRENTE Y METASTASICA

Las tasas de recurrencia del CaCu se reportan entre 10 y 20% para pacientes con diagnóstico inicial FIGO IA-IIA y hasta 50 a 70% en los casos de enfermedad localmente avanzada que incluye estadios FIGO de IIB a IVA¹⁰. Según la literatura internacional, alrededor de un 13% de casos de CaCu son diagnosticados en estadios avanzados¹¹.

En contraste con el tratamiento de pacientes con enfermedad temprana y localmente avanzada, para quienes se cuenta con tratamientos convencionales

y establecidos incluyendo cirugía, radioterapia y quimioterapia, no existe un tratamiento estándar para pacientes con enfermedad metastásica o recurrente debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones¹¹. El tratamiento de la enfermedad recurrente depende del tratamiento que recibió previamente como manejo de la enfermedad inicial, de la extensión de la recurrencia, del periodo libre de enfermedad y el estado funcional de la paciente¹⁰. Indistintamente de tratamiento que se ofrezca y aunque la meta buscada siempre es prolongar la sobrevida del paciente; el objetivo de este tratamiento será paliativo, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir la sintomatología secundario a una reducción de la carga tumoral con la menor toxicidad posible. Actualmente la mediana de sobrevida descrita en este grupo de pacientes es únicamente de 8 a 13 meses^{10,11}. La enfermedad recurrente o metastásica se puede dividir en dos grandes grupos según el sitio de afección teniendo esto implicaciones en el tratamiento y pronóstico por el diferente comportamiento de la enfermedad, siendo así que se describe la enfermedad metastásica ganglionar y la enfermedad metastásica hematológica¹¹.

Se refiere a la enfermedad metastásica de CaCu que involucra sitios extrapélvicos ganglionares exclusivamente. La mortalidad está relacionada directamente con los sitios involucrados, incrementando con afección de niveles ganglionares distales. La diseminación hematológica es rara, siendo los sitios más frecuentes metástasis pulmonares (36.3%) y óseas (16.3%), aunque también se puede encontrar afectación hepática, a sistema nervioso central y otros sitios. La mitad de las pacientes que se presentan con un sitio de

diseminación hematológica morirán dentro de los siguientes 6 meses. Así mismo se reportan tasas de mortalidad a un año de 69.2% en pacientes con un sitio único de metástasis extraganglionares y 82.7% con metástasis múltiples¹¹. Un estudio publicado en 2010 que incluyó 30 pacientes con CaCu metastásico reportó que aquellas pacientes con diseminación hematológica presentaban un riesgo 5.3 veces mayor de muerte comparado con aquellas con diseminación linfática¹².

Además del impacto en sobrevida relacionado al tipo de diseminación metastásica también se ha encontrado relación con el número de lesiones metastásicas y el subtipo histológico de éstas, como se describe en un estudio publicado por Yamamoto en el que se reportó una sobrevida libre de progresión a 5 años de 42.2% en pacientes con uno o dos nódulos metastásicos pulmonares sometidos a metastasectomía comparado con 0% en pacientes con 3 o más nódulos pulmonares. De igual manera se reportó sobrevida libre de progresión a 5 años de 47.4% en aquellas con reporte histopatológico de las lesiones de carcinoma de células escamosas comparado con 0% en las que se reportó carcinoma adenoescamoso, siendo estas diferencias estadísticamente significativas¹³.

Las metástasis óseas se encuentran en siguiente lugar de presentación solo después de las metástasis pulmonares, siendo el sitio más frecuente la columna vertebral¹³.

4.1 Quimioterapia de primera línea

Durante las últimas décadas el objetivo de la quimioterapia en pacientes con CaCu avanzado recurrente o metastásico ha sido dirigido a mejorar las tasas de respuesta y paliación sintomática tratando de manejar toxicidades aceptables. Recientemente diversos ensayos clínicos han demostrado alcanzar un modesto impacto en la Sobrevida Libre de Progresión con el uso de dupletes basados en platino con lo que se han modificado los objetivos en el tratamiento de primera línea¹⁴. Como se mencionó previamente, no existe un tratamiento estándar para ser indicado como primera línea, en los casos en que está indicada la quimioterapia esta debe ser basada en platino; ya sea como monoterapia o poliquimioterapia y en esquema trisemanal¹¹. El platino de elección es cisplatino con el que se han reportado tasas de respuesta de entre 18 y 30%, así como medianas de sobrevida libre de progresión de 3 meses y sobrevida media de hasta 7 meses. Otro compuesto platinado que ha sido ampliamente estudiado en este grupo de pacientes es carboplatino, con el cuál se ha demostrado actividad similar pero con menor toxicidad, alcanzando tasas de respuesta de entre 15 y 28% y medianas de sobrevida de 6-7 meses¹⁴. Múltiples fármacos se han estudiado para su uso en combinación con platino, de los cuales las únicas combinaciones que han demostrado impacto en sobrevida libre de progresión e incremento en tasas de respuesta sin comprometer la calidad de vida han sido con paclitaxel, topotecan o ifosfamida (con reportes de tasas de respuesta de hasta 55%)¹⁴.

5. PRONÓSTICO

El estadio clínico es un indicador confiable del pronóstico de la paciente encontrándose que para pacientes con estadio IA la sobrevida a 5 años alcanza el 100% y en estadios IB1 alrededor de 70 a 85%. La sobrevida en tumores con mayor afección local (estadios IB2 a IV) varía notablemente y se ve influida por la carga tumoral, la edad y las comorbilidades de la paciente describiéndose a manera general una sobrevida a 5 años en estadio IB2 y IIB de 50 a 70%, de 30 a 50% para estadio III y disminuye dramáticamente para el estadio IV a un 5 a 15%¹⁵. De manera similar, para los pacientes que presentan enfermedad recurrente las tasas de sobrevida a un año se reportan en tan solo 15 a 20%¹⁰ y actualmente la sobrevida media se reporta entre 8 y 13 meses¹¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El Cáncer Cervicouterino (CaCu) se ha considerado un problema de salud pública a nivel mundial, siendo la cuarta neoplasia más común en mujeres, a pesar del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno con cirugía y/o radioterapia, el 20% de las pacientes presentarán recurrencia de la enfermedad, mientras que aquellas pacientes diagnosticadas y tratadas con enfermedad voluminosa o localmente avanzada se presentan con tasas de recurrencia de alrededor de 70%; por otra parte, un alto porcentaje continúa diagnosticándose como enfermedad metastásica incurable¹⁶. Por lo ya mencionado y basado en la falta de reportes epidemiológicos de la población mexicana y sobre todo en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, es de gran relevancia la evaluación de la respuesta al tratamiento de primera línea de quimioterapia en enfermedad recurrente o metastásica, así como la duración de la sobrevida libre de progresión posterior al primer tratamiento, para así definir el pronóstico de la población que es diagnosticada tardíamente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la sobrevida libre de progresión y los factores que se correlacionan con ella en pacientes con cáncer cervicouterino en estadio clínico IVB o con recurrencia metastásica tratadas con primera línea a base de carboplatino-paclitaxel en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI de 2010 a 2015?

OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar la sobrevida libre de progresión y los factores que correlacionan con ésta en pacientes con cáncer cervicouterino en estadio clínico IVB o con recurrencia metastásica tratadas con primera línea a base de carboplatino-paclitaxel en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI de 2010 a 2015

Objetivos específicos:

1. Determinar la correlación entre la edad, tipo de recurrencia, estado funcional, tratamientos previos y comorbilidades con la sobrevida libre de progresión.
2. Determinar la correlación entre la edad, tipo de recurrencia, estado funcional, tratamientos previos y comorbilidades con la sobrevida global.
3. Determinar la correlación entre la edad, tipo de recurrencia, estado funcional, tratamientos previos y comorbilidades con el perfil de seguridad del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

B. Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino estadio clínico inicial IVB o recurrencia metastásica tratadas con primera línea de quimioterapia con Carboplatino-Paclitaxel en el Hospital de Oncología Siglo XXI del 2010 al 2015

C. Tipo de muestreo

No probabilístico, a conveniencia

D. Tamaño de muestra

Se tomarán a todas las pacientes registradas con diagnóstico de cáncer cervicouterino estadio clínico inicial IVB o recurrencia metastásica tratadas con primera línea de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel registradas en el servicio de Oncología Médica en el periodo de 2010 a 2015.

E. Criterios de Selección

1. Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años

- Pacientes con cáncer cervicouterino estadio clínico inicial IVB con diagnóstico histopatológico confirmatorio de carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma cervicouterino
- Pacientes con cáncer cervicouterino en cualquier estadio clínico inicial pero con recurrencia metastásica documentada por biopsia con diagnóstico histopatológico confirmatorio de carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma cervicouterino.
- Pacientes tratadas con primera línea de quimioterapia a base de carboplatino y paclitaxel por lo menos un ciclo
- Pacientes que hayan iniciado tratamiento entre el 1 de enero del 2010 y 31 de diciembre del 2015

2. Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido primera línea de quimioterapia con otro esquema que no sea carboplatino paclitaxel
- Pacientes con histología de células pequeñas
- Pacientes con diagnóstico de recurrencia metastásica solo por tomografía

VARIABLES

Variables Dependientes

Sobrevida libre de progresión

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Definición conceptual: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta el aumento de la enfermedad por clínica o imagen.

Definición operacional: Período entre la fecha de inicio del primer ciclo de quimioterapia y la fecha del primer registro de progresión de la enfermedad.

Escala de medición: meses

Sobrevida global

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Definición conceptual: Tiempo de vida en meses desde el diagnóstico hasta la muerte por cáncer o por cualquier causa.

Definición operacional: Período entre el diagnóstico y la fecha de pérdida de seguimiento o muerte por cualquier causa.

Escala de medición: meses

Anemia (anexo 1).

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto

Nacional de Cáncer, producida por el uso de quimioterapia a partir del primer y último ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: (anexo 1)

- (1) Grado 0
- (2) Grado 1
- (3) Grado 2
- (4) Grado 3
- (5) Grado 4
- (6) Grado 5

Trombocitopenia (anexo 1).

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, producida por el uso de quimioterapia a partir del primer y último ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: (anexo 1)

- (1) Grado 0
- (2) Grado 1
- (3) Grado 2
- (4) Grado 3
- (5) Grado 4
- (6) Grado 5

Neutropenia (anexo 1).

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, producida por el uso de quimioterapia a partir del primer y último ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: (anexo 1)

(1) Grado 0

(2) Grado 1

(3) Grado 2

(4) Grado 3

(5) Grado 4

(6) Grado 5

Fiebre y neutropenia (anexo 1).

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, producida por el uso de quimioterapia a partir del primer y último ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: (anexo 1)

- (1) Grado 0
- (2) Grado 1
- (3) Grado 2
- (4) Grado 3
- (5) Grado 4
- (6) Grado 5

Náusea (anexo 2)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, producida por el uso de quimioterapia a partir del primer y último ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: (anexo 2)

- (1) Grado 0
- (2) Grado 1
- (3) Grado 2
- (4) Grado 3
- (5) Grado 4
- (6) Grado 5

Vómito (anexo 2)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, producida por el uso de quimioterapia a partir del primer y último ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: (anexo 2)

- (1) Grado 0
- (2) Grado 1
- (3) Grado 2
- (4) Grado 3
- (5) Grado 4
- (6) Grado 5

Diarrea (anexo 2)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, producida por el uso de quimioterapia a partir del primer y último ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: (anexo 2)

- (1) Grado 0
- (2) Grado 1
- (3) Grado 2
- (4) Grado 3

(5) Grado 4

(6) Grado 5

Neuropatía periférica (anexo 3)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, producida por el uso de quimioterapia a partir del primer y último ciclo de quimioterapia.

Escala de medición: (anexo 3)

(1) Grado 0

(2) Grado 1

(3) Grado 2

(4) Grado 3

(5) Grado 4

(6) Grado 5

Variables Independientes

Estado Funcional según ECOG (anexo 4)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Escala de evaluación del desempeño funcional del paciente con cáncer en relación a la sintomatología por la enfermedad.

Definición operacional: Número del estado funcional del paciente de acuerdo a la escala ECOG (anexo 4), a la valoración inicial en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica.

Escala de medición (anexo 4):

- (1) ECOG 0
- (2) ECOG 1
- (3) ECOG 2
- (4) ECOG 3
- (5) ECOG 4
- (6) ECOG 5

Edad

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.

Definición operacional: Número de años de vida que el paciente refiere tener a la valoración en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica.

Escala de medición: Número de años

Quimioterapia previa

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Técnica terapéutica que consiste en la administración de fármacos antineoplásicos para el tratamiento del cáncer

Definición operacional: Combinación de fármacos antineoplásicos recibida durante el diagnóstico inicial de la enfermedad temprana

Escala de medición:

(1) Si

(2) No

Radioterapia previa

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Técnica terapéutica que consiste en la administración de radiación ionizante con efecto antineoplásico para el tratamiento del cáncer

Definición operacional: Administración de radiación ionizante durante el diagnóstico inicial de la enfermedad temprana

Escala de medición:

(1) Si

(2) No

Cirugía previa

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Práctica que implica la manipulación mecánica de estructuras anatómicas ya sea realizando incisión, escisión o sutura de un tejido para el tratamiento del cáncer

Definición operacional: Procedimiento quirúrgico realizado durante el diagnóstico inicial de la enfermedad temprana

Escala de medición:

(1) Si

(2) No

Tipo de presentación metastásica

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Diseminación de células neoplásicas fuera del sitio del tumor original

Definición operacional: Presentación de la enfermedad metastásica al inicio de la primera línea de tratamiento ya sea como diagnóstico inicial o como recurrencia de la enfermedad

Escala de medición:

1. (1) Enfermedad recurrente metastásica
2. (2) Enfermedad Estadio Clínico IVB inicial

Patrón metastásico

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Vía de diseminación de las células neoplásicas fuera del sitio de origen.

Definición operacional: Localización metastásica según vía de diseminación hematológica, linfática o ambas

Escala de medición:

- (1) Enfermedad metastásica hematológica
- (2) Enfermedad Metastásica linfática
- (3) Enfermedad Metastásica hematológica y linfática

Sobrevida Libre de Enfermedad previa

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Definición conceptual: Tiempo de vida en meses desde el tratamiento inicial hasta la primer recurrencia

Definición operacional: Período entre la fecha del diagnóstico inicial temprano hasta la primer recurrencia metastásica confirmada por biopsia

Escala de medición: meses

Comorbilidades

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad primaria

Definición operacional: Presencia de una o más enfermedades adicionales al cáncer

Escala de medición:

- (1) Diabetes Mellitus tipo 2
- (2) Hipertensión Arterial Sistémica
- (3) Cardiopatía
- (4) Otras
- (5) Ninguna

Estado Clínico Inicial (anexo 5)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Descripción de la extensión de la enfermedad neoplásica según la afección local del tumor, la afección ganglionar y diseminación metastásica al momento del diagnóstico.

Definición operacional: Valor del estado clínico de la enfermedad de acuerdo a la escala FIGO 2009 (anexo 5) establecido en la valoración inicial de la paciente

Escala de medición (anexo 5):

(1) I

(2) II

(3) III

(4) IV A

PROCEDIMIENTOS

Se realizará la selección de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se analizarán los expedientes físicos y electrónicos de pacientes atendidas por el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de los cuales se recopilará tipo histológico, la edad, comorbilidades, estado funcional (ECOG), tratamientos previos, estadio inicial, tipo de recurrencia, tasas de respuesta y tiempos de sobrevida. Se compilará información de expediente radiológico para valorar enfermedad medible.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se presentan mediante Estadística Descriptiva: frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas; medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Para análisis de Sobrevida libre de progresión se empleará el modelo estadístico de Kaplan-Meyer reportando resultados en gráficas correspondientes.

Para Estadística inferencial, se utilizará la prueba no paramétrica Chi cuadrada con un nivel de significancia de < 0.05

Utilizando el programa estadístico SPSS 21 para Windows.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación se apega íntegramente a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, así como al Reglamento de la Ley General de la Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la autorización del comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

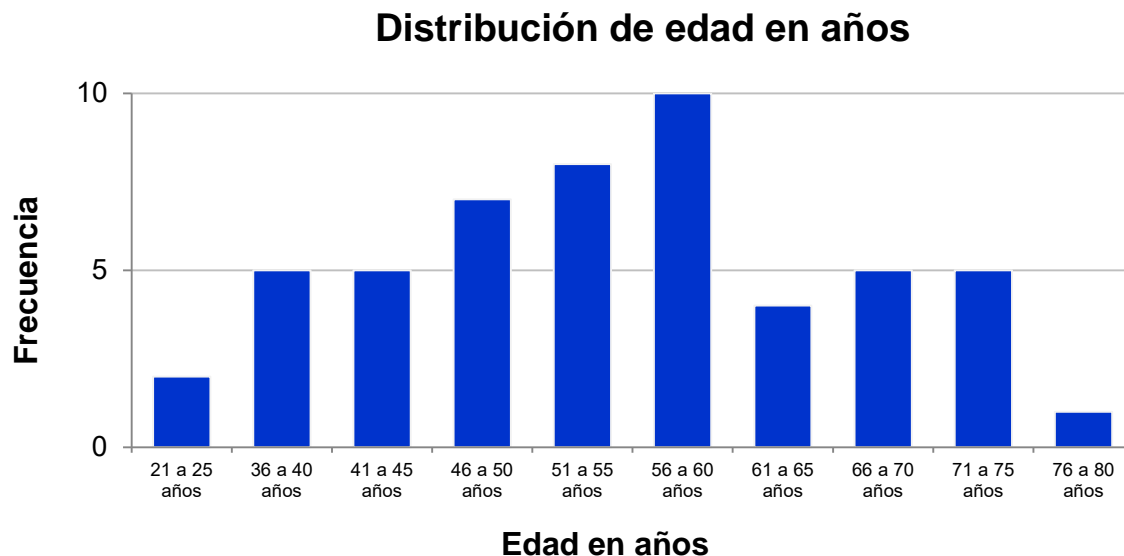
Es una investigación sin riesgo ya que se realizará investigación documental, por lo que no se requiere consentimiento informado de pacientes o familiares.

Se guardará la confidencialidad de los datos personales obtenidos del expediente médico.

RESULTADOS

La muestra se conformó por 52 pacientes con cáncer cervicouterino metastásico que cumplieron con los criterios de inclusión. Se incluyeron aquellas pacientes que recibieron primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de esquema con cisplatino y paclitaxel entre enero del 2010 y diciembre del 2015.

La población incluida en el estudio tuvo una media de edad de 54.2 años, con un mínimo de 23 y un máximo de 78 años y una desviación estándar de ± 12.07 . Los datos son asimétricos, ya que los valores muestran desviación hacia los mayores de la media, por lo que no se comporta como una curva normal. Se encontró la mayor frecuencia de pacientes en el grupo de edad 56 a 60 años (Gráfica 1).



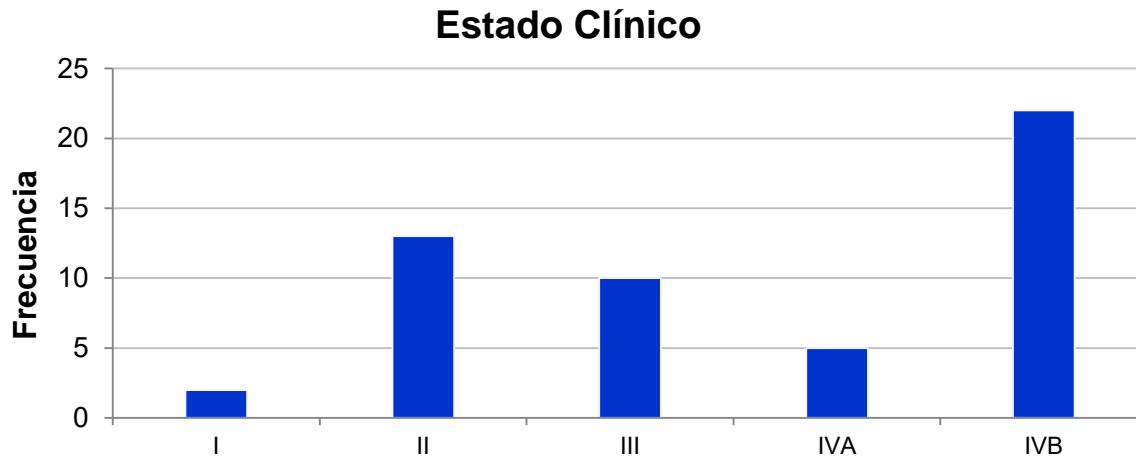
Gráfica 1: Distribución de edad en quinquenio.

En cuanto al tipo de presentación se observó que el 57.7% (n30) mostraron enfermedad recurrente y 42.3% (n22) con enfermedad en estadio clínico IVB inicial. El patrón metastásico que mostraron las pacientes fue enfermedad hematogena en un 46.2% (n24), linfática en un 28.8% (n15) y enfermedad hematogena y linfática en 25% (n13).

Del grupo de pacientes con enfermedad recurrente, 36.5% (n19) tenían antecedente de haber recibido quimioterapia previa, 67.3% (n35) radioterapia y 44.2% (n23)

cirugía. En esta población la sobrevida libre de enfermedad con el tratamiento inicial obtuvo una media de 31.4 meses, con un mínimo de 3 y un máximo de 144 meses y una desviación estándar de ± 36.4 .

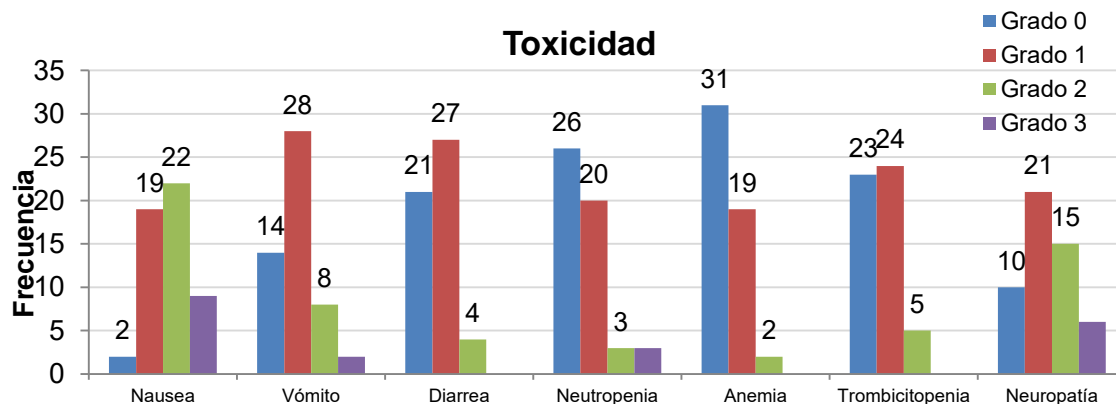
La distribución del estado clínico al diagnóstico fue: EC I 3.8% (2), EC II 25.0% (n13), EC III 19.2% (n10), EC IVA 9.6% (5) y EC IVB 42.3% (22) (Gráfica 2).



Gráfica 2: Distribución del estado clínico.

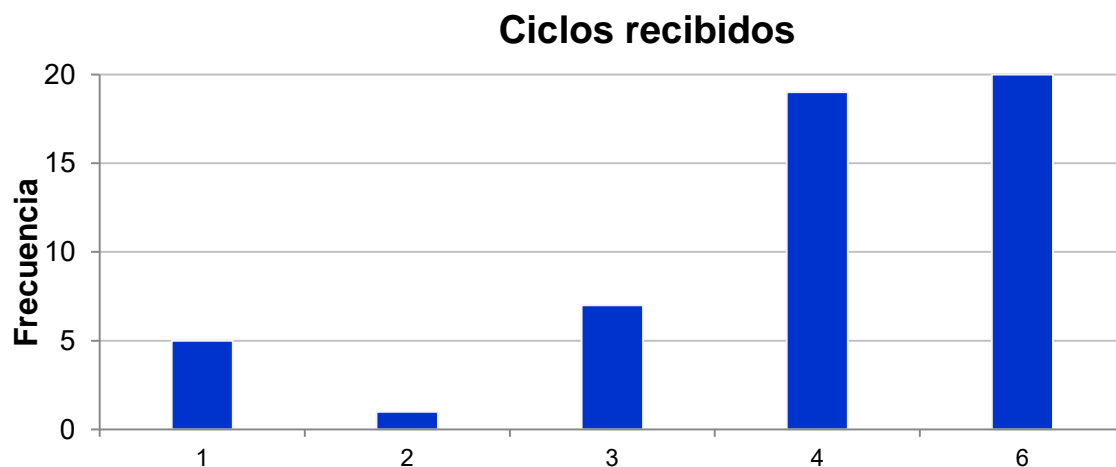
De los casos incluidos el 76.9% (n40) se identificaron con ECOG 1 y el 23.1% (n12) con ECOG 2.

En la distribución de los eventos adversos de los tratamientos otorgados se aprecia que la toxicidad más frecuente es la náusea, ya que el 96.2% (n50) la presentó en algún grado, mientras que la menos frecuente fue la anemia con 40.4% (n26). (Gráfica 3).



Gráfica 3: Distribución de toxicidades.

El número de ciclos que recibieron fue de un mínimo de 1 y como máximo de 6, con una media de 4.3 (Gráfica 4).



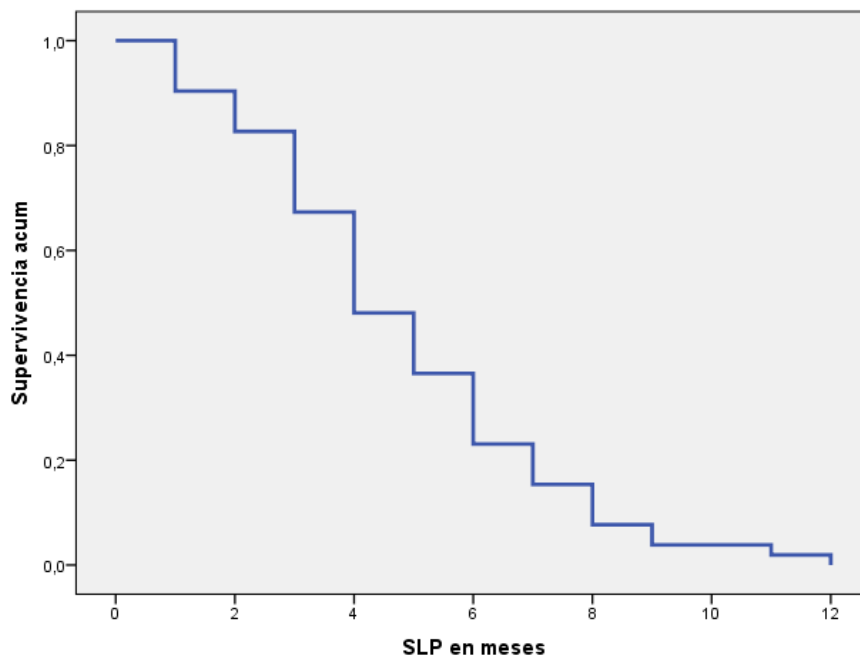
Gráfica 4. Ciclos de quimioterapia recibidos

Al comparar las medias mediante ANOVA se comprueba que sí existen diferencias significativas en los grupos internos en la administración de ciclos, con una resultado de suma de cuadrados de 5.15, $p=.000$ (Tabla 1)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5,150	4	1,287	8,760	0.000
Intra-grupos	6,908	47	,147		
Total	12,058	51			

Tabla 1. Ciclos administrados (Prueba ANOVA)

La sobrevida libre de progresión con primera línea de quimioterapia mostró una media de 4.8 meses con desviación estándar de ± 2.5 , y con un recorrido de 1 a 12 meses (Intervalo de confianza (IC) al 95% de 4.1 a 5.5) (Gráfica 5)



Gráfica 5. Distribución de Sobrevida Libre de Progresión. Curva de Kaplan-Meier.

En base a la media de sobrevida libre de progresión se hizo una categoría de punto de corte de 5 meses, encontrando que el 63.5% (n33) la presentaron igual o menor a 5 meses y el 36.5% (n19) mayor a 5 meses. (Gráfica 6).



Gráfica 6: Sobrevida libre de progresión con punto de corte a 5 meses.

Se realizó una comparación entre la SLP con punto de corte de 5 meses y el estado funcional encontrando un valor de $p= 0.036$, concluyendo significancia estadística entre estos datos como se describe en la tabla 2.

SLP	Estado funcional		
	ECOG 1	ECOG 2	Total
5 meses y menos	n25 62.5%	n8 66.7%	n33 63.5%
Más de 5 meses	n15 37.5%	n4 33.3%	n19 36.5%
Total	n40 100.0%	n12 100.0%	n52 100.0%

Tabla 2: Comparación de sobrevida libre de progresión y estado funcional ($p=0.036$).

Igualmente se realizó la comparación de sobrevida libre de progresión menor o igual a 5 meses y mayor a 5 meses con aquellos que recibieron quimioterapia previa, de los cuales el 78.9 % (n15) tuvieron una sobrevida menor o igual a 5 meses y el 21.1 % (n4) mayor de 5 meses ($p= 0.237$). De 35 pacientes con antecedente de radioterapia previa, el 65.7 % (n23) cursó con una sobrevida libre de progresión menor o igual a 5 meses y 34,3% (n12) mayor a 5 meses ($p=0.067$). En cuanto a los 23 pacientes con antecedente de cirugía previa, 73.9% (n17) cursaron con SLP igual o menor a 5 meses y 26.1% mayor a 5 meses ($p= 0.190$).

De acuerdo al tipo de presentación metastásica, los pacientes con enfermedad recurrente el 73.3% (n22) mostraron SLP igual o menor a 5 meses y 26.7% (n8) con SLP de mas de 5 meses; para enfermedad estadio clínico IVB inicial en ambos grupos con el 50% (p= 0.233).

De los 27 pacientes que reportaron alguna comorbilidad, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica u otras, el 63% (n17) tuvieron SLP igual o menor a 5 meses y 37% (n10) mayor a 5 meses (p= 0.126).

Los pacientes con SLP igual o menor a 5 meses o mayor a 5 meses no muestran correlación con el estadio clínico inicial (p= 0.183) como se muestra en la tabla 3.

SLP	Estado Clínico Inicial					
	I	II	III	IVA	IVB	Total
5 meses y menos	n1 50.0%	n10 76.9%	n7 70.0%	n4 80.0%	n11 50.0%	n33 63.5%
Más de 5 meses	n1 50.0%	n3 23.1%	n3 30.0%	n1 20.0%	n11 50.0%	n19 36.5%
Total	n2 100.0%	n13 100.0%	n10 100.0%	n5 100.0%	n22 100.0%	n52 100.0%

Tabla 3: Comparación de sobrevida libre de progresión y estado clínico inicial. (p=0.183)

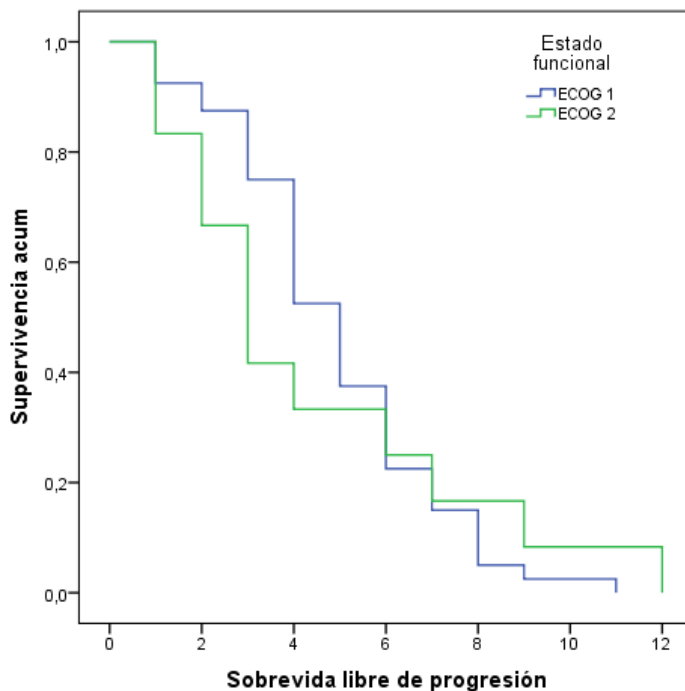
No existió relación entre la edad de y la SLP (p=0.234)

Así mismo se realizó un análisis multivariado comparando la sobrevida libre de enfermedad previa con un punto de corte de 36 meses versus la sobrevida libre de progresión con punto de corte de 5 meses, de los pacientes que con sobrevida libre de enfermedad previa de hasta 36 meses el 79.2% presentó una sobrevida libre de progresión de 5 meses y menos comparado con 20.8% en pacientes con SLP de mas de 5 meses; para sobrevida libre de enfermedad previa de mas de 36 meses, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas (p= 0.863) como se muestra en la tabla 4:

SLP a 5 meses	Sobrevida libre de enfermedad previa		
	Hasta 36 meses	Más de 36 meses	Total
5 meses y menos	n19 79.2%	n3 50.0%	n22 73.3%
Más de 5 meses	n5 20.8%	n3 50.0%	n8 26.7%
Total	n24 100.0%	n6 100.0%	n30 100.0%

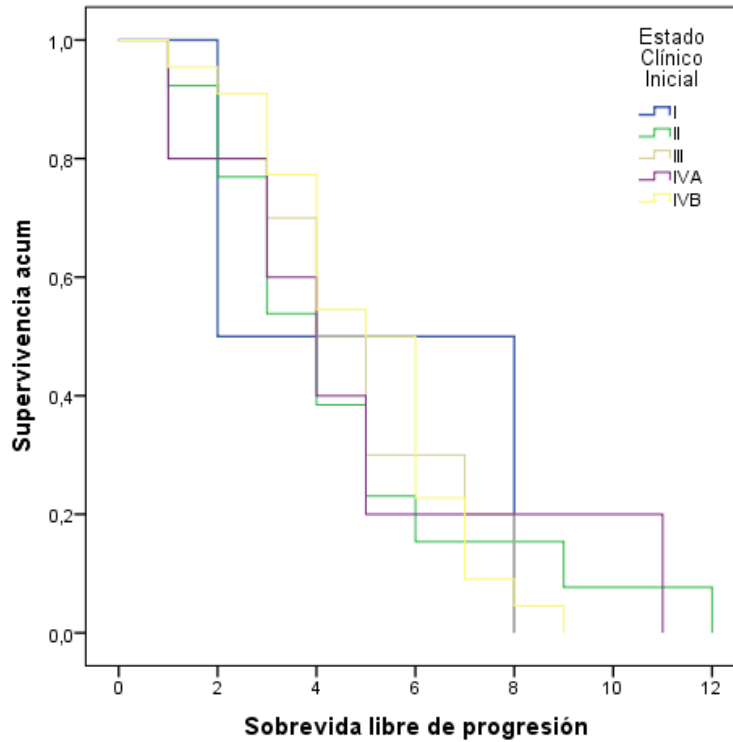
Tabla 4: Comparación de sobrevida libre de progresión y sobrevida libre de enfermedad previa. (p= 0.863)

El análisis de supervivencia para estado funcional, la media para ECOG 1 fue de 4.9 meses (IC 95% 4.22-5.6) y para ECOG 2 de 4.4 meses (IC 95% 2.4-6.3); con una p=0.003 denotando significancia estadística (Gráfica 7).



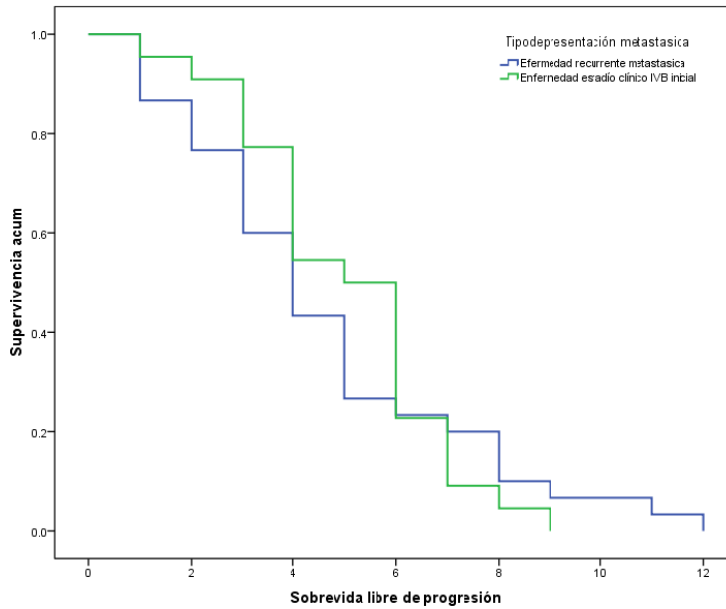
Gráfica 7. Sobrevida Libre de Progresión según estado funcional ECOG.

La media de sobrevida libre de progresión según estadio clínico inicial fue de 5 meses (IC 95% 0.0-10.8) para el ECI, 4.5 meses (IC 95% 2.8-6.1) para el EC II, 4.6 meses (IC 95% 3.0-6.1) para el EC III, 4.8 (IC 95% 1.4-5.8) para el estadio IVA y meses (IC 95% 4.1-5.5) para el EC IVB ($p= 0.130$) (Gráfica 8)



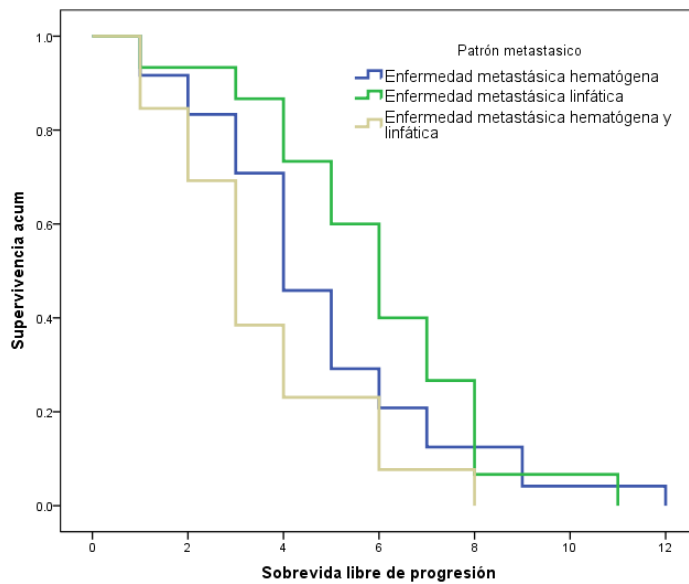
Gráfica 8. Sobrevida Libre de Progresión según estadio clínico inicial.

La sobrevida libre de progresión en pacientes con enfermedad recurrente metastásica tuvo una media de 4.6 meses (IC 95% 3.5-5.6) y para los pacientes con enfermedad estadio clínico IVB inicial presentaron una media de 5.0 (IC 95% 4.1- 5.5) con significancia estadística con $p= 0.036$ (Gráfica 9).



Gráfica 9. Sobrevida Libre de Progresión según tipo de presentación metastásica

La sobrevida libre de progresión en pacientes con enfermedad metastásica hematogena tuvo una media de 4.7 meses (IC 95% 3.7-5.8), para pacientes con enfermedad metastásica linfática una media de 5.9 meses (IC 95% 4.7-7.1) y para los pacientes con enfermedad metastásica hematogena y linfática una media de 3.5 meses (IC 95% 2.4-4.6) con $p=0.58$ (Gráfica 10)



Gráfica 10. Sobrevida Libre de Progresión según patrón metastásico

En el análisis de sobrevida libre de progresión en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 tuvieron una media de 4.8 meses (IC 95% 3.2-6.3), para pacientes con Hipertensión arterial sistémica con media de 5.3 meses (IC 95% 4.2-6.4) con $p=0.469$.

DISCUSION

En el presente estudio observamos que el grupo etario mayormente diagnosticado con cáncer cervicouterino metastásico es entre 56 a 60 años siendo alrededor de una década mayor a lo reportado en la literatura donde la media de edad es de 47 años⁸.

En los pacientes con enfermedad recurrente la media de tiempo de sobrevida libre de enfermedad después del primer tratamiento alcanzó 31.5 meses lo que es mayor a lo reportado en la literatura según la cual el 76% de los pacientes presentan recurrencia de la enfermedad durante los primeros dos años después del diagnóstico¹⁶.

El patrón metastásico predominante en esta población fue el hematógeno en un 46.2% mientras que 28.8% presentó patrón linfático, lo que contrasta con lo reportado en las estadísticas internacionales en las cuales la presentación metastásica linfática es la más común encontrándose enfermedad hematogena en menos de 20% de los casos. Esta discordancia puede deberse a que la mayoría de las pacientes con enfermedad ganglionar como único sitio metastásico son manejadas con cirugía o radioterapia de rescate mientras que solo aquellas con enfermedad irresecable, no candidatas a radioterapia o con enfermedad extraganglionar son canalizadas a nuestro servicio para recibir quimioterapia y ésta fue la población incluida en el estudio. A diferencia de lo reportado por Haoran et al., en nuestro estudio no se encontró correlación significativa entre el patrón metastásico o el estadio clínico inicial y la sobrevida libre de progresión¹¹.

La sobrevida libre de progresión media en este estudio fue de 4.8 meses lo que concuerda con el estudio de Moore et al en el que se reportó igualmente una media de 4.8 meses con un esquema basado en cisplatino placlitaxel¹⁷. Así mismo el resultado

es similar a lo reportado por el estudio de Monk et al en el que se comparan cuatro esquemas diferentes basados en cisplatino reportándose SLP con cisplatino-paclitaxel de 5.8 meses, 3.9 meses para el esquema vinorelbine-cisplatino, 4.7 meses para gemcitabine-cisplatino y 4.5 para topotecan-cisplatino¹⁸. Nuestro resultado es ligeramente inferior a la SLP reportada por Kitagawa et al en un estudio de no inferioridad en el que el esquema de carboplatino y paclitaxel alcanzó una sobrevida libre de progresión de 6.2 meses¹⁹.

Con respecto a las toxicidades no se reportó ningún caso de toxicidad grado 4 comparado con 5% reportado en el estudio de Kitagawa¹⁹. La toxicidad más común de cualquier grado en nuestra población fue la náusea mientras que la toxicidad grado 3 predominante fue la neuropatía lo que se corresponde con los datos en la literatura y las toxicidades esperadas según los agentes utilizados. No se encontró correlación entre la presencia de toxicidad y la sobrevida libre de progresión.

Poco más de 75% de las pacientes de nuestra muestra tenían ECOG de 1 lo cual se relacionó con mejor SLP y un mayor porcentaje de pacientes con SLP mayor a 5 meses con significancia estadística.

Haoran et al proponen en su investigación la hipótesis de que pacientes que han recibido previamente quimioterapia incrementan su riesgo de desarrollar quimioresistencia por exposición previa a dichos fármacos¹¹, sin embargo en nuestra población 36.5% tenían antecedente de haber recibido quimioterapia previamente sin encontrarse relación estadísticamente significativa entre el antecedente de tratamiento y la SLP. De igual manera no se demostró relación entre haber recibido radioterapia o cirugía previa y la sobrevida libre de progresión.

CONCLUSIONES

El análisis de los datos en este estudio estuvo limitado por pequeño número de muestra, sin embargo la SLP es similar a lo reportado en la literatura sin demostrarse que ésta se afecte por factores como la edad o comorbilidades de la paciente o los

antecedentes de tratamientos previos. De igual manera no se encuentra relación con el tipo de presentación metastásica (hematógena o linfática) o con el periodo de sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con recurrencia. El perfil de toxicidades aunque se muestra seguro y es el esperado tampoco demuestra estar relacionado con el periodo de sobrevida libre de progresión. Por el contrario los dos factores claramente relacionados con la sobrevida libre de progresión y que mostraron significancia estadística son el estado funcional de la paciente al inicio del tratamiento el cual al ser mejor se correlaciona con sobrevida libre de progresión mayor y el estadio al diagnóstico siendo mayor la sobrevida libre de progresión para pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico comparado con aquellos con enfermedad recurrente.

ANEXOS

Anexo 1. Toxicidad hematológica CTCAE v 4.0

	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
ANEMIA	Hb Límite normal	Hb < LIN hasta 10 g/dl	<10-8.0 g/dl	<8.0 g/dl	Alteraciones hemodinámicas	muerte
NEUTROPENIA	Neutrofilos 2000 o mayor	Neutrofilos de 1900 a 1500	Neutrofilos <1500 a 1000	Neutrofilos <1000 a 500	Neutrofilos <500	muerte
TROMBOCITOPENIA	Plaquetas 151,000 o mayor	Plaquetas 75,000 a 150,000	Plaquetas 50,000 a 75,000	Plaquetas 25,000 a 50,000	Plaquetas <25,000	muerte
FIEBRE Y NEUTROPENIA	-	-	-	<1000 neut con una determinación de 38.3° o temperatura sostenida de 38 °	Alteraciones hemodinámicas	muerte

Anexo 2. Toxicidad gastrointestinal CTCAE v 4.0

	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
DIARREA	NINGUNA	Incremento en < 4 evacuaciones al día	4-6 evacuaciones al día	>7 evacuaciones al día, incontinencia, hospitalización	Alteraciones hemodinámicas, riesgo de vida	muerte
NÁUSEA	NINGUNA	Disminución del apetito sin afectar ingesta	Disminución de ingesta sin pérdida de peso o deshidratación	Inadecuada ingesta calórica, requerimiento de alimentación enteral o parenteral	--	--
VÓMITO	NINGUNA	1 a 2 episodios en 24 horas	3 a 5 episodios en 24 horas	>6 episodios en 24 horas	Riesgo de vida requiere intervención	muerte

					inmediata	
--	--	--	--	--	-----------	--

Anexo 3. Toxicidad neurológica CTCAE v 4.0

	Grado 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
NEUROPATÍA PERIFÉRICA (SENSITIVA/MOTORA)	NINGUNA	Asintomática, pérdida de reflejos osteotendinosos profundos, parestesias	Síntomas moderados, limitación de actividades moderada	Síntomas severos, limitación severa que requiere asistencia	Riesgo de vida	muerte

Anexo 4. Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
ECOG 4	El paciente permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.
ECOG 5	Muerte.

Anexo 5. Estadio Clínico FIGO 2009

Estadio I	Tumor confinado al cervix
Estadio II	Tumor invade mas allá del útero pero no a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina
Estadio III	Tumor se extiende a la pared pélvica o al tercio inferior de la

	vagina, y/o causa hidronefrosis.
Estadio IV A	Tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera
Estadio IV B	Metástasis a distancia

Anexo 6. Hoja de recolección de datos

NOMBRE:	
NSS:	
FOLIO:	
EDAD:	
ESTADO FUNCIONAL (ECOG)	
	(7) ECOG 0 (8) ECOG 1 (9) ECOG 2 (10) ECOG 3 (11) ECOG 4 (12) ECOG 5
QUIMIOTERAPIA PREVIA:	
	(1) SI (2) NO
RADIOTERAPIA PREVIA	
	(1) SI (2) NO
CIRUGIA PREVIA	
	(1) SI (2) NO
TIPO DE PRESENTACIÓN METASTÁSICA	
	(1) ENFERMEDAD RECURRENTE METASTÁSICA (2) ENFERMEDAD ESTADIO CLINICO IVB INICIAL
PATRÓN METASTÁSICO	
	(1) ENFERMEDAD METASTÁSICA HEMATÓGENA (2) ENFERMEDAD METASTÁSICA LINFÁTICA (3) ENFERMEDAD METASTÁSICA HEMATÓGENA Y LINFÁTICA
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD PREVIA:	MESES
COMORBILIDADES:	
	(1) DIABETES MELLITUS TIPO 2 (2) HIPERTENSION ARTERIAL SISTÉMICA (3) CARDIOPATÍA (4) OTRAS (5) NINGUNA
ESTADIO CLINICO INICIAL:	
	(1) I (2) II (3) III (4) IVA
SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION:	MESES
SOBREVIDA GLOBAL:	MESES

<p>ANEMIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) GRADO 0 (2) GRADO 1 (3) GRADO 2 (4) GRADO 3 (5) GRADO 4 (6) GRADO 5
<p>TROMBOCITOPENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) GRADO 0 (2) GRADO 1 (3) GRADO 2 (4) GRADO 3 (5) GRADO 4 (6) GRADO 5
<p>NEUTROPENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) GRADO 0 (2) GRADO 1 (3) GRADO 2 (4) GRADO 3 (5) GRADO 4 (6) GRADO 5
<p>NEUTROPENIA Y FIEBRE:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) GRADO 0 (2) GRADO 1 (3) GRADO 2 (4) GRADO 3 (5) GRADO 4 (6) GRADO 5
<p>DIARREA:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) GRADO 0 (2) GRADO 1 (3) GRADO 2 (4) GRADO 3 (5) GRADO 4 (6) GRADO 5
<p>NÁUSEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) GRADO 0 (2) GRADO 1 (3) GRADO 2 (4) GRADO 3 (5) GRADO 4 (6) GRADO 5
<p>VÓMITO:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) GRADO 0 (2) GRADO 1 (3) GRADO 2 (4) GRADO 3 (5) GRADO 4 (6) GRADO 5
<p>NEUROPATÍA PERIFÉRICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) GRADO 0 (2) GRADO 1

- (3) GRADO 2
- (4) GRADO 3
- (5) GRADO 4
- (6) GRADO 5

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Fecha	Responsables
Investigación Documental	Diciembre 2016	Responsable de Investigación
Elaboración del Protocolo	Diciembre 2016	Responsable de Investigación
Revisión de Protocolo	Enero 2017	Asesor clínico y metodológico
Registro y revisión por comité local	Enero 2017	Comité local SIRELCIS.
Captura de Datos	Febrero 2017	Responsable de Investigación
Resultados, Conclusiones, Reporte final	Marzo 2017	Responsable de Investigación
Impresión de tesis	Marzo 2017	Responsable de Investigación

Referencias

1. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Cervical cancer. Version 1.2016. [consultado 2016 jul.1] Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf. [Aprox 1 pantalla]
2. Russell AH, Selden AMV, Duska LR, Goodman AK, Lee SI, Digumarthy SR et al. Cánceres de Cuello uterino, vagina y vulva Oncología Clínica, neoplasias malignas específicas, 3 ed. España: Editorial Elsevier; 2005.
3. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53(2):154-161
4. Klopp AH, Eifel PJ, Berek JS, Konstantinopoulos PA. Cancer of the cervix, vagina and vulva. Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th Edition. EUA. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
5. 5. Cancer.gov [Citado 29 may 2016] Disponible en: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=444973> [Aprox 1 pantalla]
6. Moody C.,Laimins L. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nature. 2010; 10: 550-560
7. Cantor SB, Atkinson NE, Cardenas-Turanzas M, Benedet JL, Follen M, MacAulay C. Natural History of Cervical intraepithelial Neoplasia. A Meta-analysis. Acta cytological. 2005; 49 (4):405-415
8. Waggoner SE. Cervical Cancer. Lancet. 2003; 361:2217-2225

9. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012; 23 (7):vii27-vii32
10. Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G, Pectasides E. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34: 603–613
11. Haoran L, Xiaohua W, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27 (4):1-20
12. Kim K, Cho SY, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Ryu SY. The type of metastasis is a prognostic factor in disseminated cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2010; 21:186-90.
13. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R, et al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77:1179-82.
14. Long JH. Management of Metastatic Cervical Cancer: Review of the Literature. *J Clin Onco* 2007; 25(20): 2966-2974
15. Montalvo EG, Coronel JM, Alvarado ZA, Cantú de León DF, Flores AD, Ortega RA. y cols. Oncoguía Cáncer Cervicouterino. *Cancerología*. 2011; 6: 61 – 69
16. Friedlander M., Grogan M. Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. *The Oncologist*. 2002; 7:342-347.
17. Moore D. Blessing J. McQuellon R. et al. Phase III Study of Cisplatin with or without Paclitaxel in Stage IVB, recurrent or persistent squamous cell

carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004. 22:3113-3119.

18. Monk B. Sill M. McMeekin S. et al. Phase III trial of four Cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009. 27:4649-4655.

19. Kitagawa R. Katsumata N. Shibata T. et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label, Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015. 33:2129-2135.