

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**EVALUACION DE LA SEGURIDAD Y TOXICIDAD
INMEDIATA DE LA QUIMIOTERAPIA Y
RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN PACIENTES CON
CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADO**



LUIS FERNANDO GARCIA ACEITUNO

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, JULIO DEL 2002

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**EVALUACION DE LA SEGURIDAD Y TOXICIDAD
INMEDIATA DE LA QUIMIOTERAPIA Y
RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN PACIENTES CON
CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADO**

Estudio descriptivo-retrospectivo, realizado en el Departamento de Ginecología Oncológica en el Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con datos correspondientes al período comprendido de abril del 2001 a mayo del 2002

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

LUIS FERNANDO GARCIA ACEITUNO

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, JULIO DEL 2002

INDICE

I.	II.	Pags.
I. INTRODUCCIÓN		1
II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA		2
III. JUSTIFICACIÓN		4
IV. OBJETIVOS		5
V. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA		6
VI. MATERIAL Y METODOS		19
VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS		23
VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS		29
IX. CONCLUSIONES		32
X. RECOMENDACIONES		33
XI. RESUMEN		34
XII. BIBLIOGRAFÍA		35
XIII. ANEXOS		37

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es una enfermedad que afecta a gran cantidad de la población femenina a nivel mundial siendo el segundo cáncer con mayor número de casos después del cáncer de mama, teniendo su mayor prevalencia en países subdesarrollados como Guatemala, en donde el bajo nivel socioeconómico y cultural, como factor predisponente aumenta esta incidencia. En estos países, al momento del diagnóstico generalmente la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado lo cual hace más difícil su tratamiento.

Desde hace 50 años el tratamiento de elección para el cáncer de cérvix localmente avanzado ha sido la radioterapia sola. En los últimos años se han realizado estudios con el fin de evaluar la quimioterapia y radioterapia concomitante como nueva terapia para el cáncer de cérvix en etapa avanzada. En estos estudios realizados principalmente por el Gynecology Oncology Group, se ha visto que se aumenta el período libre de enfermedad.

En este estudio de tipo descriptivo retrospectivo se evaluó la quimioterapia y radioterapia concomitante que se está utilizando en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para tratar cáncer de cérvix localmente avanzado desde hace aproximadamente año y medio atrás, con el fin de evaluar la toxicidad de este tratamiento así como el grado de respuesta clínica inmediata que se tiene. Se revisaron los expedientes de 30 pacientes que recibieron como tratamiento quimioterapia y radioterapia concomitante a partir de abril del 2001 hasta mayo del 2002.

Se demuestra que la quimioterapia y radioterapia concomitante tiene un efecto tóxico aceptable y un índice de respuesta clínica completa inmediata de un 81.48% por lo que se decide proponerlo como tratamiento estándar para tratar cáncer de cérvix localmente avanzado.

II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

¿Es la quimioterapia y radioterapia concomitante un tratamiento estándar en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado y con un perfil de seguridad y toxicidad aceptable?

A nivel mundial el cáncer de cérvix es el segundo cáncer más común en mujeres después del cáncer de mama, teniendo la mayor prevalencia en los países en vías de desarrollo, ya que se diagnostican aproximadamente 450,000 casos nuevos cada año y casi 200,000 muertes son atribuibles a la enfermedad. (3,6)

La notable diferencia entre países desarrollados y no desarrollados es el resultado de la amplia disponibilidad y éxito de los programas de detección con citología cervicovaginal (Papanicolaou), que han contribuido a la disminución de la incidencia de cáncer en los últimos 50 años. (13)

A pesar de los programas de prevención, aproximadamente 14,000 casos de cáncer de cérvix son diagnosticados cada año en los Estados Unidos y aproximadamente la mitad de estos casos son enfermedad localmente avanzada (etapa II-IV) al momento del diagnóstico. En México, en 1995 se diagnosticaron 15,749 casos nuevos y ocupa el primer lugar de cáncer en mujeres. En países subdesarrollados como Guatemala la enfermedad generalmente está avanzada al momento del diagnóstico, la prevalencia es mucho más alta y el cáncer cervical es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. (13)

La cirugía como tratamiento no tiene ningún beneficio a pacientes en etapas avanzadas, por lo que la radioterapia se convierte en el tratamiento de elección.

La principal causa de muerte en mujeres con cáncer cervical es la enfermedad no controlada en la pelvis. A pesar de que el aumento de la dosis de la radiación aumenta el control de la enfermedad pélvica, la dosis que se puede administrar es limitada debido a las complicaciones y toxicidad del tratamiento.

No ha habido avances substanciales en el tratamiento del cáncer de cérvix desde el advenimiento de la radioterapia de megavoltaje en los años cincuenta. Muchos intentos se han realizado a manera de mejorar la radioterapia pero ninguno de estos ha sido satisfactorio, ya que el grado de toxicidad siempre ha sido alto y no se ha visto beneficio en el control de la enfermedad. Como resultado se han realizado estudios sobre terapias de combinación principalmente quimioterapia y radioterapia concomitante, en los cuales se ha visto que se ha logrado tener un mejor control de la enfermedad, incrementando la sobrevida y además con un perfil de seguridad y grado de toxicidad aceptable en comparación con radioterapia sola como tratamiento. (13)

Debido al problema, de no haber encontrado un tratamiento que realmente sea eficaz en el cáncer de cérvix en etapas avanzadas, que además no sea nocivo para las pacientes, y ya que los estudios existentes se han realizado en países desarrollados y en Guatemala no se ha realizado ningún estudio similar, se planteó este estudio con el fin de evaluar si el uso de la quimioterapia y radioterapia concomitante en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tiene un perfil de seguridad y toxicidad aceptable, y si con este régimen de tratamiento se logra conseguir una mejor respuesta clínica de la enfermedad.

III. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de tratamientos anticancerosos en la actualidad conllevan efectos adversos para los pacientes. Es por eso que desde años atrás la OMS, el National Cancer Institute en los Estados Unidos y muchas otras organizaciones dedicadas a la lucha contra el cáncer han creado normas de seguridad y programas de evaluación de los tratamientos con el fin de disminuir al máximo la toxicidad que se presenta con el uso de los quimioterápicos así como con la radioterapia. Se ha concluido en que para poder utilizar un tratamiento como estándar se tiene que realizar previamente estudios sobre su efectividad y principalmente sobre su perfil de seguridad y de toxicidad con el fin de traer los mejores beneficios a los pacientes.

Para realizar esta evaluación de los tratamientos el National Cancer Institute desarrolló su programa de evaluación de terapias contra el cáncer creando los Criterios Comunes de Toxicidad los cuales engloban todos los efectos adversos (toxicidad) que se pueden presentar al recibir dicho tratamiento siendo los principales la toxicidad hematológica, gastrointestinal y la afección de la constitución del cuerpo (síntomas constitucionales).

El uso de quimioterapia y radioterapia concomitante tiene mayores ventajas sobre las terapias solas pues se ha visto en muchos estudios de terapias de combinación, tener una igual o mejor respuesta clínica debido a los efectos radiosensibilizadores de la quimioterapia y además de que se utilizan dosis menores (tanto de radioterapia como de quimioterapia) se aumenta la seguridad y disminuye la toxicidad y el apareamiento de efectos adversos.

En este estudio se evaluó la terapia de combinación que se está utilizando en el IGSS para tratar el cáncer de cérvix en estadio avanzado, para proponerla como tratamiento estándar, ya que traería mejores beneficios a los pacientes, en los aspectos tanto clínicos como de seguridad.

IV. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la toxicidad y seguridad de la quimioterapia y radioterapia concomitante como tratamiento en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar cual es grado de toxicidad y los efectos adversos más frecuentes presentados durante el tratamiento.
2. Determinar el grado de respuesta clínica inmediata de la enfermedad posterior al tratamiento.

V. CANCER CERVICAL

A. GENERALIDADES

El cáncer cervicouterino es una neoplasia que puede evitarse en la mayoría de los casos debido a que se conoce su historia natural. En ella, existe un período de latencia preclínico reconocible, se cuenta con una prueba simple, aceptable por la población femenina, no costosa y de fácil aplicación. La prueba tiene un bajo porcentaje de falsos positivos y lo más importante, hay un tratamiento altamente eficaz cuando la neoplasia se diagnostica antes de ocurrir la invasión.

B. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo detectados en los estudios epidemiológicos con más consistencia son:

1. Raza, teniendo la raza hispana el doble de riesgo que la raza blanca, siendo esto también atribuido al bajo nivel socioeconómico.
2. Actividad sexual temprana, múltiples compañeros sexuales o compañero sexual varón con múltiples parejas sexuales.
3. Infección por virus del papiloma humano la cual se considera como causa etiológica, siendo los tipos 16, 18, 31, 51-53 y 56 como los más asociados al apareamiento de cáncer cervical invasivo, siendo los tipos 16, 18 y 31 los que se han aislado en un 80 a 100% en los casos de cáncer cervical. (2,4,8)
4. Tabaquismo, aproximadamente es el doble de riesgo que en no fumadoras.

5. Pacientes inmunosupresas (pacientes con trasplante renal o enfermedad de Hodgkin) así como pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (8)

C. DETECCIÓN Y PREVENCIÓN

Las neoplasias cervicales se presume que son una continuación, de displasia a carcinoma *in situ*, a carcinoma invasor. Por eso la búsqueda de cáncer de cérvix con el uso de la citología exfoliativa puede tener efectos significativos en la incidencia, morbilidad y mortalidad de la enfermedad invasiva por la facilidad de eliminar lesiones precursoras. (2,3,6)

La prueba de detección esencial es la citología exfoliativa o frotis de Papanicolaou que constituye uno de los avances más importantes en medicina preventiva, ya que ha demostrado su indiscutible utilidad desde su implementación hace ya casi 50 años.

Debido a la accesibilidad del cuello uterino y el bajo costo del Papanicolaou como método de detección, la neoplasia cervical ha sido modelo de eficacia en las medidas de prevención. La citología tiene una sensibilidad de 78% y especificidad de 96 a 99%. (6)

Un solo Papanicolaou negativo puede disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix en un 45%, y nueve Papanicolaou negativos durante la vida disminuyen el riesgo hasta en un 99%. (3,8)

D. MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas están directamente relacionados con la extensión de la enfermedad.

El síntoma más frecuente en las pacientes que experimentan cáncer de cérvix es la hemorragia vaginal. Más a menudo es hemorragia poscoital, pero puede ocurrir como hemorragia irregular o posmenopáusica. (2,4)

Descarga vaginal serosanguinolienta o amarillenta y maloliente puede presentarse, particularmente en enfermedad avanzada o en carcinomas necróticos.

Dolor pélvico puede aparecer, principalmente en enfermedad localmente avanzada. La extensión a la pared pélvica puede causar dolor ciático o dolor en la región lumbar asociado a hidronefrosis. (2,8)

A la exploración física, en lesiones tempranas la exploración puede ser normal. En los casos avanzados, la mujer está adelgazada, puede presentar ganglios supraclaviculares o inguinales, edema de la pierna e incluso despedir mal olor, producto de la necrosis tumoral. A la exploración, el cuello uterino puede palparse endurecido en los casos iniciales; en los avanzado se palpa una lesión voluminosa, de superficie irregular y fácilmente sangrante, sobre todo en premenopáusicas; en posmenopáusicas es más difícil la interpretación de los hallazgos clínicos, debido a que con frecuencia la lesión se localiza en el conducto endocervical. (2,4)

Se realiza la exploración bimanual para evaluar el útero y su movilidad. Un útero crecido manifiesta infiltración endometrial, si está fijo, es por infiltración tumoral hasta la pared pélvica. Para valorar la extensión del cáncer fuera del cuello uterino hacia parametrios, vejiga y recto, es necesario realizar una exploración rectovaginal cuidadosa.

E. PATOLOGÍA

El 80 a 85% de los casos de cáncer de cérvix son carcinomas epidermoides o de células escamosas, el cual puede ser queratinizante o no queratinizante, de células pequeñas o grandes, y puede mostrar 3 diferentes grados de diferenciación: bien diferenciado, moderadamente bien diferenciado y pobremente diferenciado respectivamente. (4,8)

El adenocarcinoma constituye el restante 15 a 20%. Se puede presentar en diferentes variedades por ejemplo, endometroide, mucinoso, de células claras, adenoideoquístico, adenoma maligno y adenoescamoso. (4,8)

F. PATRONES DE DISEMINACIÓN

El cáncer cervical inicia como una lesión intraepitelial en la unión escamocolumnar de la zona de transformación. La progresión de la enfermedad inicia en una célula hasta convertirse en un cáncer invasor. Se ha descrito como un evento continuo y se estima que la progresión ocurre en 1 a 20 años.

La principal vía de diseminación es la invasión directa hacia estroma cervical, cuerpo uterino, vagina y parametrios; en etapas más avanzadas infiltra la vejiga o el recto.

Luego se dan las metástasis a distancia, seguido por la diseminación hematógena, por lo general un evento terminal, siendo los órganos más afectados en orden de frecuencia pulmón, huesos, hígado y cerebro. Por último se dan las implantaciones peritoneales. (2,4,8)

G. ESTADIFICACION

Es sistema de estadificación propuesto por la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) se establece mediante los hallazgos físicos. Para que los resultados sean consistentes se requiere de experiencia para la evaluación correcta de la extensión local de la enfermedad. (2)

El cáncer cervicouterino sigue siendo una enfermedad que todavía se estadifica con base en hallazgos no quirúrgicos, a pesar de estudios autorizados que han demostrado que la discrepancia entre la valoración clínica y quirúrgica de la enfermedad tiene un espectro entre 20 y 40%. Cuando hay dudas en relación con la etapa que debe atribuirse al cáncer, es obligatoria seleccionar la etapa previa. Después de asignar una etapa clínica

y de haber iniciado el tratamiento, no deberá cambiarse de etapa porque los datos subsecuentes pueden extender la etapa clínica. (2)

La enfermedad avanzada se define como la que se encuentra en estadio II en adelante.

Clasificación de la FIGO de la etapa del carcinoma del cuello uterino

Carcinoma preinvasivo

Etapa 0 Carcinoma *in situ*, carcinoma intraepitelial (los casos de la etapa 0 no deben incluirse en ninguna estadística terapéutica).

Carcinoma invasivo

Etapa I Carcinoma confinado estrictamente al cuello uterino (no debe tomarse en cuenta la extensión hacia el cuerpo uterino).

Etapa Ia Carcinomas preclínicos del cuello uterino, esto es, los diagnosticados solo al microscopio.

Etapa Ia1 Lesión con invasión menor o igual a 3 mm.

Etapa Ia2 Lesiones identificadas al microscopio que se pueden medir. El límite superior de la medición debe manifestar una profundidad de invasión mayor de 3 a 5 mm a partir de la base del epitelio, ya sea superficial o glandular, desde el cual se origina, y una segunda dimensión, la extensión horizontal, que no debe exceder de 7 mm. Las lesiones de mayor tamaño deben clasificarse como de etapa Ib.

Etapa Ib Lesiones invasivas que miden más de 5mm.

Etapa Ib1 Lesiones de 4 cm o menos.

Etapa Ib2 Lesiones que miden más de 4 cm.

Etapa II El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino, pero no se ha extendido hasta la pared. El carcinoma abarca la vagina, pero no al tercio inferior de esta

Etapa IIa No hay afección parametrial manifiesta.

Etapa IIb Hay afección parametrial manifiesta.

Etapa III El carcinoma se ha extendido hasta la pared pélvica. A la exploración rectal no se encuentra un espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor abarca al tercio inferior de la vagina. Todos los casos tienen hidronefrosis o riñón no funcional.

Etapa IIIa No hay extensión hacia la pared pélvica.

Etapa IIIb Extensión hacia la pared pélvica, hidronefrosis o riñón no funcional, o una combinación de estos problemas.

Etapa IV El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o afecta desde el punto de vista clínico a la mucosa de vejiga o recto. El edema buloso, como tal, no permite que un caso se adjudique a la etapa IV.

Etapa IVa Extensión del crecimiento hacia los órganos adyacentes.

Etapa IVb Extensión hasta órganos a distancia.

(FIGO 1995)

H. TRATAMIENTO

Los principios del tratamiento del cáncer del cuello uterino son los mismos que los de cualquier lesión maligna, es decir, se deben tratar tanto la lesión primaria como los sitios potenciales de diseminación. (2)

Las dos modalidades de tratamiento primario son cirugía y radioterapia. Aunque se puede usar radioterapia en todas las etapas de la enfermedad, la intervención quirúrgica se limita a las pacientes con enfermedad en etapas I y IIa.

La cirugía en vez de la radioterapia tiene ventajas, sobre todo en mujeres más jóvenes en las que es importante conservar los ovarios. Hasta en un 8% de las pacientes que se someten a radioterapia ocurren problemas crónicos de vejiga e intestino. Estos problemas son difíciles de tratar porque se deben a necrosis y disminución de la vascularidad. Esto hace contraste con las lesiones quirúrgicas, que en general se pueden reparar con facilidad y sin complicaciones a largo plazo. Es más probable que ocurra disfunción sexual después de la radioterapia a causa del acortamiento, la fibrosis y la atrofia del epitelio de la vagina. El procedimiento quirúrgico acorta la vagina, pero la actividad sexual produce alargamiento gradual de la misma. (4,8,13)

Existen cinco tipos de histerectomía: la histerectomía tipo I o histerectomía extrafascial, la histerectomía tipo II o histerectomía radical modificada, la histerectomía radical o tipo III, la histerectomía radical extendida o tipo IV y la histerectomía tipo V o vaciamiento parcial. (2)

En general, la histerectomía radical se reserva para las mujeres que se encuentran en buen estado físico. La edad no debe ser un obstáculo. Sin embargo, es prudente no operar las lesiones que miden más de 4 cm de diámetro debido a la alta incidencia de fístulas urinarias y mortalidad operatoria. Una de las ventajas de la radioterapia es su propiedad de ser aplicada a todas las etapas y a la mayoría de las pacientes, independientemente su edad, estatura, peso y estado médico. (2)

1. RESUMEN DEL TRATAMIENTO

a. Etapa 0 (carcinoma in situ)

Su tratamiento principalmente es la terapia de ablación (criocirugía o cirugía láser con CO₂), la escisión quirúrgica o con asa diatérmica y la conización cervical.

b. Etapa Ia1

Se trata como un carcinoma in situ: histerectomía extrafascial o conización.

c. Etapa Ia2

Las pacientes con tumores de 3 a 5 mm de profundidad se tratan con histerectomía radical o radioterapia externa mas braquiterapia.

d. Etapa Ib1

Se hace histerectomía radical o radioterapia externa mas braquiterapia.

e. Etapa Ib2

De acuerdo con unos autores se tratan mejor con radioterapia radical que con cirugía.

f. Etapa IIa

El tratamiento más utilizado es la radioterapia externa mas braquiterapia. Sin embargo, algunos casos con invasión incipiente de la vagina sin afección parametrial se tratan con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica.

g. Etapa IIb-IIIb

El tratamiento consiste en radioterapia externa mas braquiterapia a una dosis que va desde los 5000 a 8000 cGy.

h. Etapa IVa

Se aplica radioterapia paliativa a la pelvis. Casos muy seleccionados con invasión vesical o rectal, pero sin afección parametrial, en ausencia de ganglios pélvicos metastásicos y enfermedad extrapélvica, son candidatos a exenteración pélvica total o parcial supraelevadora.

i. Etapa IVb

Estos casos se tratan de forma paliativa con radioterapia o quimioterapia.

2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA (ETAPAS II, III, IV)

A pesar de los programas de prevención, aproximadamente 14,000 casos de cáncer de cérvix son diagnosticados cada año en los Estados Unidos y aproximadamente la mitad de estos casos son enfermedad localmente avanzada al momento del diagnóstico. En países subdesarrollados la enfermedad generalmente está avanzada al momento del diagnóstico, la prevalencia es mucho más alta y el cáncer cervical es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. (13)

La radioterapia ha sido el tratamiento estándar y definitivo para tratar la enfermedad avanzada. Con este tratamiento, el promedio de supervivencia a los cinco años es aproximadamente 65%, pero varía en un rango de 15 a 80% según la extensión de la enfermedad. (2,4)

El plan de radioterapia consiste generalmente en una combinación de teleterapia externa para tratar los ganglios regionales y disminuir el tamaño del tumor primario, y braquiterapia intracavitaria para reforzar el tratamiento del tumor central. Puede utilizarse tratamiento intracavitario simple por medio de tandems o colpostatos en pacientes con enfermedad temprana cuando la incidencia de metástasis ganglionares es insignificante. (4)

La secuencia del tratamiento depende del volumen tumoral. Las lesiones de etapa Ib que miden menos de 2 cm se pueden tratar primero con una implantación intracavitaria para tratar la lesión primaria, a lo que seguirá

tratamiento externo para abarcar a los ganglios linfáticos pélvicos. Las lesiones de mayor tamaño requerirán radioterapia externa en primer lugar para disminuir el tamaño del tumor y reducir la deformación anatómica causada por éste. (2)

La dosis total promedio requerida para controlar la enfermedad en el 90% de los casos va desde 5000 cGy para lesiones menores de 2 cm, hasta más de 8000 cGy para tumores cuyo volumen excede los 6 cm. (2)

Los promedios de sobrevida para pacientes tratadas con radioterapia sola son aproximadamente 70% para la etapa I, 60% para la etapa II, 45% para la etapa III, y 18% para la etapa IV. (2,8)

La principal causa de muerte en mujeres con cáncer cervical es la enfermedad no controlada en la pelvis. A pesar de que el aumento de la dosis de la radiación aumenta el control de la enfermedad pélvica, la dosis que se puede administrar es limitada debido a las complicaciones del tratamiento. (13)

Sin embargo no ha habido avances substanciales en el tratamiento del cáncer de cérvix desde el advenimiento de la radioterapia de megavoltaje en los años cincuenta. Muchos intentos se han realizado a manera de mejorar la radioterapia pero ninguno de estos ha sido satisfactorio. Como resultado se han considerado otras terapias como quimioterapia neoadyuvante quimioterapia y radioterapia concomitante. (2,13)

La quimioterapia neoadyuvante se define como la que se da previamente a un tratamiento, ya sea este cirugía o radioterapia. La quimioterapia neoadyuvante ofrece la ventaja de hacer operables tumores considerados inoperables. Además de favorecer la operabilidad de los tumores, la quimioterapia neoadyuvante también disminuye el número de ganglios pélvicos positivos. Existen varios estudios aleatorios que no han demostrado aumento en la sobrevida siendo las tasas de respuesta observadas de entre el 35 y 85%. Es necesario proseguir los estudios clínicos aleatorios para poder valorar completamente la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante. (2,6)

La quimioterapia y radioterapia concomitante, teóricamente tiene mejores efectos que la radioterapia sola. Los dos tratamientos pueden interactuar a manera de aumentar la muerte de células tumorales sin atrasar

el período de tiempo de la radioterapia o aumentar el tiempo promedio del tratamiento, el cual puede acelerar la proliferación del tumor. Teóricamente, la quimioterapia puede actuar sinérgicamente con la radioterapia inhibiendo la reparación del daño inducido por la radiación, promoviendo la sincronización de las células a una fase de radiosensibilización, iniciando proliferación en células no proliferantes y reduciendo la porción de células hipóxicas que son resistentes a la radiación. La quimioterapia puede independientemente también aumentar la tasa de muerte de células tumorales, sin embargo debido a que la dosis de quimioterapia en concomitancia con radioterapia es menor a quimioterapia sola, la acción de esta sobre metástasis a distancia puede no tener una buena acción. (13)

Se han realizado varios estudios con fin de determinar el beneficio de la quimioterapia y radioterapia concomitante en las pacientes con cáncer cervical localmente avanzado en donde se ha visto que la sobrevida a 3 años se ha aumentado en comparación a los estudios de radioterapia sola. (1,5,7,9,11,12,14)

Estudio	No.	Etapas	Regimen de tratamiento	Sobrevida 3 años
(GOG)85	386	IIb, III y IVa	Radioterapia + cisplatino + 5-FU	67 %
			Radioterapia + hidroxiurea	57 %
(RTOG)9001	389	IIb, III y IVa	Radioterapia + cisplatino + 5-FU	75 %
			Radioterapia	63 %
(GOG)120	526	IIb, III y IVa	Radioterapia + cisplatino	65 %
			Radioterapia + cisplatino + 5-FU + hidroxiurea	65 %
			Radioterapia + hidroxiurea	47 %
(SWOG)8797	243	Ia2, Ib, IIa	Radioterapia + cisplatino + 5-FU	87 %
			Radioterapia	77 %
(GOG)123	368	Ib	Radioterapia + cisplatino	83 %
			Radioterapia	74 %

GOG: Gynecology Oncology Group RTOG: Radiation Therapy Oncology Group SWOG: South West Oncology Group 5-FU: 5-fluoracilo
(1,7,9,11,14)

3. COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

La toxicidad de la radioterapia se clasifica en dos grupos, la toxicidad aguda y la toxicidad crónica.

La toxicidad aguda se define como aquella que se presenta desde el primer día, o en el comienzo del tratamiento hasta los noventa días. Generalmente los efectos agudos ocurren después de recibir 2000 a 3000 cGy, y se deben a la acción de la radiación ionizante sobre el epitelio del intestino y la vejiga. Entre los síntomas se encuentran diarrea, retortijones, náuseas, micción frecuente y, en ocasiones hemorragia por las mucosas de la vejiga o del intestino. (2,8,10)

Puede ocurrir perforación uterina en el momento de la inserción del tándem uterino. Cuando se reconoce la perforación, deberá retirarse el tándem radiactivo y se observará a la paciente en busca de hemorragia o de signos de peritonitis. Puede ocurrir fiebre luego de la inserción del tanden uterino aunque esta generalmente es consecuencia de infección de un tumor necrótico. La fiebre generalmente aparece 2 a 6 horas después de la inserción. (2,8)

La toxicidad crónica se define como después de los noventa días de iniciado el tratamiento. Los efectos crónicos de la radioterapia se deben a la inducción de vasculitis y fibrosis, y son más graves que los efectos agudos. Estas complicaciones sobrevienen varios meses a varios años después de haber terminado la radioterapia. La tasa de fístulas intestinales y vesicales después de la radioterapia pélvica por cáncer de cérvix es de 1.4 a 5.3%. Se producen otras manifestaciones de toxicidad grave (hemorragia intestinal, estrecheces, estenosis y obstrucción) en 6.4% a 8.1% de las pacientes. (2,10)

4. COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia suele producir efectos tóxicos graves o con riesgo para la vida. Los efectos más frecuentes y previsibles afectan las células hematopoyéticas y de la mucosa, que proliferan con rapidez. (4,8)

Dentro de las complicaciones de la quimioterapia se mencionan principalmente la mielosupresión, la cual es causada por la mayoría de los

fármacos, la cual alcanza su valor máximo a los 7 a 14 días del tratamiento. Secundario a esto se pueden dar otros efectos adversos que pueden poner en peligro la vida del paciente. El riesgo de infección se relaciona directamente con la neutropenia causada, principalmente cuando esta se reduce por debajo de 500/ml. En todo enfermo febril con neutropenia debe sospecharse una infección. Otras manifestaciones secundarias a la mielosupresión son la trombocitopenia, anemia y hemorragia. (4,8)

Otros efectos adversos de la quimioterapia son a nivel gastrointestinal, estomatitis, la cual se exagera cuando se utiliza radioterapia concomitante, diarrea o constipación, náuseas y vómitos son los principales efectos adversos.

La piel es uno de los órganos más afectados secundario a la extravasación de los medicamentos a la hora de su aplicación. (4,8)

Otros efectos adversos que pueden ocurrir con el uso de agentes quimioterápicos son efectos cardíacos y pulmonares, reacciones alérgicas agudas, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad, efectos que se relacionan principalmente a dosis acumuladas. (4,8)

Para evaluar la toxicidad y seguridad de los tratamientos anticancerosos organizaciones reguladoras como la OMS, National Cancer Institute (NCI), Radiotherapy Oncology Group (RTOG) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) han creado criterios de toxicidad y de seguridad para conseguir el mejor beneficio para los pacientes y hacer una buena evaluación del tratamiento. El Cancer Therapy Evaluation Program del NCI ha creado una escala de criterios para evaluar la toxicidad de un tratamiento los cuales están estandarizados para realizar una mejor evaluación. (10,15).

Según estas organizaciones toxicidad no se define precisamente como toxicidad, sino que la definen como un *Efecto Adverso*, secundario a la acción de algún tratamiento. El término toxicidad se sigue utilizando por razones históricas pero se recomienda que se utilice efecto adverso. (10)

Un efecto adverso se define como cualquier síntoma, signo, o enfermedad (incluyendo cualquier hallazgo anormal de laboratorio) desfavorable, temporalmente asociado al uso de un tratamiento médico o

procedimiento que se puede o no se puede considerar relacionado al tratamiento médico o procedimiento. (10)

Para poder medir estos efectos adversos se creó en 1982 los Criterios Comunes de Toxicidad (Common Toxicity Criteria, CTC), por el NCI, los cuales proveen una extensa lista de categorías de efectos adversos con más de 200 efectos adversos individuales. Estos criterios son utilizados para medir y decidir el grado de severidad de cualquier efecto adverso que se pudiera presentar en los pacientes sujetos a tratamiento y se utilizan únicamente los efectos adversos que se presentaron en los pacientes. Por cada efecto adverso se asignan grados para determinar la severidad de este, los cuales van de una escala de 0 a 5, siendo 0 la ausencia del efecto adverso o que se encuentre dentro de límites normales, y 5 representando la muerte relacionada a algún efecto adverso. (10)

Ahora para definir la seguridad de un tratamiento, se dice que la seguridad es inversamente proporcional a la cantidad de efectos adversos que se presenten durante el uso, administración o manejo de algún tratamiento. Además para decir que un tratamiento es seguro la OMS menciona que se deberán guardar todas las medidas necesarias que se tienen que llevar a cabo para que cualquier tratamiento médico o procedimiento no ocasione ningún efecto adverso. En estas se incluyen todas las medidas establecidas de bioseguridad, manejo de utensilios, materiales, personal y reglamentos a la hora de administrar cualquier tratamiento. (15)

VI. MATERIAL Y METODOS

A. METODOLOGÍA

1. Tipo de Estudio: descriptivo, retrospectivo.
2. Objeto de Estudio: historias clínicas de pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que recibieron quimioterapia (cisplatino + gemcitabine) y radioterapia concomitante como tratamiento en el IGSS en el período comprendido de abril del 2001 a mayo del 2002.
3. Población de Estudio: historias clínicas de 30 pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia en el período descrito anteriormente.
4. Criterios de Inclusión: historias clínicas de todas las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que recibieron en el período descrito quimioterapia y radioterapia concomitante como tratamiento y que no recibieron tratamiento previo.
5. Variables:
 - a. Efecto Adverso

Definición Conceptual: cualquier síntoma, signo, o enfermedad (incluyendo cualquier hallazgo anormal de laboratorio) desfavorable, temporalmente asociado al uso de un tratamiento médico o procedimiento que se puede o no se puede considerar relacionado al tratamiento médico o procedimiento.

Definición operacional: cualquier síntoma, signo, o enfermedad (incluyendo cualquier hallazgo anormal de laboratorio) desfavorable que estuvo descrito en la papeleta, secundario a la quimioterapia y radioterapia concomitante.

Tipo de Variable: Cualitativa

Instrumento de medición: tabla de toxicidad hematológica, gastrointestinal y de síntomas constitucionales de los Criterios Comunes de Toxicidad.

b. Grado de toxicidad

Definición Conceptual: grados atribuidos a los efectos adversos los cuales van en una escala de 0 a 5, donde 0 representa la ausencia del efecto adverso y 5 representa la muerte secundaria a un efecto adverso.

Definición operacional: grado de toxicidad asignado a los diferentes efectos adversos encontrados en la papeleta, según la tabla de grados y efectos adversos de los Criterios Comunes de Toxicidad.

Tipo de Variable: Cualitativa

Instrumento de medición: Criterios Comunes de Toxicidad

c. Respuesta clínica al tratamiento

Definición Conceptual: Hallazgos clínicos sobre la enfermedad considerados como secundarios al uso de algún medicamento o tratamiento.

Definición operacional: Hallazgos clínicos encontrados a la exploración física realizada por ginecólogo experto que se encontraron en la papeleta.

Tipo de Variable: Cualitativa

Instrumento de medición: Respuesta completa: la que se alcanza cuando desaparece todo signo de enfermedad. Respuesta parcial: cuando la masa tumoral se reduce a más de la mitad. Enfermedad estable: cuando no se dio ningún cambio. Progresión: cuando la enfermedad avanza a pesar del tratamiento.

6. Instrumentos de recolección y medición de datos: se utilizó una hoja de recolección de datos individual para cada expediente para la obtención de la información. Se utilizó además las tablas de toxicidad de los Criterios Comunes de Toxicidad y su manual para la medición de las variables a estudio.
7. Ejecución de la investigación: por medio de una hoja de recolección de datos se obtuvo la información de los expedientes médicos. Posteriormente se procedió a listar los efectos adversos presentados y para obtener el grado de toxicidad de estos, se analizó cada uno individualmente y se les otorgó el grado correspondiente según las tablas de toxicidad de los Criterios Comunes de Toxicidad, del programa de evaluación de la terapia contra el cáncer del National Cancer Institute. En relación a la respuesta clínica, se tuvo en cuenta las evaluaciones realizadas por ginecólogo experto que se encontraron descritas en los expedientes. Esta se midió y analizó en base al tipo de respuesta que tuvieron las pacientes posterior al tratamiento, siendo estas: Respuesta completa: la que se alcanza cuando desaparece todo signo de enfermedad. Respuesta parcial: cuando la masa tumoral se reduce a más de la mitad. Enfermedad estable: cuando no se dio ningún cambio. Progresión: cuando la enfermedad avanza a pesar del tratamiento. Teniendo ya todos los datos analizados individualmente se analizaron en conjunto para determinar cual es el grado de toxicidad que presenta esta modalidad de tratamiento así como la respuesta clínica obtenida en general.

8. Presentación de resultados y tipo de tratamiento estadístico: Los resultados se presentaron por medio de cuadros, tablas y gráficas, y debido a que es un estudio descriptivo se utilizaron para el análisis estadístico distribuciones de frecuencia, promedios y porcentajes.
9. Aspectos éticos: para la presentación de los resultados se mantuvo en el anonimato la identidad de los expedientes utilizados, los cuales durante la realización de la investigación se utilizaron de la mejor manera posible sin crear alteraciones o daños a los mismos.

B. RECURSOS

1. Materiales físicos: Expedientes clínicos
Hoja de recolección de datos
Lápiz
Marcador
200 hojas tamaño carta
fólderes tamaño carta
2. Humanos: investigador, personal de archivo.
3. Económicos:

Q.	100.00	materiales
Q.	50.00	fotocopias
Q.	250.00	tinta de impresora
Q.	500.00	transporte
Q.	500.00	impresión de tesis
Q.	1400.00	Total

VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

Distribución por edad según etapa clínica de pacientes con cáncer de cérvix tratadas con quimioterapia y radioterapia concomitante en el departamento de Ginecología Oncológica del Hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS Abril 2001 a Mayo 2002										
Etapa clínica	EDAD (años)								TOTAL	
	25 a 35		36 a 45		46 a 55		56 o más		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Ib2	1	3.33	-	-	-	-	-	-	1	3.33
Ila	-	-	1	3.33	-	-	-	-	1	3.33
Iib	5	16.66	12	40	3	10	2	6.66	22	73.33
IIib	1	3.33	2	6.66	-	-	2	6.66	5	16.66
IVa	-	-	1	3.33	-	-	-	-	1	3.33
TOTAL	7	23.33	16	53.33	3	10	4	13.33	30	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

CUADRO No.2

Diagnóstico histológico de las pacientes tratadas con quimioterapia y radioterapia concomitante en el departamento de Ginecología-Oncológica del Hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS, Abril 2001 a Mayo 2002			
	Diagnóstico histológico	No.	%
1	Epidermoide	20	66.66
2	Mixto (adenocarcinoma)	6	20
3	Adenocarcinoma	4	13.33
	TOTAL	30	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

CUADRO No. 3

Efectos adversos presentados en pacientes con cáncer de cérvix que recibieron quimioterapia y radioterapia concomitante como tratamiento en el departamento de Ginecología Oncológica del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Abril 2001 a Mayo 2002			
	Efecto Adverso	No.	%
1	Leucopenia	29	12.23
2	Neutropenia	29	12.23
3	Linfopenia	29	12.23
4	Nausea	25	10.54
5	Vómitos	21	8.86
6	Trombocitopenia	20	8.43
7	Anemia	20	8.43
8	Diarrea	18	7.59
9	Fatiga	14	5.90
10	Pérdida de peso	5	2.11
11	Anorexia	5	2.11
12	Fiebre	5	2.11
13	Colitis	4	1.68
14	Dispepsia	3	1.26
15	Proctitis	2	0.84
16	Neuropatía	2	0.84
17	Hemorragia vaginal	2	0.84
18	Constipación	1	0.42
19	Flatulencia	1	0.42
20	Hipotensión	1	0.42
21	Alteración de la conciencia	1	0.42
	TOTAL	237	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

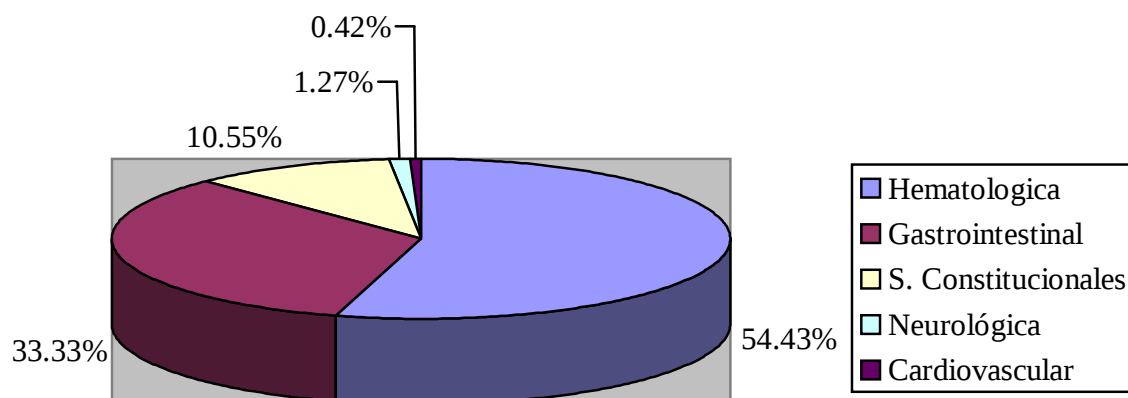
CUADRO No. 4

Tipo de toxicidad más frecuentemente presentada en pacientes con cáncer de cérvix que recibieron quimiorradiación como tratamiento en el departamento de Ginecología Oncológica del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Abril 2001 a Mayo 2002			
	Tipo de toxicidad	No. Efectos adversos	%
1	Toxicidad Hematológica	129	54.43
2	Toxicidad Gastrointestinal	79	33.33
3	Síntomas Constitucionales	25	10.55
4	Toxicidad Neurológica	3	1.27
5	Toxicidad Cardiovascular	1	0.42
	TOTAL	237	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

GRAFICA No. 1

**Tipo de toxicidad presentada en pacientes con Ca. de
Cérvix tratadas con quimiorradiación en el departamento
de Ginecología Oncológica del IGSS Abril 2001 a Mayo
2002**



Fuente: Hoja de recolección de datos

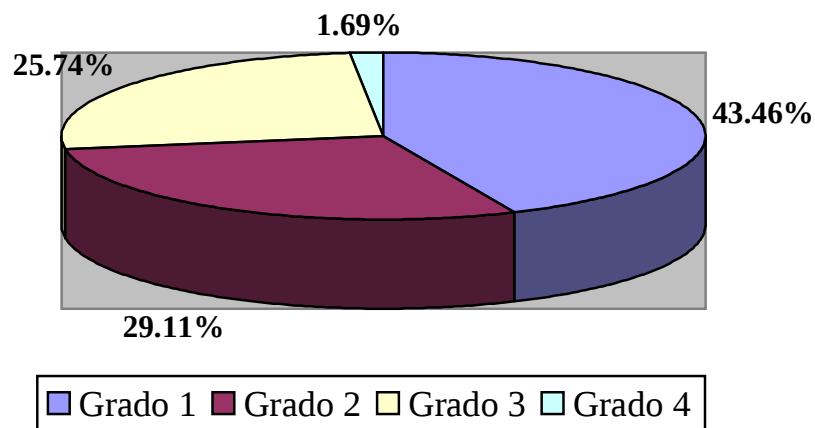
CUADRO No. 5

Grado de toxicidad de la quimioterapia y radioterapia concomitante como tratamiento en pacientes con cáncer de cérvix en el departamento de Ginecología Oncológica del Hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS Abril 2001 a Mayo 2002											
	Efecto Adverso	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4					
Toxicidad Hematológica											
1	Leucopenia	1	1	12	15	1					
2	Neutropenia	1	10	15	2	2					
3	Linfopenia	1	0	3	26	0					
4	Trombocitopenia	10	17	0	3	0					
5	Anemia	10	10	8	2	0					
6	Hemorragia	28	0	0	2	0					
Toxicidad Gastrointestinal											
7	Nausea	5	17	6	2	0					
8	Vómitos	9	11	8	2	0					
9	Diarrea	12	8	5	5	0					
10	Anorexia	25	4	1	0	0					
11	Colitis	26	0	2	2	0					
12	Dispepsia	27	3	0	0	0					
13	Proctitis	28	0	2	0	0					
14	Constipación	29	1	0	0	0					
15	Flatulencia	29	1	0	0	0					
Síntomas Constitucionales											
16	Fatiga	16	10	4	0	0					
17	Perdida de peso	25	3	2	0	0					
18	Fiebre	25	4	1	0	0					
Toxicidad Neurológica											
19	Neuropatía	28	2	0	0	0					
20	Alteración de la conciencia	29	0	0	0	1					
Toxicidad Cardiovascular											
21	Hipotensión	29	1	0	0	0					
TOTALES											
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
		393	-	103	43.46	69	29.11	61	25.74	4	1.69

Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA No.2

**Grado de toxicidad de la quimioterapia y radioterapia
concomitante como tratamiento en pacientes con cáncer de
cérvix en el departamento de Ginecología Oncológica del
Hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS
Abril 2001 a Mayo 2002**



Fuente: Hoja de recolección de datos.

CUADRO No. 6

Respuesta Clínica inmediata del cáncer de cervix secundaria al uso de quimioterapia y radioterapia concomitante en el departamento de Ginecología Oncológica del Hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS Abril 2001 a Mayo 2002			
	Tipo de respuesta	No.	%
1	Respuesta Completa	22	81.48
2	Respuesta Parcial	2	7.40
3	Enfermedad Estable	1	3.70
4	Progresión	2	7.40
	TOTAL	27	100

Fuente: Hoja de recolección de datos.

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A. CUADRO No. 1

El grupo etareo que más prevaleció dentro de las pacientes incluidas en el estudio fue el de mujeres de edad media (grupo comprendido entre los 36 a 46 años) ocupando el 53.33% del total de pacientes, seguido por el grupo comprendido entre los 25 y 35 años de edad. Esto es atribuible definitivamente al temprano inicio de la actividad sexual y enfermedades de transmisión sexual, principalmente por el virus del papiloma humano, así como a factores socioeconómicos y culturales, como la falta de acceso a los servicios, los cuales tienen efecto directo sobre la atención primaria, haciendo que fallen los programas de control por medio de la prueba de Papanicolaou en nuestro país, ya que las mujeres no asisten a dichos controles.

La etapa clínica II (específicamente la IIb) es en la cual se encontraban la mayoría de las pacientes al momento del diagnóstico (70%), seguido por la etapa III ocupando el 16.66%. Aunque la quimioterapia y radioterapia concomitante se utiliza en cáncer de cérvix en etapa avanzada, cabe hacer la salvedad que en este estudio se incluyó una paciente en etapa Ib2. Esto fue debido al tamaño y extensión tumoral (diámetro mayor de 5 cm) y a que en estudios previos (SWOG8797 y GOG123) se ha visto que este grupo de pacientes tienen mejor respuesta si se les da quimiorradiación previo a la cirugía indicada. (7,9)

B. CUADRO No. 2

El carcinoma epidermoide ocupó el 66.66% de los cánceres tratados con quimiorradiación seguido por el carcinoma mixto (adenoescomoso) con un 20%.

La importancia de la identificación de la estirpe histológica de los tumores radica en que dependiendo del tipo de tumor, este así se comporta. Los adenocarcinomas principalmente, son tumores de mucha agresividad por

lo que siempre se recomienda que posterior al tratamiento, aunque haya habido una respuesta clínica completa se realice cirugía complementaria.

C. CUADROS No. 3 Y No. 4

La leucopenia, neutropenia y linfopenia, fueron los efectos adversos que más se presentaron secundarios al tratamiento, seguidos de la náusea y los vómitos siendo estos cinco el 50.09% del total de efectos adversos presentados. La trombocitopenia se presentó en un 8.43% al igual que la anemia. Luego se presentaron efectos adversos principalmente gastrointestinales y constitucionales pero en un bajo porcentaje.

La mayor parte de los fármacos contra el cáncer son capaces de suprimir la inmunidad celular. Esta en general se produce de seis a doce días después de la administración del tratamiento ocasionando la granulocitopenia, linfopenia y posteriormente trombocitopenia. Granulocitopenia y trombocitopenia son efectos adversos esperados de la mayor parte de agentes antitumorales, estando estos dentro de los primeros cuatro efectos adversos presentados en este estudio. Los efectos adversos gastrointestinales varían desde la náusea y los vómitos hasta problemas de tubo digestivo, principalmente gastroenterocolitis (1.68%) así como la proctitis secundaria a la radioterapia (0.84%). Estas últimas acarrear un espectro de enfermedades diarreicas (7.59%) las cuales pueden llegar a ser mortales principalmente en pacientes que han desarrollado granulocitopenia.

En general, el 54.43% de las pacientes presentaron toxicidad hematológica y el 33.33% toxicidad gastrointestinal, seguidas por los síntomas constitucionales y la toxicidad neurológica y cardiovascular. Dentro de la toxicidad neurológica hay que resaltar la neuropatía (la cual se presentó en 2 pacientes) ya que esta es un efecto adverso directo del uso de cisplatino como en este caso.

D. CUADRO No. 5

En este cuadro, grado 0 indica la ausencia de cualquier efecto adverso o toxicidad, grado 1 indica una toxicidad mínima, grado 2 una toxicidad leve, grado 3 una toxicidad moderada y grado 4 indica una toxicidad severa.

(10)

Hay que mencionar que la toxicidad grado 4 presentada (1.68%) corresponde a la misma paciente, quien tuvo una neutropenia grado 4 la cual la llevó a desarrollar una infección generalizada, fiebre, con alteración del estado de la conciencia (grado 4). Estos efectos fueron imposibles de revertir ocasionándole posteriormente la muerte. Para evitar complicaciones similares a 3 pacientes se les suspendió la quimioterapia habiendo recibido únicamente 2 y 3 semanas de esta, ya que 2 de ellas presentaron neutropenia grado 3 y una grado 4.

En términos generales, vemos que la toxicidad mayormente presentada fue la grado 1 (43.45%), seguida por la grado 2 (29.11%) y grado 3 (25.73) y no se presentaron complicaciones de consideración excepto las mencionadas anteriormente.

E. CUADRO No. 6

En este cuadro tenemos el porcentaje de respuesta clínica inmediata a la quimioterapia y radioterapia concomitante en cáncer de cérvix. El 81.48% (22 pacientes) tuvieron una respuesta completa, 2 pacientes tuvieron una respuesta parcial, 1 paciente presentó enfermedad estable y 2 tuvieron progresión luego de haber finalizado el tratamiento. Este análisis se hizo en base al estado descrito en la primera consulta posterior a finalizado el tratamiento la cual es en promedio 3 meses después.

Cabe mencionar que el porcentaje de respuesta clínica se hizo en base a un total de 27 pacientes y no de las 30 pacientes del estudio debido a que una paciente falleció durante el tratamiento y 2 pacientes se ausentaron o se perdieron durante el tratamiento.

IX. CONSLUSIONES

1. El grupo etareo con mayor incidencia de cáncer de cérvix fue el de 36 a 45 años, lo cual es atribuible a la ausencia de control periódico por medio de la prueba de Papanicolaou y a un nivel socioeconómico bajo, así como a la alta incidencia de enfermedades de transmisión sexual.
2. La estirpe histológica de mayor frecuencia fue el carcinoma epidermoide (66.66%) similar a lo que reporta la literatura, lo cual es de mejor pronóstico para las pacientes.
3. Se presentaron un total de 237 efectos adversos siendo los principales leucopenia, neutropenia y linfopenia en el 12.23% de las pacientes y nauseas y vómitos en el 8.86 y 8.43% de las pacientes respectivamente .
4. Los principales sistemas afectados por el tratamiento fueron el sistema hematológico y gastrointestinal.
5. No se presentaron complicaciones de consideración en el 96% de los casos exceptuando la muerte de una paciente secundaria a una infección por neutropenia grado 4.
6. La quimioterapia (cisplatino + gemcitabine) y radioterapia concomitante en cáncer de cérvix presentó una toxicidad grado 1 y 2 por lo que tiene un efecto tóxico de mínimo a leve, y por ende un perfil de seguridad alto.
7. La quimioterapia y radioterapia concomitante además de presentar una toxicidad tolerable por los pacientes produce un alto índice de respuesta clínica inmediata completa del 81.48%.
8. Debido a su nivel de toxicidad bajo y de seguridad alto, la quimioterapia y radioterapia concomitante ofrece una mejor calidad de vida a las pacientes mientras dure el tratamiento.

X. RECOMENDACIONES

1. Dar seguimiento a las pacientes tratadas para evaluar el período libre de enfermedad a los 5 años posterior al tratamiento.
2. Implementar en Guatemala como tratamiento de elección para el cáncer de cérvix localmente avanzado la quimioterapia y radioterapia concomitante pues se ha comprobado que trate mejores beneficios para las pacientes.
3. Durante el tiempo de duración del tratamiento guardar las medidas de bioseguridad adecuadas y llevar un control adecuado de los efectos adversos presentados para evitar al máximo las complicaciones.
4. Incluir a todas las pacientes que cumplan los criterios de inclusión a esta modalidad de tratamiento para que así todas las pacientes afectadas puedan tener los mismos beneficios.

XI. RESUMEN

Estudio descriptivo-retrospectivo para evaluar la seguridad y toxicidad inmediata de la quimioterapia y radioterapia concomitante en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado en el departamento de Ginecología Oncológica del Hospital de Gineco-Obstetricia del Seguro Social.

Se revisaron los expedientes médicos de 30 pacientes con cáncer de cérvix en etapa avanzada que recibieron como tratamiento quimioterapia (cisplatino + gemcitabina) y radioterapia concomitante en el período de abril del 2001 a mayo del 2002 las cuales no debían haber recibido ningún tratamiento previo. Por medio de una hoja de recolección de datos se obtuvo la información que concierne al tratamiento recibido y se fueron anotando los efectos adversos que las pacientes presentaron durante el tratamiento. Luego se utilizaron los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute para determinar el grado de toxicidad que se presentó.

Hubo toxicidad hematológica en el 54.43% de las pacientes, gastrointestinal en el 33% y constitucional en el 10.5%. El grado de toxicidad mayormente presentado fue grado 1 (43.45%) y grado 2 (29.11%). Con la quimioterapia y radioterapia concomitante el 88.48% de las pacientes tuvieron una respuesta clínica completa.

Se concluyó que la quimioterapia y radioterapia concomitante tiene un efecto tóxico y un perfil de seguridad aceptables, además de que produce altas tasas de respuestas clínicas en las pacientes tratadas, por lo que se recomienda que se considere como tratamiento estándar para tratar el cáncer de cérvix localmente avanzado.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 37th: 2001. San Francisco, USA. Update on cervical cancer: where do we go from here? May 12-15 2001. p. 825.
2. Berek, Jonathan S. Ginecología de Novak. 12 a. Edición. México: McGraw-Hill 1997. 1357p.
3. Cannistra, Stephen and Niloff, J. Cancer of the uterine cervix. N Engl. J Med. 1996. April 18: 334(16): 1030-1037.
4. De Vita, VT. Cancer: principles and practice of oncology. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott. 1997. 1433p.
5. Fields, A. et al. Mature results of a phase II trial of concomitant cisplatin/pelvic radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecology Oncology. 1996. January 22: 0166: 416-422.
6. Instituto Nacional de Cancerología. Manual de Oncología. México: McGraw-Hill. 2000. 774p.
7. Keys, Henry M. et al. (Gynecology Oncology Group). Cisplatin radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. N Engl. J Med. 1999. April 15: 340(15): 1154-1161.
8. Lambrou, N. Morse, A. Wallach, E. The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins. 1999. 453p.
9. Morris, Mitchell. et al. (RTOG). Pelvic Radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical carcinoma. N Engl. J Med. 1999. April 15: 340(15): 1137-1143.
10. National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria Manual USA 1999. 62p.
11. Rose, P. et al. (Gynecology Oncology Group). Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl. J Med. 1999. April 15: 340(15): 1114-1153.
12. Saalabian, MJ. Et al. Neoadjuvant combination chemotherapy and radiation therapy in the treatment of stage IIB carcinoma of the cervix. Iran. J Med. Sci. 1996. 21(1&2): 41.

13. Thomas, G. Improved treatment for cervical cancer – Concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl. J Med. 1999. April 15: 340(15): 1198-1200.
14. Withney, CW. Et al. (Gynecology Oncology Group). A randomized comparison of fluoracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IV carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes. J. Clin Oncol. 1999. 17: 1339-1348.
15. World Health Organization. Quality Assurance in Radiotherapy. Geneva: WHO, 1988. 52p.

XIII. ANEXOS

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Departamento de Ginecología Oncológica
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Br. Luis Fernando García Aceituno
Dr. Cesar Estuardo Hernández M.
Dr. Otoniel Cardona

**EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y TOXICIDAD INMEDIATA
DE LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE
EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX LOCALMENTE
AVANZADO**

Hoja de Recolección de Datos

DATOS GENERALES

1. Nombre: _____
2. Edad (años):
3. # de afiliación:
4. Diagnóstico: Cáncer de Cérvix
5. Fecha del diagnóstico

TRATAMIENTO

6. Fecha de inicio del tratamiento:
7. Fecha de finalización del tratamiento:
8. Dosis total de radioterapia: _____ cGy
9. # de semanas de quimioterapia:

EFECTOS ADVERSOS

Toxicidad Hematológica

- | | | | |
|-----|-----------------|-------|--------------|
| 10. | Anemia | _____ | Grado: _____ |
| 11. | Leucopenia | _____ | Grado: _____ |
| 12. | Linfopenia | _____ | Grado: _____ |
| 13. | Neutropenia | _____ | Grado: _____ |
| 14. | Trombocitopenia | _____ | Grado: _____ |
| 15. | Otros: _____ | | |

Toxicidad Gastrointestinal

- | | | | |
|-----|--------------|-------|--------------|
| 16. | Anorexia | _____ | Grado: _____ |
| 17. | Colitis | _____ | Grado: _____ |
| 18. | Constipación | _____ | Grado: _____ |
| 19. | Diarrea | _____ | Grado: _____ |
| 20. | Dispepsia | _____ | Grado: _____ |
| 21. | Flatulencia | _____ | Grado: _____ |
| 22. | Gastritis | _____ | Grado: _____ |
| 23. | Nausea | _____ | Grado: _____ |
| 24. | Vómitos | _____ | Grado: _____ |
| 25. | Otros: _____ | | |

Síntomas Constitucionales

- | | | | |
|-----|-----------------|-------|--------------|
| 26. | Fatiga | _____ | Grado: _____ |
| 27. | Fiebre | _____ | Grado: _____ |
| 28. | Bochornos | _____ | Grado: _____ |
| 29. | Escalofríos | _____ | Grado: _____ |
| 30. | Diaforesis | _____ | Grado: _____ |
| 31. | Perdida de peso | _____ | Grado: _____ |
| 32. | Otros: _____ | | |

RESPUESTA CLINICA

33. Respuesta clínica al tratamiento: Respuesta Completa _____
 Respuesta Parcial _____
 Enfermedad Estable _____
 Progresión _____
34. Fecha de la última consulta: _____
35. Hubo recaída: Si _____ No _____
36. Fecha de la recaída: _____

Criterios Comunes de Toxicidad
Cancer Therapy Evaluation Program
National Cancer Institute
Junio 1999

**EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y TOXICIDAD INMEDIATA DE LA
 QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN PACIENTES
 CON CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADO**

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Efecto Adverso	Grado de Toxicidad				
	0	1	2	3	4
Anemia	normal	dentro debajo del límite normal inferior y 10.00 g/dL.	dentro 8 y 10 g/dL	dentro 6.5 y 8 g/dL	menor de 6.5 g/dL
Leucopenia	normal	dentro debajo del límite normal inferior y 3000 por mm3	dentro de 2000 y 3000 por mm3	dentro de 1000 y 2000 por mm3	menos de 1000 por mm3
Linfopenia	normal	dentro debajo del límite normal inferior y 1000 por mm3	dentro de 500 y 1000 por mm3	menos de 500 por mm3	-
Neutropenia	normal	dentro 1500 y 2000 por mm3	dentro de 1000 y 1500 por mm3	dentro de 500 y 100 por mm3	menos de 500 por mm3
Trombocitopenia	normal	dentro debajo del límite normal inferior y 75000 por mm3	dentro de 50000 y 75000 por mm3	dentro de 10000 y 50000 por mm3	menos de 10000 por mm3
Otros (especificar)	normal	leve	moderado	severo	perjuicio a la vida o riesgo de muerte

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Efecto Adverso	Grado de Toxicidad				
	0	1	2	3	4
Anorexia	ninguna	perdida del apetito	ingesta oral significativamente disminuida	se requieren líquidos IV	se requiere alimentación por sonda o aliment. parenteral
Colitis	ninguna	-	dolor abdominal con moco o sangre en las heces	dolor abdominal, fiebre, cambio en los hábitos intestinales con ileo	perforación o necesidad de cirugía o megacolon tóxico
Constipación	ninguna	se requiere de modificaciones en la dieta	se requiere de laxantes	se requiere de desimpactación o uso de enemas	obstrucción o megacolon tóxico
Diarrea	ninguna	aumento en No. de cuatro las evacuaciones diarias	de 4 a 6 por día	arriba de 7 o incontinencia o necesidad de líquidos IV	ingreso al UTI o colapso hemodinámico
Dispepsia	ninguna	leve	moderado	severo	-
Flatulencia	ninguna	leve	moderado	severo	-
Gastritis	ninguna	-	requiere tratamiento médico	no controlable con tratamiento médico, requiere hospitalización	sangrado cirugía de emergencia
Nausea	ninguna	apto para comer	intolerancia significativa	requiere de líquidos IV	-
Vómitos	ninguna	1 episodio en 24 horas después del tratamiento	2 a 5 episodios en 24 horas después del Tx.	más de 6 episodios en 24 horas o necesidad de líquidos IV	colapso hemodinámico, ingreso a UTI
Otros (especificar)	normal	leve	moderado	severo	perjuicio a la vida o riesgo de muerte

SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Efecto Adverso	Grado de Toxicidad				
	0	1	2	3	4
Fatiga	ninguna	aumento en el cansancio pero sin alterar las actividades diarias	fatiga moderada o dificultad para realizar ciertas actividades	fatiga severa o pérdida de la habilidad para realizar ciertas	postración o discapacidad
Fiebre	ninguna	dentro de 38 y 39° C	dentro de 39 y 40° C	arriba de 40° C	arriba de 40° C por más de 24 h.
Bochornos	ninguno	presentes	-	-	-
Escalofríos	ninguno	leves, requieren tratamiento sintomático	severo	sin respuesta a tratamiento	
Sudoraciones	normal	leve y ocasional	frecuentemente	-	-
Perdida de Peso	menos del 5%	dentro del 5 y 10%	dentro del 10 y 20%	arriba del 20%	-
Otros (especificar)	normal	leve	moderado	severo	perjuicio a la vida o riesgo de muerte