

Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



**“TASA DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
VERSUS EL TRATAMIENTO ESTANDAR EN CANCER
LOCALMENTE AVANZADO DE CERVIX, HOSPITAL GOYENECHE,
AREQUIPA, 2013 A 2014.”**

Tesis presentada:

Lutgarda Laura Suclla Velásquez

Para optar por el Título Profesional de:

Médica Cirujano

Asesor: Dr. Gonzalo Mendoza Del Solar

Arequipa - Perú

2017

A Dios.

*En memoria de mis amados abuelos Nery y
Lutgarda.*

Al amor de mis padres Álvaro y Darina.

Al cariño de mi hermano José Alonso.

*A la paciencia de mi asesor Dr. Gonzalo Mendoza
del Solar.*

*A todos aquellos que incondicionalmente me
apoyaron, muchas gracias.*

“Cervical cancer continues to be a public health problem in the region. Since cytology screening has had no impact on incidence and mortality rates, the adoption of new screening strategies and the incorporation of vaccination programs against HPV infection in adolescent girls are imminent”

Eduardo Lazcano-Ponce. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America. Salud pública Méx vol.52 no.6 Cuernavaca nov./dic. 2010

ÍNDICE GENERAL:

RESUMEN	6
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
CAPITULO 1	12
MATERIALES Y MÉTODOS	12
1.- Tipo de Estudio:	13
2.- Área de Estudio:	13
3.- Población:	13
4.- Definición de variables:	14
5.- Procedimientos:	16
6.- Aspectos éticos:	17
7.- Análisis Estadístico:	17
CAPÍTULO II	19
RESULTADOS	19
1.- Selección de Sujetos de Estudio:	20
2.- Características de los Sujetos de Estudio:	20
3.- Factores relacionados al tratamiento empleado en los sujetos de estudio: ..	24
CAPÍTULO III	33
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	33
1.- Sobre la respuesta objetiva y sus factores relacionados:	34
2.- Sobre el tratamiento empleado y la respuesta objetiva hallada:	38
3.- Limitaciones del estudio:	44
CAPÍTULO IV	45
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	45
CONCLUSIONES	46
RECOMENDACIONES	47
BIBLIOGRAFÍA	48
ANEXOS	54
ANEXO 1	55

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	55
ANEXO 2.....	58
PROYECTO DE TESIS	58



RESUMEN

Introducción: El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública a nivel mundial, en ello radica la importancia de su tratamiento oportuno y eficaz, siendo el usado en el estadio localmente avanzado la quimioterapia y radioterapia concomitante. El objetivo del estudio es comparar la respuesta objetiva obtenida usando quimioterapia neoadyuvante (QT NA) frente al tratamiento estándar (QT-RT).

Materiales y métodos: Diseño: Casos y controles. Los sujetos de estudio fueron pacientes con Cáncer de Cérvix, de 27 a 89 años tratadas en el Hospital III Goyeneche durante el 2013 y 2014. Se excluyeron pacientes que no tuvieran diagnóstico anatomopatológico confirmado, que estuvieran en un estadio diferente al localmente avanzado, con diagnósticos ginecológicos agregados, no evaluadas post tratamiento. Los controles fueron pacientes tratados con QT-RT, mientras que los casos fueron pacientes tratados con QT NA. Las variables dependientes fueron respuesta objetiva y reacciones adversas a tratamiento. Las variables independientes fueron edad, tiempo de enfermedad, síntomas principales, tipo anatomopatológico, estadios y tipo de tratamiento empleado. Todos los aspectos éticos se cubrieron. El análisis empleó estadística descriptiva e inferencial. Se usó SPSS 22. Todas las pruebas tuvieron un error alfa de 0,05.

Resultados: Se tuvo una muestra de 183 sujetos: 120 controles y 63 casos. El porcentaje de respuesta estable en los controles fue de 40,0%, seguido de 34,2% de respuesta parcial, 23,3% de respuesta completa y 2,5% de progresión de la enfermedad; en cambio en cuanto a los casos el 54,0% tuvo una respuesta estable, el 25,4% progreso de la enfermedad, el 20,6% respuesta completa y nadie respuesta parcial.

Discusión: La radioterapia asociada a la quimioterapia como tratamiento demostró mejores resultados en el progreso de la enfermedad ya que se vio

mayor tasa de respuesta completa y menor cantidad de progresión de la enfermedad frente al uso de la quimioterapia neoadyuvante como tratamiento. Así mismo se encontró alto porcentaje de vómitos como efecto adverso más común en ambos grupos de estudio, a pesar de ello se halló un mayor porcentaje en el grupo de casos, no solo en cuanto trastorno gastrointestinal sino también hematológico como anemia.

Palabras clave: Cáncer de cérvix, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia, quimioterapia concomitante, respuesta objetiva, efectos adversos.



ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is a worldwide public health problem, and it is important for the treatment in the locally advanced stage of chemotherapy and concomitant radiotherapy. The objective of the study is compare the objective response obtained using neoadjuvant chemotherapy (QT NA) versus standard treatment (QT-RT).

Materials and methods: Design: Cases and controls. The study subjects were patients with cervical cancer, from 27 to 89 years old treated at Hospital III Goyeneche during 2013 and 2014. We excluded patients who did not have a confirmed pathological anatomic diagnosis, who were in a different stage to the locally advanced, with Gynecological diagnoses added, not evaluated post treatment. The controls were patients treated with QT-RT, whereas the cases were patients treated with QT-NA. The dependent variables were objective response and adverse reactions to treatment. The independent variables were age, disease time, main symptoms, pathological type, stages and type of treatment. All ethical aspects were covered. Descriptive statistics employment analysis. SPSS 22 was used. All tests had an alpha error of 0.05.

Results: A sample of 183 subjects was present: 120 controls and 63 cases. The percentage of stable response in controls was 40.0%, followed by 34.2% partial response, 23.3% complete response and 2.5% disease progression; 54.0% had a stable response, 25.4% progression of the disease, 20.6% complete response and no partial response.

Discussion: Radiotherapy associated with chemotherapy as treatment showed better results in the progression of the disease, as it was seen a higher rate of complete response and less progression of the disease compared to the use of neoadjuvant chemotherapy as a treatment. Also high percentage of vomiting was found as the most common adverse effect in both study groups,

nevertheless a higher percentage was found in the group of cases, not only as gastrointestinal disorder but also hematological anemia.

Key words: Cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, radiation therapy, concomitant chemotherapy, objective response, adverse effects.



INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino constituye un problema de salud pública en nuestro país y a nivel mundial. Es el segundo tipo de cáncer más común en mujeres de todo el mundo, con mayor incidencia en los países en desarrollo y la principal causa de fallecimiento de mujeres en nuestro país. (1,2)

Cada año 500,000 mujeres desarrollan cáncer cervicouterino y cerca de 275 mil mueren a causa de esta enfermedad. Para el 2030, se prevé que el cáncer cervicouterino cobrará la vida de más de 474. 000 mujeres por año y se espera que más del 95% de estas defunciones tengan lugar en países de ingresos bajos y medianos como el nuestro. (1, 3, 4)

Ya que muchas mujeres mueren a causa de esta patología, es de suma importancia el uso de un buen tratamiento que se basa en el tamaño del tumor, de la localización, del estado del paciente y de sus deseos genésicos. (5)

Las opciones actuales para el tratamiento de cáncer de cérvix son la cirugía y la radioterapia y, en algunas ocasiones, la quimioterapia. En cuanto al cáncer cervicouterino localmente avanzado, estadio II-B a IV, el tratamiento estándar consiste en la asociación de la radioterapia a la quimioterapia concomitante, dicha afirmación fue dada por el National Cancer Institute, tomando en cuenta seis estudios y dos meta- análisis que evaluaron el rol de la radioquimioterapia concomitante, en los que se observó un incremento del 30 al 50 % en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de la enfermedad en las pacientes. (6,7)

Actualmente frente al aumento de casos de cáncer de cérvix y la falta de equipos de radioterapia como se dio durante el año 2013 en nuestro hospital,

ya que se estaba instalando un nuevo equipo de Radioterapia, los pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante extendido. El uso de dicho tratamiento continúa siendo controversial y además solo es recomendado en estudios clínicos como un complemento de la radioterapia o de la cirugía en comparación con la radioterapia sola y se han visto favorecidos los regímenes basados en cisplatino, debido a las grandes tasas de respuesta, pero esta aun limitado ya que los estudios varían de un aumento significativo en la supervivencia. (1, 3,5)

EL presente estudio de investigación tiene una relevancia científica, ya que va a permitir conocer la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante, en cáncer de cérvix localmente avanzado que hasta la actualidad no existen datos concluyentes. Teóricamente las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante serían; evaluar la respuesta a terapia sistémica, valorar el tratamiento in vivo, la vascularización óptima y erradicar micrometástasis. (6).

Por tanto el objetivo del presente estudio es determinar la tasa de efectividad, es decir el porcentaje de pacientes en respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad, enfermedad estable en pacientes tratadas con tratamiento estándar: radioterapia más quimioterapia concomitante versus pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y radioterapia ; el propósito está orientado a determinar si hay clara diferencia entre el uso de ambos tipos de tratamiento en beneficio del paciente y de acuerdo a los recursos disponibles.



CAPÍTULO 1

MATERIALES Y MÉTODOS

1.- Tipo de Estudio:

Se realizó una investigación de nivel RELACIONAL, tipo RETROSPECTIVO, empleándose un diseño de CASOS Y CONTROLES.

2.- Área de Estudio:

La investigación se llevó a cabo en el Hospital III Goyeneche, ubicado en la Av. Goyeneche s/ n, en la ciudad y departamento de Arequipa. Perú.

El Hospital III Goyeneche es un centro de referencia, atiende a pacientes provenientes de Madre de Dios, Cuzco, Puno, Juliaca, Tacna, Moquegua y Apurímac, brindando atención en más de 25 especialidades médicas, con un promedio de 43 000 citas al año.

3.- Población:

La población de estudio estuvo constituida por pacientes mujeres de 27 a 89 años que fueron diagnosticadas con Cáncer de Cérvix. La muestra la constituyeron pacientes de toda la región del Sur, de diferentes estados sociales y estado civil, atendidos por dicho diagnóstico desde enero del 2013 a diciembre del 2014.

A.- Criterios de inclusión:

- Tener historia clínica en el Hospital III Goyeneche, que incluye todos los instrumentos empleados como se detalla en la sección Procedimientos.

B.- Criterios de exclusión:

- Pacientes sin diagnóstico anatomopatológico confirmado de cáncer de cérvix.

- Encontrarse en un estadio de la enfermedad diferente al localmente avanzado.
- Pacientes con diagnósticos ginecológicos agregados aparte de Cáncer de Cérvix.
- Pacientes tratadas con radioterapia u otros tratamientos fuera de las fechas del 2013 a 2014.
- Pacientes no evaluadas post tratamiento de quimioterapia concomitante asociada a radioterapia; y de quimioterapia neoadyuvante según escala RECIST.
- Pacientes fallecidas durante el tratamiento en su estancia hospitalaria.

C.- Definición de Casos y controles:

Se define como un estudio de CASOS Y CONTROLES porque mide los efectos del uso de la quimioterapia neoadyuvante, en un grupo de pacientes de sexo femenino que padecen cáncer de cérvix; que vendría a ser el grupo de CASOS y que además cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, atendidas en el Hospital III Goyeneche durante el intervalo de tiempo del 2013 a 2014.

El grupo CONTROL estaría conformado por el grupo de pacientes que padecen la misma patología que las anteriormente mencionadas y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, que recibieron el tratamiento de radioterapia y quimioterapia concomitante, también atendidas durante dicho rango de tiempo en el Hospital III Goyeneche.

4.- Definición de variables:

Las variables INDEPENDIENTES estudiadas fueron:

- **Quimioterapia neoadyuvante:** De tipo cualitativa dicotómica. El valor se obtuvo por recolección de datos de Historia Clínica y fue expresado por 03

cursos del esquema carbo-paclitaxel y carboplatino o el esquema cisplatino 40 mgr/m² y 5 fluoracilo 500 mgr/m² que constaba de 04 a 06 cursos.

- **Tratamiento estándar:** o quimioterapia (Cisplatino 40 mgr/m² combinado con 5-Fluoracilo 500 mgr/m² por seis cursos) más radioterapia concomitante (8.500 cGy). De tipo cualitativa dicotómica. El valor se obtuvo por recolección de datos de Historia Clínica y fue expresado por Tratamiento estándar recibido / no tratamiento estándar recibido.

Las **VARIABLES DEPENDIENTES** estudiadas fueron:

- **Respuesta objetiva a la quimioterapia neoadyuvante:** Variable de tipo nominal, clasificada y obtenida según la escala RECIST especificada en la Historia Clínica de cada paciente, expresando los valores de Respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad y enfermedad estable, considerando las reacciones adversas a dicho tratamiento.
- **Respuesta objetiva a la quimioterapia más radioterapia concomitante:** Variable de tipo nominal, clasificada y obtenida según la escala RECIST especificada en la Historia Clínica de cada paciente, expresando los valores de Respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad y enfermedad estable, considerando las reacciones adversas a dicho tratamiento.
- **Eficiencia comparativa de ambos tratamientos:** variable de tipo ordinal, obtenida de la comparación entre ambas escalas RECIST aplicadas a los tratamientos empleados en el presente estudio, medida por los indicadores: respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad y estable.

Las variables INTERVINIENTES estudiadas fueron:

- **Edad:** De tipo numérica discreta. El valor se obtuvo del DNI adjunto al Formato único de admisión de cada paciente y fue expresado en número de años.
- **Tiempo de enfermedad:** De tipo numérica discreta. El valor se obtuvo por recolección de datos de la Historia Clínica y fue expresado en meses de padecimiento de la enfermedad, previos al diagnóstico.
- **Síntomas principales:** variables de tipo cualitativa nominal. El valor se obtuvo por recolección de datos de la Historia Clínica y fue expresado por ginecorragia y flujo vaginal.
- **Tipo de Anatomopatológica:** De tipo cualitativa nominal. El valor se obtuvo del informe anatomopatológico y fue expresado por; carcinoma epidermoide de células grandes no queratinizado y carcinoma epidermoide de células grandes queratinizante.
- **Estadios:** Variable de tipo Cualitativa ordinal, con datos obtenidos de la Historia Clínica, con valores de IIB-III-IV.

5.- Procedimientos:

La técnica de investigación empleada fue la OBSERVACIÓN DOCUMENTADA. Para ello se redactó la solicitud entregada en mesa de partes para el permiso correspondiente para acceder al Archivo Principal del Hospital III Goyeneche en la oficina de Estadística. Se procedió a seleccionar los sujetos de estudio haciendo

uso de la Base de Datos de Informática, extrayendo los datos (nombre, número de Historia Clínica) correspondientes a los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Cérvix que recibieron tratamiento durante los años 2013 a 2014, haciéndose la primera relación de sujetos de estudio.

Luego, se buscó la Historia Clínica de cada una de las pacientes en el Archivo de la Oficina de Estadística, haciendo uso del número de Historia Clínica. La data se tomó haciendo uso de la Ficha de Recolección de Datos (Anexo 1), para ello se ubicaron dentro de la Historia Clínica buscando los instrumentos correspondientes a cada variable. Finalmente todo se digitalizó en una matriz de Microsoft Access 2010.

6.- Aspectos éticos:

La investigación realizada cumplió con todos los aspectos éticos correspondientes. La información ha sido manejada de manera confidencial y sólo con propósitos de la investigación, sin perjuicio de los sujetos de estudio, el tratamiento administrado a cada paciente con diagnóstico de Cáncer de Cérvix, no fue indicado con fines de investigación, sino obedeció a las circunstancias que se vivieron durante ese período de tiempo en el cuál la radioterapia no era una opción para ningún paciente por no contar con ella en el Hospital III Goyeneche, ni en ningún otro establecimiento de salud del MINSA.

Posterior a la digitalización de datos, cada paciente sólo podía ser ubicado por el identificador asignado y por el número de historia, ambos datos sólo manejados por el investigador. Así mismo el trabajo contó con la aprobación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica Santa María.

7.- Análisis Estadístico:

La matriz de datos elaborada en Microsoft Access 2010, para el análisis estadístico, fue transformada en una base de datos del paquete estadístico SPSS versión 22.

Se empleó estadística descriptiva. Usándose tablas de frecuencia, expresando los resultados en valores absolutos y relativos (porcentajes) para el caso de variables cualitativas; se usaron medidas de tendencia central (media aritmética) y dispersión (desviación estándar (DE)), para el caso de variables numéricas.

Para evaluar relación estadística se empleó la prueba de Chi cuadrado para el caso de variables cualitativas y T – student en el caso de variables numéricas, con previa evaluación de los supuestos de normalidad y homocedasticidad de las variables (como Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk y Levene).

Todas las pruebas estadísticas se ejecutaron con un error alfa de 0,05.





CAPÍTULO II

RESULTADOS

1.- Selección de Sujetos de Estudio:

Se encontró un total de 194 sujetos registrados en el libro de altas hospitalarias con el diagnóstico de cáncer de cérvix, desde enero del 2013 a diciembre del 2014. De ellos 2 se encontraban en el estadio IVB por lo que solo recibieron tratamiento sintomático, 3 ingresaron por el diagnóstico de shock séptico y no recibieron tratamiento oncológico sino solo antibioticoterapia, y 6 fallecieron durante su estancia hospitalaria. De acuerdo a ello se obtuvo una muestra de 183 sujetos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

2.-Características de los Sujetos de Estudio:

La edad promedio fue de 52,44 años, la paciente más joven tenía 20 años y la paciente mayor fue de 89 años, en cuanto al tiempo de enfermedad promedio fue de 10,16 meses, el menor tiempo de enfermedad fue de 5 meses y el mayor tiempo de enfermedad fue de 24 meses. (Tabla 1).

Tabla 1: Distribución de la edad y tiempo de enfermedad en los sujetos de estudio.

	Media	Desviación estándar.	Mínimo	Máximo
Edad	52,44	13,232	20	89
Tiempo de enf- meses	10,16	2,558	5	24

Fuente: propia

Por otra parte la variable tipo anatomopatológico se determinó con una frecuencia de 136 pacientes con tipo epidermoide de células no queratinizantes y 47 pacientes con tipo carcinoma epidermoide de células queratinizantes, los

porcentajes hallados fueron de 74,3 % de tipo de células no queratinizantes y 25,7% de tipo células queratinizantes. (Tabla 2).

Tabla 2: Frecuencia y porcentaje de presentación de tipo anatomopatológico: carcinoma epidermoide de células queratinizantes y de células no queratinizantes.

	Frecuencia	Porcentaje
Epidermoide de células no queratinizantes	136	74,3
Epidermoide de células queratinizantes	47	25,7
Total	183	100,0

Fuente: propia

En el análisis de la variable Estadios de la enfermedad, la frecuencia de presentación fue de 101 pacientes se encontraron en el estadio IIB al momento de recibir tratamiento(55,2%), 5 pacientes se encontraban en estadio IIIA (2,7%), 70 pacientes en estadio IIIB (38,3%) y 4 pacientes en estadio IVA (3,8%). (Tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia y porcentaje de la variable estadios de la enfermedad en los sujetos de estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
IIB	101	55,2
IIIA	5	2,7
IIIB	70	38,3
IVA	7	3,8
Total	183	100,0

Fuente: propia

Se analizó la frecuencia del tratamiento empleado en los sujetos de estudio determinándose que fueron 63 pacientes en los que se utilizó quimioterapia neoadyuvante dando un porcentaje de 34,4 %, mientras que 120 pacientes recibieron quimioterapia con radioterapia concomitante dando un porcentaje de 65,6%. (Tabla 4).

Tabla 4: Distribución de la frecuencia y porcentaje de variable tipo de tratamiento empleado: quimioterapia neoadyuvante y quimioterapia con radioterapia concomitante.

	Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia neoadyuvante	63	34,4
Quimioterapia con radioterapia	120	65,6
Total	183	100,0

Fuente: propia

La frecuencia y porcentajes de la variable respuesta objetiva obtenida luego de que se les impartiera tratamiento en los sujetos de estudio fue de una respuesta estable en 82 pacientes (44,8%), respuesta completa en 41 de los sujetos de estudio (22,4%), respuesta parcial en 41 pacientes (22,4%), y progresión de la enfermedad en 19 de los pacientes (10,4%). (Tabla 5).

Tabla 5: Distribución de frecuencia y porcentaje de variable respuesta objetiva presentada en los sujetos de estudio luego de recibir tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje
Estable	82	44,8
Respuesta completa	41	22,4
Respuesta parcial	41	22,4
Progresión de Enfermedad	19	10,4
Total	183	100,0

Fuente: propia

El análisis de la variable efectos adversos presentados en los sujetos de estudio luego de haber recibido el tratamiento fue una frecuencia de 40 pacientes presentaron anemia (21,9%), 27 sujetos presentaron cefalea (14,8%), 96 pacientes sufrieron de vómitos (52,5%), 17 pacientes presentaron diarrea (9,3%), y 3 pacientes presentaron falla hepática (1,6%). (Tabla 6).

Tabla 6: Distribución de frecuencia y porcentaje de la variable efectos adversos: anemia, cefalea, vómitos, diarrea y falla hepática en los sujetos de estudio luego de haber recibido tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje
Anemia	40	21,9
Cefalea	27	14,8
Vómitos	96	52,5
Diarrea	17	9,3
Falla hepatica	3	1,6
Total	183	100,0

Fuente: propia

3.- Factores relacionados al tratamiento empleado en los sujetos de estudio:

La relación entre síntomas principales descritos por los sujetos de estudio y el tratamiento empleado fue la siguiente de 158 pacientes que presentaron ginecorragia, 52 (32.91%) fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante y 106 (67.08%) recibieron radioterapia con quimioterapia concomitante; 25 pacientes

percibieron flujo vaginal, de ellos 11 (44.0%) recibieron quimioterapia neoadyuvante y 14 (56.0%) recibieron radioterapia con quimioterapia concomitante.

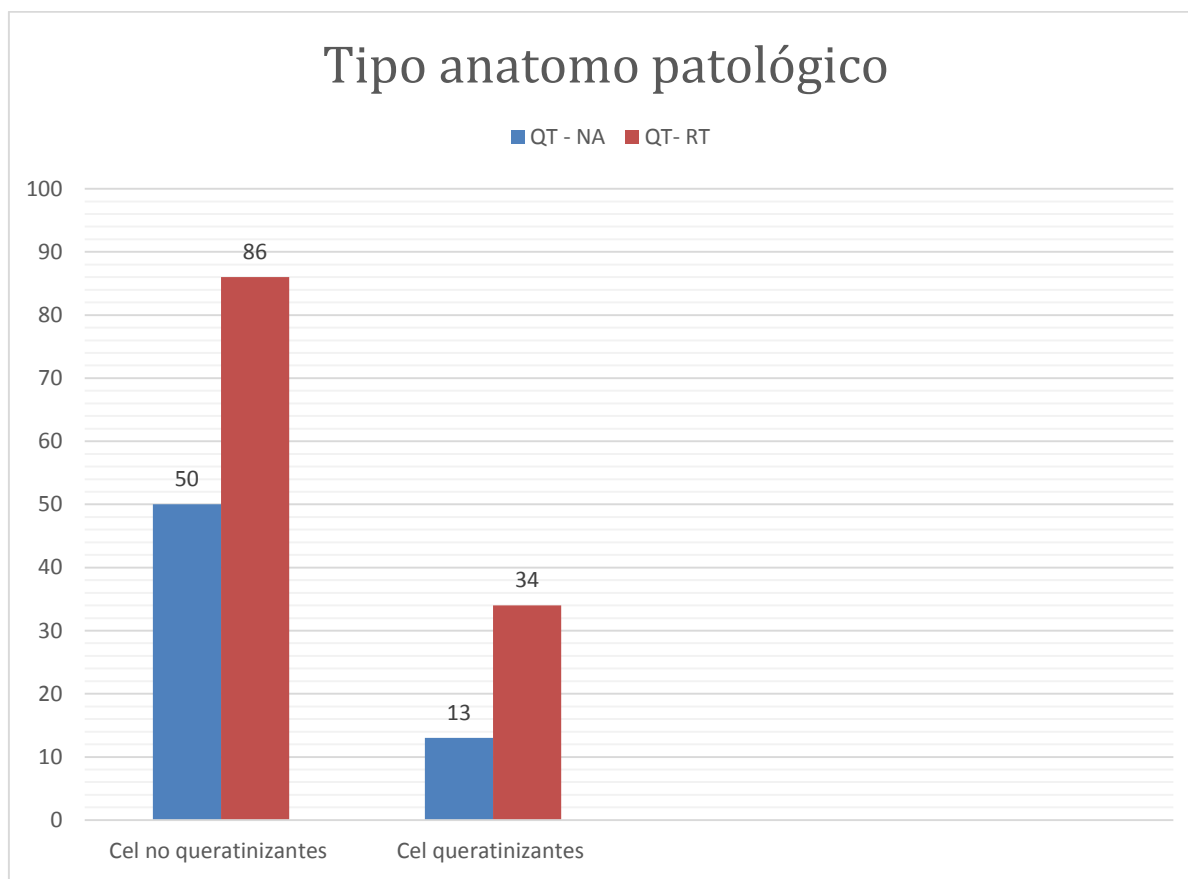
En cuanto a la relación del tipo anatomopatológico y el tratamiento usado, se determinó que 50 (36.76%) casos de tipo anatomopatológico epidermoide de células no queratinizantes fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante y 86 (63.23%) casos tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante; mientras que 13 (27.65%) de los casos con tipo de células queratinizantes fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante y 34 (72.34%) casos tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante. (Tabla 8).

Tabla 8: Relación entre la distribución de tipos anatomopatológicos epidermoide de células queratinizantes y de células no queratinizantes con el tipo de tratamiento empleado: quimioterapia neoadyuvante y quimioterapia con radioterapia concomitante.

	TRATAMIENTO				Total
	Quimioterapia neoadyuvante		Quimioterapia con radioterapia		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Carcinoma epidermoide de células no queratinizantes	50	36.76	86	63.23	136
Carcinoma epidermoide de Células queratinizantes	13	27.65	34	72.34	47
Total	63		120		183

p: 0,257

Fuente: propia



Fuente: propia

Figura 1: Distribución de las frecuencias de la variable tipo anatomopatológico de acuerdo al tipo de tratamiento empleado.

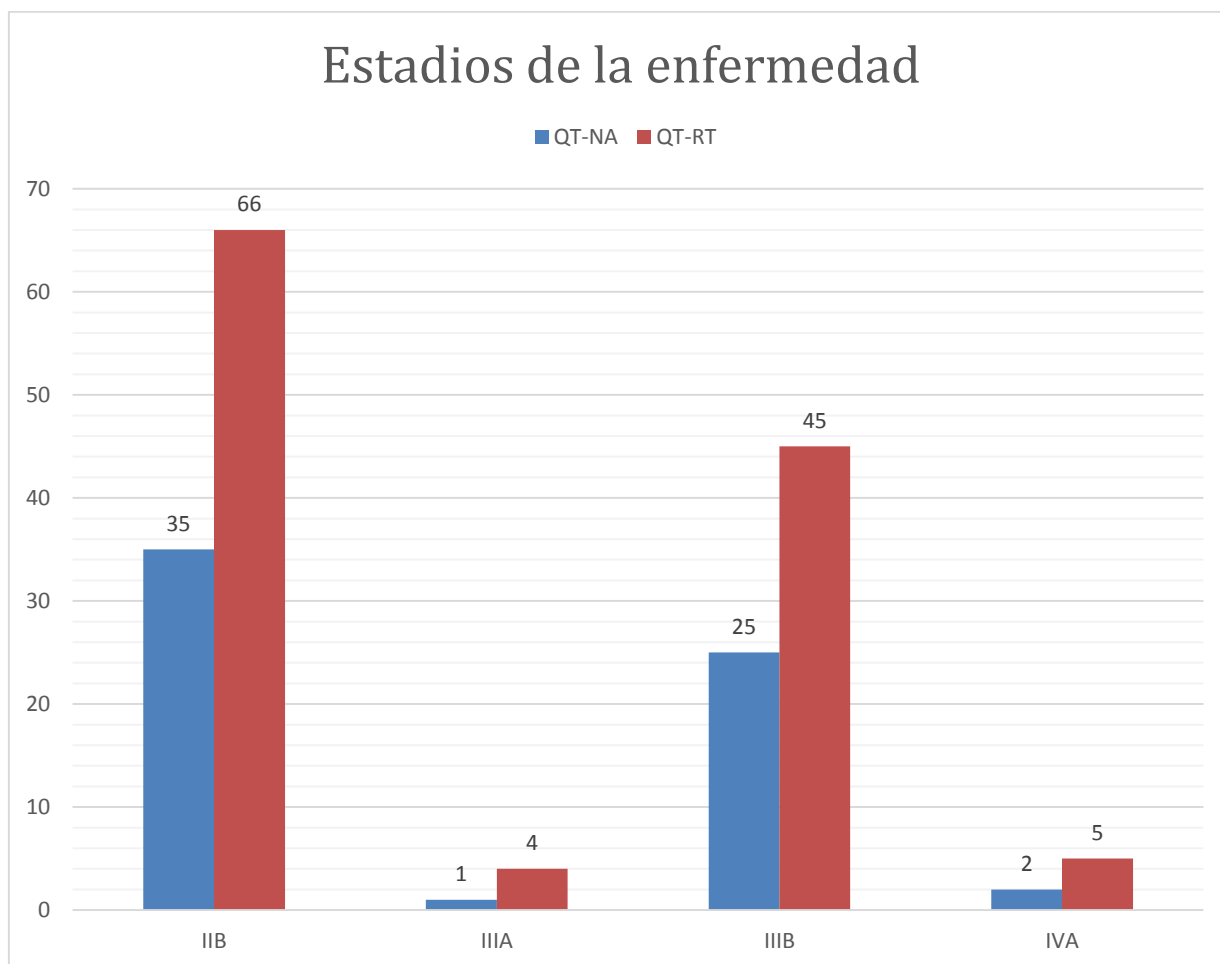
Al relacionar la variable estadio de la enfermedad con el tratamiento empleado, se halló 35 casos de pacientes con tipo anatomopatológico IIB recibieron quimioterapia neoadyuvante, y 66 quimioterapia con radioterapia concomitante, un paciente con tipo anatomopatológico IIIA recibió quimioterapia neoadyuvante, y 4 pacientes recibieron quimioterapia con radioterapia concomitante, 25 casos de tipo IIB recibieron quimioterapia neoadyuvante y 45 quimioterapia con radioterapia concomitante, por ultimo dos pacientes con tipo IVA recibieron quimioterapia neoadyuvante y 5 quimioterapia con radioterapia concomitante. (Tabla 9).

Tabla 9: Distribución de relación de frecuencia entre la variable estadio de la enfermedad: IIB, IIIA, IIIB, IVA, con la variable tipo de tratamiento empleado: quimioterapia neoadyuvante y quimioterapia con radioterapia concomitante, en los sujetos de estudio.

		TTO				Total
		Quimio neoadyuvante		Quimio con radio		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Estadios	IIB	35	34.65	66	65.34	101
	IIIA	1	20.0	4	80.0	5
	IIIB	25	35.71	45	64.28	70
	IVA	2	28.57	5	71.42	7
Total		63		120		183

p: 0,892

Fuente: propia



Fuente: propia

Figura 2: Distribución de frecuencia de la variable estadio de la enfermedad con tratamiento empleado.

Respecto a la respuesta objetiva obtenida luego de la aplicación del tratamiento en los sujetos de estudio, entre aquellos que recibieron quimioterapia neoadyuvante, se encontró una respuesta estable en 34 de ellos (54%), una respuesta completa en 13 de ellos (20,6%), ninguno de ellos presentó una respuesta parcial, y 16 de ellos presentaron progresión de la enfermedad (25,4%); en cuanto al grupo que fueron tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante, se encontró que 48 de los sujetos de estudio presentaron una respuesta estable (40%), 28 de ellos

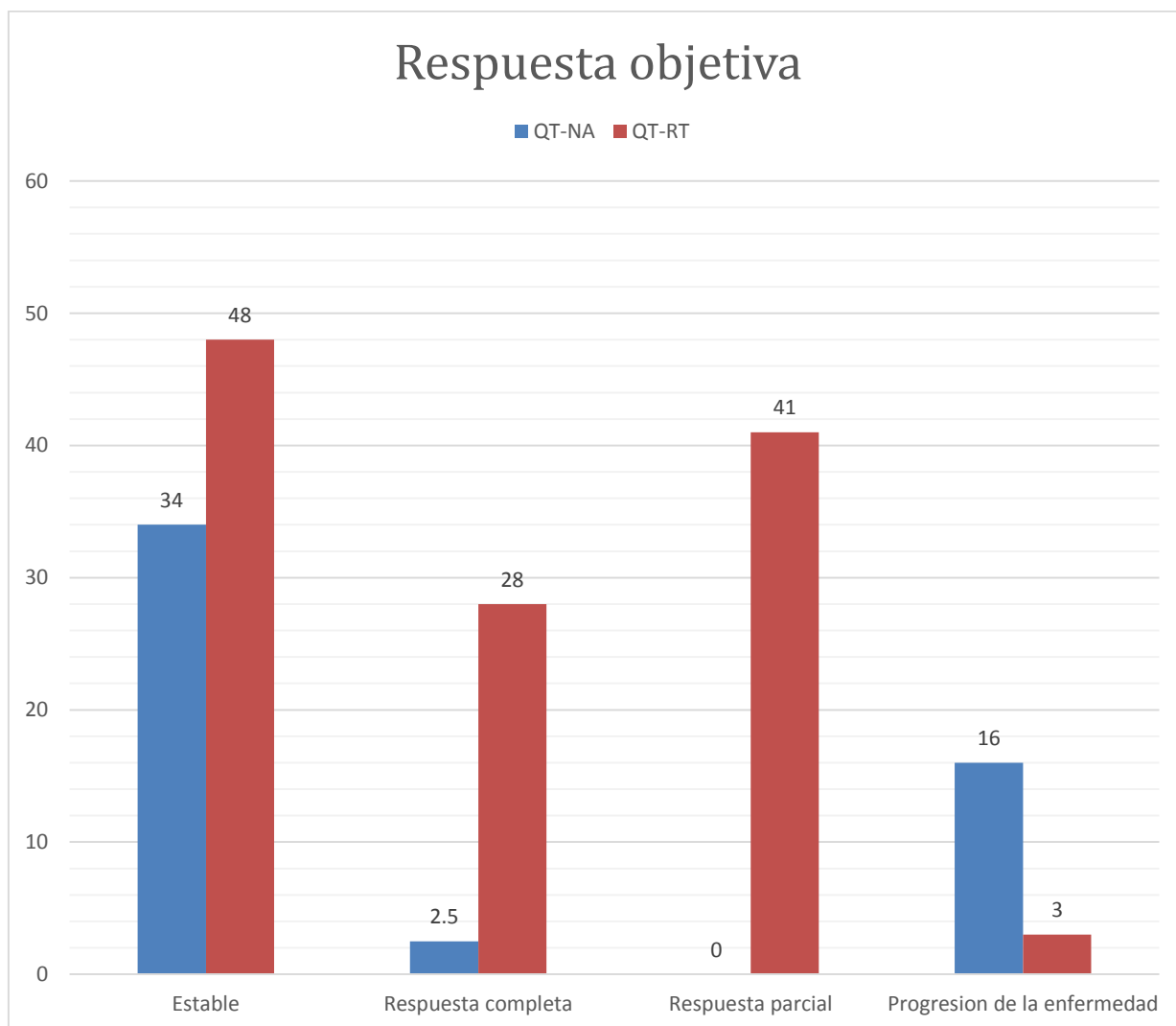
una respuesta completa (23,3%), 41 de ellos una respuesta parcial (34,2%), y 3 de ellos presentaron progresión de la enfermedad (2,5%). (Tabla 10).

Tabla 10: Distribución de relación entre la variable tipo de tratamiento usado y las respuestas objetivas: estable, respuesta parcial, respuesta completa y progresión de la enfermedad, obtenidas por los sujetos de estudio.

		TTO				Total	
		Quimio neoadyuvante		Quimio con radio			
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Respuesta objetiva	Estable	34	54.0%	48	40.0 %	82	44.8%
	Respuesta completa	13	20.6%	28	23.3%	41	22.4%
	Respuesta parcial	0	0.0%	41	34.2%	41	22.4%
	Progresión de la enfermedad	16	25.4%	3	2.5%	19	10.4%
Total		63	100%	120	100%	183	

p: 0,000

Fuente: propia



Fuente: propia

Figura 3: Frecuencia de respuesta objetiva con relación al tratamiento empleado en los sujetos de estudio.

En cuanto a la variable efectos adversos observados luego de la aplicación del tratamiento en los sujetos de estudio, se encontró que entre los que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante, 18 pacientes presentaron anemia dando un porcentaje de 28,6%, 5 pacientes presentaron cefalea (7,9%), 38 sufrieron de vómitos (60,3%), dos de ellos presentaron diarrea (3,2%), y ninguno presentó falla hepática; el grupo de pacientes que fueron tratados con quimioterapia y

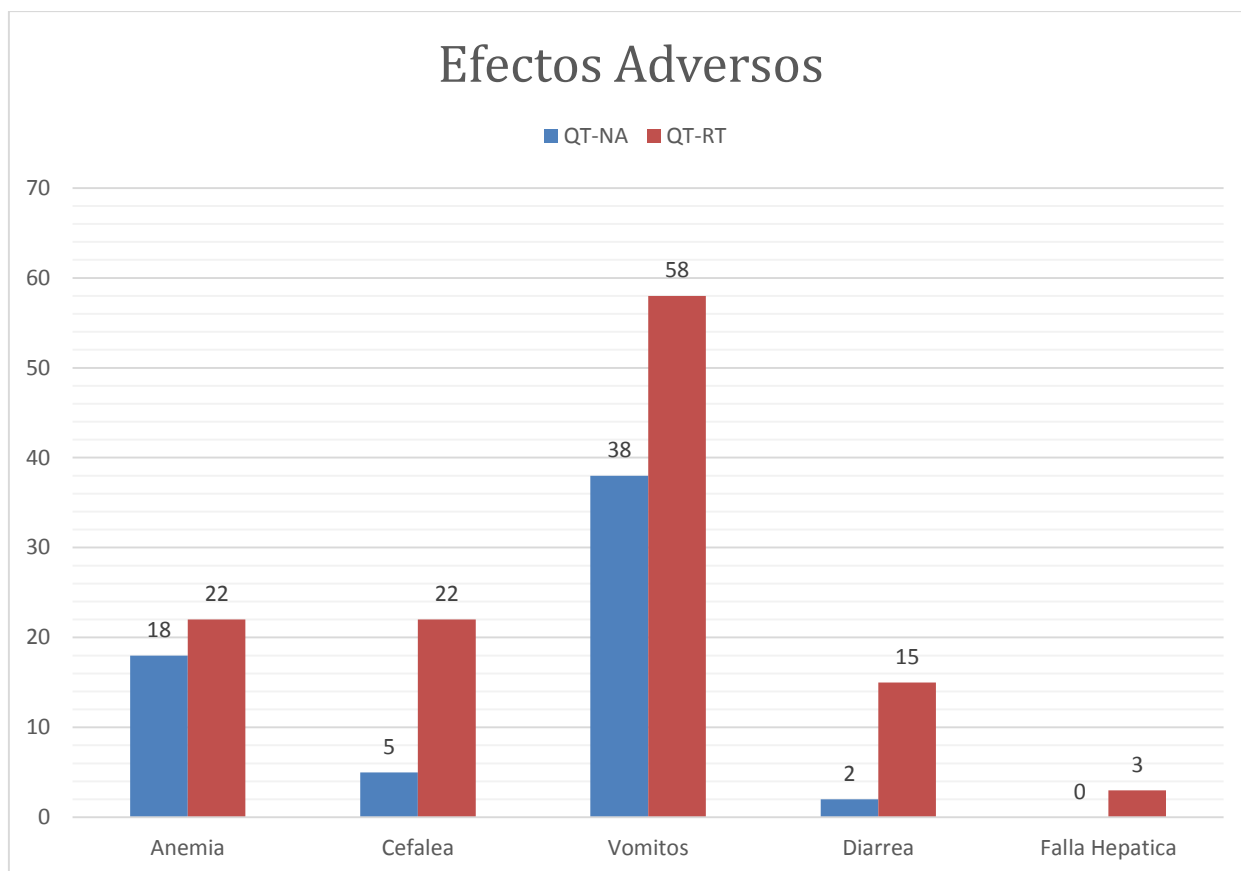
radioterapia concomitante, se encontró que 22 de ellos presentaron anemia (18,3%), 22 pacientes presentaron cefalea (18,3%), 58 sufrieron de vómitos (48,3%), 15 de ellos presentaron diarrea (12,5%) y por último 3 de ellos sufrieron de falla hepática (2,5%). (Tabla 11).

Tabla 11: Frecuencia y porcentaje de la variable efectos adversos: anemia, cefalea, vómitos, diarrea, falla hepática, relacionados al tratamiento usado como quimioterapia neoadyuvante y quimioterapia con radioterapia concomitante en los sujetos de estudio.

		TTO				Total	
		Quimio neoadyuvante		Quimio con radio			
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Efectos adversos	Anemia	18	28,6%	22	18.3 %	40	21.9%
	Cefalea	5	7.9%	22	18.3%	27	14.8%
	Vómitos	38	60.3%	58	48.3%	96	52.5%
	Diarrea	2	3.2%	15	12.5%	17	9.3%
	Falla Hepática	0	0.0%	3	2.5%	3	1.6%
Total		63	100%	120	100%	183	

p: 0,021

Fuente: propia



Fuente: propia

Figura 4: Relación entre frecuencia entre variable efectos adversos y tratamiento empleado en los sujetos de estudio.



CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

1.- Sobre la respuesta objetiva y sus factores relacionados:

El cáncer cervical es un problema de salud pública a escala mundial, que cada año cobra muchas víctimas en países subdesarrollados (1), como el nuestro, es así que el cáncer de cérvix localmente avanzado, como es el caso del estudiado en la presente tesis; diagnosticado a través de un frotis de Papanicolaou o un examen pélvico anormal, o por los síntomas causados por el mismo cáncer, dicha patología es muy difícil de tratar y solo un mínimo de pacientes se curan (14).

El propósito del tratamiento puede ser mejorar los síntomas mediante el control local del cáncer, incrementar las posibilidades de curación de la paciente o prolongar su vida. (2)

En la actualidad, el mejor manejo para el cáncer cervical en la etapa II-B a IV o localmente avanzado, consiste en una terapia combinada de radioterapia y quimioterapia como se pudo comprobar a través del presente estudio. (2)

La radioterapia es un tratamiento con rayos X de gran potencia con la capacidad de eliminar las células cancerosas, que puede administrarse mediante radiación de haz externo o mediante radiación interna o de implante, la mayoría de pacientes recibe ambas clases de radioterapia durante el, curso de su tratamiento; en el caso de nuestras pacientes, recibieron radioterapia de haz externa, adicionalmente quimioterapia mejorando los resultados a largo plazo. (10).

La quimioterapia, como la de Cis-Platino y 5-fluorouracilo, usado en el estudio actual, y otros medicamentos, tiene la capacidad de eliminar las células cancerosas y mejorar la efectividad de la radioterapia en cuanto a la eliminación de estas células. (1)

La estrategia de administrar la quimioterapia en conjunto con el tratamiento de radiación es atractiva, puesto que, al actuar en conjunto, se incrementa la

eliminación de células cancerosas, mejora las tasas de remisión y prolonga la supervivencia. (24)

La tolerancia a la unión de la quimioterapia y la radioterapia, en general, fue buena, a excepción de algunos efectos gastrointestinales y hematológicos colaterales menores, de carácter reversible como se pudo observar en la presente tesis. (3)

En resumen, la combinación de la quimioterapia con Cis-Platino administrada junto con la radiación, produce un aumento en la supervivencia general y una disminución del riesgo de reincidencia del cáncer, en comparación con el tratamiento en que se administra sólo radioterapia, o solo quimioterapia. (1).

Según los datos recolectados, en los estudios de Annual Report de 1998 la edad promedio de presentación de cáncer de cérvix es de 51,4 años, (23,25) según Martínez- 2013 contando con 104 sujetos de estudio, la edad promedio fue de 49,33 años (3); según Aguiar – 2015, en una población de 164 pacientes, la edad promedio fue de 51.5 años (20); en el presente trabajo, para el cual se analizaron 183 casos de mujeres con cáncer cérvico uterino tratadas con quimioterapia neoadyuvante o radioterapia más quimioterapia concomitante se encontró que la edad promedio entre las pacientes era de 52,44 años en un rango de 20 a 89 años, percibiéndose similitud con los resultados de estudios anteriormente señalados.

El tiempo de enfermedad referido por las pacientes en el estudio de Martinez-2013 fue de 27,88 % manifestaron un mes de sintomatología previa al diagnóstico (3); dicho resultado discrepa mucho del obtenido en la presente tesis en la cual fue de 10,16 meses de sintomatología previa al diagnóstico referido por más del 50 % de la población.

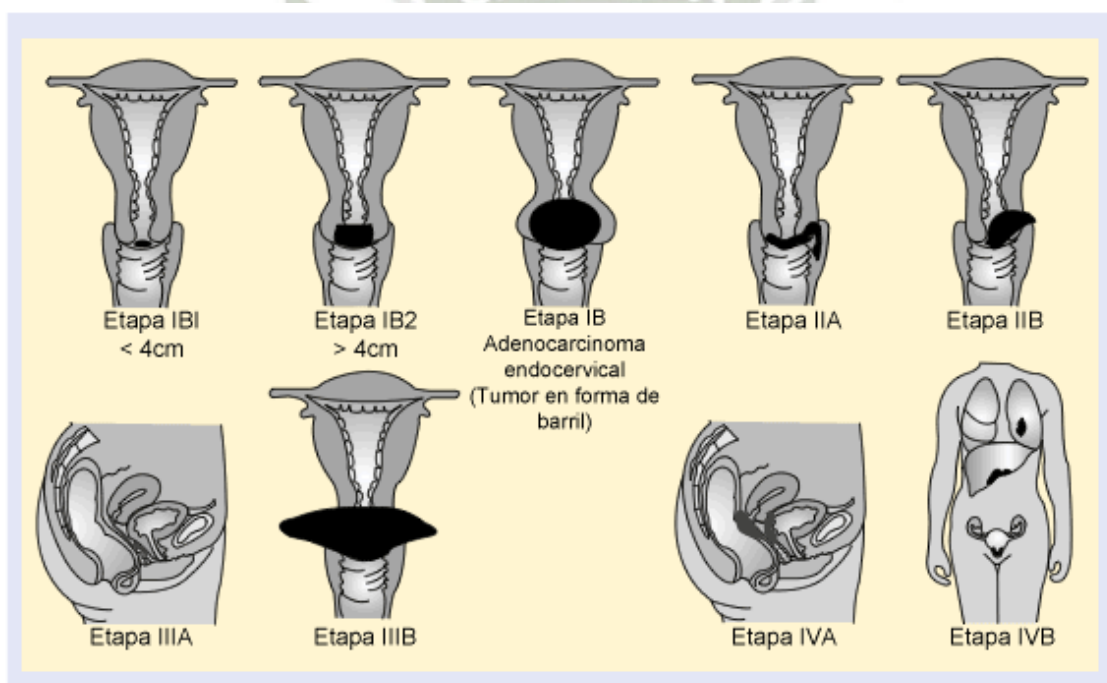
Los síntomas descritos como característicos de cáncer de cérvix son ginecorragia, flujo vaginal y particularmente manchado (oligometrorragia) poscoital, en el caso de estadios avanzados se mencionó flujo vaginal maloliente, pérdida de peso o uropatía obstructiva; las pacientes del presente estudio manifestaron como síntomas principales ginecorragia y flujo vaginal, a pesar de haberse buscado indicios de demás sintomatología (6), 158 pacientes (86.3%) del grupo de estudio constituido por 183 pacientes manifestaron ginecorragia, mientras que el flujo vaginal obtuvo un menor porcentaje de 13,7%, manifestado por 25 pacientes. No se encontraron estos datos obtenidos en otros estudios similares.

La revisión de los 183 casos dió como resultado; que la histología más frecuente encontrada es el carcinoma epidermoide de células grandes no queratinizantes manifestado en el 74,3 % de pacientes estudiadas, seguido por el carcinoma epidermoide de células grandes queratinizantes hallado en el 25,7% de casos; dichos hallazgos concuerdan con los encontrados por Martínez- 2013, que obtuvo un 84% de casos de carcinoma de células grandes no queratinizantes en un total de 104 casos estudiados, seguido de un porcentaje menor de 7% de carcinoma de células grandes queratinizantes, dando un total de 91%, siendo este completado por adenocarcinomas (3). Así mismo guardan similitud con los resultados obtenidos por Pardo y col.- 2009 que encontraron una tasa de 91,2% de carcinoma epidermoide, seguido de adenocarcinoma con el 5,7% y el 3,1% dado para otros tipos histológicos. (27).

En el presente estudio, además se relacionó el tipo histológico con el tratamiento que se les impartió a las pacientes, hallándose que el 36,76 % que obtuvo el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de células grandes no queratinizante, recibió **quimioterapia neoadyuvante** como tratamiento, mientras que el 63,23% de los casos con igual diagnóstico recibieron **radioterapia con quimioterapia concomitante**.

En cuanto a las pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de células grandes queratinizante, el 27,65% fue tratado con **quimioterapia neoadyuvante** frente al 72,34% tratado con **radioterapia y quimioterapia concomitante**. Dichos datos encontrados no se pudieron comparar con estudios previos.

En la presente tesis se estudia el cáncer cérvico uterino localmente avanzado o aquellos que están entre la estadio IIB a IVA, entre los cuales, los estadios IIB, III y IV ya no son tributarios de cirugía por la existencia de una alta proporción de márgenes positivos y factores de alto riesgo de recidiva, por lo que en el actual estudio se emplearon como tratamiento la quimioterapia y radioterapia. (11).



Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica – Artículo de Dra. Isabel M^a Bover Barceló- año 2015 (6).

La gran parte de las pacientes estudiadas que recibieron tratamiento según la presente tesis se encontraban en el estadio IIB de la enfermedad con un porcentaje de 55,2%, de los cuales el 34,65% fue tratado **quimioterapia**

neoadyuvante y el 65,34% con **radioterapia más quimioterapia concomitante**. Luego, los casos que se diagnosticaron en estadio IIIB con el 38,3%, de dicho porcentaje el 35,71% fue tratado con **quimioterapia neo adyuvante** y el 64,28% tratados con **radioterapia más quimioterapia concomitante**; así mismo en un menor número se hallaron pacientes en estadio IVA con el 3,8%, de los cuales el 28,57% tratados con **quimioterapia neoadyuvante** y el 71,42% con tratamiento estándar entendido por **radioterapia más quimioterapia concomitante**. Por último los casos en estadio IIIA constituyeron 2,7%, de cuyo porcentaje el 20% tratados con **quimioterapia neoadyuvante** y el 80% con **quimioterapia concomitante más radioterapia**.

Los datos registrados difieren de los hallados en estudios anteriores como el de Rodríguez, et al.- 2008 en el cual se reportó un porcentaje mayor de pacientes en estadio IIIB con 28,7%, seguido de casos en el estadio IIB con 23,9% (28); a pesar de ello los datos encontrados en la actual tesis si se asemejan a los hallados por Martínez- 2013 con un porcentaje de pacientes diagnosticadas en estadio IIB de 47,1%, seguido por el estadio IIIB con el porcentaje de 41,3% (3); al igual que los datos encontrados en el estudio de Aguiar-2015 en el cual el porcentaje de casos en estadio IIB tenía una mayor prevalencia con el 50% hallado, seguido de los diagnosticados en estadio IIIB con porcentaje de 43,9%. (20).

2.- Sobre el tratamiento empleado y la respuesta objetiva hallada:

La escala usada en la presente tesis para determinar la efectividad del tratamiento fue RECIST (criterios de valoración de respuesta en tumores sólidos), es así que es elaborada por primera vez en el año 2000 por la OMS y reevaluada en el 2009, a pesar de haber sido pensada desde 1981, dicha escala consta de criterios elaborados por oncólogos, estadistas y radiólogos de diferentes organizaciones internacionales sobre el estudio del cáncer; estandarizando los criterios para medir

la respuesta al tratamiento en tumores sólidos a través de imágenes como las tomografías y resonancias magnéticas (32,15).

Para explicar mejor el uso de la escala RECIST es necesario definir las lesiones medibles que vendrían a ser aquellas con un diámetro mayor a 10 mm, así mismo hay que definir las lesiones diana (primarias) que pueden ser máximo dos por órgano afectado, y sumar los diámetros de dichas lesiones encontradas y restar la suma obtenida al momento de la primera revisión previa al tratamiento. Este resultado hay que dividirlo entre esta última cifra y multiplicar todo por cien, y es así que se llega a los criterios de respuesta que son el resultado de la suma de los diámetros de las lesiones diana (8,16).

Por lo tanto es ESTABLE cuando no se registraron cambios respecto a la primera revisión; RESPUESTA COMPLETA cuando han desaparecido todas las lesiones diana; se considera RESPUESTA PARCIAL si ha disminuido un 30% la suma de diámetros respecto a la suma antes del tratamiento; y PROGRESION de la enfermedad si se produce un aumento del 20% y un incremento de 5mm en valores absolutos de la suma respecto a la inicial. (33).

El tratamiento empleado en el presente estudio consistió de **quimioterapia neoadyuvante** aplicada al 34,4% de las pacientes, la cual se definió como ciclos de cisplatino 40 mgr/m² una vez por semana durante 4 a 6 cursos y 5- fluoracilo en dosis de 500 mg/m² semanalmente durante 6 semanas (35); el otro tratamiento usado fue la **radioterapia** en dosis máxima de 8.500 cGy, con **quimioterapia concomitante** compuesta por dosis semejantes a la **quimioterapia neoadyuvante** con cisplatino y 5-fluorouracilo, impartida al 65,6% de los casos (34).

Es así que se compararon ambos tratamientos basándose en la respuesta objetiva obtenida meses después de terminar de recibirlos, en dicha relación se encontró que en la población de 63 pacientes que recibieron **quimioterapia neoadyuvante**, dio una respuesta objetiva estable en el 54% de dichos casos, una respuesta completa en el 20,6%, una respuesta parcial en ningún caso y se vio progreso de la enfermedad en el 25,4% de estos pacientes.

Comparando estos resultados con el grupo de estudio que recibió **radioterapia con quimioterapia concomitante** compuesto por un numero de 120 pacientes, de los cuales el 40% obtuvo una respuesta estable, el 23,3% una respuesta completa, el 34,2% una respuesta parcial, y una cifra mucho menor de solo 2,5% tuvo progreso de la enfermedad.

Estos resultados no pudieron ser comparados con estudios previos ya que en ellos no se utilizó **quimioterapia neoadyuvante** para relacionar su eficacia con **radioterapia más quimioterapia concomitante (12)**, y tampoco fue usada la escala RECIST para definir la respuesta objetiva al tratamiento, y además el enfoque de la mayor parte de trabajos fue la tasa de supervivencia como se manifiesta en el estudio de Martínez -2013. (3).

Existen estudios que muestran la superioridad de la **radioterapia con la quimioterapia concomitante**, frente a la **radioterapia** sola (17), entre ellos tenemos, el publicado por GOG en 1979 cuyos resultados en el grupo de pacientes con Cáncer cervical en etapa III y IVA, comparando **radioterapia** exclusiva versus **radioterapia** asociado a hidroxiurea demostró superioridad en el uso de la **radioterapia más quimioterapia concomitante** frente a la **radioterapia** sola (13).

Tiempo después Wong y Cols realizaron un estudio prospectivo en 220 pacientes con cáncer cérvico uterino en etapa I a III tratadas con radioterapia pelviana o radio quimioterapia con epirubicina concomitante (60 mg/m²) y 5 ciclos de epirubicina adyuvante (90 mg/m²), se les observó durante 77 meses y se vio una mejor sobrevida libre de progresión, sobrevida global y menos metástasis a distancia en el grupo de radio quimioterapia. (11)

Así mismo existe un meta-análisis realizado por la Cochrane que agrupa los ensayos aleatorizados que habían comparado la quimio-radioterapia concurrente con la **radioterapia** para el carcinoma de cérvix avanzado, en el cual se identificó 21 estudios publicados que incluyeron 4921 pacientes. La quimio-radioterapia proporcionó un beneficio absoluto en supervivencia libre de progresión 13% y supervivencia global 10%. (31).

A pesar de ello es importante ver el papel de la **quimioterapia neo adyuvante** ya que en muchos países como el nuestro no se cuenta con radioterapia por periodos prolongados de tiempo, frente a lo cual solo se les puede ofrecer **quimioterapia** a las pacientes; dicho esto la **quimioterapia neo adyuvante**, es decir previa a la **radioterapia**, aún se encuentra en fase de estudio, actualmente el uso de **quimioterapia adyuvante** en cáncer cérvico uterino es recomendado solamente en estudios clínicos. (9).

En cuanto a los efectos adversos posibles luego de recibir **quimioterapia** con cisplatino y 5- fluoracilo a las dosis mencionadas anteriormente recibidas por nuestras pacientes; se describen náuseas y vómitos intensos, hipopotasemia, hipomagnesemia, mielo depresión leve, anorexia, alopecia, rinorrea, irritación ocular, lagrimeo excesivo, piel seca, diarrea, fotosensibilidad, esofagitis y mucositis entre los efectos adversos más comunes, (21).

Respecto a los efectos adversos más comunes causados por la **radioterapia** se encuentran cistitis aguda transitoria, cistitis tardía, vulvitis, proctitis, estenosis

vaginal, diarrea (4, 22); así mismo cabe mencionar se ha observado que con la combinación de **radioterapia y quimioterapia** de uso común en la actualidad, las complicaciones digestivas y hematológicas agudas se han incrementado.(5).

En la actual tesis se encontraron como efectos adversos percibidos por las pacientes, anemia, cefalea, vómitos, diarrea y falla hepática, el efecto adverso más prevalente fueron los vómitos con el 52,5%, seguido de anemia con el 21,9%, cefalea con el 14,8%, diarrea con el 9,3% y falla hepática con un porcentaje de 1,6%. Dichas cifras se relacionaron con el tratamiento empleado, hallándose que el mayor porcentaje de efectos adversos mencionados se observó en las pacientes que recibieron **quimioterapia neoadyuvante**.

Estos resultados guardan similitud con los obtenidos por Jisohashi- 2015 en los que se halló un 56% de casos con trastornos gastrointestinales en los que describe vómitos y diarreas, seguido del 38% que sufrió de trastornos hematológicos entre los cuales destaca anemia (10), dichos resultados discrepan frente a estudios previos como los encontrados por Jung-2015, que describe un mayor porcentaje de anemia y trastornos hematológicos (9,4%) en los pacientes tratados con **quimioterapia neoadyuvante** y claro predominio de linfedema (46%) en los casos tratados con **quimioterapia concomitante y radioterapia (8)**, al igual que los resultados obtenidos por Martínez- 2013 que halló un porcentaje mayor de anemia severa con el 30,3% en pacientes tratados con **quimioterapia y radioterapia**. (3).

La **radioterapia con quimioterapia concomitante** han demostrado supremacía como tratamiento utilizado para cáncer de cérvix (17) como hemos podido comprobar a través del presente estudio. Es así que cabe mencionar para entender mejor la terapia recibida por nuestras pacientes, que la **radioterapia** se basa en el uso de rayos X de alta energía, a través de radiaciones ionizantes de protones, con la propiedad física especial de liberar muy poca energía al atravesar un tejido hasta alcanzar una profundidad fija, donde se deposita toda la dosis, es

decir produce mínimo daño en estructuras sanas vecinas y en las que estén previas a llegar al tumor (7).

Cabe resaltar que lo que hacen los rayos ionizantes en el cuerpo humano es a base de la formación de radicales hidroxilo de vida corta (10^{-10} a 10^{-12} s), y estos a su vez impactarse sobre una macromolécula como el ADN y lesionar sus enlaces químicos, esta lesión en dichos enlaces también podría producirse de forma directa por la deposición de la energía de la radiación. (19).

Es así que nuestras pacientes que recibieron radioterapia presentaron lesiones en el ADN que permanecen sin reparar y pueden dar lugar a una letalidad celular final, que vendría a definirse como la pérdida de la integridad reproductora, o muerte mitótica, de esa forma la radiación mata las células cancerosas, esto se ve influenciado por la rapidez con que responden los tejidos expuestos a los rayos ionizantes, si estos responden con rapidez, como en el caso de los tumores cérvico uterinos, los efectos de la radiación son agudos o inmediatos como la reducción del tumor (26).

Aquí entra a tallar el papel de la **quimioterapia concomitante** a base de cisplatino, el cual es un alquilante del ADN, como metal pesado se une de forma covalente a las proteínas, el ARN, y en especial al ADN, haciendo enlaces cruzados, aductos N-7 intracatenarios, en pocas palabras el cisplatino daña el ADN de la células ayudando así a la misión de la radioterapia, potenciando su efecto, y al combinarlo con el 5-fluoracilo como se hizo en el presente estudio, este actúa como anti metabolito, interfiriendo en la síntesis del ADN, bloqueando además la timidilato sintetasa, que es la enzima que interviene en la conversión del ácido desoxirribonucleico en ácido timidílico lo cual produce metabolitos que se

unen al ARN, interfiriendo con sus funciones y con la síntesis de proteínas. (18,30).

3.- Limitaciones del estudio:

Al emplearse un estudio retrospectivo no se pudo establecer claramente la relación de causa- efecto, y además por el hecho de haberse dado en un contexto fortuito, donde solo se le podía ofrecer a las pacientes el tratamiento de **quimioterapia neoadyuvante**, ya que en ese momento no se contaba con equipos de **radioterapia** óptimos disponibles, un estudio parecido no podría repetirse porque se consideraría no ético.

Entre los sujetos de estudio no se consideraron aquellos que no tuvieran un diagnóstico anatomopatológico confirmado, ya que dichas pacientes no serían candidatas de recibir ningún tipo de tratamiento oncológico, tampoco se tomaron en cuenta pacientes con estadios diferentes al localmente avanzado, porque en la mayoría de ellos se optó por tratamiento quirúrgico, así mismo se excluyeron los casos con diagnósticos ginecológicos agregados como fue el de Shock séptico, en cuya situación las pacientes recibieron antibioticoterapia, retrasando su tratamiento oncológico, también fueron excluidas las que fallecieron durante la aplicación del tratamiento porque fue imposible evaluar la efectividad del mismo o si su deceso se debió a otras causas.

Finalmente, aunque podría considerarse la muestra como pequeña, esta no pudo ser mayor porque solo abarca el periodo de tiempo, en el que no se contaba con los equipos para proporcionar radioterapia a las pacientes.



CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Luego de haber realizado el análisis de todos los casos considerados para el presente estudio y acorde a los objetivos propuestos en la investigación, se tienen las siguientes conclusiones:

- Se concluye que el tratamiento más efectivo con una tasa mayor de respuesta completa y menor progresión de la enfermedad es la **radioterapia más quimioterapia concomitante**.
- La respuesta objetiva más común obtenida con el tratamiento estándar: quimioterapia más radioterapia concomitante, fue un alto porcentaje de pacientes que se mantuvieron estables, seguido de respuesta parcial.
- Las reacciones adversas vistas por el tratamiento (mayormente atribuible a quimioterapia) se manifestaron en más de la mitad de las pacientes con vómitos, seguido de cefalea, anemia y diarrea, en un mínimo porcentaje se observó falla hepática.
- El porcentaje de efectividad según el tipo de respuesta objetiva en cuanto al uso de quimioterapia neoadyuvante fue estable, aunque menor que la obtenida con el tratamiento estándar, lo que se explicaría al no encontrarse asociada a la radioterapia, seguida de un alto porcentaje de progresión de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

- Recomendar al departamento de gineco-obstetricia del Hospital Goyeneche que ponga en conocimiento de la población sobre todo en edad escolar : cuarto y quinto de secundaria, por medio de volantes y charlas informativas que es de vital importancia hacerse los chequeos anuales de Papanicolau sobre todo después de la primera gestación o inicio de la vida sexual, y así mismo informar sobre los síntomas principales característicos de esta enfermedad para que las mujeres sepan reconocerlos y acudir por atención.
- En vista del evidente efecto benéfico de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de cérvix localmente avanzado, el departamento oncológico y de gineco- obstetricia de diferentes Hospitales a nivel nacional, en especial del Hospital III Goyeneche, pueden informar al personal encargado de tratar a las pacientes con esta patología sobre los perjudicial de la quimioterapia sola como tratamiento para que no se vuelva a considerar su uso único como una posibilidad de tratamiento para estas pacientes.
- Sugerir al personal médico encargado del tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de cérvix que informen a esta población para concientizarla de no abandonar los controles post tratamiento por medio de la consulta externa y el seguimiento de la evolución de la enfermedad, para así poder diagnosticar y prevenir posibles efectos adversos de la aplicación del tratamiento.
- Instruir al paciente sobre los cuidados específicos durante y después del tratamiento, así como recomendaciones en cuanto a la dieta y acciones que puedan mejorar su experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Martín, A. (2015). "El cáncer ginecológico". Arbor, 191 (773): a237. doi: [http:// dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3007](http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3007).
2. José Solís C.1, 2: 1Unidad de Radioterapia Oncológica, Servicio Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile. 2Cátedra, MANEJO DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO, MANEJO DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO / JOSÉ SOLÍS C. REV CHIL OBSTET GINECOL 2006; 71(5): 349-356.
3. Rosa Carolina Martínez Gómez, SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO TRATADAS CON RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA Y BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS EN LA UNIDAD ONCOLÓGICA KLEBER RAMIREZ ROJAS DE BARCELONA, ESTADO ANZOÁTEGUI EN EL AÑO 2006-2011, UNIVERSIDAD DE ORIENTE NÚCLEO ANZOÁTEGUI COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, Barcelona, Noviembre 2013.
4. Hyun Ju Kim, MD1 Sang Wun Kim, MD2 Departments of 1, Woo Joong Rhee, MD1 Gwi Eon Kim, MD1 Radiation Oncology and 2 Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea , Sunghoon Kim, MD2, Yong Bae Kim, MD1 Obstetrics and Gynecology, Yonsei Cancer Center, Seo Hee Choi, MD1, Young Tae Kim, MD2, Eun Ji Nam, MD2, Clinical outcomes of adjuvant radiation therapy and prognostic factors in early stage uterine cervical cancer, Radiat Oncol J 2015;33(2):126-133.
5. Yukiharu Todo1 Division of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization, Hokkaido Cancer Center, Sapporo 003-0804, Japan; 2 1and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060-8648, Japan Correspondence to: Yukiharu Todo, MD. Division of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization, Hokkaido Cancer Center, 4-2 Kikusui, Shiroishi-ku, Sapporo 003-0804, Japan. Email: yukiharu@sapcc.go.jp. , Hidemichi Watari2, Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: background including evidence-based data, pitfalls of the data, limitation of treatment in certain groups, Chinese Journal of Cancer Research. 2016; 28 (2):221-227.

6. **Dra. Isabel M^a Bover Barceló**, Cáncer de cérvix, Sociedad Española de Oncología Médica, 04 de Agosto de 2015, SEC 13: 29.
7. Takuro Ariga¹, Takafumi Toita^{1*}, Shingo Kato², Tomoko Kazumoto³ Masaki Kubozono⁴, Sunao Tokumaru⁵, Hidehiro Eto⁶, Tetsuo Nishimura⁷ Yuzuru Niibe⁸, Kensei Nakata⁹, Yuko Kaneyasu^{10,21}, Takeshi Nonoshita¹¹ Takashi Uno¹², Tatsuya Ohno¹³, Hiromitsu Iwata¹⁴, Yoko Harima¹⁵ Hitoshi Wada¹⁶, Kenji Yoshida¹⁷, Hiromichi Gomi¹⁸, Hodaka Numasaki²² Teruki Teshima¹⁹, Shogo Yamada⁴ and Takashi Nakano²⁰, Treatment outcomes of patients with FIGO Stage I/II uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy: a multi-institutional retrospective research study, Journal of Radiation Research, Vol. 56, No. 5, 2015, pp. 841–848.
8. Phill-Seung Jung, Dae-Yeon Kim, Shin-Wha Lee, Jeong-Yeol Park, Dae-Shik Suh, Jong- Hyeok Kim, Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun Nam* Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea, Clinical Role of Adjuvant Chemotherapy after Radical Hysterectomy for FIGO Stage IB-IIA Cervical Cancer: Comparison with Adjuvant RT/CCRT Using Inverse-Probability-of Treatment Weighting, PLoS ONE 10(7): e0132298. doi:10.1371/journal.pone.0132298.
9. Naoki Horikawa, Tsukasa Baba*Ken Yamaguchi, Masafumi Koshiyama, Yumiko Yoshioka and Ikuo Konishi , Noriomi Matsumura, Ryusuke Murakami, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi, Genomic profile predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients, Horikawa et al. BMC Cancer (2015) 15:739 DOI 10.1186/s12885-015-1703-1
10. Fumiaki Isohashi^{1*}, Seiji Mabuchi² Hikari Unno², Yasuto Kinose², Yasuo Yoshioka, Katsumi Kozasa², Yuji Seo¹, Iori Sumida¹, Osamu Suzuki¹, Yuki Otani¹, Keisuke Tamari¹, Tadashi Kimura² and Kazuhiko Ogawa¹, Michiko Yamashita², Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters, Isohashi et al. Radiation Oncology (2015) 10:180 DOI 10.1186/s13014-015-0486-5

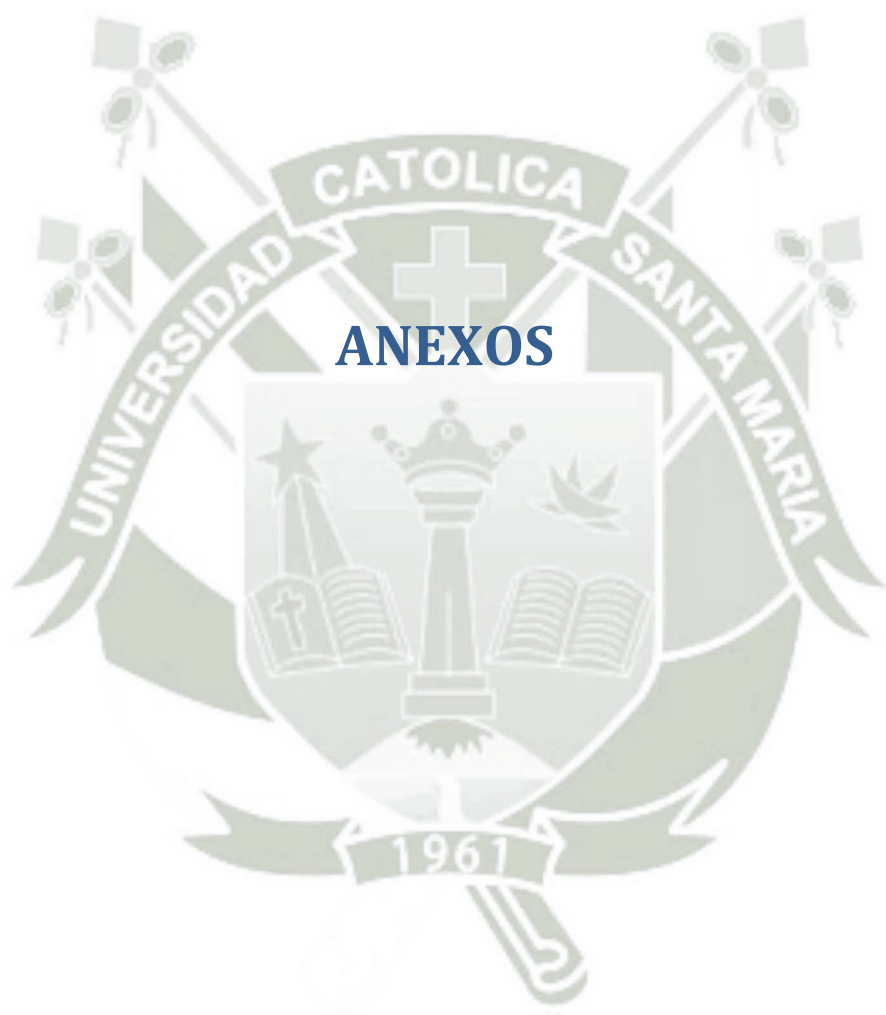
11. Wong L, Ngan H, Cheung A, Cheng D, Ng T, Choy DJ. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. Clin Oncol 1999;17(7):2055-60.
12. Amira Alkourdi Martínez, M^a Ángeles Calderón, ACTUALIZACIÓN EN EL CÁNCER DE CÉRVIX., Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada, 29 de Enero de 2015, SEC 11: 20.
13. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, *et al.* Hydroxiurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5(3): 317-22.
14. Mar Sánchez Movellán. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales (Coordinación del documento) - Purificación Ajo Bolado. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales (Coordinación del documento) - Mar Navarro Córdoba. Subdirección de Asistencia Sanitaria. Servicio Cántabro de Salud - M^a Luisa Valcuende Mantilla. Centro de Salud Dávila. Servicio Cántabro de Salud - Yolanda Martín Seco. Centro de Salud Laredo. Servicio Cántabro de Salud - Yolanda Jubete Castañeda. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud - María Martino González. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud - Rosario Quintana Pantaleón. Hospital Sierrallana. Servicio Cántabro de Salud - Olga Acinas García. Hospital Sierrallana. Servicio Cántabro de Salud - Carmen Vázquez Oláiz. Hospital de Laredo. Servicio Cántabro de Salud - Jose M^a Gomez Ortega. Hospital de Laredo. Servicio Cántabro de Salud, PROTOCOLO DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CÉRVIX, Servicio Cantabrid de Salud, Junio de 2015, 2º edición.
15. M. Oñate Miranda^a, D.F. Pinho^b, Z. Wardak^c, K. Albuquerque^c, I. Pedrosa^{b, d}, Magnetic resonance imaging for planning intracavitary brachytherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer, Radiología, January–February 2016, Volume 58, Issue 1.
16. Charra-Brunaud C, Harter V, De lannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, *et al.* Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. Radiother Oncol 2012; 103(3):305-13.

17. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an up date of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004; 22(5):872-80.
18. Kato S, Ohno T, Thephamongkhol K, Chansilpa Y, Cao J, Xu X, et al. Long-term follow-up results of a multi-institutional phase 2 study of concurrent chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer in east and southeast Asia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87(1):100-5.
19. Pearce A, Craig head P, Kay I, Traptow L, Doll C. Brachytherapy for carcinoma of the cervix: a Canadian survey of practice patterns in a changing era. Radiother Oncol 2009; 91(2):194-6.
20. Dres. Sergio Aguiar*, Mariela Dalla Rosa†, Alejandro De Rosa†, Adriana Castaño†, Olga Lillo‡, Álvaro Ronco§, Cristina Mara*, Gustavo Paolini¶, Luján Guerrero**, Valentina Ferreira**, Jaime Silvera††, Verónica Terzieff††, Isabel Alonso††, Andrea Blanco††, Aldo Quarneri‡‡, Instituto de Radiología y Centro de Lucha contra el Cáncer (IRCLCC), Centro Hospitalario Pereira Rossell (ASSE). Uruguay, Tratamiento con radioquimioterapia del cáncer de cuello uterino: resultados a largo plazo, Rev. Méd. Urug. Montevideo dic. 2015, vol.31 no.4
21. R. Mazon^a, C. Uzan^b, P. Morice^b, C. Balleyguier^c, C. Lhomme^d, C. Haie-Meder^a, Tratamiento de los cánceres del cuello uterino de estadios III y IV, ELSEVIER, EMC - Ginecología-Obstetricia, March 2014, Volume 50, Issue 1.
22. C. Ros, M. Espuña, Impact of Cervical Cancer Treatment on Micturition and Sexual Function, Actas Urológicas Españolas, January 2013, Pages 40–46, Volume 37, Issue 1.
23. Benedit J, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix uteri. En: Annual Report on the results of treatments in Gynecological cancer. J Epidemiol Biostatistics. 1998; 3:63-74.
24. Lizano et al, Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis Cancerología 2009 (4): 205-216.

- 25.FIGO. 25th Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynecol Obstet.
- 26.J. D. Cox, JoAnn Stetz, Thomas Pajak. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 1995; 31: 1341-6.
- 27.Pardo C, Cendales R. Supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología. Biomédica 2009;29:437-47.
- 28.Rodríguez A, Santos M. Seguimiento y sobrevida de pacientes con carcinoma invasor del cuello uterino. Rev Obstet Ginecol Venez 2008; 68(2):81-86.
- 29.Barboza D, et al Cancer de cuello uterino tratado con quimioterapia y radioterapia diez años de seguimiento. Rev Venez Oncol 2013;25 (1): 17-25. 81
- 30.Green JA, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (3):CD002225.
- 31.Sociedad Venezolana de Oncología, Sociedad de Obstetricia y Ginecología Venezolana, Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Cáncer de cuello uterino: Problema Nacional. Rev Venez Oncol. 2004; 16(1):54-55.
- 32.Vera VR, et al. Cáncer de cuello uterino en: Urdaneta N, editor. Manual de Radioterapia Oncológica. Universidad de Yale: New Haven Connecticut; 1989. p 341-358.
- 33.Lukka H, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer a meta-analysis. Clin Oncol 2002;14:203-212.

34. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003; 39(17):2470-86.





ANEXOS

ANEXO 1
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA:

EDAD:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

- Tener historia clínica en el Hospital III Goyeneche, que incluye todos los instrumentos empleados como se detalla en la sección Procedimientos.
- Pacientes sin diagnóstico anatomopatológico confirmado de cáncer de cérvix.
- Encontrarse en un estadio de la enfermedad diferente al localmente avanzado.
- Pacientes con diagnósticos ginecológicos agregados a parte de Cáncer de Cérvix.
- -Pacientes tratadas con radioterapia u otros tratamientos fuera de las fechas del 2013 a 2014.
- Pacientes no evaluadas post tratamiento de quimioterapia concomitante con radioterapia y de quimioterapia neoadyuvante según RECIST.
- Pacientes que no recibieron radioterapia más quimioterapia concomitante,

TRATAMIENTO USADO:

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE		TRATAMIENTO ESTÁNDAR	
-------------------------------	--	-------------------------	--

TIEMPO DE ENFERMEDAD:

MES

SINTOMAS PRINCIPALES:

Ginecorragia		Flujo vaginal	
--------------	--	---------------	--

TIPO DE ANATOMO PATOLOGICO:

Carcinoma epidermoide de células queratinizantes		Carcinoma epidermoide de células no queratinizantes	
--	--	---	--

RESPUESTA:

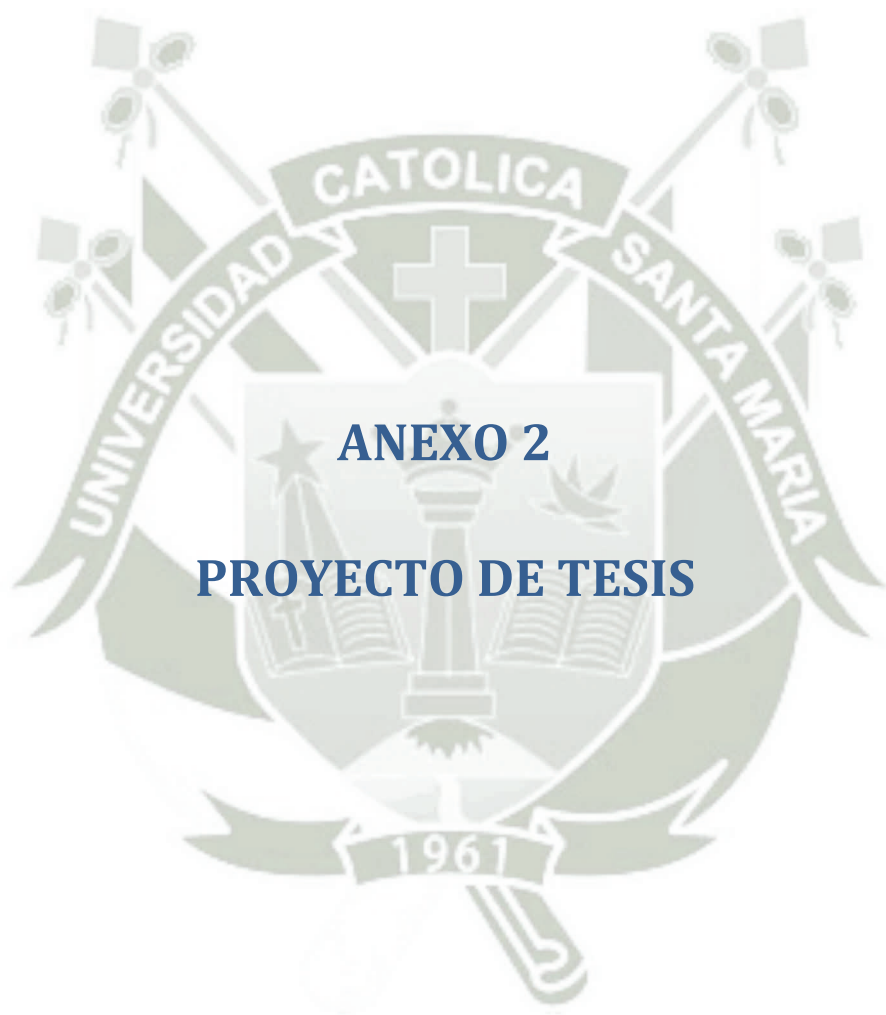
Respuesta completa	
Respuesta parcial	
Progresión de la enfermedad	
Enfermedad estable	

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

		VALORES	INTERPRETACIÓN
Renal	Creatinina		
Hepática	Transaminasas		
Medular	Series sanguíneas		
Gastrointestinal	Vómitos y/o diarreas		

ESTADIOS:

IIB	
IIIA	
IIIB	
IVA	



ANEXO 2

PROYECTO DE TESIS

Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana



**“TASA DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
VERSUS EL TRATAMIENTO ESTANDAR EN CANCER LOCALMENTE
AVANZADO DE CERVIX, HOSPITAL GOYENECHÉ, AREQUIPA, 2013 A 2014.”**

Autor: Lutgarda Laura SUCLLA VELÁSQUEZ

Asesor: Dr. Gonzalo MENDOZA DEL SOLAR

Arequipa - Perú

2016

I. Preámbulo

II. PLANTEAMIENTO TEORICO

- **Problema de investigación**

- .1. Enunciado del Problema:**

¿Cuál es la tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante versus el tratamiento estándar en cáncer localmente avanzado de cérvix en el Hospital Goyeneche del año 2013 a 2014?

- .2. Descripción del Problema:**

El cáncer de cuello uterino constituye un problema de salud pública en nuestro país y a nivel mundial. Es el segundo tipo de cáncer más común en mujeres de todo el mundo, con mayor incidencia en los países en desarrollo y la principal causa de fallecimiento de mujeres en nuestro país. (1,3)

Cada año 500,000 mujeres desarrollan cáncer cervicouterino y cerca de 275. 000 mueren a causa de esta enfermedad. Para el 2030, se prevé que el cáncer cervicouterino cobrará la vida de más de 474. 000 mujeres por año y se espera que más del 95% de estas defunciones tengan lugar en países de ingresos bajos y medianos como el nuestro. (1, 4, 5)

Ya que muchas mujeres mueren a causa de esta patología, de allí radica la importancia de un buen tratamiento que se basa en el tamaño del tumor, de la localización, del estado del paciente y de si quiere tener hijos. (10)

Las opciones actuales para el tratamiento de cáncer de cérvix son la cirugía y la radioterapia y, en algunas ocasiones, la quimioterapia. En cuanto al cáncer cervicouterino localmente avanzado, estadio II-B a IV, el tratamiento estándar consiste en la asociación de la radioterapia asociada a la quimioterapia concomitante, dicha afirmación fue dada por el National Cancer Institute,

tomando en cuenta seis estudios y dos meta- análisis que evaluaron el rol de la radioquimioterapia concomitante, en los que se observó un incremento del 30 al 50 % en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de las pacientes. (8,9)

Actualmente frente al aumento de casos de cáncer de cérvix y la falta de equipos de radioterapia como se dio durante el año 2013 en nuestro hospital, ya que se estaba instalando un nuevo equipo de Radioterapia, los pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante extendido, cuyo uso continúa siendo controversial por lo que su uso solo es recomendado en estudios clínicos como un complemento de la radioterapia o de la cirugía en comparación con la radioterapia sola y se han visto favorecidos los regímenes basados en cisplatino, debido a las grandes tasas de respuesta, pero esta aun limitado ya que los estudios varían de un aumento significativo en la supervivencia. (1, 3,5)

EL presente estudio de investigación tiene una relevancia científica ya que va a permitir conocer la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix localmente avanzado que hasta la actualidad no existen datos concluyentes. Teóricamente las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante seria evaluar la respuesta a terapia sistémica, valorar el tratamiento in vivo, la vascularización óptima y erradicar micrometástasis. (6).

a) Área del conocimiento

- **Área general:** Ciencias de la Salud
- **Área específica:** Medicina Humana
- **Especialidad:** Oncología
- **Línea:**

Análisis de Variables:

Variable		Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Independientes	Quimioterapia neoadyuvante	Por recolección de datos de historia clínica	03 cursos del esquema carbo-paclitaxel y carboplatino o el esquema cisplatino 5 fluoracilo	Cualitativa dicotómica
	Tratamiento estándar	Por recolección de datos de historia clínica	Tratamiento estándar recibido / no tratamiento estándar recibido	Cualitativa dicotómica
Dependientes	Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	RECIST Efectos adversos	Respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad, enfermedad estable. Reacción adversa presente o nula de la función	Ordinal

			renal, hepática, medular y gastrointestinal.	
	Respuesta a la quimioterapia - radioterapia	RECIST Efectos adversos	Respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad, enfermedad estable Reacción adversa presente o nula de la función renal, hepática, medular y gastrointestinal.	Ordinal
	Eficiencia comparativa de ambos tratamientos	Comparación de ambas escalas RECIST aplicadas a tratamientos usados	Respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad, enfermedad estable	Ordinal
Intervinientes	Edad	Según DNI	Años	Numérica discreta

	Tiempo de enfermedad	Por recolección de datos de Historia Clínica	Meses de enfermedad	Numérica discreta
	Síntomas principales	Por recolección de datos de Historia Clínica	Ginecorragia, flujo vaginal	Cualitativa dicotómica
	Tipo de Anatomopatológico	Por informe anatomopatológico	carcinoma de células escamosas y el epidermoide	Cualitativa nominal
	Estadios	Por recolección de datos de historia clínica	IIB-III-IV	Cualitativa dicotómica

Interrogantes básicas

1. ¿Cuál es el tipo de respuesta objetiva más común en el uso de quimioradioterapia estándar como tratamiento de cáncer de cérvix en pacientes del Hospital Goyeneche?
2. ¿Cuál es el porcentaje de reacciones adversas en el uso de quimioterápicos para el tratamiento de cáncer cervicouterino en pacientes del Hospital Goyeneche?
3. ¿Cuál es el porcentaje de efectividad según el tipo de respuesta objetiva en cuanto al uso de quimioterapia neoadyuvante en el

tratamiento de cáncer de cérvix en pacientes del Hospital Goyeneche?

Tipo de investigación: estudio retrospectivo

.3. Justificación del problema:

El cáncer cervical es un problema de salud pública a escala mundial, que cada año cobra muchas víctimas en países subdesarrollados, es así que el cáncer cervical localmente avanzado diagnosticado a través de un frotis de Papanicolaou o un examen pélvico anormal, o por los síntomas causados por el mismo cáncer, dicha patología es muy difícil de tratar y solo un mínimo de pacientes se curan. El propósito del tratamiento puede ser mejorar los síntomas mediante el control local del cáncer, incrementar las posibilidades de curación de la paciente o prolongar su vida. Los probables beneficios de recibir un tratamiento para el cáncer deben sopesarse con cuidado con respecto a sus riesgos potenciales. En la actualidad, el mejor manejo para el cáncer cervical en la etapa II-B a IV consiste en una terapia combinada de la radioterapia y de la quimioterapia. La radioterapia es un tratamiento con rayos X de gran potencia con la capacidad de eliminar las células cancerosas, que puede administrarse mediante radiación de haz externo o mediante radiación interna o de implante, la mayoría de pacientes recibe ambas clases de radioterapia durante el curso de su tratamiento, adicionalmente reciben quimioterapia mejorando los resultados a largo plazo en dichas pacientes. (1, 2,10)

La quimioterapia, como la de Cis-Platino y 5-fluorouracilo y otros medicamentos, tiene la capacidad de eliminar las células cancerosas y mejorar la efectividad de la radioterapia en cuanto a la eliminación de estas células. La estrategia de administrar la quimioterapia en conjunto con el tratamiento con la radiación es atractiva, puesto que, al actuar en conjunto, se incrementa la eliminación de células cancerosas, mejorar las tasas de remisión y prolongar la

supervivencia. La tolerancia a la unión de la quimioterapia y la radioterapia, en general, fue buena, a excepción de algunos efectos gastrointestinales y hematológicos colaterales menores de carácter reversible. (1)

En resumen, la combinación de la quimioterapia con Cis-Platino administrada junto con la radiación, produce un aumento en la supervivencia general y una disminución del riesgo de reincidencia del cáncer, en comparación con el tratamiento en que se administra sólo radioterapia, o solo quimioterapia. (1, 2,3)

La presente investigación tiene como objetivo determinar la tasa de efectividad, es decir el porcentaje de pacientes en respuesta completa, respuesta parcial, progresión de la enfermedad, enfermedad estable en pacientes tratadas con tratamiento estándar: radioterapia más quimioterapia concomitante versus pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y radioterapia ; el propósito está orientado a determinar si hay clara diferencia entre el uso de ambos tipos de tratamiento en beneficio del paciente y de acuerdo a los recursos disponibles.

- **MARCO CONCEPTUAL:**

El cáncer cérvico uterino o carcinoma cervical o carcinoma de cérvix, es una patología oncológica que incluye las neoplasias malignas que se desarrollan en la porción fibromuscular inferior del útero que se proyecta dentro de la vagina. (10)

En cuanto a su epidemiología es un problema médico de orden mundial ya que representa actualmente la segunda causa de cáncer en la mujer en todo el mundo, con más de 500 000 casos nuevos reportados al año y causando más de 250 000 muertes anuales, lo que convierte dicha patología en la cuarta causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo, siendo una de las principales causas de muerte en pacientes de pacientes subdesarrollados, debido a la ausencia de campañas de despistaje efectivas y la escasa o nula

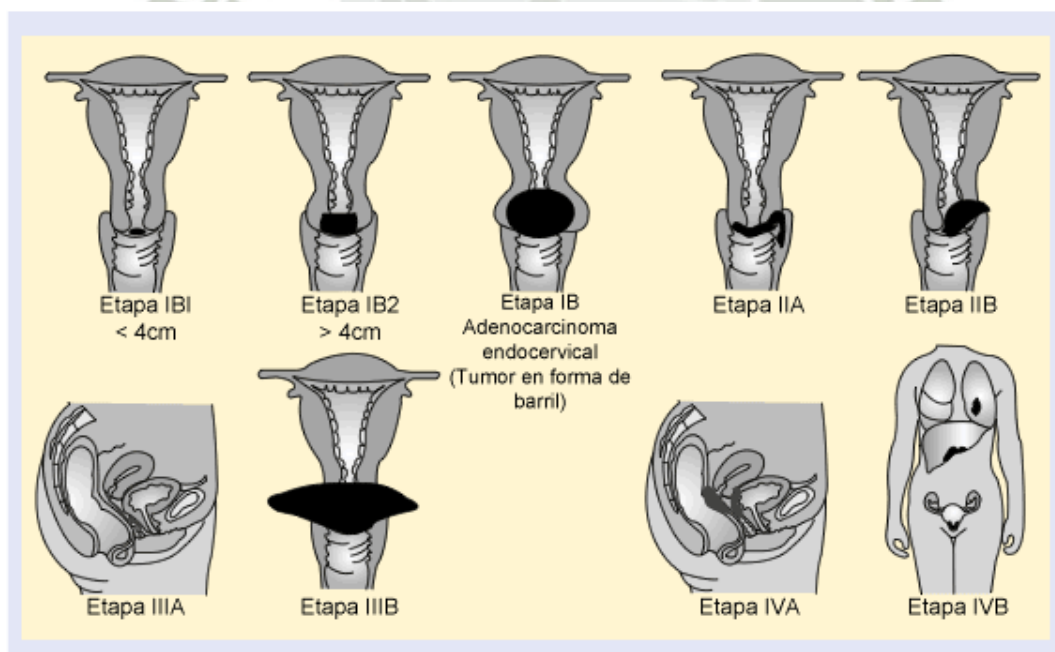
implementación de la vacunación preventiva donde la enfermedad generalmente es diagnosticada en etapas avanzadas, se ha visto que en países como África sub-Sahariana, América Latina y Caribe, y Regiones Centrales y del Sureste Asiático son los que registran el mayor número de casos, y en muchos de estos países es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer, a diferencia de los países desarrollados en donde se ha producido un descenso de mortalidad de un 70% en los últimos 30-50 años por cáncer de cérvix debido a la implementación de técnicas de cribado. (1,2, 6, 7, 8,9)

Así mismo afecta mayormente a mujeres de entre 20 a 44 años principalmente y en menor proporción al grupo etario de 45 a 64 años, y en un menor número a pacientes mayores de 75 años. (3,4). En cuanto al tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide o escamoso, a pesar de ello en los países desarrollados se ha visto un aumento de la incidencia de adenocarcinoma llegando hasta el 25 %. (1)

El cáncer de cérvix se mide de acuerdo a estadiaje, son cinco estadios empezando desde el 0 que vendría a ser el carcinoma in situ o carcinoma intraepitelial, seguido del estadio I que es el tumor limitado al cuello uterino y puede ser IA que solo va a ser diagnosticado por biopsia y IB que describe lesiones mayores de 5mm a nivel estromal y superficiales mayores de 7 mm; consecuentemente el Estadio II en donde el tumor sobrepasa el cérvix sin llegar a la pared pélvica y puede extenderse a vagina sin llegar al tercio inferior, se divide en IIA, en el cual no están afectados los parametrios o IIB en donde si están afectados los parametrios; el siguiente es el estadio III en donde el tumor llega a la pared pélvica y/o al tercio inferior de la vagina y puede causar hidronefrosis o anulación funcional de un riñón, se divide en IIIA y IIIB dependiendo su extensión, siendo IIIA si llega a tercio inferior de vagina y IIIB si llega hasta pared pélvica o llega a anular un riñón; y en cuanto al último estadio, vendría a ser IV y describe que el tumor sobrepasa la pelvis o afecta la mucosa de la vejiga o recto, se divide en IVA cuando hay extensión a los

órganos adyacentes como la mucosa de la vejiga o el recto y IVB cuando hay metástasis a distancia. (1, 2, 3,7.10)

Se define como cáncer cérvico uterino localmente avanzado a aquellos que están entre la estadio IIB a IVA, entre los cuales el estadio IIB, III y IV ya no son tributarios de cirugía por la existencia de una alta proporción de márgenes positivos y factores de alto riesgo de recidiva. Es por ello que la radioterapia ha constituido el tratamiento definitivo estándar para pacientes con cáncer localmente avanzado, sin embargo, se ha visto que las dosis de radioterapia necesitada para lograr el control tumoral en lesiones de gran tamaño exceden las dosis toleradas por tejidos normales en la pelvis, siendo las recurrencias locales un problema significativo con proporciones de falla pelviana en etapas II y III de 35% a 90%. Por lo que para mejorar resultados se ha determinado en utilizar 2 o más modalidades de tratamiento como son radioterapia y quimioterapia basada en cisplatino a dosis de 40 mg/m² una vez por semana mientras dura la radioterapia. (1,10)



Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica – Artículo de Dra. Isabel M^a Bover Barceló- año 2015 (10).

Existen estudios que muestran la superioridad de la radioterapia con la quimioterapia concomitante frente a la radioterapia sola, entre ellos tenemos el publicado por GOG en 1979 cuyos resultados en el grupo de pacientes con Cáncer cervical en etapa III y IVA comparando radioterapia exclusiva versus radioterapia asociado a hidroxiurea, dicho estudio demostró superioridad frente al uso de la radioterapia más quimioterapia concomitante frente a la radioterapia sola, tiempo después Wong y cols realizaron un estudio prospectivo en 220 pacientes con cáncer cérvico uterino en etapa I a III tratadas con radioterapia pelviana o radio quimioterapia con epirubicina concomitante (60 mg/m²) y 5 ciclos de epirubicina adyuvante (90 mg/m²), se les observó durante 77 meses en los que se vio una mejor sobrevida libre de progresión, sobrevida global y menos metástasis a distancia en el grupo de radio quimioterapia.(3,4,5,6)

Así mismo existe una meta-análisis realizado por la Cochrane que agrupa los ensayos aleatorizados que habían comparado la quimio-radioterapia concurrente con la radioterapia para el carcinoma de cérvix avanzado, en el cual se identificó 21 estudios publicados que incluyeron 4921 pacientes. La quimio-radioterapia proporcionó un beneficio absoluto en supervivencia libre de progresión y supervivencia global del 13% y 10% respectivamente. 1,2)

A pesar de ello es importante ver el papel de la quimioterapia neo adyuvante ya que en muchos países como el nuestro no se cuenta con radioterapia por periodos prolongados de tiempo, frente a lo cual solo se les puede ofrecer quimioterapia a los pacientes, dicho esto la quimioterapia neo adyuvante, es decir previa a la radioterapia, aún se encuentra en fase de estudio, actualmente el uso de quimioterapia adyuvante en cáncer cérvico uterino es recomendado solamente en estudios clínicos. (1, 2,9)

ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel internacional

- .1. **Autor:** José Solís C.1, 2 1Unidad de Radioterapia Oncológica, Servicio Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile. 2Cátedra Oncología, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

Título: MANEJO DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO

Resumen: El cáncer cérvico uterino es uno de los cánceres invasores más comunes en países subdesarrollados. Esfuerzos para mejorar resultados de tratamiento utilizando quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y concomitante con radioterapia han sido probados. Cinco estudios canonizados y 2 meta-análisis que estudiaron radioquimioterapia basado en cisplatino han demostrado ventajas significativas en sobrevida. Basado en los resultados de estos cinco estudios randomizados el National Cancer Institute realizó un anuncio clínico apoyando el uso de radioquimioterapia basada en cisplatino como el nuevo tratamiento estándar para cáncer cérvico uterino localmente avanzado. Aunque estos avances en el tratamiento han mejorado la proporción de curación de mujeres con enfermedad localmente avanzada un gran porcentaje de pacientes morirán por recidiva local y/o metástasis a distancia. Esta revisión evaluará críticamente la evidencia que apoya las modalidades de tratamiento disponibles para cáncer cérvico uterino localmente avanzado. PALABRAS CLAVES: Radioquimioterapia, cáncer cérvico uterino localmente avanzado, quimioterapia neoadyuvante, cisplatino, tratamiento multimodal

- 3.2 **Autor:** Phill-Seung Jung, Dae-Yeon Kim, Shin-Wha Lee, Jeong-Yeol Park, Dae-Shik Suh, JongHyeok Kim, Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun

Nam* Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Título: Clinical Role of Adjuvant Chemotherapy after Radical Hysterectomy for FIGO Stage IB-IIA Cervical Cancer: Comparison with Adjuvant RT/CCRT Using Inverse-Probability of Treatment Weighting

Resumen: Objective to evaluate the clinical role of adjuvant chemotherapy (AC) in FIGO stage IB-IIA cervical cancer patients. Study Design A cohort of 262 patients with cervical cancer who received radical hysterectomy (RH) and adjuvant therapy at Asan Medical Center between 1992 and 2012 was enrolled. In this cohort, 85 patients received adjuvant chemotherapy (AC), and 177 received adjuvant radiotherapy or concurrent chemoradiation therapy (AR). Oncologic outcomes and adverse events in both treatment arms were compared using weighted Cox proportional hazards regression models with inverse-probability-of-treatment weighting (IPTW) to reduce the impact of treatment selection bias and potential confounding factors. Results During a 46.8-month median follow-up duration, 39 patients (14.9%) had recurrences, and 18 patients (6.9%) died of disease. In multivariate analysis, the hazard ratio (HR) for recurrence and death was not significantly different in patients in either treatment arm ($p=0.62$ and 0.12 , respectively). Also, after IPTW matching, the HR for recurrence did not significantly differ between the arms (HR 1.57, 95% CI 0.68-3.62, $p=0.29$). Similarly, disease-free survival and overall survival were not significantly different between the arms ($p=0.47$ and 0.13 , respectively). In addition, patients with AC had a much lower prevalence of long-term complications (lymphedema: $n=8$ (9.4%) vs. 46 (26.0%), $p=0.03$; ureteral stricture: $n=0$ vs. 9 (6.2%), $p=0.05$).

3.3 Autor: Antonio González-Martín MD Anderson Cáncer Center
agonzalezm@seom.org

Título: EL CÁNCER GINECOLÓGICO

Resumen: El cáncer ginecológico es un problema de salud en Europa de primer orden en la medida en que en su conjunto, e incluyendo específicamente el cáncer de ovario, de útero y de cuello uterino, representa la tercera causa de cáncer en la mujer en Europa, por detrás del cáncer de mama y el cáncer colorrectal, y la tercera causa de muerte por cáncer tras el cáncer de mama y cáncer de pulmón. La mejora en estas cifras pasa por la implementación de las medidas preventivas disponibles, especialmente en cáncer de cuello uterino, el diagnóstico precoz cuando es posible, la aplicación de la mejor terapéutica por equipos multidisciplinares especializados, y el conocimiento de las alteraciones moleculares de estas enfermedades, como base para el desarrollo de terapias personalizadas y eficientes. PALABRAS CLAVE: cáncer de cuello uterino; cáncer de ovario; cáncer de útero.

3.4. Autor: Fumiaki Isohashi^{1*}, Seiji Mabuchi², Yasuo Yoshioka¹, Yuji Seo¹, Osamu Suzuki¹, Keisuke Tamari¹, Michiko Yamashita², Hikari Unno², Yasuto Kinose², Katsumi Kozasa², Iori Sumida¹, Yuki Otani¹, Tadashi Kimura² and Kazuhiko Ogawa¹

Título: Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters

Resumen: Background: The purpose of this study is to report our clinical outcomes using intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for adjuvant

treatment of cervical cancer, compared with three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT), in terms of tumor control, complications and dose-volume histogram (DVH) parameters. Methods: Between March 2008 and February 2014, 62 patients were treated with concurrent nedaplatin-based chemotherapy and whole-pelvic external beam radiation therapy (RT). Of these patients, 32 (52 %) received 3DCRT and 30 (48 %) received IMRT. Results: The median follow-up periods were 40 months (range 2–74 months). The 3-year overall survival rate (OS), loco regional control rate (LRC) and progression-free survival rate (PFS) were 92, 95 and 92 % in the IMRT group, and 85, 82 and 70 % in the 3DCRT group, respectively. A comparison of OS, LRC and PFS showed no significant differences between IMRT and 3DCRT. The 3-year cumulative incidences of grade 2 or higher chronic gastrointestinal (GI) complications were significantly lower with IMRT compared to 3DCRT (3 % vs. 45 %, $p < .02$) and in patients with V40 of the small bowel loops of ≤ 340 mL compared to those with >340 mL (3 % vs. 45 %, $p < .001$). Patients treated with IMRT had a higher incidence of grade 3 acute hematologic complications ($p < .05$). V40 and V45 of the small bowel loops or bowel bag were predictive for development of both acute and chronic GI complications. Conclusions: Our results suggest that IMRT for adjuvant treatment of cervical cancer is useful for decreasing GI complications without worsening outcomes.

3.5 Autor: Naoki Horikawa, Tsukasa Baba* Ken Yamaguchi, Masafumi Koshiyama, Yumiko Yoshioka and Ikuo Konishi, Noriomi Matsumura, Ryusuke Murakami, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi,

Título: Genomic profile predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients.

Resumen: Background: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) using platinum and irinotecan (CPT-11) followed by radical excision has been shown to be a valid treatment for locally advanced squamous cervical cancer (SCC)

patients. However, in NAC-resistant or NAC-toxic cases, surgical treatment or radiotherapy might be delayed and the prognosis may be adversely affected. Therefore, it is important to establish a method to predict the efficacy of NAC. Methods: Gene expression microarrays of SCC tissue samples ($n = 12$) and UGT1A1 genotyping of blood samples ($n = 23$) were investigated in terms of their association with NAC sensitivity. Gene expression and drug sensitivity of SCC cell lines were analyzed for validation.

Results: Microarray analysis revealed that the glutathione metabolic pathway (GMP) was significantly up-regulated in NAC-resistant patients ($p < 0.01$), and there was a positive correlation between 50 % growth inhibitory concentrations of CPT-11 and predictive scores of GMP activation in SCC cells ($r = 0.32$, $p < 0.05$). The intracellular glutathione (GSH) concentration showed a highly positive correlation with GMP scores among 4 SCC cell lines ($r = 0.72$). UGT1A1 genotyping revealed that patients with UGT1A1 polymorphisms exhibited significantly higher response rates to NAC than those with the wild-type (79.5 vs. 49.5 %, respectively, $p < 0.05$).

Conclusions: These results indicate that GMP scores of cancerous tissue combined with UGT1A1 genotyping of blood samples may serve as highly potent markers for predicting the efficacy of NAC for individual SCC patients.

Keywords: Neoadjuvant chemotherapy, cervical cancer, Bioinformatics, Glutathione pathway, UGT1A1 polymorphism.

1. Objetivos.

- **General:**

- Determinar la tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante versus el tratamiento estándar en cáncer localmente avanzado de cérvix.

- **Específicos:**

- Determinar el tipo de respuesta objetiva más común en el uso de quimio-radioterapia estándar como tratamiento de cáncer de cérvix en pacientes

del Hospital Goyeneche.

- Hallar el porcentaje de reacciones adversas en el uso de quimioterápicos para el tratamiento de cáncer cervicouterino en pacientes del Hospital Goyeneche.
- Hallar el porcentaje de efectividad según el tipo de respuesta objetiva en cuanto al uso de quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento de cáncer de cérvix en pacientes del Hospital Goyeneche.

- **Hipótesis:**

Dado que la radioterapia es el tratamiento base para el cáncer de cérvix localmente avanzado, y en vista de que la quimioterapia potencia sus efectos y ayuda a mejorar la sobrevida, ya que tiene el poder de destruir las células cancerígenas, es posible que el uso de la quimioterapia neoadyuvante más radioterapia podría tener igual significado frente al tratamiento estándar descrito como quimioterapia concomitante y radioterapia en dicha patología.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Para el efecto de la investigación la técnica que se empleó la revisión de historias clínicas y el instrumento una ficha de recolección de datos, donde se especifican las distintas variables, los materiales serán Hojas, lapiceros, computadora, software Excel, software spss y/o stata.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** Hospital III Goyeneche, Arequipa

2.2. **Ubicación temporal:** 2013-2014

2.3. **Unidades de estudio:** Ginecología Oncológica.

2.4. **Población:** Pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix en estadio localmente avanzado tratadas con radioterapia más quimioterapia concomitante o con radioterapia más quimioterapia neoadyuvante.

2.5.Estrategia de Recolección de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TRATAMIENTO USADO:

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	TRATAMIENTO ESTÁNDAR
----------------------------	----------------------

EDAD:

<30 AÑOS	30-40 AÑOS	40-50 AÑOS	50- 60 AÑOS	>60 AÑOS
----------	------------	------------	-------------	----------

TIEMPO DE ENFERMEDAD:

2011	Enero-marzo 2012	Abril- junio 2012	Julio-setiembre 2012	Octubre-diciembre 2012	2013
------	------------------	-------------------	----------------------	------------------------	------

SINTOMAS PRINCIPALES:

Ginecorragia	Flujo vaginal
--------------	---------------

TIPO DE ANATOMO PATOLOGICO:

Carcinoma de células escamosas	Epidermoide
--------------------------------	-------------

RESPUESTA:

- Uso de recist: medición de lesiones diana y no diana
- Lesiones diana: la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones diana debe ser registrada como suma de diámetros máximos (sld)

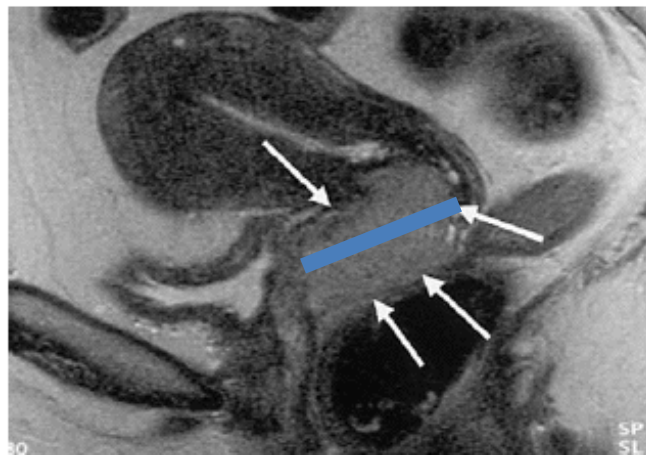


Gráfico de última imagen del tumor (SLD)

Fuente: Oncología ginecológica: diagnóstico, estadificación y seguimiento de las neoplasias de origen ginecológico, Servicio de Radiología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España., Revista de radiología, 2004.

RESPUESTA COMPLETA	Desaparición de todas las lesiones diana, los ganglios deben presentar un eje corto <10 mm
RESPUESTA PARCIAL	Disminución de al menos un 30 % de SLD
PREGRESION DE LA ENFERMEDAD	Aumento de 20% de SLD
ENFERMEDAD ESTABLE	No existe aumento ni disminución suficiente de SLD para clasificarla como respuesta completa o progresión de la enfermedad

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

		VALORES	INTERPRETACIÓN
Renal	Creatinina		
Hepática	Transaminasas		
Medular	Series sanguíneas		
Gastrointestinal	vómitos ni diarreas		

ESTADIOS:

IIB	
IIIA	
IIIB	
IVA	

TABLA 4. Clasificación TNM y FIGO del carcinoma cervical

TNM	FIGO*	Descripción
T1	I	Tumor limitado al cérvix
T1a	IA	Carcinoma invasivo identificado sólo microscópicamente
T1a1	IA1	Infiltración estromal de hasta 3 mm en profundidad y de hasta 7 mm de extensión horizontal
T1a2	IA2	Infiltración estromal de entre 3 y 5 mm en profundidad y de hasta 7 mm de extensión horizontal
T1b1	IB1	Tumor clínicamente visible menor de 4 cm
T1b2	IB2	Tumor clínicamente visible mayor de 4 cm
T2	II	Tumor que se extiende fuera del cérvix y a la parte superior de la vagina (no a la zona inferior)
T2a	IIA	Sin infiltración del parametrio
T2b	IIB	Con infiltración del parametrio
T3	III	Tumor que afecta a la pared pélvica, al tercio inferior de la vagina o a ambos
T3a	IIIA	Afectación del tercio inferior de la vagina
T3b	IIIB	Extensión a la pared pélvica, hidronefrosis o ambos
T4	IVA	Tumor que afecta a la vejiga, el recto o con metástasis a distancia
M1	IVB	Metástasis a distancia

*FIGO: la estadificación según la FIGO se basa únicamente en los hallazgos quirúrgicos e histológicos; las técnicas de imagen, a pesar de su utilidad en la valoración preoperatoria, no están reconocidas como método para la estadificación definitiva.

Fuente: Actualización de la estadificación de cáncer de cuello uterino, Rev. Argent. radiol. vol.76 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Claudia Álvarez, 2012 (20).

3.1.Organización:

3.2.Recursos

- Humanos: Investigador, asesor.
- Uso de hoja de cálculo de variables SPSS

3.3.Criterios para manejo de resultados:

a) Plan de Procesamiento:

- SPSS
- EDITOR DE DATOS
- VISOR DE RESULTADOS

IV. Cronograma de Trabajo

	Junio Del 15 al 30				Julio- Agosto- Septiembre- Octubre				Noviembre Del 03 al 20			
	15	20	25	30	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	03	10	15	20
Elaboración del proyecto												
Presentación y aprobación del proyecto												
Recolección de los datos												
Organización y procesamiento de la información.												
Análisis e interpretación de los datos.												
Elaboración y entrega del Informe final												

Fecha de inicio: 15 de junio

Fecha probable de término: 20 de Noviembre

BIBLIOGRAFIA:

1. González-Martín, A. (2015). "El cáncer ginecológico". Arbor, 191 (773): a237. doi: [http:// dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3007](http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3007).
2. José Solís C.1, 2: 1Unidad de Radioterapia Oncológica, Servicio Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile. 2Cátedra, MANEJO DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO, MANEJO DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO / JOSÉ SOLÍS C. REV CHIL OBSTET GINECOL 2006; 71(5): 349-356.
3. Rosa Carolina Martínez Gómez, SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO TRATADAS CON RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA Y BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS EN LA UNIDAD ONCOLÓGICA KLEBER RAMIREZ ROJAS DE BARCELONA, ESTADO ANZOÁTEGUI EN EL AÑO 2006-2011, UNIVERSIDAD DE ORIENTE NÚCLEO ANZOÁTEGUI COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, Barcelona, Noviembre 2013.
4. Hyun Ju Kim, MD1 Sang Wun Kim, MD2 Departments of 1, Woo Joong Rhee, MD1 Gwi Eon Kim, MD1 Radiation Oncology and 2 Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea , Sunghoon Kim, MD2, Yong Bae Kim, MD1 Obstetrics and Gynecology, Yonsei Cancer Center, Seo Hee Choi, MD1, Young Tae Kim, MD2, Eun Ji Nam, MD2, Clinical outcomes of adjuvant radiation therapy and prognostic factors in early stage uterine cervical cancer, Radiat Oncol J 2015;33(2):126-133.
5. Yukiharu Todo1 Division of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization, Hokkaido Cancer Center, Sapporo 003-0804, Japan; 2 1and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060-8648, Japan Correspondence to: Yukiharu Todo, MD. Division of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization, Hokkaido Cancer Center, 4-2 Kikusui, Shiroishi-ku, Sapporo 003-0804, Japan. Email: yukiharu@sap-cc.go.jp ., Hidemichi Watari2, Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: background including evidence-based data, pitfalls of the data, limitation of

treatment in certain groups, Chinese Journal of Cancer Research. 2016; 28 (2):221-227.

6. Takuro Ariga¹, Takafumi Toita^{1*}, Shingo Kato², Tomoko Kazumoto³, Masaki Kubozono⁴, Sunao Tokumaru⁵, Hidehiro Eto⁶, Tetsuo Nishimura⁷, Yuzuru Niibe⁸, Kensei Nakata⁹, Yuko Kaneyasu^{10,21}, Takeshi Nonoshita¹¹, Takashi Uno¹², Tatsuya Ohno¹³, Hiromitsu Iwata¹⁴, Yoko Harima¹⁵, Hitoshi Wada¹⁶, Kenji Yoshida¹⁷, Hiromichi Gomi¹⁸, Hodaka Numasaki²², Teruki Teshima¹⁹, Shogo Yamada⁴ and Takashi Nakano²⁰, Treatment outcomes of patients with FIGO Stage I/II uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy: a multi-institutional retrospective research study, Journal of Radiation Research, Vol. 56, No. 5, 2015, pp. 841–848.
7. Phill-Seung Jung, Dae-Yeon Kim, Shin-Wha Lee, Jeong-Yeol Park, Dae-Shik Suh, Jong- Hyeok Kim, Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun Nam* Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea, Clinical Role of Adjuvant Chemotherapy after Radical Hysterectomy for FIGO Stage IB-IIA Cervical Cancer: Comparison with Adjuvant RT/CCRT Using Inverse-Probability-of Treatment Weighting, PLoS ONE 10(7): e0132298. doi:10.1371/journal.pone.0132298.
8. Naoki Horikawa, Tsukasa Baba*Ken Yamaguchi, Masafumi Koshiyama, Yumiko Yoshioka and Ikuo Konishi , Noriomi Matsumura, Ryusuke Murakami, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi, Genomic profile predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients, Horikawa et al. BMC Cancer (2015) 15:739 DOI 10.1186/s12885-015-1703-1
9. Fumiaki Isohashi^{1*}, Seiji Mabuchi², Hikari Unno², Yasuto Kinose², Yasuo Yoshioka, Katsumi Kozasa², Yuji Seo¹, Iori Sumida¹, Osamu Suzuki¹, Yuki Otani¹, Keisuke Tamari¹, Tadashi Kimura² and Kazuhiko Ogawa¹, Michiko Yamashita², Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters, Isohashi et al. Radiation Oncology (2015) 10:180 DOI 10.1186/s13014-015-0486-5
10. **Dra. Isabel M^a Bover Barceló**, Cáncer de cérvix, Sociedad Española de Oncología Médica, 04 de Agosto de 2015, SEC 13: 29.

11. Dr. Henry Valdivia Franco, Cáncer de Cérvix, prevención, Balotario INEN, 08 de setiembre de 2010, SEC 12: 10.
12. Amira Alkourdi Martínez, M^a Ángeles Calderón, ACTUALIZACIÓN EN EL CÁNCER DE CÉRVIX., Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada, 29 de Enero de 2015, SEC 11: 20.
13. Francesc Alameda Quittlet Servicio de Anatomía Patológica, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona, España Daniel Andía Ortiz Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Basurto. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco. Bilbao. España Xavier Castellsagué Piqué Unidad de Infecciones y Cáncer, Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia (ICO)-IDIBELL, CIBER-ESP, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España Javier Cortés Bordoy Ginecología Oncológica, Práctica Privada, Palma de Mallorca, España Rosario Granados Carreño Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España Rosa María Guarch Troyas Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen del Camino, Universidad de Navarra, Pamplona, España Belén Lloveras Rubio Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona, España, PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO 2014, Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 1^a, noviembre 2015.
14. Mar Sánchez Movellán. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales (Coordinación del documento) - Purificación Ajo Bolado. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales (Coordinación del documento) - Mar Navarro Córdoba. Subdirección de Asistencia Sanitaria. Servicio Cántabro de Salud - M^a Luisa Valcuende Mantilla. Centro de Salud Dávila. Servicio Cántabro de Salud - Yolanda Martín Seco. Centro de Salud Laredo. Servicio Cántabro de Salud - Yolanda Jubete Castañeda. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud - María Martino González. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud - Rosario Quintana Pantaleón. Hospital Sierrallana. Servicio Cántabro de Salud - Olga Acinas García. Hospital Sierrallana. Servicio Cántabro de Salud - Carmen Vázquez Oláiz. Hospital de Laredo. Servicio Cantabro de Salud - Jose M^a Gomez Ortega. Hospital de Laredo. Servicio Cántabro de Salud, PROTOCOLO DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CÉRVIX, Servicio Cantabrid de Salud, Junio de 2015, 2^o edición.

15. Green JA, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (3):CD002225.
16. Sociedad Venezolana de Oncología, Sociedad de Obstetricia y Ginecología Venezolana, Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Cáncer de cuello uterino: Problema Nacional. Rev Venez Oncol. 2004; 16(1):54-55.
17. Vera VR, et al. Cáncer de cuello uterino en: Urdaneta N, editor. Manual de Radioterapia Oncológica. Universidad de Yale: New Haven Connecticut; 1989. p 341-358.
18. Lukka H, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cáncer a meta-analysis. Clin Oncol 2002;14:203-212.
19. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003; 39(17):2470-86.
20. Claudia Álvarez, Actualización de la estadificación de cáncer de cuello uterino, Rev. argent. radiol. vol.76 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr./jun. 2012