

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
UNAN - MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**Respuesta al tratamiento concomitante (quimioterapia más radioterapia) en pacientes
con cáncer cervicouterino localmente avanzados, diagnosticadas y tratadas en el servicio
de oncología, Hospital Bertha Calderón Roque enero 2015 – diciembre 2016**

Autor:

**Dr. Carlos José García Pérez
Médico Residente IV año
Ginecología y Obstetricia**

Tutor:

**Dr. Wagner Espinoza
Especialista en Medicina Interna
Sub-Especialista en oncología Médica**

Managua, Nicaragua – Marzo 2018

DEDICATORIA

A Dios quien ha sido luz y guía en mi vida, permitiéndome alcanzar todas mis metas y es quien me da las fuerzas para vencer cada obstáculo que se ha presentado.

A mis padres Dalia Pérez y Carlos García, fuente de enseñanza, fortaleza y amor, pilar fundamental y apoyo en todo lo que me he propuesto.

A las pacientes del Servicio de Oncología, que representan la mejor fuente de enseñanzas y adquisición de conocimiento.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar infinitamente gracias a Dios, por haberme dado fuerzas y valor para culminar esta etapa de mi vida.

Agradezco también la confianza y el apoyo brindado por parte de mis padres que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me ha demostrado su amor, corrigiendo mis fallas y celebrando mis triunfos.

Agradezco a mis maestros por tomarse el tiempo durante estos cuatro años para brindar el conocimiento que contribuyó a mi formación profesional.

Gracias!!!

CARTA AVAL DEL TUTOR

El cancer de Cérnix es una patología de gran trascendencia, social, económica y familiar en la vida de una mujer y la de su familia. Concientizar acerca de las medidas de prevención y tamizajes de lesiones premalignas de cérvix, es el trabajo y objetivo de todo profesional de la salud y no solo de médicos ginecólogos u oncólogos.

Al realizar el diagnóstico de la enfermedad nos enfrentamos a un dilema que no solo involucra el estado emocional de la paciente, sino también, la ansiedad que para esta y su familia genera el saber a cerca de su recuperación. Conocer cómo se maneja la patología en las diferentes etapas, aún más si se diagnostica en estadíos localmente avanzados y el impacto o eficacia que tiene este tratamiento, fue lo que motivo la realización de este estudio, en donde podemos ver, que la patología, a pesar que se maneja de manera adecuada, no estamos obteniendo resultados favorables en nuestras pacientes.

Me satisface haber aportado a este estudio a través de mi tutoría científica técnica y estoy seguro que los resultados del mismo servirán de base para la realización de otros proyectos en el futuro, que nos permitirán esclarecer el por qué nuestras pacientes no responden en un 100% al tratamiento empleado y que es internacionalmente aceptado.

Dr. Wagner Espinoza
Especialista en Medicina interna.
Sub-especialista en Oncología Médica.
Hospital Bertha Calderón

RESUMEN

Tema: “Respuesta al tratamiento concomitante en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado diagnosticadas en el servicio de Oncología del Hospital Bertha Calderón Roque, Enero 2015 a Diciembre 2016”

Introducción: Nicaragua tiene la tasa general de mortalidad por cáncer Cérvico uterino más alta de todos los países centroamericanos, producto de una compleja epidemiología del subdesarrollo, siendo la primera causa de morbilidad en la mujer nicaragüense. Se considera, que la concomitancia entre quimioterapia y radioterapia, mejora la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión y según ensayos de Cochrane, la respuesta efectiva se vio de manera más significativa, en aquellas pacientes con cancer en estadios tempranos. Esta concomitancia, retardó la recurrencia del tumor, reduciendo el riesgo de recidiva locorregional, así como también metástasis a distancia. Aunque la terapia se reconoce como “segura”, pueden tener ciertos efectos radiosensibilizantes y citotóxicos sistémicos

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento concomitante en pacientes con cáncer cervicouterino atendidas en Oncología del Hospital Bertha calderón.

Material y Método: Se realizó un estudio descriptivo longitudinal, en el servicio de Oncología del Hospital Bertha Calderón. Se estudió a 318 expedientes de pacientes con cáncer de cérvix. La fuente fue secundaria, se realizó un análisis de expediente de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos.

Resultados: Edad más frecuente del diagnóstico 33% de los 39 – 48 años. Estadio clínico IIB representa un 61.32%, con tipo histológico carcinoma Epidermoide en un 84%. La respuesta completa solo se presentó en un 54.7% de las pacientes, no se conocen los factores que conllevan a esta baja respuesta, pese a ello, el 88% carece de metástasis, 88.4% sin recurrencias y de estas, el 89.6% están vivas.

Conclusión: Casi el 90% de pacientes con cáncer de cérvix han sobrevivido posterior al tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia concomitante en el tiempo que se estipuló para el análisis de la información.

Palabras claves: Cancer de cérvix, Radioterapia, quimioterapia, braquiterapia.

ÍNDICE

CAPITULO I

| | |
|--|---|
| 1.1. Introducción | 1 |
| 1.2. Planteamiento del problema | 3 |
| 1.3. Justificación | 4 |
| 1.4. Objetivos | 5 |
| General | 5 |
| Específicos | 5 |

CAPITULO II

| | |
|---|----|
| 2.1. Marco Referencial | 6 |
| a) Antecedentes | 6 |
| b) Marco Teórico | 9 |
| 2.2. Preguntas Directrices | 32 |

CAPITULO III

| | |
|---|----|
| 3.1. Diseño metodológico | 33 |
| a. Tipo de estudio: | 33 |
| b. Área de estudio: | 33 |
| c. Período de estudio: | 33 |
| d. Unidad de análisis: | 33 |
| e. Universo: | 33 |
| f. Muestra: | 33 |
| g. Criterios de inclusión: | 33 |
| h. Criterios de exclusión: | 34 |
| i. Fuente de información: | 34 |
| j. Instrumento: | 34 |
| k. Técnicas y procedimientos para recolectar la información: | 34 |
| l. Plan de análisis: | 34 |
| Variables de estudio | 35 |
| m. Aspectos éticos: | 35 |

CAPITULO IV

| | |
|-------------------------------|----|
| 4.1. Resultados: | 39 |
|-------------------------------|----|

CAPITULO V

| | |
|--|----|
| 5.1. Conclusiones | 46 |
| 5.2. Recomendaciones | 47 |
| 5.3. Referencias Bibliográficas | 48 |

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

| | |
|-------------------------|----|
| <u>NEXO N° 1</u> | 49 |
| <u>ANEXO N°3:</u> | 58 |
| <u>GRAFICOS</u> | 58 |

I- CAPITULO I

1.1. Introducción

El cáncer Cérvico uterino tiene un aspecto social difícil de medir, pero muy fuerte: las mujeres con cáncer Cérvico uterino mueren cuando están activamente involucradas en mantener la familia. Cuando el cáncer afecta a la mujer, en consecuencia afecta la unidad de su familia, el pronóstico y supervivencia de sus hijos, la comunidad pierde un miembro económicamente activo y por ende afecta activamente la economía del país.

Nicaragua tiene la tasa general de mortalidad por cáncer Cérvico uterino más alta de todos los países centroamericanos, producto de una compleja epidemiología del subdesarrollo, siendo la primera causa de morbilidad en la mujer nicaragüense. De todos los países de América Central y del Sur y del Caribe, Haití es el único que presenta una tasa normalizada según la edad superior a la de Nicaragua, llegando a casi 60 casos por 100,000 mujeres al año. (N-037, 2010)

En Nicaragua, el Programa Nacional de Detección Oportuna (DOC), iniciado en 1980, no ha tenido el impacto esperado, debido a la baja cobertura asociada a la ausencia de mecanismos que permitan el control de calidad y el seguimiento de los casos.

La histerectomía radical (extirpación del útero con ganglios linfáticos drenantes) se ha convertido en el tratamiento estándar para la mayoría de los cánceres cervicales tempranos (IA - IB1), pero la radioterapia se ha empleado cada vez con más frecuencia para tumores de gran tamaño en estadios IB2, II y III, que representan un tercio de la incidencia pero la mitad de las recidivas, ya que se demostró que el tamaño del tumor es una importante variable pronóstica. La radioterapia mediante irradiación de rayos externos con aplicación vaginal de una fuente radiactiva al cuello uterino (braquiterapia), dirigida a éste, a los tejidos paracervicales y a las zonas de diseminación local potencial, brinda una buena probabilidad de cura, incluso en enfermedades avanzadas, con tasas de supervivencia a los cinco años, del 50% al 80% para el estadio IIB y del 25% al 50% para el estadio III. (Velázquez A, 2016)

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

La supervivencia global de la paciente con Cacú, tratada de forma adecuada, sería de 65% a los 5 años, pero las expectativas de vida varían según estadios clínicos de extensión. El estadio IA alcanzaría el 95%, en el estadio IB de 81%, en el estadio IIA de 66%, en el estadio IIB alrededor de 63%, en estadio III entre 33 a 38% y finalmente en estadio IV entre 9 y 17%. Otros factores como tamaño tumoral, profundidad de la invasión, metástasis a ganglios linfáticos, presencia de células neoplásicas en espacios vasculares y linfáticos y tipo histológico. En Nicaragua, en el 2012 se registró 934 casos a nivel nacional, y causó la muerte a 424 mujeres nicaragüenses. (Robles S, 2004)

Se considera, que la concomitancia entre quimioterapia y radioterapia, mejora la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión y según ensayos de Cochrane, la respuesta efectiva se vio de manera más significativa, en aquellas pacientes con cancer en estadios tempranos. Esta concomitancia, retardó la recurrencia del tumor, reduciendo el riesgo de recidiva locorregional, así como también metástasis a distancia. Aunque la terapia se reconoce como “segura”, pueden tener ciertos efectos radiosensibilizantes y citotóxicos sistémicos. (Cochrane 2013).

1.2. Planteamiento del problema

Las mujeres con cáncer de cérvix, dependiendo del estadio clínico en que se encuentren son tratadas con diferentes esquemas terapéuticos.

Los resultados o efectividad del tratamiento también depende de otros factores como: la presencia de comorbilidades, adherencia adecuada al tratamiento y factores directamente de la enfermedad, que hace que esta, tengan una buena o mala respuesta a la terapia. Por ende, es importante conocer la cantidad o proporción de pacientes que reciben la concomitancia y cuantas de estas responden favorablemente.

Al observar el aumento de esta patología y sin importar la edad de aparición, nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es el grado de respuesta que se tiene al tratamiento concomitante (RADIOTERAPIA MAS QUIMIOTERAPIA), en pacientes con CaCu localmente avanzado diagnosticadas y tratadas en el servicio de oncología, Hospital Bertha Calderón Roque?

1.3. Justificación

El cáncer cérvico uterino es un serio problema de salud pública con trascendencia social y económica, debido a que afecta a mujeres relativamente jóvenes y en edad reproductiva. A pesar que la Radioterapia y Quimioterapia concomitante es el tratamiento estándar tanto nacional como internacionalmente, en los estadios localmente avanzados, no existen suficientes estudios que evidencien con claridad, la cantidad de pacientes en términos de porcentaje que responden efectivamente a este tratamiento.

Éste estudio pretende ser un documento de referencia para investigaciones en los próximos años o futuras toma de decisiones en salud. Además, de determinar los factores que influyen en la respuesta negativa a esta terapia, es importante la elaboración de un protocolo o guías nacionales que aborden el manejo completo de las pacientes con dicho diagnóstico y, evitar las complicaciones asociadas y/o derivadas del tratamiento.

El propósito es evaluar la respuesta al tratamiento concomitante, quimioterapia más radioterapia, en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzados, diagnosticadas y tratadas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de enero 2015 – diciembre 2016.

1.4. Objetivos

General

Evaluar la respuesta al tratamiento concomitante -quimioterapia más radioterapia- en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzados, diagnosticadas y tratadas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2015 – Diciembre 2016.

Específicos

1. Caracterizar socio-demográficamente a la población en estudio.
2. Describir el estado de salud de la paciente a su ingreso al servicio de oncología.
3. Mencionar el manejo terapéutico de las pacientes en estudio.
4. Identificar las principales complicaciones derivadas del tratamiento
5. Determinar el nivel de respuesta al tratamiento concomitante según etapa clínica y tipo histológico del cáncer.

CAPITULO II

2.1. Marco Referencial

a) Antecedentes

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En 2012 se registraron alrededor de 14 millones de nuevos casos. Dentro de los estudios que se han hecho a nivel mundial se encontraron:

Organización Panamericana de la Salud (OPS- Nicaragua, 2004) en diversos estudios epidemiológicos muestran que la mortalidad de las mujeres con cáncer de cuello uterino aumenta 1,8 veces después de los 35 años. la supervivencia a 5 años, es del 76% en estadio I, 46% en estadio II, 19% en estadio III y 0% en estadio IV; además se encontró que la mortalidad aumenta dos veces si hay infiltración del cuerpo uterino; 2,2 veces más, si hay invasión vascular, 1,8 veces si hay hasta dos nódulos linfáticos positivos y 4,7 veces si son más.

En Nicaragua (2012), Según la Oficina Nacional de Estadísticas Sanitarias (ONES), la tasa de mortalidad por cáncer cérvico uterino (CaCu) para el año 2011 fue de 16.5 x 100,000 MEF. Los SILAIS Granada (28.6), Masaya (22.0), Chinandega (20.6) y Managua (20.3) reportan las tasas de mayor mortalidad por CaCu en el 2011. Mientras la tasa cruda de mortalidad para CaCu se estima internacionalmente en 14.5, en Centroamérica 10.1 y a nivel mundial de 8.2; para un total de 1.74 millones de mujeres en el país con riesgo de desarrollar cáncer cervical.

Solís J (2007), Valparaíso Chile, realiza un estudio titulado “pronóstico del cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIB tratados con radio quimioterapia: experiencia hospital Van Buren, Valparaíso, Chile” muestra que del 100% de pacientes que iniciaron tratamiento concomitante el 89,15% completó cinco ciclos de quimioterapia. La mediana de sobrevida global fue de 41 meses, con una sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida libre de recurrencia loco-regional (SLRLR) a tres años de 68,8%, 66,3% y 83,1%,

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

respectivamente. Factores pronósticos de sobrevida fueron etapa IIIB, diámetro tumoral clínico ≥ 7 cm, no realización de braquiterapia y enfermedad biparametrial.

EEUU 2012, estudios realizados en las universidades del norte del país demuestran que el cáncer de cuello uterino que es detectado y atendido en etapa temprana, por lo general se puede curar. El índice de supervivencia de cinco años para el cáncer cervical pre invasivo es del 100 por ciento y para el cáncer invasivo en etapa temprana es del 93%. El índice de supervivencia de cinco años de los cánceres cervicales en todas las etapas combinadas baja al 70%.

Se realizó en el 2009, por Dr. Isidro Paguaga, “Eficacia y seguridad de la quimioterapia y Radioterapia para el cancer de cérvix localmente avanzada en el servicio de oncología”, establece: del total de las pacientes, solamente 8 pacientes (14.8%) fueron manejadas con tratamiento concomitante, 43 pacientes (79.6%) solamente con Radioterapia y 3 pacientes (5.6%) con cirugía. Como análisis comenta, que la RT más QT presentó mayor supervivencia libre de enfermedad, menos persistencia tumoral, menos recurrencia locorregional y a distancia, pero esto en función del tipo histológico, el estadio del cancer y el estado general del paciente.

En el 2012, en el Hospital Bertha Calderón, se realizó un estudio por Dras. Pérez y Romero “Eficacia de la quimioterapia y radioterapia concomitante en pacientes con Cancer de cérvix localmente avanzados, 2008-2012”: En los dos años evaluados, se observó buena respuesta con ambas modalidades de tratamiento, con un 100% de supervivencia general, sin embargo no obtuvieron datos adecuados de la supervivencia libre de enfermedad y sobre la respuesta local distante de la enfermedad, lo que limitó los resultados. Así mismo, establecen que a pesar de los buenos resultados obtenidos, como buena respuesta, encontraron toxicidad de las cuales estaban representadas en un 41% por trastornos hematológicos, siendo la más importante, quizás asociada al síndrome de mielo supresión provocada por los fármacos usados en la terapia.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

Aguilar S &, Dallas M (2015), Uruguay, estudio realizado con el tema “Tratamiento con radioquimioterapia del cáncer de cuello uterino: resultados a largo plazo” muestra que los resultados del tratamiento con RQT tienen sobrevividas a cinco años para el estadio IIB en un rango de 52%-77%, y para el estadio III B entre 50%-60%, con un porcentaje de falla pelviana de 25%-33%.

Kirwan G, Valparaiso, Chile, en un trabajo publicado en el 2015 con el título, “Quimioterapia y Radioterapia concomitante para el cáncer de cuello uterino” establece: La quimiorradiación concomitante mejora la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión para cáncer de cuello uterino localmente avanzado. También reduce la recurrencia local y a distancia, lo que sugiere que la quimioterapia concomitante puede derivar en efectos de radiosensibilización y citotóxicos sistémicos.

Velázquez A (2015), Managua, realiza un estudio para optar al título en especialista en radio-oncología, titulado “Respuesta a la quimioterapia y radioterapia en pacientes con CaCu, en Centro Nacional de Radioterapia”, donde muestra que en cuanto a la respuesta un 74% presentó respuesta completa y un 14% respuesta parcial, un 6% enfermedad estable y 8% presentó progresión, esto en función de la dosis de quimioterapia propuesta, así como los Gy usados en la radioterapia.

b) Marco Teórico

SOCIODEMOGRÁFICO: Esta palabra se puede descomponer en dos: *Socio* que quiere decir sociedad, de la sociedad y Demografía que quiere decir estudio estadístico sobre un grupo de población humana en consecuencia Sociodemográfico será un estudio estadístico de las características sociales de una población. Según RAE (2015).

Las características sociodemográfica se clasifican o se pueden estudiar por componentes: (ENDESA 2015)

- 1- **Edad biológica** (Edad de un ser vivo), tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Cualquiera de los periodos en que se considera dividida la vida de una persona, o cualquiera de dichos periodos por sí solo. Una división común de la vida de una persona por edades es la de bebé, niño, púber, adolescente, joven, adulto, mediana edad y tercera edad. Algunas expresiones que contienen el término *edad* son edad del pavo (pubertad) y edad propecta (tercera edad).
- 2- **Procedencia:** Lugar, cosa o persona del que procede alguien o algo.
- 3- **El estado civil:** es la situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes
- 4- La palabra **ocupación** puede tener distintos significados:
 - empleo, es decir, trabajo asalariado, al servicio de un empleador;
 - profesión, acción o función que se desempeña para ganar el sustento que generalmente requiere conocimientos especializados;
 - vocación profesional, deseo de emprender una profesión u otra actividad cuando todavía no se han adquirido todas las aptitudes o conocimientos necesarios.

El cáncer cervical se produce en el cuello uterino o cérvix, la parte del sistema reproductivo femenino que conecta la vagina y el útero. Casi todos los cánceres cervicales están causados por el virus del papiloma humano (VPH), un virus común que puede ser transmitido de una persona a otra durante las relaciones sexuales. Mientras que la mayoría de las infecciones del VPH no causan síntomas y desaparecen sin tratamiento, algunos casos, con el tiempo, pueden causar cáncer cervical.

El cáncer cervical resulta en más de 12.000 nuevos casos y 4.000 muertes cada año, solamente en los Estados Unidos. Se presenta con más frecuencia en mujeres de mediana edad. La tasa de mortalidad por cáncer cervical ha disminuido considerablemente en las últimas décadas como resultado de la detección temprana basada en el uso regular de la prueba de Papanicolaou.

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de cuello uterino y las lesiones premalignas se comportan como una enfermedad de transmisión sexual, asociada especialmente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), aunque existe cierta susceptibilidad genética entre las mujeres con presencia simultánea de HLA-B*07 y HLA-B*0302, pero con disminución del riesgo entre quienes tienen HLA-DRB1*1301.

- Mujer en grupo de 25 a 64 años.
- Inicio temprano de vida sexual. (menor de 18 años)
- Múltiples parejas sexuales.
- Antecedentes de ETS.
- Infección persistente por VPH de alto grado.
- Multiparidad mayor a 4 hijos.
- Tabaquismo.
- Nunca haberse practicado el PAP.
- Inmunosupresión.
- Infecciones.

ECALA PRONOSTICA DE KARNOFSKY

ÍNDICE DE KARNOFSKY

| | |
|-----|---|
| 100 | Normal. Sin síntomas. Sin signos de enfermedad. |
| 90 | Actividad normal. Leves síntomas de enfermedad. |
| 80 | Esfuerzos requeridos para la actividad normal. Moderados síntomas de enfermedad. |
| 70 | Independiente pero incapaz para la actividad normal o el trabajo. |
| 60 | Requiere asistencia ocasional. Medianamente independiente. |
| 50 | Requiere con frecuencia asistencia y cuidado médico. |
| 30 | Permanente en cama, indicación de hospitalización, aunque la crisis terminal no es inminente. |
| 20 | Severamente enfermo, hospitalizado con soporte activo y tratamiento necesario. |
| 10 | Moribundo con rápido progreso de la enfermedad |
| 0 | Muerte |

FUENTE: GACETA MEXICANA DE ONCOLOGIA

FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO

El cérvix normal se compone de diferentes tipos de células epiteliales, el canal cervical medio y el cérvix superior están compuestos por epitelio columnar secretor, originado embriológicamente de la invaginación de los conductos müllerianos.

La vagina el ectocérvix distal están compuestos de epitelio escamoso, estas células escamosas reemplazan las células columnares müllerianos originales cuando se forma el canal útero vaginal. Existe un pequeño potencial neoplásico para este tipo celular. La unión escamo-columnar (UEC) es el punto donde las células escamosas y columnares se encuentran. Esta unión se encuentra típicamente entre el ectocérvix central y el canal cervical inferior, pero la localización varía a lo largo de la vida de la mujer, por el desarrollo fetal y la menopausia.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

La unión escamocolumnar original es una zona de transformación. La transformación normal de un tipo celular maduro en otro es llamada metaplasia. Cuando la metaplasia ocurre, existe siempre un potencial neoplásico.

En las mujeres en edad reproductiva, la UEC se mueve hacia afuera por influencia hormonal. El pH ácido vaginal provoca irritación mecánica que induce el proceso de metaplasia escamosa, resultando una nueva UEC. Esta área entre la original y la nueva UEC es referida como la zona de transición. Las células escamosas inmaduras metaplásicas en esta zona de transformación son teóricamente las más vulnerables a neoplasia.

La mayoría de los carcinomas de células escamosas se originan en la UEC. En mujeres jóvenes la UEC es localizada fuera del orificio cervical externo y el tumor tiende a crecer hacia afuera (crecimiento exofítico). En contraste, en pacientes de mayor edad la UEC es localizada en el canal cervical, por lo que el cáncer cervical tiende a crecer hacia adentro, a lo largo del canal cervical (crecimiento endofítico). Las células de reserva en la unión escamo columnar han sido vigiladas con interés como origen del adenocarcinoma cervical.

La coilocitosis ha sido descrita en muestras de Papanicolaou por décadas y es reconocida como muestra de displasia leve. En 1970 Meisels y Fortin descubrieron que el VPH era el origen de atipia coilocítica. El VPH es asociado a un alto grado de lesiones cervicales es considerado el agente causal en el desarrollo de cáncer cérvico uterino. Esta relación ha sido descrita por Bosch y cols. Y es ahora bien aceptado el modelo para entender la oncogénesis mediada por virus.

TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER CÉRVICO UTERINO: HISTOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce dos tipos histológicos principales de cáncer invasivo: carcinoma de células escamosas, que constituye cerca del 75% de todos los casos y el adenocarcinoma que constituye cerca del 15-25% de todos los casos.

Otros tipos de carcinoma como el carcinoma adenoescamoso, carcinoma adenoide quístico y carcinoma metastásico constituyen el restante 3-5% de casos. Las técnicas de detección oportuna han disminuido la mortalidad principalmente debidas al carcinoma de células escamosas. La prevalencia el adenocarcinoma no ha tenido un impacto significativo por la realización de Papanicolaou.

Al igual que las lesiones premalignas, prácticamente todos los carcinomas del cérvix uterino, independientemente de su tipo histológico, se originan en la zona de transformación, desde dónde se extienden al exocérvix, al endocérvix o bien a ambos.

- El carcinoma escamoso:

Constituye el tipo histológico más frecuente de carcinoma cervical. Con gran frecuencia, en especial en los tumores pequeños se identifica lesión en la superficie o la periferia y en ocasiones puede ser difícil la distinción entre carcinoma invasor y rellenos glandulares. También puede resultar dificultoso el diagnóstico de invasión ante la presencia de epitelio displásico con características de CIN2 o CIN3 sin estroma. El sistema de graduación más usado incluye tres grados, bien, moderada y pobremente diferenciado (o 1, 2 y 3), representando los tumores moderadamente diferenciados el 60% de todas las neoplasias escamosas.

Se usan dos categorías:

- carcinoma escamoso queratinizante.
- carcinoma escamoso no queratinizante, siendo esta última variedad la más frecuente.

- El adenocarcinoma:

Constituye el segundo tipo histológico en frecuencia en el cérvix y se define por la formación de estructuras glandulares. Se distinguen diferentes tipos histológicos de adenocarcinoma endocervical aunque en su mayoría son adenocarcinomas mucinosos en sus diferentes sub variedades.

El adenocarcinoma de células claras del cérvix es asociado con la exposición *in utero* al dietilestilbestrol (DES), diagnosticado en mujeres jóvenes, se ha asociado a células de apariencia benigna, tiende a ser recurrente.

-El carcinoma adenoescamoso:

Ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia. Se caracterizan por la presencia simultánea de diferenciación escamosa y glandular.

-Los tumores neuroendocrinos:

Son poco frecuentes pero sus formas más habituales, el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma neuroendocrino de células grandes presentan un pronóstico más agresivo. Es aconsejable, aunque no imprescindible, la demostración inmunohistoquímica de la expresión de marcadores neuroendocrinos.

Presentación clínica

Las neoplasias preinvasivas y la invasión temprana pueden ser asintomáticas, por ello es necesario el tamizaje con evaluación citológica de endocérvix y exocérvix. Algunos síntomas que se pueden presentar son la molestia postcoital, sangrado intermenstrual o postmenopáusico, descarga vaginal con mal olor, dispareunia, dolor pélvico que puede ser ocasionado por contracciones uterinas causadas por la acumulación de sangre menstrual en pacientes con oclusión del canal endocervical. El sangrado crónico leve puede ocasionar anemia en algunas pacientes. Un sangrado mayor es raro, pero se puede presentar en estadios avanzados.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

Se puede presentar dolor pélvico y edema de extremidades inferiores por oclusión de linfáticos o trombosis venosa de la vena iliaca externa, en casos avanzados, así como problemas con la micción y defecación. Se pueden presentar síntomas relacionados con metástasis.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA (FIGO 2014)

| Etapa | Descripción |
|--------------|--|
| I | Tumor confinado al cuello uterino. |
| IA | Tumor con invasión diagnosticado por Patología con una profundidad máx. de 5 mm medida desde la capa basal y una extensión horizontal menor o igual a 7 mm |
| IA1 | Invasión estromal menor o igual a 3 mm y extensión horizontal menor o igual a 7 mm. |
| IA2 | Invasión estromal mayor de 3 mm pero menor 5 mm, y extensión horizontal menor o igual a 7 mm. |
| IB | Tumor clínicamente visible confinado al cérvix o etapas pre-clínicas mayores al estadio IA. |
| IB1 | Lesión clínicamente visible menor o igual a 4cm en su dimensión mayor. |
| IB2 | Lesión clínicamente visible mayor de 4 cm en su dimensión mayor. |
| II | Tumor que se extiende mas allá del cuello uterino sin llegar a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina. |
| IIA | Tumor que invade fondos de saco vaginal sin invasión parametrial. |
| IIA1 | Tumor menor de 4 cm. |
| IIA2 | Tumor mayor de 4 cm. |
| IIB | Tumor con invasión parametrial, sin llegar a la pared pélvica. |
| III | El tumor se extiende a la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal. |
| IIIA | El tumor involucra el tercio inferior de la vagina y no se extiende a la pared pélvica. |
| IIIB | El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal. |
| IV | El tumor se extiende fuera de la pelvis o presente involucro comprobado por biopsia de la mucosa vesical o rectal. El edema buloso no se considera enfermedad metastásica. |
| IVA | El tumor invade a la mucosa de la vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera. |
| IVB | Metástasis a distancia. |

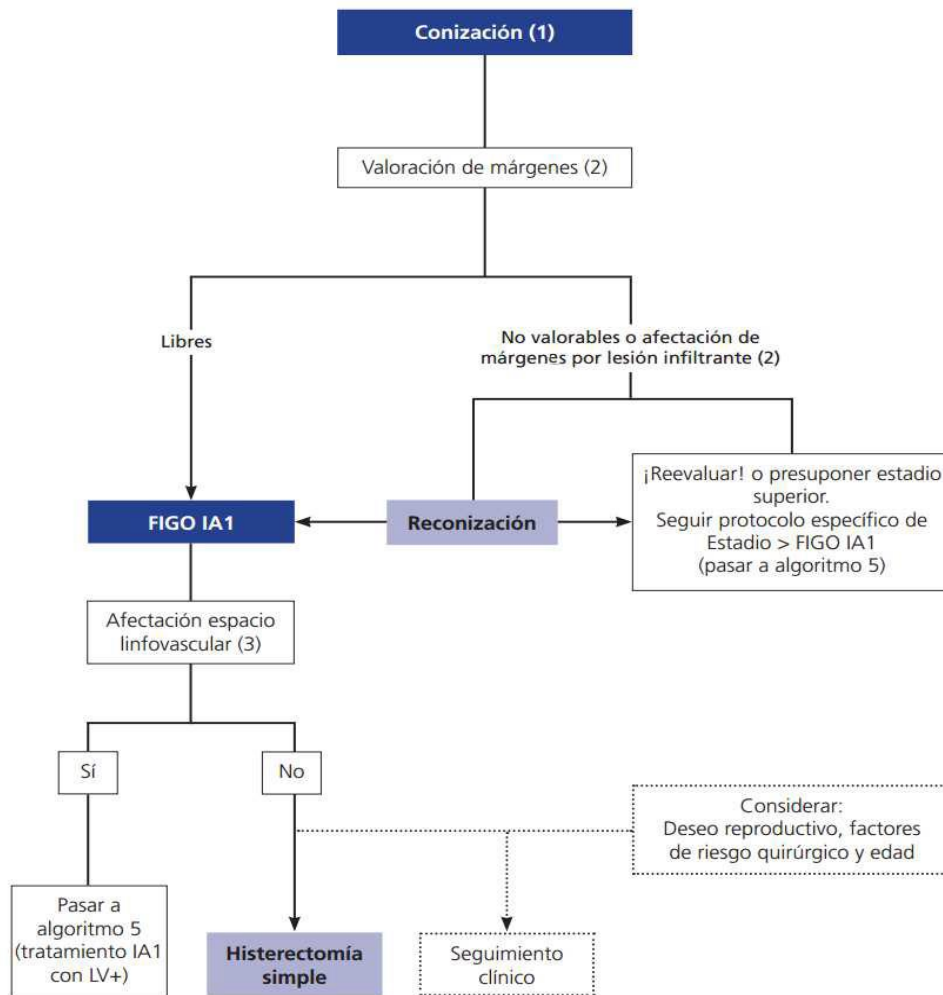
FUENTE: ONCOGUA, CÁNCER DE CÉRVIX

TRATAMIENTO:

1. Estadios iniciales:

ESTADIO IA1 FIGO (no afectación linfovascular =LV)

La cirugía es el tratamiento de elección (Evidencia 1A. Consenso E)



**FUENTE: ACTUALIZACIÓN EN EL CÁNCER DE CÉRVIX. Amira Alkourdi Martínez,
29 de Enero de 2015**

En estadios tempranos la cirugía y la radioterapia ofrecen resultados similares. *NIVEL DE EVIDENCIA 1A.*

Sin embargo, se considera de elección el tratamiento quirúrgico, aunque la radioterapia es una alternativa válida en función de la experiencia del centro y de las condiciones de la paciente.

El tratamiento quirúrgico ofrece algunas ventajas como:

- Permite la conservación de la función ovárica
- Mantiene una vagina más funcional
- Facilita el conocimiento de los factores pronósticos anatomopatológico

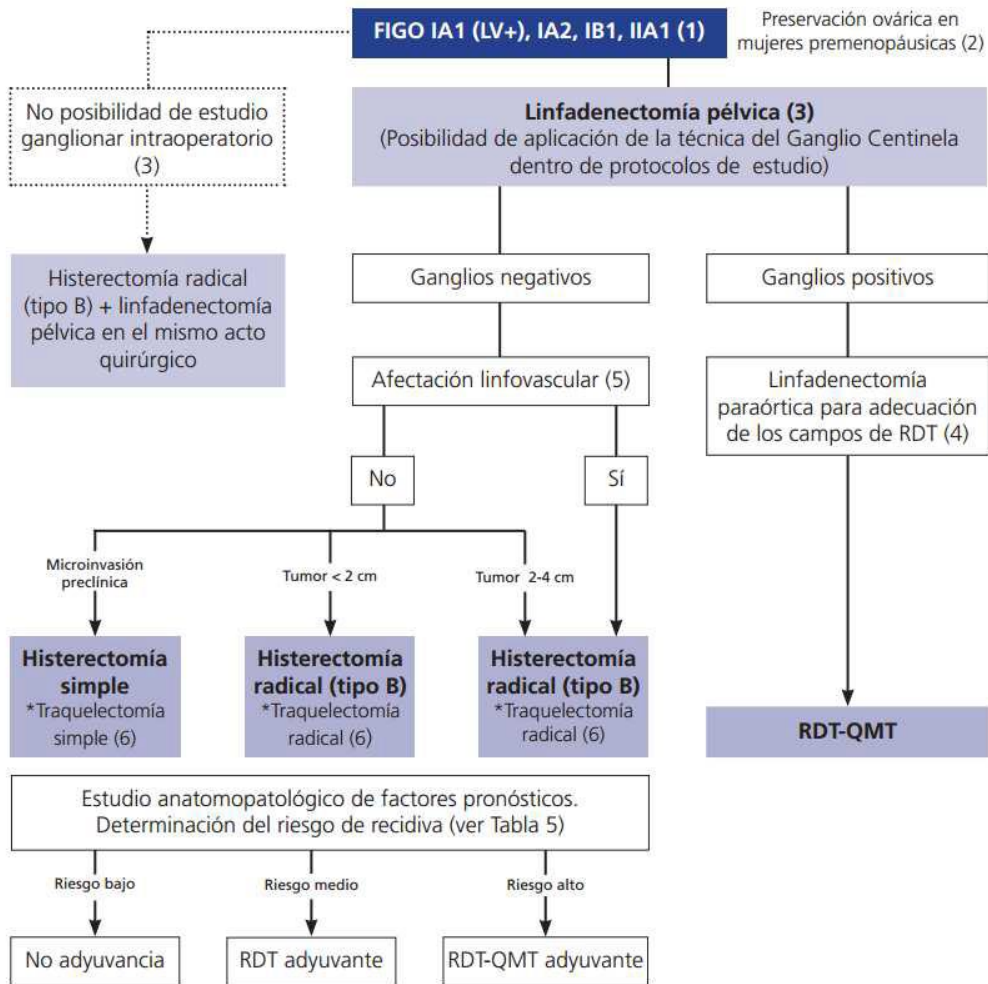
CIRUGIA:

Como técnicas quirúrgicas podemos plantear:

- Histerectomía simple (extrafacial).
- Histerectomía radical.
- Traquelectomía simple o radical

Se planteará esta técnica en aquellas pacientes con deseo genésico o menores de 40 años.

ESTADIOS IA1 LV+, IA2, IB1, IIA1



**FUENTE: ACTUALIZACIÓN EN EL CÁNCER DE CÉRVIX. Amira Alkourdi Martínez,
29 de Enero de 2015**

2. Estadios localmente avanzados:

Estadios IIB, IIIA, IIIB y IVA:

En este grupo de pacientes la enfermedad está localmente avanzada, no son candidatas para la cirugía. El tratamiento standard es la radioterapia externa más Braquiterapia con Quimioterapia concomitante. Es importante completar la RT pelviana (45 a 50Gy) idealmente con 5 a 6 ciclos de cisplatino más Braquiterapia (Baja Tasa o Alta Tasa de dosis).

El agregado de cisplatino a la radioterapia ha demostrado reducir la recurrencia local y mejorar la sobrevida global en cinco ensayos aleatorizados. Se indica cisplatino concurrente para pacientes con adecuada función renal. Caso contrario, considerar otros agentes radiosensibilizantes como carboplatino, paclitaxel, fluorouracilo o gemcitabina semanal. Se aconseja hemograma completo semanal lo cual es particularmente importante en pacientes que realizan el campo extendido, porque conlleva un volumen mayor de médula ósea expuesta.

En relación al uso de quimioterapia y Braquiterapia de Alta Tasa, se considera que las dosis del quinto y sexto ciclos de quimioterapia pueden coincidir con el inicio de la Braquiterapia. Se recomienda no administrar quimioterapia en el mismo día de la braquiterapia, pero sí se puede administrar en el día de la RT externa. No debe haber interrupción entre la RT externa y la braquiterapia, ya que se compromete el control local y la sobrevida.

El tiempo total de RT externa y Braquiterapia no debe exceder las 8 semanas. La prolongación del tratamiento lleva a una reducción del control local y la sobrevida en aproximadamente 1% por cada día de demora en todos los estadios. La anemia es una característica principal en pacientes con cáncer de cuello uterino. La anemia disminuye la efectividad y resultado de la RT debido a la radioresistencia de las células tumorales hipóxicas. Se acepta el valor de 12 g/dL de hemoglobina como valor óptimo y se recomienda transfundir con niveles por debajo de 10 g/dL. La evidencia actual no soporta aún el uso de la quimioterapia adyuvante. Hay actualmente estudios en curso en estadios IIB evaluando el rol de la neoadyuvancia seguida de cirugía.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

En México, el cáncer de cérvix localmente avanzado (etapas IB -IIIB) representa hasta 80% de los casos. Durante muchas décadas, la radioterapia fue el tratamiento para esta condición clínica. Durante 1990 se extendió el uso de quimioterapia asociada a la radioterapia y, finalmente en 1999, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos emitió una observación con respecto al beneficio de la quimio-radioterapia concomitante (Qt-Rt), en comparación con la radioterapia sola, sustentado con varias publicaciones.

Todos estos trabajos, mostraron beneficio absoluto a favor del tratamiento combinado. Estos resultados motivaron la realización de más ensayos clínicos; no obstante, algunos fueron difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad de los grupos. La diversidad de resultados—incluso algunos contradictorios respecto al beneficio de la quimioterapia— justificó el diseño de varias meta-análisis, los cuales finalmente confirmaron el beneficio de la quimio-radioterapia en cáncer cervicouterino localmente avanzado.

Se evaluaron esquemas de platino *vs.* No platino, así como la periodicidad de aplicación (semanal *vs.* más de una semana) y la intensidad de dosis (≤ 25 mg/m²/semana de cisplatino *vs.* más de 25 mg/m²/semana). Los objetivos de estos estudios fueron supervivencia global, intervalo libre de recurrencia y toxicidad. Se concluyó que cisplatino (a dosis mayor de 25mg/m²/ semana) es el mejor esquema radiosensibilizador, ya que reduce 20% el riesgo de muerte.

En lo referente a radioterapia, se comparó la dosis ≥ 45 Gy + braquiterapia, la misma dosis, pero sin braquiterapia y dosis menores a 45 Gy + braquiterapia; el tiempo de duración de la radioterapia (8 semanas o menos *vs.* más de 8 semanas) también fue evaluado. Los mejores resultados se obtuvieron con las dosis mayores a 45Gy en un tiempo menor a 8 semanas; por lo tanto, la dosis establecida de radioterapia es 50.4 Gy en 28 sesiones, con técnica de “caja” 4 campos, técnica isocéntrica. La braquiterapia tiene dos modalidades: baja tasa (con cesio 137) a dosis de 35Gy y alta tasa (con iridio 192), 04 aplicaciones de 6 Gy cada uno, dos veces por semana.

La Sociedad Americana de Braquiterapia, recomienda radioterapia adyuvante en pacientes que tienen por lo menos dos de los siguientes factores de riesgo: (a) más de 1/3 de

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

invasión estromal, (b) invasión linfo-vascular, (c) diámetro tumoral mayor de 4 cm, y quimio-radioterapia posoperatoria en pacientes que tienen por lo menos uno de los siguientes factores: ganglios linfáticos positivos, márgenes cercanos o quirúrgicos positivos, enfermedad microscópica parametrial; hay mejoría en el intervalo libre de enfermedad y sobrevida total. El reporte histopatológico de adenocarcinoma también requiere de adyuvancia. Aún con ganglios linfáticos negativos el resto de los factores son importantes para la recaída.

Al sumar el total de pacientes participantes en los ensayos clínicos realizados, se alcanza la cifra de 4818 pacientes, en las que el tratamiento, basado en quimioterapia / radioterapia simultáneo, muestra claro beneficio en supervivencia global, así como en intervalo libre de recurrencia, con toxicidad aceptable. Concretamente, se observa 6% de beneficio en supervivencia global y 8% en intervalo libre de recurrencia a 5 años.

Desde 1999 se han publicado trabajos que demuestran beneficio de hasta 19% en supervivencia global a 5 años, con la adición de quimioterapia después del tratamiento concomitante.

Un estudio fase II, publicado en 2005, analizó un total de 83 pacientes, etapas IB2 – IIB y aleatorizadas para recibir radioterapia + cisplatino o radioterapia + cisplatino/gemcitabina. En este estudio, las pacientes no recibieron braquiterapia, sino que fueron sometidas a histerectomía.

Asimismo, se evaluó la respuesta patológica: 55% para el grupo de cisplatino *vs.* 77.5% para las pacientes de gemcitabina/cisplatino ($p=0.0201$). Un trabajo publicado en 2011, con la combinación de cisplatino/gemcitabina refuerza la evidencia del beneficio de administrar quimioterapia después del tratamiento concomitante y aunque la frecuencia de toxicidades fue mayor en el grupo de combinación, es notable el beneficio en supervivencia a favor del grupo experimental.

Hay trabajos publicados que evalúan el uso de braquiterapia *versus* histerectomía después de quimio-radioterapia, cuyos resultados son similares en supervivencia global y periodo libre de recurrencia. En 2013, se publicó un ensayo clínico, en el que se comparó braquiterapia *vs.* Histerectomía después de quimioterapia/radioterapia. En este estudio se

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

incluyeron 211 pacientes en etapas IB2–IIB, las cuales fueron tratadas con cisplatino/gemcitabina concomitante con radioterapia externa, posteriormente fueron aleatorizadas para recibir braquiterapia o histerectomía. Si bien el estudio falló en demostrar que la histerectomía es superior a la braquiterapia, una correcta interpretación muestra que la histerectomía es una alternativa en lugares donde no se cuenta con equipos de braquiterapia.

La utilización de QT en CACU mejora el control de la enfermedad y el agente más activo es cisplatino, con una tasa de respuesta de 20% a 40% ($p = 0.001$), con regímenes combinados de cisplatino la respuesta parcial (50%). QT neoadyuvante no tiene impacto. El tratamiento concomitante o simultáneo de QT y RT ofrecen mejor resultado; el riesgo de recurrencia se reduce a 20% o 30%, en otras series, de 30% a 40%.

La QT es un radiosensibilizador y predice la respuesta de RT; reduce el número de células tumorales, inhibe la reparación del daño subletal inducido por RT, promueve sincronización del ciclo celular en fases radiosensibles y reduce la fracción de células hipóxicas resistentes a la radiación. Cisplatino mejora el control local, SV y SV libre de progresión (SVLP), disminuye el riesgo de muerte (30% a 50%). La dosis de cisplatino es 40 mg/m² semanal, concomitante con RT (promedio: seis semanas). La SV a cinco años, con tratamiento combinado alcanza de 65% a 81% y 20% más en EC IB-IIA.

Peters indica que los más beneficiados son los casos EC 1B2-IIA. La toxicidad más frecuente con este esquema simultáneo es gastrointestinal (grado tres y cuatro) y hematológica. Nuevos agentes como carboplatino, paclitaxel, tirapazamine, topotecan, vinorelbine son candidatos para estudio de QT concomitante con RT.

Entre pacientes con estadios localmente avanzados (IB- IIB) tratadas con QT/RT como modalidad definitiva, el uso de QT adyuvante no está aún determinado. Existen sugerencias que indican que QT adyuvante después del tratamiento definitivo con QT/RT puede ser de utilidad. La primera de ellas se publicó en 1999. Fue un estudio aleatorizado en el que las pacientes recibieron RT pélvica estándar con o sin seis ciclos de epirubicina. El primer ciclo durante la RT, en los cinco subsecuentes como adyuvante. La diferencia en el porcentaje global de supervivencia a 10 años fue de 13%, a favor del grupo de epirubicina⁹.

En un segundo estudio que utilizó cisplatino/gemcitabina durante RT + dos ciclos de QT adyuvante, en comparación con cisplatino concurrente a RT, sin terapia adyuvante, se demostró superioridad significativa las tasas de SLP y SG a 3 años en el grupo de la combinación (concurrente y adyuvante). Actualmente se está llevando a cabo un estudio de fase III, que compara QT + cisplatino semanal, con o sin 4 ciclos de carboplatino paclitaxel adyuvante⁷. Los resultados de este estudio probablemente sean lo suficientemente concisos para emitir una recomendación.

La QT neoadyuvante, comparada con la cirugía de inicio en etapas tempranas IB1 a IIA, se ha empleado con la finalidad de disminuir el volumen tumoral, incrementar la resecabilidad (márgenes negativos), omitir RT y erradicar metástasis a distancia. Sin embargo, la eficacia de la QT neoadyuvante no se ha determinado al compararla con la eficacia de la cirugía. Existen seis estudios aleatorizados y cuatro estudios observacionales que no han mostrado superioridad comparada con cirugía sola. Por otra parte, dos meta-análisis demostraron beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de recurrencia (SLR), sobrevida global (SG) e incremento en respuestas, pero estos estudios tienen serias limitaciones metodológicas por su gran heterogeneidad, poblaciones pequeñas, falta de definición de criterios para considerar cirugía o RT, limitada evaluación de la respuesta a QT.

La QT neoadyuvante no ha logrado disminuir el uso de RT adyuvante ni la morbilidad de esta modalidad terapéutica, dado que no ha modificado favorablemente los factores de riesgo. Sólo un estudio demostró disminución en los factores de riesgo intermedio, pero no se tradujo en menor uso de

RT. En todos los estudios analizados se observa incremento en el uso de RT en las pacientes que recibieron QT neoadyuvante.

En pacientes con enfermedad localmente avanzada, la QT neoadyuvante no ha mostrado resultados consistentes por su gran heterogeneidad. En el análisis de 18 estudios donde se empleó cisplatino semanal a dosis mayores de 25 mg/m², hubo disminución en el riesgo de muerte por cáncer. En una segunda revisión, solamente cinco estudios de los antes mencionados mantuvieron el beneficio en la disminución del riesgo de muerte por cáncer. Por

lo anterior, la eficacia de la QT neoadyuvante tendrá que ser confirmada en ensayos clínicos aleatorizados para obtener resultados consistentes y reproducibles.

Recomendaciones

En la adyuvancia administrada en etapas tempranas del posoperatorio de histerectomía radical con linfadenectomía pélvica, se recomienda:

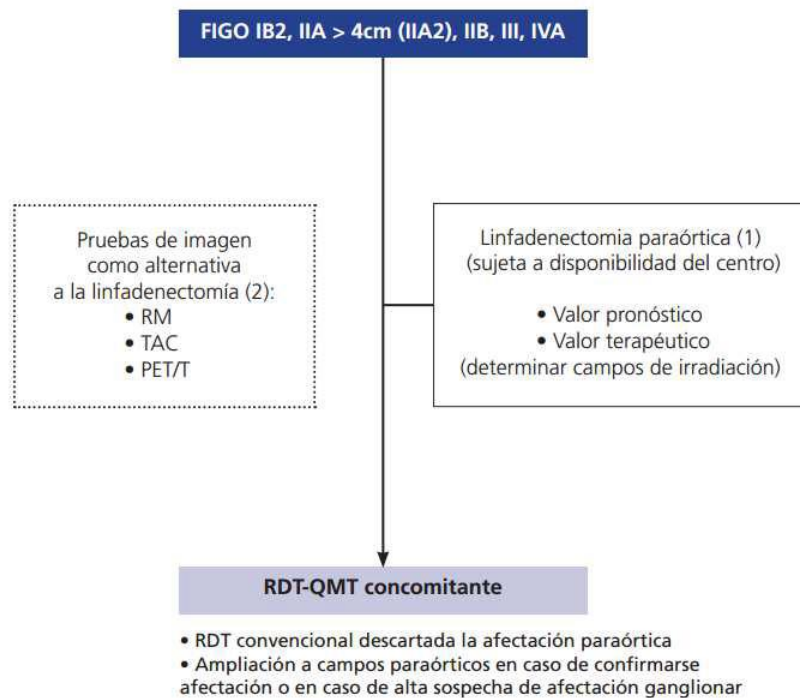
- El tratamiento de base en la etapa clínica (FIGO) y en los factores de riesgo de recurrencia.
- El tiempo óptimo para recibir el tratamiento comience en las primeras seis semanas.
- EC IB1 II A1 con manejo quirúrgico o EC IB2 IIA2 con manejo quirúrgico.
- En riesgo bajo. Observación. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- En riesgo intermedio. RT **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- QT/RT concomitante. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Riesgo Alto. QT/RT concomitante basada en cisplatino 40 mg/m² semanal por seis semanas. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Braquiterapia (BT). La braquiterapia vaginal (*vaginal cuff*) puede considerarse en pacientes subóptimamente operadas, con márgenes quirúrgicos cercanos o positivos, tumores con invasión al tercio interno o tumores grandes, involucro parametrial o vaginal y/o extensa permeación linfovascular. **(Recomendación 2, Evidencia B)**

En adyuvancia en etapas localmente avanzadas posterior a QT/RT como tratamiento definitivo:

- Actualmente no se recomienda. **(Recomendación 2, Evidencia D)**
- Sólo bajo protocolo de estudio. **(Recomendación 2, Evidencia D)** Actualmente, el empleo de QT:
- No está indicado **(Recomendación 2, evidencia D)**
- Podría llevarse a cabo en el escenario de un estudio clínico aleatorizado.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

- Debe valorarse en situaciones especiales.
- Debe considerarse diferimiento de inicio de RT 90 días o no accesibilidad a dicho tratamiento.
- Debe considerarse en pacientes embarazadas en etapas clínicas IB2-IVA.



**FUENTE: ACTUALIZACIÓN EN EL CÁNCER DE CÉRVIX. Amira Alkourdi Martínez,
29 de Enero de 2015**

La braquiterapia (BQT) es una modalidad de RT, que consiste en colocar material radioactivo directamente en el sitio del tumor y administrar la dosis necesaria en el mismo, con dosis tolerables a órganos adyacentes. La radioterapia externa (RTE) o tele terapia, consiste en dar tratamiento desde un equipo que contiene una fuente radioactiva, el haz de radiación se dirige al volumen blanco de tratamiento en el cuerpo. La teleterapia era

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

administrada con radio y no fue sino hasta los años cincuenta que se sustituyó por Cobalto y Cesio con emisión de rayos gamma. Posteriormente se crearon equipos de Aceleración Lineal, que producen energía de electrones y rayos X artificiales de alta energía (megavoltaje) que mejora la dosis en profundidad; este tratamiento se ha utilizado por lo menos en los últimos 50 años para cáncer cérvico uterino.

En cáncer cérvicouterino el manejo incluye RTE y BQT. BQT con Cesio se ha utilizado por muchos años, pero actualmente se ha sustituido casi completamente por Iridio. La RTE se dirige al volumen tumoral y a los sitios potenciales de infiltración tumoral, incluyendo la pelvis total. En el tratamiento convencional, con objeto de determinar los campos de radiación, se necesita la toma de estudios radiográficos para identificar anatómicamente el sitio a irradiar (simulación). Generalmente se utilizan cuatro campos de tratamiento: AP (antero-posterior), PA (pósterio-anterior), dos campos laterales (derecho e izquierdo); también se conoce como técnica de *caja* por la similitud con ésta.

El rango de dosis con RTE es de 45 a 50 Gy (Gray son las unidades actualmente utilizadas de radiación), con una dosis por día de 1.8 a 2 Gy para un total de cinco semanas de tratamiento. La energía debe ser mayor a 10 MV (Mega-Volts), idealmente de 15 a 8 MV. En caso de Rayos X de 4 a 6 MV o Cobalto se indica de preferencia técnica de *caja*. Algunas pacientes con persistencia de enfermedad parametrial, reciben incremento a este sitio con 10 Gy con campos localizados y con protección central en caso de incremento bilateral.

En el proceso de BQT, se coloca la fuente radiactiva en una proximidad o en contacto con el tejido tumoral. En la modalidad intersticial, se implanta la fuente encapsulada implantada directamente en el sitio del tumor, se utiliza cuando la intracavitaria no puede aplicarse. La BQT intracavitaria se realiza mediante la colocación de una fuente radioactiva encapsulada dentro de un aplicador ubicado en una cavidad con una proximidad cercana al tumor. Dos grandes modalidades de BQT se han utilizado: alta o baja tasa de dosis (tasa de dosis se refiere al tiempo de exposición para una dosis determinada. En baja tasa se libera una dosis continua desde la fuente en un tiempo más prolongado (promedio 40 a 50 cGy/hora) en tejidos paracentrales. La regla en BQT es que a menor distancia de la fuente radioactiva mayor dosis en tejidos centrales y a mayor distancia, menor dosis. Cesio reemplazó al Radio en BQT

de baja tasa. Los aplicadores más utilizados para colocar las fuentes radioactivas son los Fletcher (sonda o *tandem* intrauterino y un par de ovoides o colpostatos) este arreglo es el que se utiliza en pacientes no operadas. La sonda intrauterina va directamente dentro de la cavidad uterina (6 cm a 8 cm) y los colpostatos en los fónix de la vagina, con una longitud de 2 cm en promedio. Se debe realiza un empaquetamiento con gasas marcadas en la cavidad vaginal para disminuir la dosis en órganos de riesgo (recto y vejiga); se coloca una sonda Foley con 7 mL de material de contraste en el globo y una sonda rectal marcada. Al término del procedimiento se toman placas de rayos X para verificar que los aplicadores estén colocados adecuadamente y poder realizar la dosimetría.

En rangos generales la tasa de morbilidad para BQT es de 2.23% en alta tasa y 5% a 5.34% en baja, aunque algunos informes mencionan que es mayor la toxicidad en alta. Los órganos de riesgo son recto y vejiga. La toxicad en grados se determina mediante la siguiente escala incluida en los criterios de toxicidad según el Grupo Oncológico de Radioterapia (RTOG):

1. Proctitis.

- **Grado 0:** sin alteración.
- **Grado 1:** incremento en la frecuencia de las evacuaciones, evacuaciones con sangrado ocasional o incomodidad (hemorroides); no requiere de medicación.
- **Grado 2:** incremento en la frecuencia de las evacuaciones, sangrado o descarga mucosa, incomodidad rectal que requiere de medicación, fisura anal.
- **Grado 3:** incremento en la frecuencia de evacuaciones o diarrea que requieren de aporte parenteral, sangrado rectal que requiere de transfusión o persistencia de descarga de moco.
- **Grado 4:** perforación, sangrado o necrosis que requieren de intervención quirúrgica (colostomía)

2. Cistitis-Disuria.

- **Grado 0:** ninguna.
- **Grado 1:** síntomas moderados que no requieren intervención.

- **Grado 2:** síntomas que se alivian con terapia.
- **Grado 3:** síntomas que no se alivian después de tratamiento.

3. Fístula (vesico-vaginal).

- **Grado 0:** ninguna.
- **Grado 1:** requiere intervención.
- **Grado 2:** requiere cirugía.

4. Hematuria.

- **Grado 0:** ninguna.
- **Grado 1:** microscópica únicamente.
- **Grado 2:** sangrado grueso intermitente o coágulos.
- **Grado 3:** persistencia de sangrado grueso intermitente o coágulos que requieren de cateterización, instrumentación o transfusión.
- **Grado 4:** necrosis o ulceración pro-funda que requiere de manejo quirúrgico. La mayor complicación que se presente es la intestinal (proctitis), seguida de la urinaria (cistitis); en grados 1 y 2 se presenta más frecuentemente; 3 y 4 en 3.4% a 5%; cuando no hay respuesta al tratamiento médico, se indica cirugía derivativa.

La toxicidad es aguda si se presentan antes de los seis meses y crónica después de éstos, en la mayoría de las series las complicaciones se presentan a los dos años. Conforme a la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU 38), se determina que la tolerancia de dosis a recto es de 70 a 75 Gy y de la vejiga de 75 a 80 Gy; para el caso de BQT de alta tasa no debe exceder 70% de la dosis prescrita en cada tratamiento. La toxicidad tardía, sobre todo a nivel de recto, es mayor con BQT de alta tasa. Petereity y Perecy indican que no hay correlación entre la complicación tardía y las dosis a los puntos "A". Otra modalidad de radiación que puede impactar en el carcinoma cérvico-uterino es RT de campos extendidos (RTCE), donde el campo de radiación cubre superiormente los ganglios paraaórticos (PA). La progresión de ganglios pélvicos es hacia los paraaórticos, éstos son predictor

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

de enfermedad sistémica y tienen impacto en el control de la enfermedad. Indicar RTCE beneficia a las pacientes que tienen un riesgo alto de enfermedad microscópica a este nivel.

La progresión de ganglios pélvicos es hacia los para-aórticos, éstos son predictor de enfermedad sistémica y por tanto impactan en el control de la enfermedad. Indicar RTCE beneficia a las pacientes que tienen un riesgo alto de enfermedad microscópica a este nivel. La SV a cinco años, cuando hay ganglios PA positivos, es de 48%. El RTOG informa SV absoluta a cinco años con RTCE de 67% vs. 55% con RT a pelvis y a 10 años de 55% vs. 44% respectivamente. La SVLE a cuatro años es de 49.8% (RT pelvis) vs. 53.3% (RTCE). Las metástasis a distancia es 2.8 veces más en pacientes que solo se trata pelvis. El mayor beneficio en la profilaxis con RTCE son IB, IIA, IIB. No hay beneficio en SV cuando se da tratamiento con ganglios positivos.

Combinar RTCE más quimioterapia (QT) con base en 5-fluorouracilo (5-FU) y cisplatino, aumenta la SV actuarial a cinco años (73%) y mejora la SVLE (67%), pero la toxicidad es mayor: RTCE sola, incrementa las complicaciones de tipo gastrointestinal (toxicidad grado tres o cuatro) y es mayor con antecedente de cirugía abdominopélvica o enfermedad intestinal inflamatoria.

La radioterapia paliativa se indica en presencia de sangrado, dolor y obstrucción por actividad tumoral; los esquemas de RT más utilizados son 30 Gy en 10 sesiones o 20 Gy en cinco fracciones. El control de la enfermedad, de la SV y de las complicaciones, depende de las técnicas de planeación, (RTE/BQT). Estudios recientes señalan mejoría del índice terapéutico al incrementar la dosis de radiación a la pelvis y disminuirla en sitios de riesgo. Con campos de tratamiento estándar se observan fallas marginales de hasta 28% y hay una cobertura inadecuada de campos de radiación en 49% y de ganglios de la iliaca externa de 45% a 62% porque hay una subdosificación regional hasta en 32%; con el advenimiento de métodos de tratamiento como tomografía computarizada (TC) o por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RM), se logra visualizar el tumor primario y los órganos adyacentes al delinearlos en la imagen.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

La radioterapia conformal (3D) y de intensidad modulada, mejora la distribución de dosis en el mismo y reduce la dosis a los órganos sanos (por ejemplo: disminución del volumen intestinal [50%] y de recto y vejiga [25%]) comparada con RT convencional. BQT 3D guiada con imagen también ha dado mejores curvas de dosis e histogramas que determinan dosis-volumen en el tejido tumoral y normal

Seguimiento:

El seguimiento de las pacientes tratadas se hará mediante un control cada tres meses durante los dos primeros años y cada seis meses hasta los cinco años, para luego pasar a ser anual.

Durante cada entrevista se efectuará un examen físico y pelviano completo (especuloscopia, tacto vaginal y rectal) con palpación de territorios ganglionares inguinales y supraclaviculares.

En los casos tratados con cirugía exclusiva deberá sumarse en cada instancia una citología vaginal con colposcopia, mientras que en las pacientes sometidas a tratamiento radiante exclusivo o adyuvante, se aconseja realizar la citología vaginal en forma anual, sin colposcopia, por su baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de recurrencias asintomáticas. Los estudios por imágenes y endoscopías se indicarán a demanda ante la sospecha de progresión de la enfermedad.

2.2. Preguntas Directrices

¿Cuáles son características socio-demográficamente de la población en estudio?

¿Cuál fue el estado de la paciente a su ingreso al servicio de oncología?

¿Cómo se dió el manejo terapéutico de las pacientes en estudio?

¿Cuáles son las principales complicaciones derivadas del tratamiento con Radioterapia?

¿Cuál es el nivel de respuesta al tratamiento concomitante según etapa clínica y tipo histológico del cáncer?

CAPITULO III

3.1. Diseño metodológico

a. Tipo de estudio:

Es de tipo descriptivo, con un enfoque cuantitativo, retrospectivo y de corte transversal.

b. Área de estudio:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Bertha Calderón Roque, donde se revisaron expedientes con los diagnósticos de CaCu IB al IIIB.

c. Período de estudio:

Enero 2015 – Diciembre 2016

d. Unidad de análisis:

Pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzados

e. Universo:

672 expedientes de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión del estudio, que fueron diagnosticadas y tratadas entre el 2015 y 2016

f. Muestra:

318 expedientes. El tipo de muestreo aplicado será probabilístico (aleatorio simple). La cual fue calculada tomando en cuenta la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \sigma^2 N}{e^2 (N - 1) + Z^2 \sigma^2}$$

g. Criterios de inclusión:

- Expediente clínico con datos completos.
- Valoración previa por Gineco- oncólogo.
- Pacientes con tratamiento y seguimientos completos de su patología en el hospital.
- Estadios clínica IB al IIIB.

- Paciente cuya captación, diagnóstico y tratamiento fue intrahospitalaria.

h. Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión establecidos previamente.

i. Fuente de información:

Secundaria, ya que se revisó expedientes clínicos para obtener la información.

j. Instrumento:

Ficha diseñada por el investigador (Ver anexo 1), diseñadas para dar respuesta a los objetivos de estudio.

k. Técnicas y procedimientos para recolectar la información:

1. Para obtener la información se procedió a realizar las siguientes actividades.
2. Selección del lugar donde se realizó el estudio
3. Coordinar con las autoridades responsables
4. Elaboración del siguiente instrumento de medición
5. Ficha elaborada por el investigador
6. Revisión de expedientes clínicos
7. Validación de instrumentos a ser utilizados
8. Recolección de información

l. Plan de análisis:

1. Una vez recolectada la información se procederá a realizar lo siguiente:
2. Creación de base de datos
3. Codificación de instrumentos
4. Control de calidad de la información recolectada
5. Introducción de datos
6. Análisis por frecuencia y porcentajes de los datos en el programa SPSS 24.0

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

7. Resumen de resultados en cuadros
8. Presentación de resultados en gráficos según variables

Variables de estudio

| Objetivo específico No. 1 Socio - demográfica | Objetivo específico No. 2 Estado del paciente | Objetivo específico No. 3 Manejo Terapéutico | Objetivo específico No. 4 Complicación | Objetivo específico No. 5 Respuesta Tratamiento |
|--|---|---|--|---|
| -Edad -Procedencia -Departamento de procedencia -Escolaridad -Estado civil -Ocupación | - Índice de Karnofsky - Hemoglobina - Estadio clínico del CaCu - Diagnostico Histopatológico | - Dosis de Radioterapia Externa - Dosis de Braquiterapia - Tiempo transcurrido entre RT externa Braquiterapia - Tipo de Quimioterapia - N° de ciclos de Quimioterapia - Duración del tratamiento | - Agudas - Crónicas | Respuesta Metástasis Recurrencia Estado de supervivencia |

m. Aspectos éticos:

La información brindada es manejada bajo confidencialidad respetando los criterios éticos internacionales, se revisó los criterios de Helsinki y por ningún motivo se indagó en datos que no correspondan con la investigación. La revisión de esta información fue autorizada por las autoridades y responde a fines académicos.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICION | DIMENCION | INDICADOR | ESCALA/VALOR |
|-------------------|---|------------------|------------------|--|
| DEMOGRAFIA | Es la que tiene como objetivo el estudio de las poblaciones humanas y que trata de su dimensión, estructura, evolución y características generales. (Endesa 2007) | Edad | Años cumplidos | 20-30 años 31- 40 años 41-50 años 51-60 años Mayor de 61 |
| | | Procedencia | Origen | Rural Urbana |
| | | Escolaridad | Nivel alcanzado | Analfabeta Primaria Secundaria Técnico Universitaria |
| | | Estado Civil | Estado legal | Soltera Casado Unión libre Divorciada |
| | | Ocupación | Perfil laboral | Agricultor Estudiante Ama de casa Otra |

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

| VARIABLE | DEFINICION | DIMENCION | INDICADOR | ESCALA/VALOR |
|----------------------------|---|--|---------------------|--|
| ESTADO DEL PACIENTE | Condición de un paciente según su deterioro y sus capacidades para realizar tareas cotidianas | Índice de Karnofsky | Capacidad funcional | -100% -90% -80% |
| | | Hemoglobina | Nivel en sangre | -Mayor de 10 -Menor de 10 -No reportado en expediente |
| | | Estadio clínico del CaCu | etapa | -IB -IIB |
| | | Diagnostico Histopatológico | Etiqueta | -Carcinoma Epidermoide -Adenocarcinoma -Carcinoma Adenoescamoso |
| MANEJO TRAPEUTICO | Es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas. | Dosis de Radioterapia Externa | Cantidad aplicada | -46Gy -50Gy -56Gy -60Gy |
| | | Dosis de Braquiterapia | | -25Gy -27Gy -28Gy |
| | | Tiempo transcurrido entre RT externa Braquiterapia | Efecto | -< 4 semanas -Entre 4-8 semanas ->8 semanas |
| | | Tipo de Quimioterapia | Tipo | -Cisplatino - Otros |
| | | Número de ciclos de QT | Número | I – II ciclos III – IV ciclos V – VI ciclos |
| | | Duración del tratamiento | Efecto | -Menos de 8 semanas -9-11 semanas -12-14 semanas -Mayor de 14 semanas |

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

| VARIABLE | DEFINICION | DIMENCION | INDICADOR | ESCALA/VALOR |
|---------------------------------|--|-------------------------|------------------|---|
| COMPLICACIONES | Problema médico que se presenta durante o después de procedimiento o tratamiento médico. | Crónica | Daño | Si No |
| | | Aguda | | Si No |
| RESPUESTA AL TRATAMIENTO | Resultado final o alcanzado al completar un tratamiento | Respuesta | Proporción | Parcial Completa |
| | | Metástasis | Sitio | Cerebro Ganglios Hígado Óseos Pulmones Otros |
| | | Recurrencias | Sitio | Local Locoregional Sin recurrencias |
| | | Estado de supervivencia | Efecto | Vivo Muerta |

CAPITULO IV

4.1. Resultados:

Según la edad de las mujeres en estudio que recibieron tratamiento concomitante se encuentra que de 318 mujeres, el 33.1% se encuentra entre los 39 a 48 años, seguida de mujeres entre 28 y 33 y 49 a 58 años, que representan el 18.8% cada grupo respectivamente, el resto de mujeres pertenecen a las otras edades. *(Tabla N°1, Anexo N°2)*

La procedencia de la mujeres en estudio de 318, se encontró que el 67.9% pertenecen a la zona rural y el 23.1% a la zona urbana. *(Tabla N°2, Anexo N°2)*

En relación al departamento de referencia el 0.9%(3) son de Carazo, el 22.6% pertenecen al departamento de Managua, seguida de mujeres procedentes del departamento de Chinandega que representa el 10.37%, y mujeres de la RAAS que representa el 10.5%, resto de mujeres pertenecen a los otros departamentos del país. *(Tabla N°3, Anexo N°2)*

Basados al nivel de escolaridad, de 318 mujeres en estudio el 39.6% son analfabeta, el 34.9% llegaron a primaria, el 20.8% a secundaria, el resto de pacientes tienen como dato la educación media y universitaria. *(Tabla N°4, Anexo N°2)*

Con referencia al estado civil el 36.6% de las pacientes son en unión estable, el 31.1% solteras, el restante de pacientes están dispersar en otros estados civil. *(Tabla N°5, Anexo N°2)*

Hablando de la ocupación se encontró que el 88.67% son amas de casa, el restante de pacientes realizan otro tipo de actividades. *(Tabla N°6, Anexo N°2)*

Con mención al índice de Karnofsky, se encontró que el 39.60% era de un 100%, seguidas de mujeres con un índice de 90% y son representadas por el 55.7%. *(Tabla N°7, Anexo N°2)*

El nivel de hemoglobina presentado por las pacientes a su ingreso al programa de oncología fue en un 47.20% se encontraron con niveles mayores a los 10 gr y el 34.90% menores de 10 gr *(Tabla N°8, Anexo N°2)*

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

En relación al estado clínico del CaCu se menciona que el 61.32% se encuentran en estadio clínico IIIB, otra gran proporción de pacientes se encuentran en el 34.90% de estadios clínicos IIB y resto de proporciones distribuidas en otros estadios. *(Tabla N°9, Anexo N°2)*

En cuanto al diagnóstico histopatológico se encontró que el 84% representan al carcinoma Epidermoide y el 15.10% a los adenocarcinomas. *(Tabla N°10, Anexo N°2)*

El tiempo transcurrido desde que se hizo el diagnóstico hasta que se inició tratamiento fue en su mayoría el 60% entre las 4 y 8 semanas. *(Tabla N°11, Anexo N°2)*

La dosis de radioterapia externa recibida por las pacientes del estudio fueron 56.6% de 46Gy, el 25.5% 56Gy y el resto de pacientes fueron tratadas con fracciones diferentes. *(Tabla N°12, Anexo N°2)*

La dosis de Braquiterapia recibida fue de un 69% de 28Gy, resto con otras dosis fraccionada *(Tabla N°13, Anexo N°2)*

En cuanto al tiempo transcurrido entre la radio terapia externa y la Braquiterapia fue de un 63.2% menor de 4 semanas y el 35.8% entre 4 a 8 semanas, restante en tiempo mayor a las 8 semanas *(Tabla N°14, Anexo N°2)*

El tipo de quimioterapia utilizado en las usuarias ingresadas fue en un 96.20% aplicación de cisplatino y el restante con otro tipo de quimioterapia. *(Tabla N°15, Anexo N°2)*

El número de ciclos de quimioterapia es variable, el 29.50% de pacientes recibieron de V a VI ciclos de quimioterapia, otra gran proporción del 13.3% fueron pacientes que recibieron únicamente entre III - IV ciclos, el 11.5% recibieron 5 ciclos, el restante los ciclos fueron variables. *(Tabla N°16, Anexo N°2)*

En relación a la duración del tratamiento se menciona que el 52.8% de pacientes recibieron tratamiento en un periodo de 8 semanas, el 18.8% de 9 a 11 semanas y en el 25.4% de las pacientes no se encontraron datos acerca del tiempo en que cumplieron su tratamiento. *(Tabla N°17, Anexo N°2)*

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

En cuanto a las complicaciones, el 49.05% fueron de presentación aguda, 48.10% no se encuentran datos y un 2.8% fueron de presentación crónica. *(Tabla N°18, Anexo N°2)*

Hablando de la respuesta al tratamiento, el 54.7% tuvo una respuesta completa y un 45.3% con respuesta parcial al tratamiento. *(Tabla N°19, Anexo N°2)*

Se encontró que el 5.3% de las pacientes que habían recibido tratamiento, presentaron metástasis a hígado, 3.1% a pulmón y el 88% sin datos de metástasis en los expedientes analizados. *(Tabla N°20, Anexo N°2)*

En cuanto a las recurrencias, se encontró que el 6.7% fue local, el 4.7% locoregional y el 88.4% sin datos de recurrencia. *(Tabla N°21 Anexo N°2)*

Por lo consiguiente en el estado de supervivencia se encuentra que el 10.4% fallecieron y un 89.6% están vivas, esto para las pacientes con respuesta completa y para respuesta parcial, 65% vivas y 35% fallecidas. *(Tabla N°22, Anexo N°2)*

4.2. Análisis de Resultados:

En este estudio se valora la respuesta al tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia concomitante que recibieron las pacientes con cáncer de cérvix que se dio entre el 2015-2016, se estudiaron a 318 mujeres que fueron diagnosticados con dicha patología, utilizando criterios de inclusión específicos para dicho estudio.

Un tercio de las pacientes en el estudio realizado desarrollaron la enfermedad entre las edades de 39 a 48 años, dato que contradice a lo recogido en el Annual Report donde la media de aparición del cáncer de cuello uterino es de 51,4 año, en esto probablemente influya el hecho de que se han encontrado factores de riesgo que son los desencadenantes de ciertas patologías en la mujer joven, como la presencia de VPH de alto poder de malignidad, esto secundario a la promiscuidad, no solo por parte de la mujer, sino de su compañero, además de la presencia de otros factores que suprimen el estado inmunológico de la mujer, como la utilización de drogas (licor, cigarrillos, drogas ilegales) y enfermedades concomitantes que la mujer puede desarrollar como la obesidad, que predispone a diabetes y alteración inmunológica.

La procedencia de estas mujeres, en su mayoría son de la zona rural, contrastando los hechos, que hoy en día, el Ministerio de Salud ha impulsado programas en pro de la realización de tamizajes que permiten la detección de patologías premalignas del cérvix, que de no tratarse de manera oportuna, podrían conllevar al desarrollo de la enfermedad, con énfasis en mujeres que tienen poco acceso a los sistemas de salud (comunidades lejanas). Teóricamente, el hecho que la mujer sea casada, conlleva a una relación sana y sin riesgos, sin embargo, como se dijo anteriormente, el porcentaje de infidelidad es tan alto, que con esto puede verse involucrado con la presencia de infecciones del tracto genital y por ende el desarrollo de la enfermedad.

A su ingreso las pacientes presentaron durante el 2015 y 2016 un índice de Karnofsky como escala pronóstica, mayor al 90% Y si tomamos en cuenta que “La desnutrición en el paciente con cáncer avanzado favorece la inmunosupresión e implica un bajo índice de Karnofsky, pobre tolerancia y respuesta a los tratamientos oncoespecíficos, ya sea con

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

intención curativa o paliativa, alta susceptibilidad a las infecciones y, por tanto, disminuye la calidad de vida (Chon I. 2015), podemos decir entonces que las expectativas del grupo en estudio es favorable basados en la escala de Karnofsky aplicada a su ingreso hospitalario, por lo que podríamos pensar que en el momento que estas inician tratamiento, se encontrarían con buen estado de salud, que permitirá un adecuado tratamiento, sin embargo, en contraste con el valor de la Hemoglobina, se encontró que alcanzó apenas un 50% con valor mayor de 10. Cuando la paciente presenta cifras hemoglobinas menores a 10 gr se enlentece en algunos casos el inicio del tratamiento y una vez que la paciente lo inicia, se retarda continuar con este.

Se debe de recordar también que el éxito del tratamiento además del estado nutricional va a depender también del estadio clínico. Perez S (2016) “establece que el estadio clínico permitirá determinar el alcance de su enfermedad y la evolución misma del tratamiento” en este caso el grupo de estudio ingresadas en el Hospital Bertha Calderón se encontró que la mayoría (61.32%) se encuentran en estadio IIIB y en segundo lugar IIB, lo que se contradice con la literatura internacional, donde se establece que el porcentaje de pacientes con estadios avanzados es hasta del 80% (Revista de oncología, México). Hay cuatro estadios de la enfermedad, tal como lo establece el sistema de clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en el cual se basa el tratamiento. La correcta evaluación de cada una de estas fases es fundamental para determinar si la paciente se beneficiará con un tratamiento quirúrgico o con quimiorradioterapia como concomitancia. La cirugía se reserva para aquellos tumores menores o iguales al estadio IB. Las mujeres con enfermedad en etapa temprana (en la cual no hay compromiso de los parametrios) pueden someterse a una histerectomía radical denominada -operación de Wertheim Meigs-, a una quimiorradioterapia concurrente o a ambas. El contrario, aquellas que se encuentran en el estadio IIB o enfermedad avanzada con afectación parametrial sólo pueden ser tratadas con quimiorradioterapia concurrente (Claudia A, 2014), si contraponemos esta información difiere ya que según FIGO la pacientes en estadio IIA deberán ser intervenida quirúrgico y en el estudio un tercio de la muestra se encontró diagnosticada en este estadio, para las cuales, se les propuso el mismo esquema de tratamiento que aquellas con estadios más avanzados (IIB – IIIB). En metaanálisis de Green (2008), se demostró que el beneficio con la QRT, se logró con ciclos relativamente cortos de quimioterapia combinada con tratamiento local. El cumplimiento de las dosis de

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

quimioterapias se logró de una manera ineficaz, no así, las dosis de radioterapia se lograron completar sin ningún inconveniente, solamente el 29% de las pacientes, lograron completar los ciclos de quimioterapia establecidos desde antes del inicio del tratamiento externo con radioterapia.

Las dosis por lo consiguiente aplicadas en la pacientes basados en el diagnóstico histopatológico y sus estadio clínico van a ser superior a los 20Gy, requeridos para diagnósticos avanzados, en la población en estudio ingresados en el servicio oncológico las dosis en Radioterapia supera en un 56.6% los 46Gy, encontrándose dentro de los límites establecidos de la *sociedad americana de braquiterapia* y los 28 Gy en Braquiterapia (69.8%), el tiempo que transcurrió entre la RT y la BT fue mayor de las 4 semanas, pero menor de 8, por lo cual se cree que se está aplicando en tiempo establecido a pesar de las deficiencias en materiales en los centros donde se aplica.

La Quimioterapia que más se uso fue la cisplatinato que con acuerdo con la publicación en una revista colombiana que dice, Robinson F. (2014) “ el cisplatinato es el fármaco más utilizado en el tratamiento con pacientes de CaCu”, logrando más del 20% establecido para la sobrevivencia según literatura internacional y según los resultados la duración del tratamiento les tomo en su mayoría más de 8 semanas y las complicaciones serán en dependencia de la condición médica de la paciente, en los resultados solo el 51% se reportó con complicaciones siendo las agudas en mayor porcentaje recordando el bajo porcentaje de complicaciones crónicas, además (Aguiar S. et al) establece que las “complicaciones va ha de depender del equipamiento disponible, depende de la técnica con que se realice la BT”

Lo importante de esto es recalcar que en un poco más del 50% del tratamiento tuvo éxito hablando de período libre de enfermedad y que apenas un 0.4% presento metástasis valor que está dentro de los rangos obtenidos en otros estudios similares donde los estadios II Y III fueron tratados con el mismo esquema, recalcando además que la sobrevivencia fue cercana al del 90% de la población en estudio tratada con RT Y QT, esto es un dato que supera a lo publicado en el 2002 se publicó un metaanálisis que mostraba un beneficio significativo para el grupo de quimioterapia neoadyuvante y cirugía comparado con la radioterapia sola, con una

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

reducción del riesgo de muerte del 36 % y una mejora absoluta del 15 % en la supervivencia a 5 años. En el presente estudio solo una de las 318 pacientes con estadio IIB Y IIIB recibió radioterapia y Braquiterapia obteniéndose un elevado porcentaje de éxito en el tratamiento y el porcentaje de supervivencia.

En cuanto al diagnóstico histopatológico casi en su totalidad las pacientes resultaron con biopsias positivas para Carcinoma Epidermoide, resultado que contrapone a las literaturas revisadas que dice que El carcinoma escamocelular sigue siendo el tipo histológico más frecuente entre las patologías malignas del cérvix. (Robinson F. 2015).

CAPITULO V

5.1. Conclusiones

- 1) Se caracterizó socio-demográficamente a la población en estudio encontrando que la edad promedio con más alto porcentaje en que se presentó el CaCu está dentro de los 39 a los 58 años, perteneciente en su mayoría a la zona rural, siendo las ciudades con más porcentaje de infección: Managua, Chinandega, Chontales, las Costa Atlántica y Nueva Segovia, con un nivel de escolaridad bajo y en general las usuarias son ama de casa.
- 2) El estado de la paciente a su ingreso al servicio de oncología basada en el índice de Karnofsky es muy bueno, pero con un estadio clínico avanzado y diagnóstico histopatológico más frecuentemente encontrado fue el carcinoma Epidermoide, el cual se caracteriza por mala respuesta a la quimioterapia.
- 3) El manejo terapéutico utilizado en las pacientes fue la Radioterapia y la Braquiterapia con una dosis mínima de 46Gy en la RT y 28Gy máxima en la BT y siendo el cisplatino el fármaco utilizado.
- 4) Las principales complicaciones derivadas del tratamiento con Radioterapia fueron en su mayoría agudas presentando patologías como: Anemias, neutropenias, lesiones en piel y en mínimos casos proctitis y cistitis postradiación como complicación crónica.
- 5) Al final el nivel de respuesta al tratamiento concomitante según etapa clínica y tipo histológico del cáncer, no es el esperado, sin embargo fue un poco más de la mitad de la muestra en estudio, con un alto porcentaje en el grado de supervivencia en el tiempo estudiado.

5.2. Recomendaciones

Al personal de salud:

Instruir al personal de salud (estudiantes, residentes y especialistas) sobre:

- ✓ El correcto llenado de la historia clínica orientada al cáncer de cuello uterino, incluyendo antecedentes personales, familiares, hábitos psico-biológicos,
- ✓ Describir todas las complicaciones que surgen durante y después del tratamiento oncológico.
- ✓ Minimizar el tiempo de realización de exámenes que diagnostiquen problemática en las pacientes para evitar así el avance del estadio de la enfermedad.

A la población:

- ✓ Recomendar a la población la realización del tratamiento oncológico y el cumplimiento de consulta externa para seguimiento estricto de la evolución de la enfermedad y así poder prevenir y diagnosticar las complicaciones que puedan surgir posterior al tratamiento, y en caso de fallecimiento poder reportar la causa y la fecha de la misma.

5.3. Referencias Bibliográficas

1. Aguiar, D. S. (2015). *Tratamiento con radioquimioterapia del cáncer de Cervix*, 8.
2. Alkourdy, A. M, (2015), Actualización en el cancer de cérvix, España.
3. Alvarez, C. (2012). Actualización de estadificación del cancer de Cuello uterino. *Argentina*, 3.
4. Cancer, A. e. (2011). Que es la Radioterapia. *España*, 38.
5. Carballo, M (2001) Anatomía e Histología del Cérvix.
6. Chirenje, D. M. (2016). Impacto Global del Cancer de Cuello uterino. *Zimbabue*, 8.
7. Esquivel, G. M. (2012). Onco Guia, cancer de Cervix. *Cancerde cervix, Onco guia*, 9.
8. Fernandez, R. (2012). Características clínicas y pronóstico de las pacientes con cáncer de cérvix tratadas en tres instituciones de salud en barranquilla, colombia, de 2005 a 2011. *Colombia*, 9.
9. Green J, K. (2005). Quimioterapia y Radioterapia en el cancer de cuello uterino. *México*, 23.
10. Jacobo, D. E. (2012). Manual de detección temprana de patología cervical. *Guatemala*, 99.
11. Hernández, L (2015), Panorama Epidemiológico del Cancer de Cervix.
12. López, B.L (2014). Validación del Índice de Supervivencia en cuidados paliativos. *Gaceta Mexicana de Oncología*.
13. Perez, C. (Noviembre 2012). *Incidencia del cancer cervico uterino en Hospital Bertha Calderon Roque*. Managua.
14. Serrano, R. O. (2004). risk factors for uterine cervical cancer. *Colombia*, 15.
15. Solis, J. A. (2007). pronóstico del cáncer cérvico uterino estadios iib y iiib tratados con radio y quimioterapia. *valparaiso, chile*, 9.
16. Torrecillas, L, Dra. (2015) Primer consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Cérvix.
17. Velasquez, D. A. (2015). Respuesta a la Quimiradioterapia en Hospital CNR.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

NEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

| 1- Datos Generales | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|--|--------------|------------------------|---------------|--|-------------------------|--|------|------------------|-----|-----|
| Edad | | | | | | | | | | | | |
| Procedencia | urbana | | | | rural | | | | | | | |
| Departamento de procedencia: | | | | | | | | | | | | |
| Escolaridad | analfabeta | | Primaria | | Secundaria | | Universitaria | | | Técnico superior | | |
| Estado civil | | | | | | | | | | | | |
| Ocupación | | | | | | | | | | | | |
| 2- Estado del paciente | | | | | | | | | | | | |
| Índice de Karnofsky | 100% | | | 90% | | | 80% | | | | | |
| Hemoglobina | Mayor de 10 | | | Menor de 10 | | | No reportado en exped | | | | | |
| Estadío clínico del Cacú | IB | | IIA | | IIB | | IIIA | | IIIB | | IVA | IVB |
| Diagnostico histopatológico | Carcinoma Epidermoide | | | Adenocarcinoma | | | Carcinoma Adenoescamoso | | | | | |
| 3- Manejo Terapéutico | | | | | | | | | | | | |
| Dosis de Radioterapia Externa | 46Gy | | 50Gy | | 56Gy | | 60Gy | | | | | |
| Dosis de Braquiterapia | 28Gy | | 25Gy | | 28Gy | | | | | | | |
| Tiempo transcurrido entre RT externa Braquiterapia | Menor de 4 semanas | | | Entre 4y8 semanas | | | Mayor de 8 semanas | | | | | |
| Tipo de Quimioterapia | Cisplatino | | | Otros | | | | | | | | |
| N° de ciclos de Quimioterapia | | | | | | | | | | | | |
| Duración del tratamiento | 8 semanas | | 9-11 semanas | | 12-14 semanas | | Mayor de 14 semanas | | | | | |
| 4- Complicaciones | | | | | | | | | | | | |
| Complicaciones agudas | | | | Complicaciones crónica | | | | | | | | |

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

| 5- Respuesta al Tratamiento | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|----------|--|--------------|--|-----------------|--|------|--|----------|--|-----------|
| Respuesta | Completa | | | | Parcial | | | | | | |
| Metástasis | Cerebro | | Ganglios | | Hígado | | Óseo | | Pulmones | | Sin datos |
| Recurrencia | Local | | Locoregional | | Sin recurrencia | | | | | | |
| Estado de supervivencia | Vivo | | | | Muerto | | | | | | |

ANEXO N° 2:

TABLAS

TABLA N° 1

| EDAD | Frecuencia | % |
|-----------------|-------------------|--------------|
| 28 -38 | 60 | 18.80 |
| 39 -48 | 105 | 33.01 |
| 49 -58 | 81 | 25.40 |
| 59-69 | 60 | 18.80 |
| 70 a mas | 12 | 3.77 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TABLA N° 2
PROCEDENCIA

| PROCEDENCIA | Frecuencia | % |
|--------------------|-------------------|--------------|
| RURAL | 216 | 67.90 |
| URBANO | 102 | 32.10 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA N°3
DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA

| DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA | Frecuencia | % |
|------------------------------------|-------------------|----------|
| CARAZO | 3 | 0.90 |
| CHINANDEGA | 33 | 10.37 |
| CHONTALES | 27 | 8.49 |
| ESTELI | 24 | 7.50 |
| GRANADA | 3 | 0.90 |
| JINOTEGA | 30 | 9.40 |
| LEON | 3 | 0.90 |
| MADRIZ | 15 | 4.70 |
| MANAGUA | 72 | 22.60 |
| MASAYA | 4 | 1.25 |
| MATAGALPA | 12 | 3.80 |
| NUEVA SEGOVIA | 24 | 7.50 |

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

| | | |
|---------------------|------------|--------------|
| RAAN | 27 | 8.40 |
| RAAS | 36 | 10.50 |
| RIO SAN JUAN | 3 | 0.90 |
| RIVAS | 3 | 0.90 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N°4
ESCOLARIDAD**

| ESCOLARIDAD | Frecuencia | % |
|----------------------|-------------------|--------------|
| ANALFABETA | 126 | 39.60 |
| PRIMARIA | 111 | 34.90 |
| SECUNDARIA | 66 | 20.80 |
| TECNICO | 3 | 0.90 |
| UNIVERSITARIA | 12 | 3.80 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N°5
ESTADO CIVIL**

| ESTADO CIVIL | Frecuencia | % |
|---------------------|-------------------|---------------|
| CASADA | 23 | 21.70 |
| DIVORCIADA | 2 | 1.90 |
| SOLTERA | 33 | 31.10 |
| UNION LIBRE | 39 | 36.60 |
| VIUDA | 9 | 8.40 |
| Total | 318 | 100.0% |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 6
OCUPACION**

| OCUPACION | Frecuencia | % |
|-------------------------|-------------------|--------------|
| AMA DE CASA | 282 | 88.67 |
| COMERCIANTE | 18 | 5.66 |
| DOMESTICA | 6 | 1.88 |
| MAESTRA JUBILADA | 1 | 0.31 |
| PROFESIONAL | 11 | 3.45 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 7
INDICE DE KARNOFSKY**

| INDICE DE KARNOFSKY | Frecuencia | % |
|----------------------------|-------------------|--------------|
| 100% | 126 | 39.60 |
| 90% | 177 | 55.70 |
| 80% | 15 | 4.70 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 8
HEMOGLOBINA**

| HEMOGLOBINA | Frecuencia | % |
|-----------------------------------|-------------------|--------------|
| < DE 10 | 111 | 34.90 |
| > DE 10 | 150 | 47.20 |
| NO REPORTADO EN EXPEDIENTE | 57 | 17.90 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 9
ESTADIO CLINICO DEL CaCu**

| ESTADIO CLINICO DEL CaCu | Frecuencia | % |
|---------------------------------|-------------------|--------------|
| IIA | 8 | 2.20 |
| IIB | 111 | 34.90 |
| IIIA | 3 | 0.94 |
| IIIB | 197 | 61.94 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 10
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO**

| DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO | Frecuencia | % |
|------------------------------------|-------------------|--------------|
| ADENOCARCINOMA | 48 | 15.10 |
| CARCINOMA ADENOESCAMOSO | 3 | 0.90 |
| CARCINOMA EPIDERMIDE | 267 | 84.0 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA N° 11
TIEMPO TRANCURRIDO DESDE EL DIAGNOSTICO HASTA EL INICIO DEL TRATAMIENTO

| TIEMPO | FRECUENCIA | % |
|----------------------------|-------------------|------------|
| MENOR DE 4 SEMANAS | 110 | 34.5 |
| ENTRE 4 Y 8 SEMANAS | 192 | 60.3 |
| MAS DE 8 SEMANAS | 16 | 5.2 |
| TOTAL | 318 | 100 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA N°12
DOSIS DE RADIO TERAPIA EXTERNA

| DOSIS DE RADIO TERAPIA EXTERNA | Frecuencia | % |
|---------------------------------------|-------------------|--------------|
| 46Gy | 180 | 56.60 |
| 50Gy | 51 | 16.00 |
| 56Gy | 81 | 25.50 |
| 60Gy | 6 | 1.90 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA N°13
DOSIS DE BRAQUITERAPIA

| DOSIS DE BRAQUITERAPIA | Frecuencia | % |
|-------------------------------|-------------------|---------------|
| 26Gy | 78 | 30.2% |
| 28Gy | 222 | 69.8% |
| Total | 318 | 100.0% |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA N°14
TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA RT EXTERNA Y BT

| TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA RT EXTERNA Y BT | Frecuencia | % |
|---|-------------------|--------------|
| < 4 SEMANAS | 201 | 63.20 |
| > 8 SEMANAS | 3 | 0.90 |
| ENTRE 4 -8 SEMANAS | 114 | 35.80 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N°15
TIPO DE QUIMIOTERAPIA**

| TIPO DE QUIMIOTERAPIA | Frecuencia | % |
|-----------------------|------------|--------------|
| OTROS | 12 | 3.80 |
| CISPLASTINO | 306 | 96.20 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N°16
DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA**

| N° DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA | Frecuencia | % |
|-------------------------------|------------|--------------|
| I – II | 38 | 11.9 |
| III – IV | 102 | 32.1 |
| V - VI | 178 | 65.0 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 17
DURACION DEL TRATAMIENTO**

| DURACION DEL TRATAMIENTO | Frecuencia | % |
|--------------------------|------------|--------------|
| 12-14 SEMANAS | 9 | 2.80 |
| 8 SEMANAS | 168 | 52.8 |
| 9-11 SEMANAS | 60 | 18.80 |
| Sin datos | 81 | 25.40 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N°18
TIPOS DE COMPLICACIONES**

| TIPOS DE COMPLICACIONES | Frecuencia | % |
|-------------------------|------------|--------------|
| AGUDAS | 124 | 38.9 |
| CRONICAS | 9 | 2.83 |
| SIN COMPLICACIONES | 185 | 58.1 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 19
RESPUESTA**

| RESPUESTA | Frecuencia | % |
|------------------|-------------------|--------------|
| COMPLETA | 174 | 54.70 |
| PARCIAL | 144 | 45.30 |
| Total | 106 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N°20
RECURRENCIA**

| RECURRENCIA | Frecuencia | % |
|------------------------|-------------------|--------------|
| LOCAL | 22 | 6.9 |
| LOCOREGIONAL | 15 | 4.7 |
| SIN RECURRENCIA | 281 | 88.4 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 21
METASTASIS**

| METASTASIS | Frecuencia | % |
|-------------------|-------------------|--------------|
| CEREBRAL | 10 | 3.1 |
| PULMONAR | 6 | 1.8 |
| HEPATICA | 17 | 5.3 |
| GANGLIONAR | 1 | 0.4 |
| OSEA | 4 | 1.4 |
| SIN DATOS | 280 | 88.0 |
| Total | 318 | 100.0 |

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

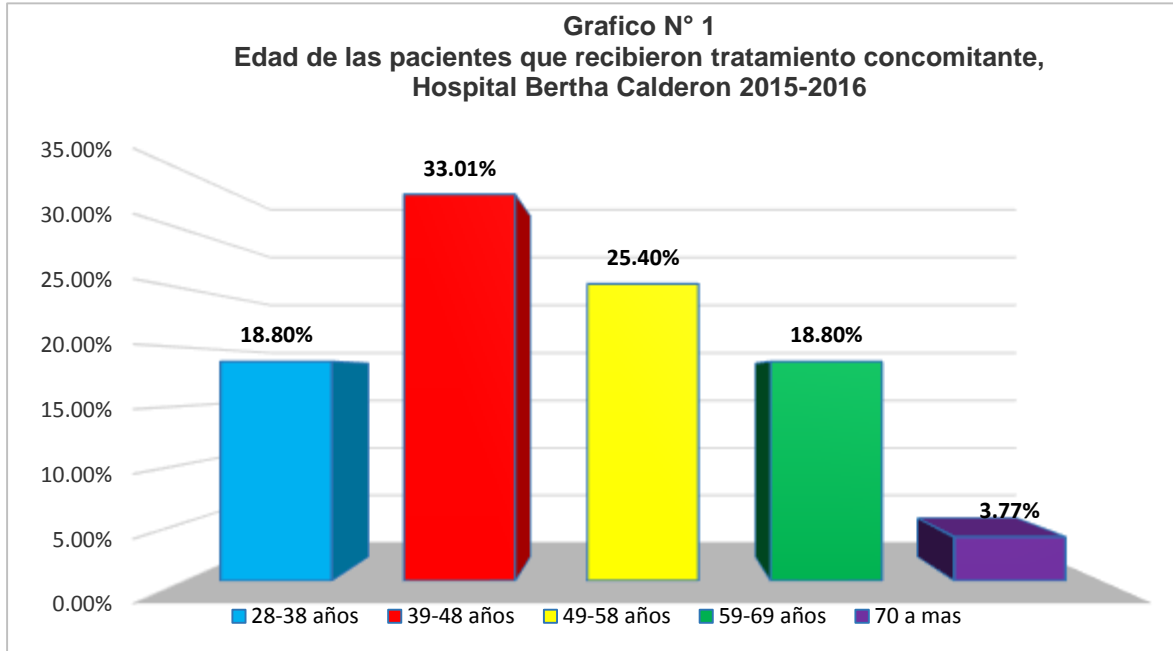
**TABLA N°22
ESTADO DE SUPERVIVENCIA**

| SUPERVIVENCIA EN EL TIEMPO ESTUDIADO | RESPUESTA | | | |
|---|-------------------|------------|-------------------|------------|
| | COMPLETA | | PARCIAL | |
| | FRECUENCIA | % | FRECUENCIA | % |
| VIVAS | 156 | 89.60 | 93 | 65 |
| MUERTAS | 18 | 10.40 | 51 | 35 |
| TOTAL | 174 | 100 | 144 | 100 |

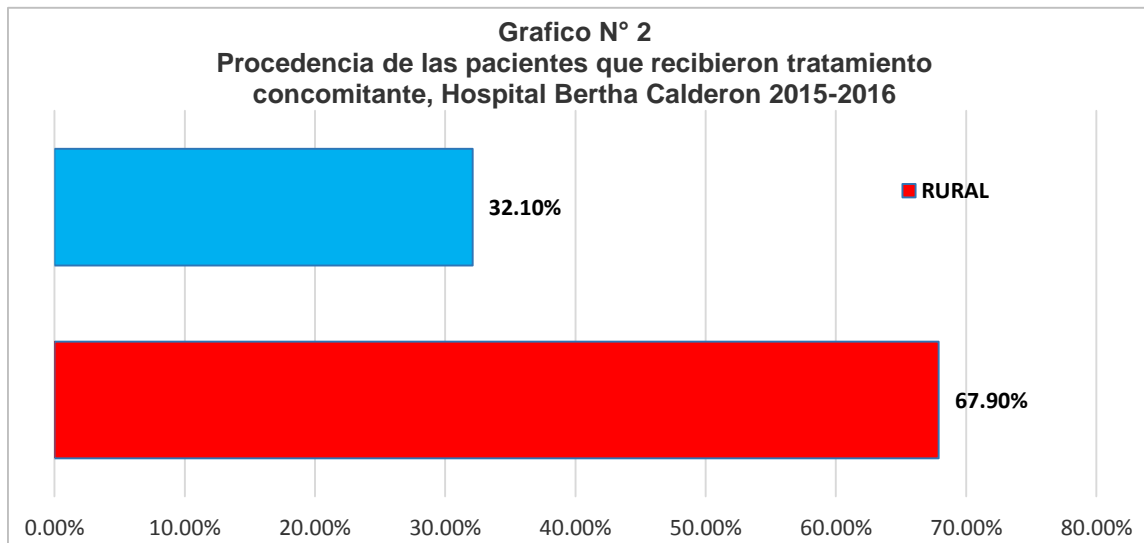
FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

ANEXO N°3:

GRAFICOS

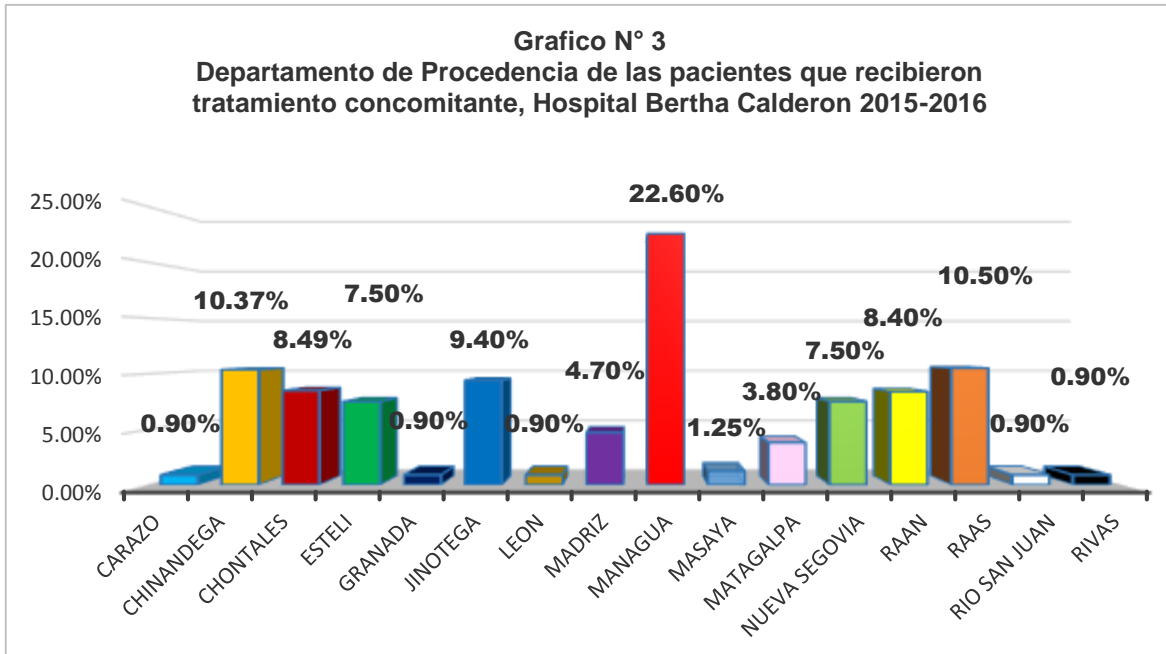


FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

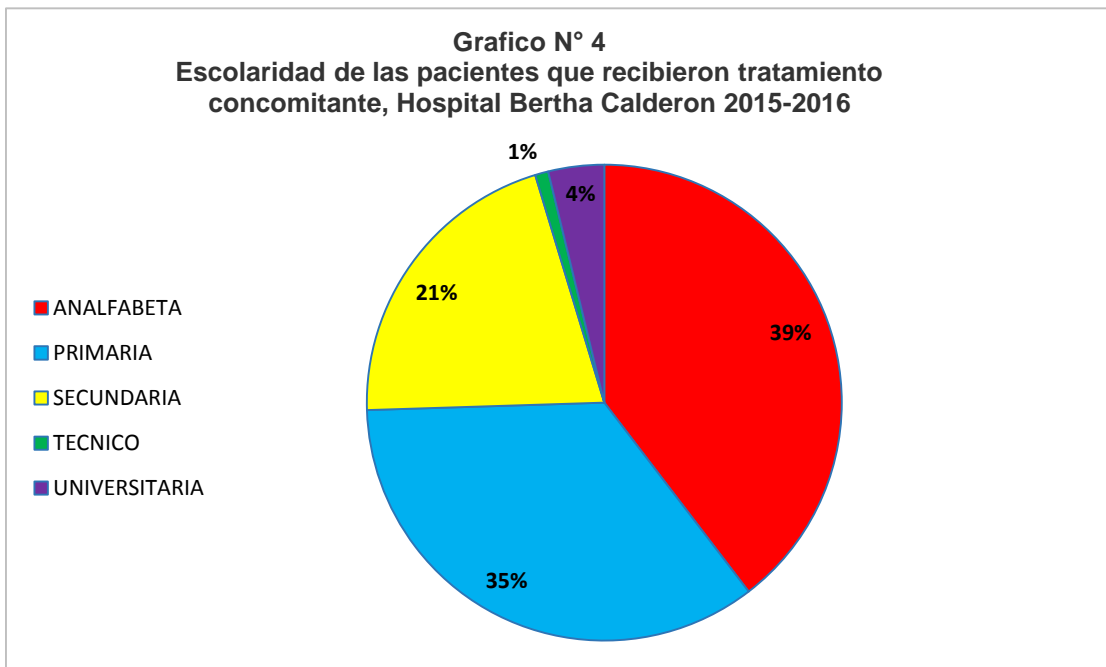


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

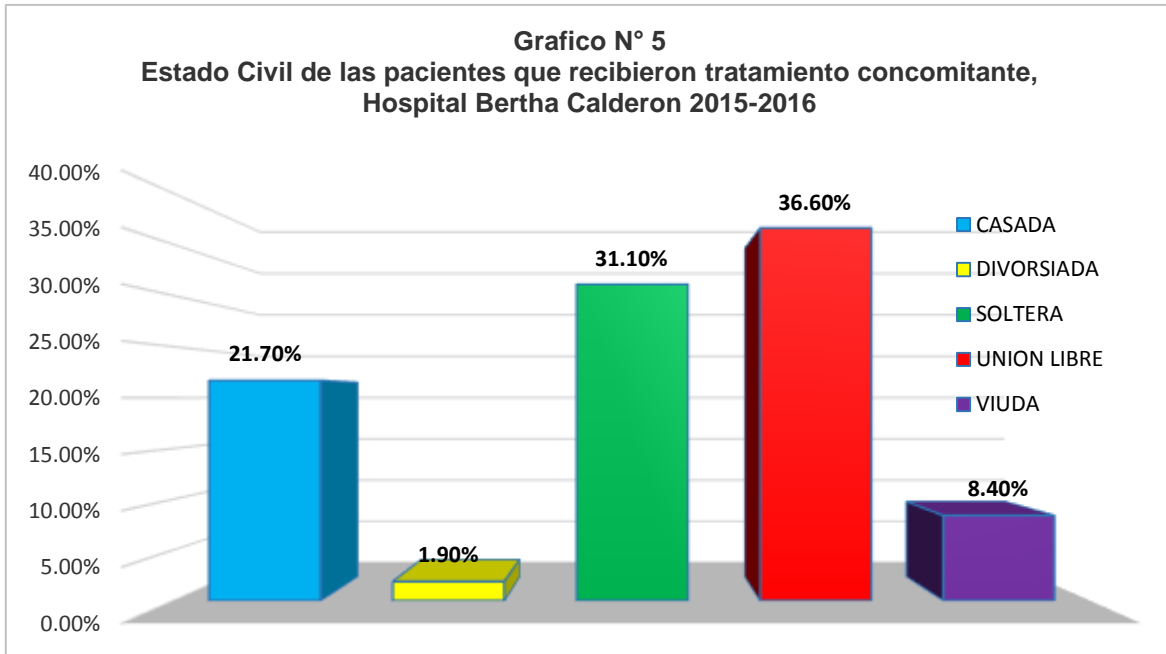


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

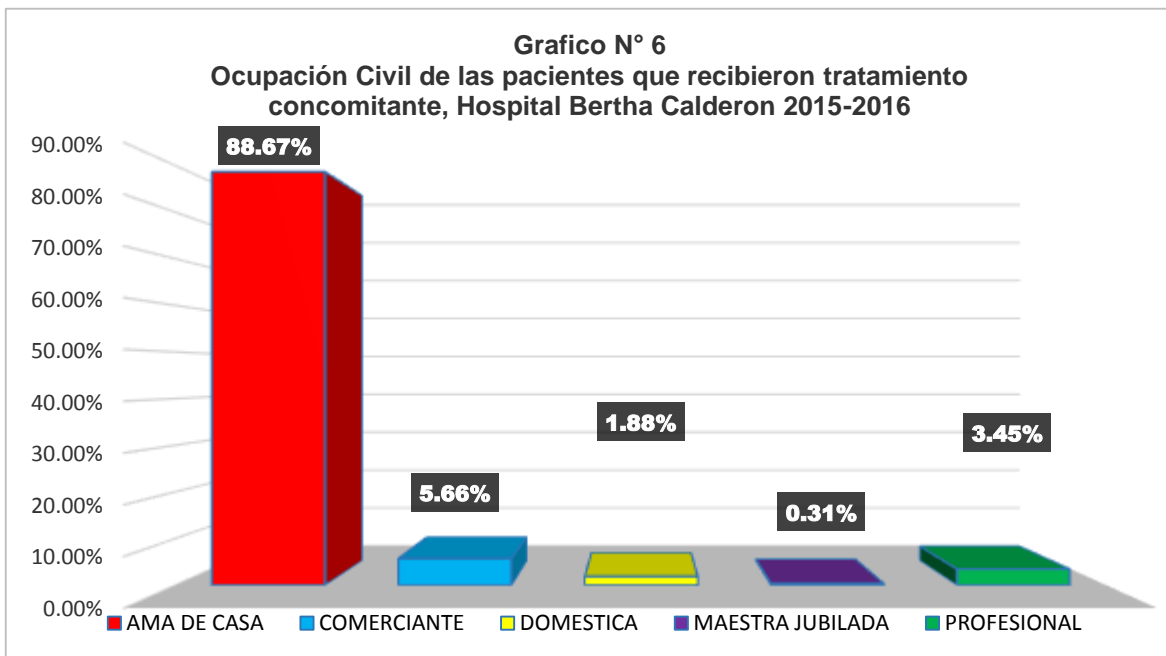


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

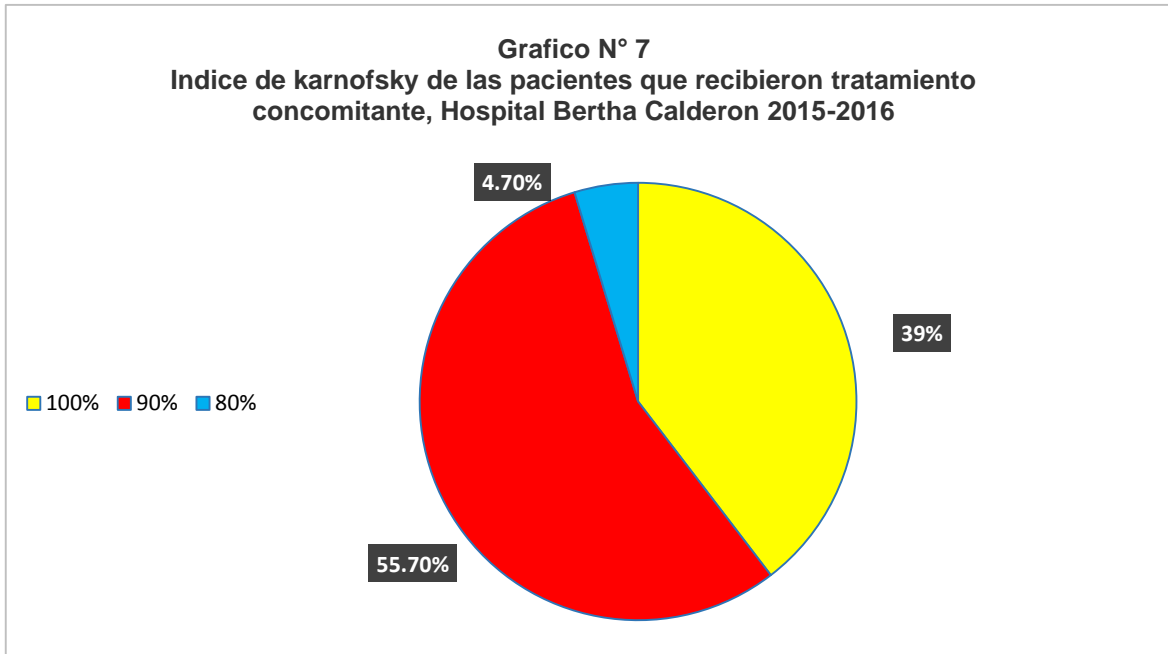


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

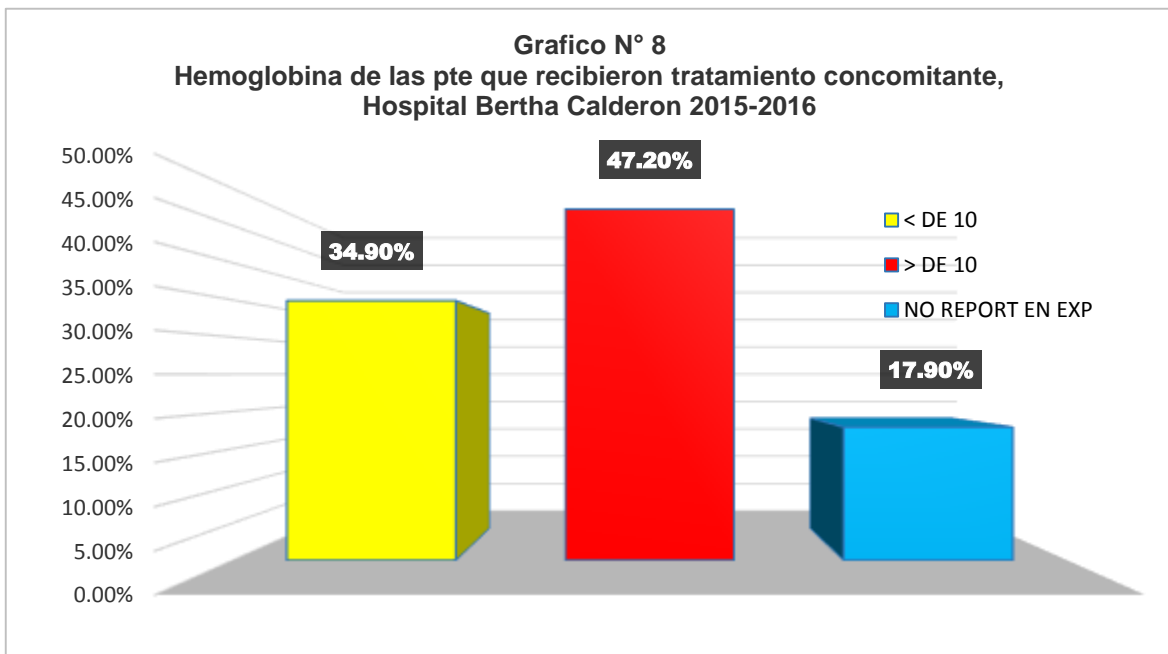


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

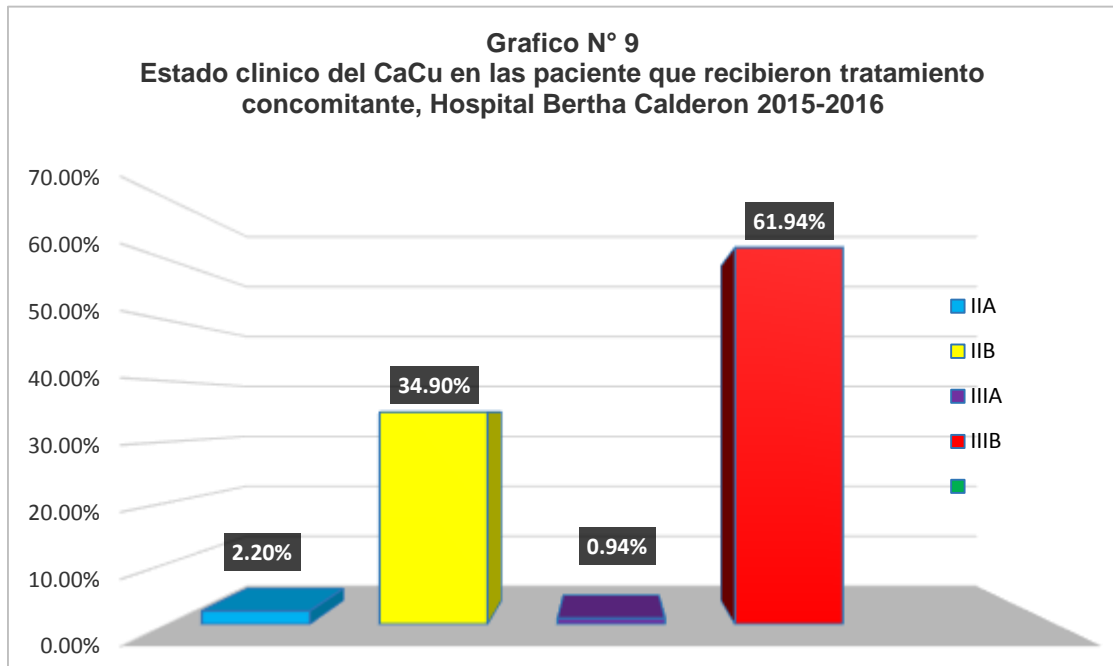


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

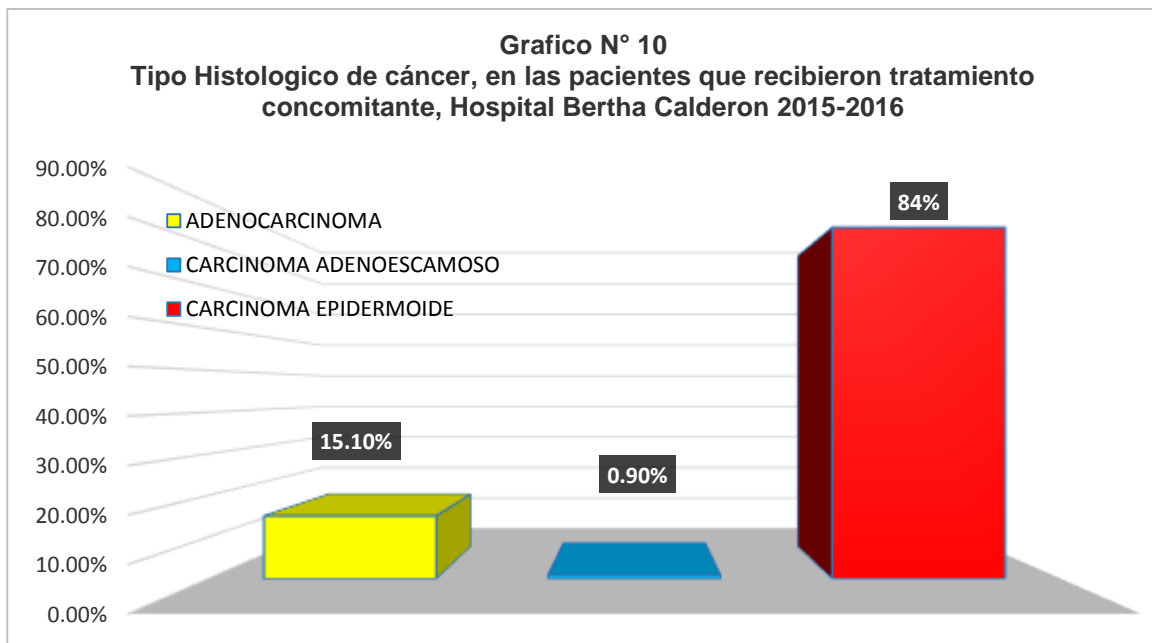


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

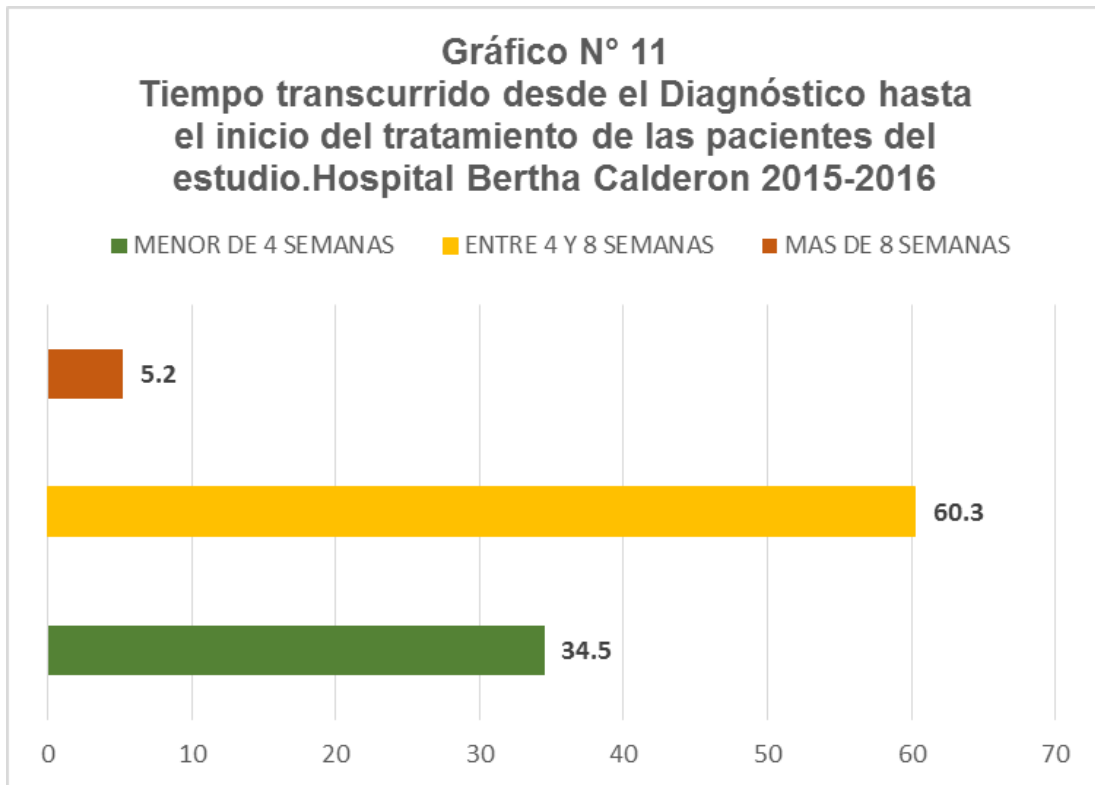
**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**



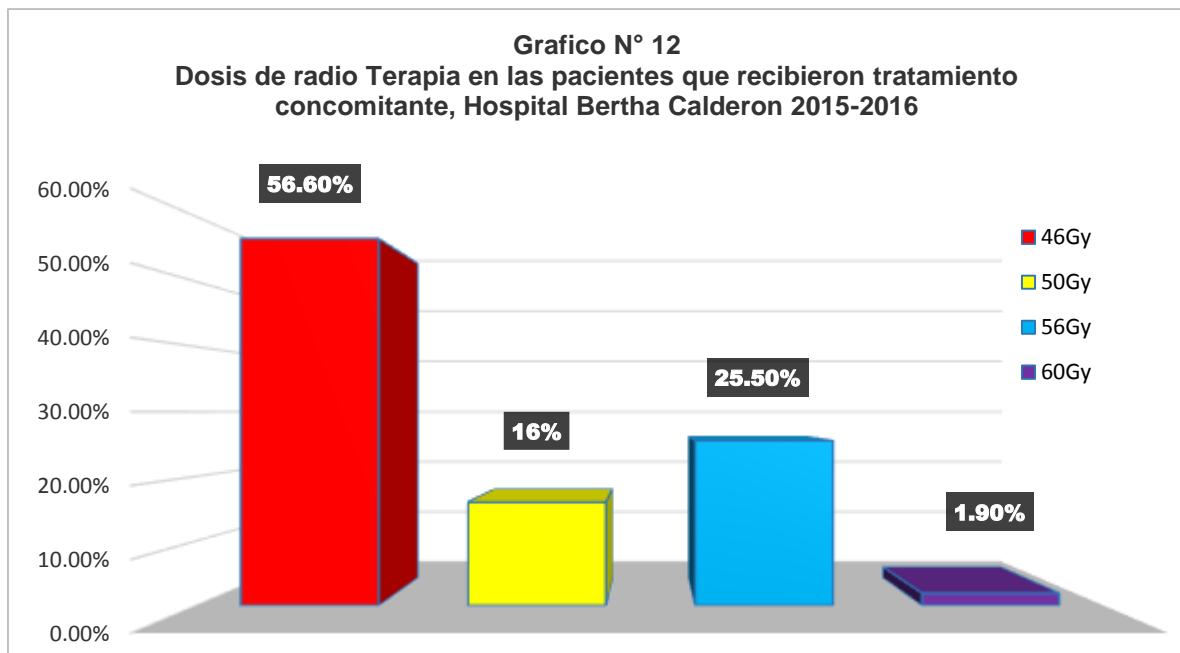
FUENTE: FICHA RECOLECCION DE DATOS



FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

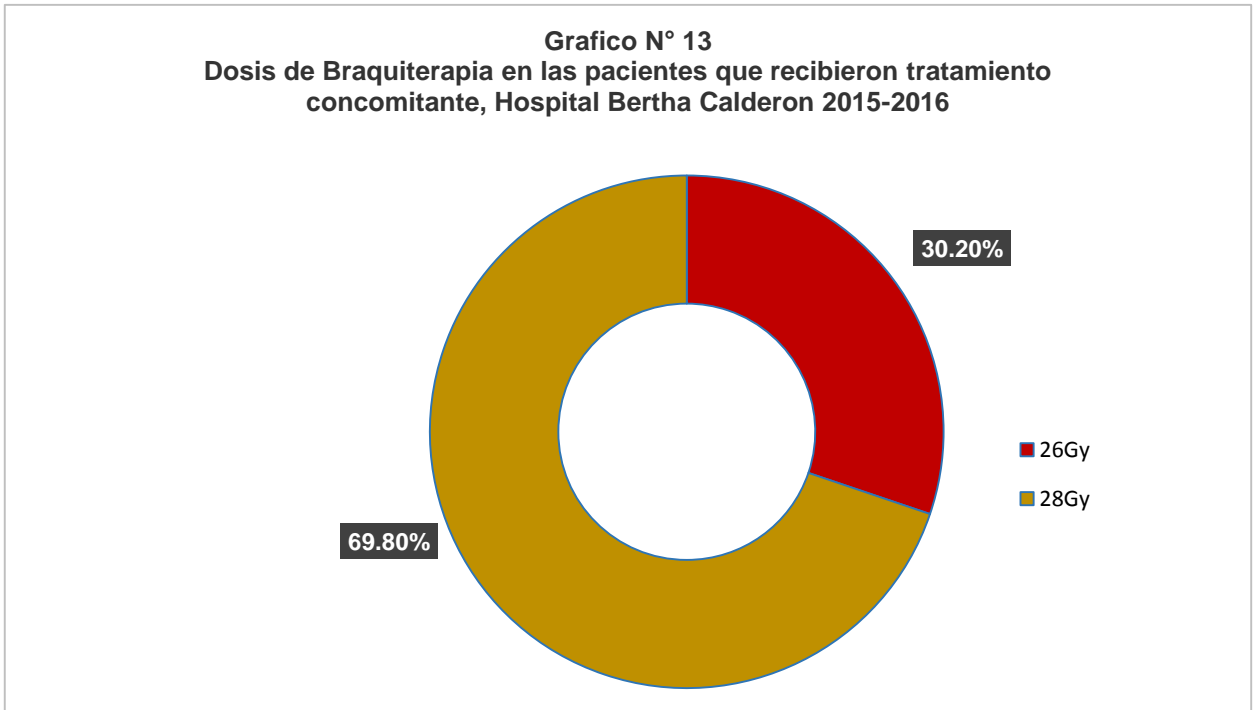


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

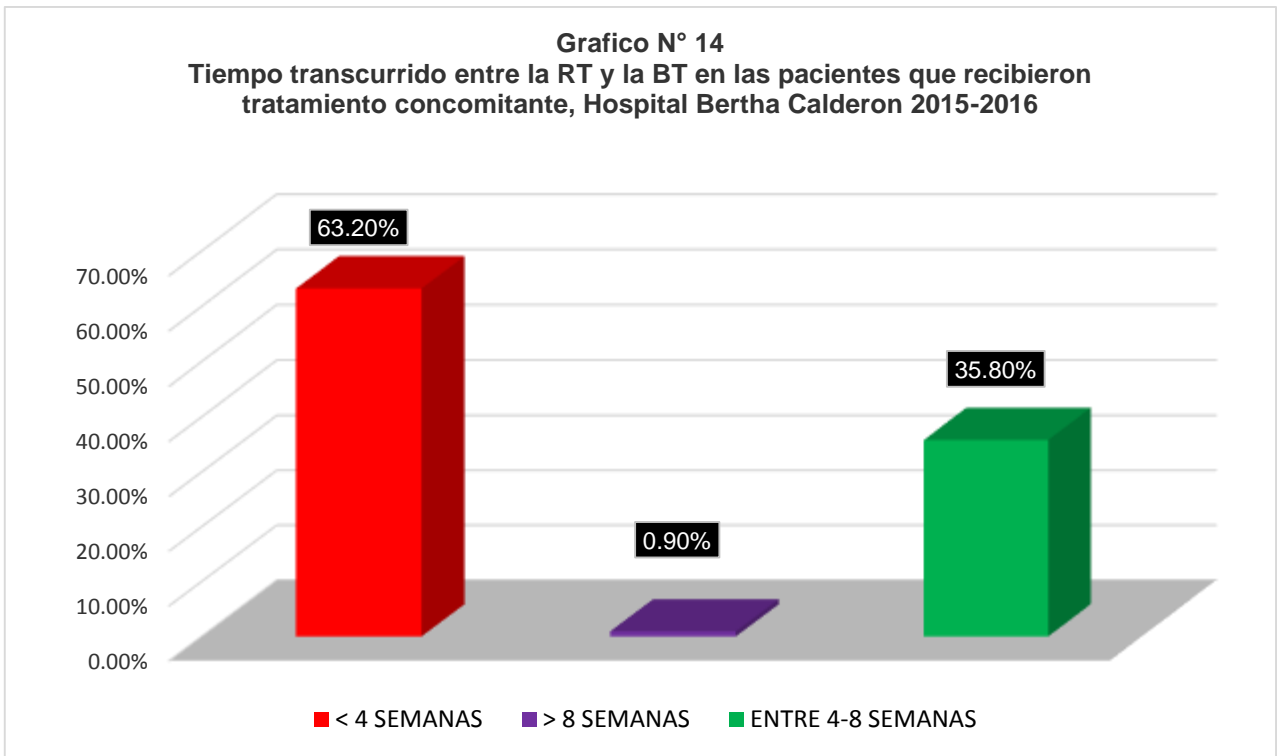


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

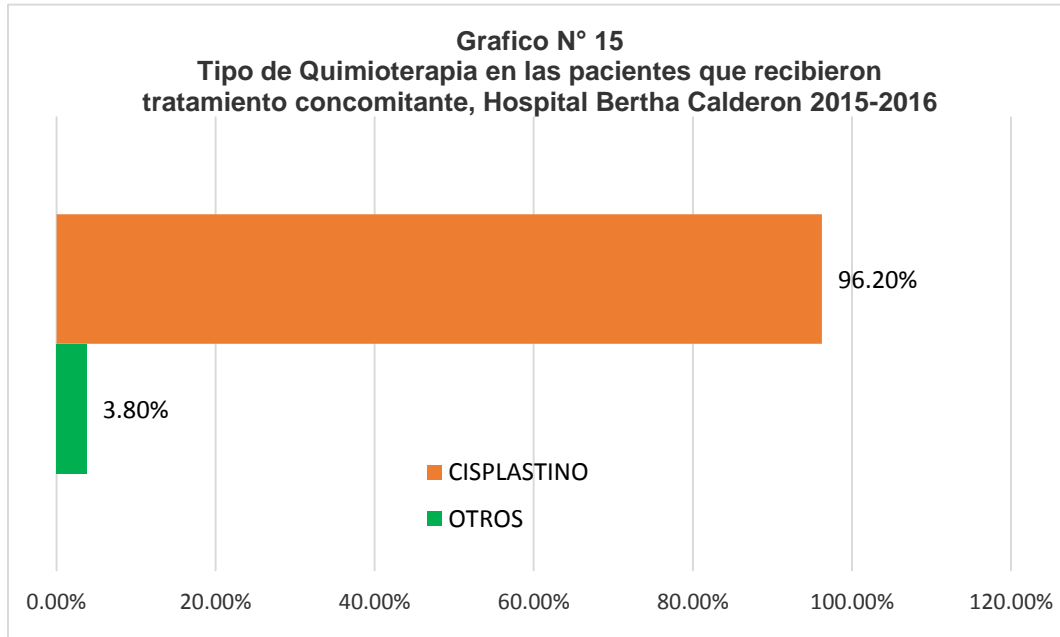


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

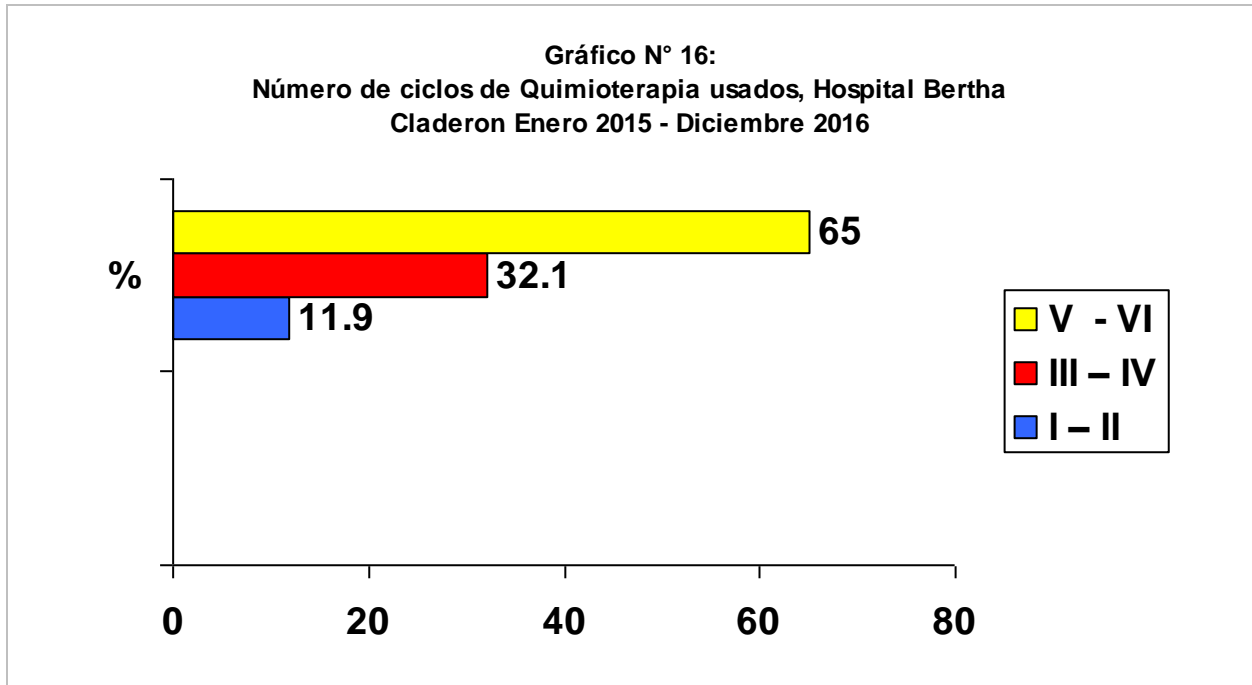


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

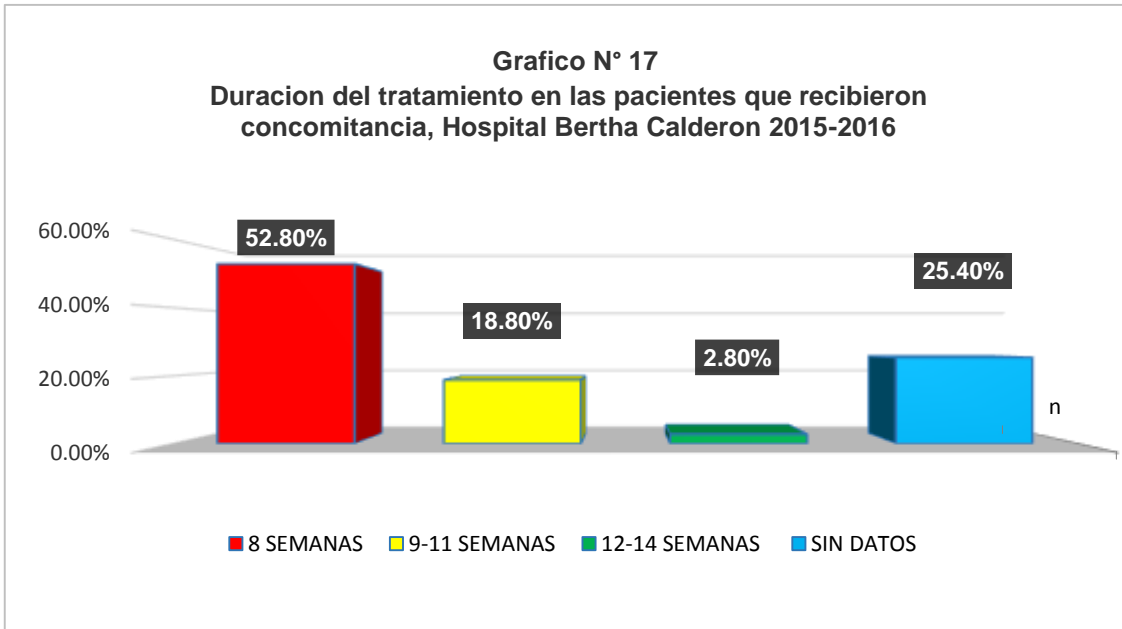


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

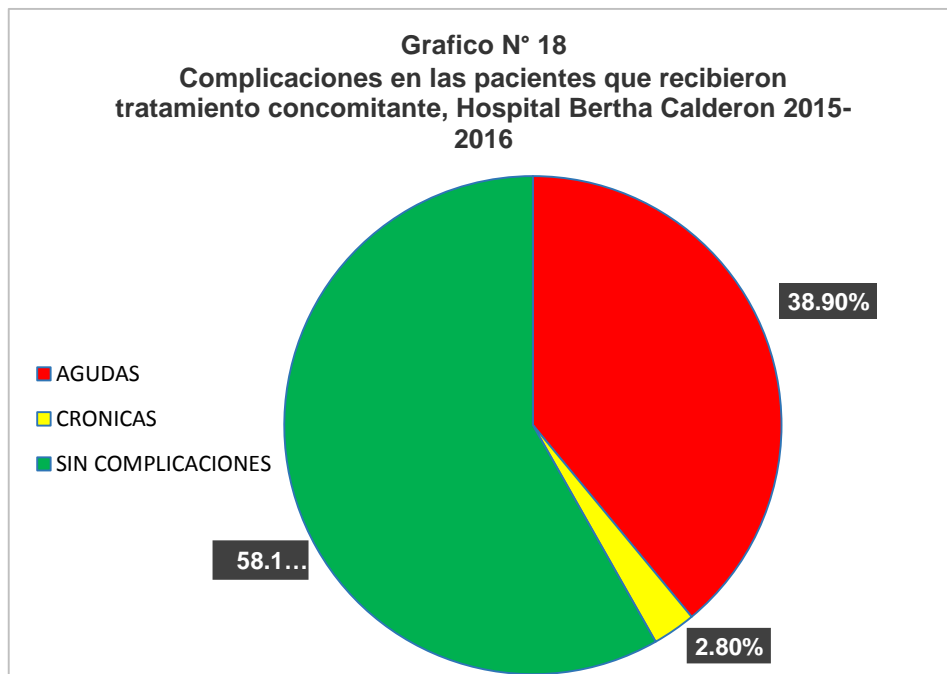


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

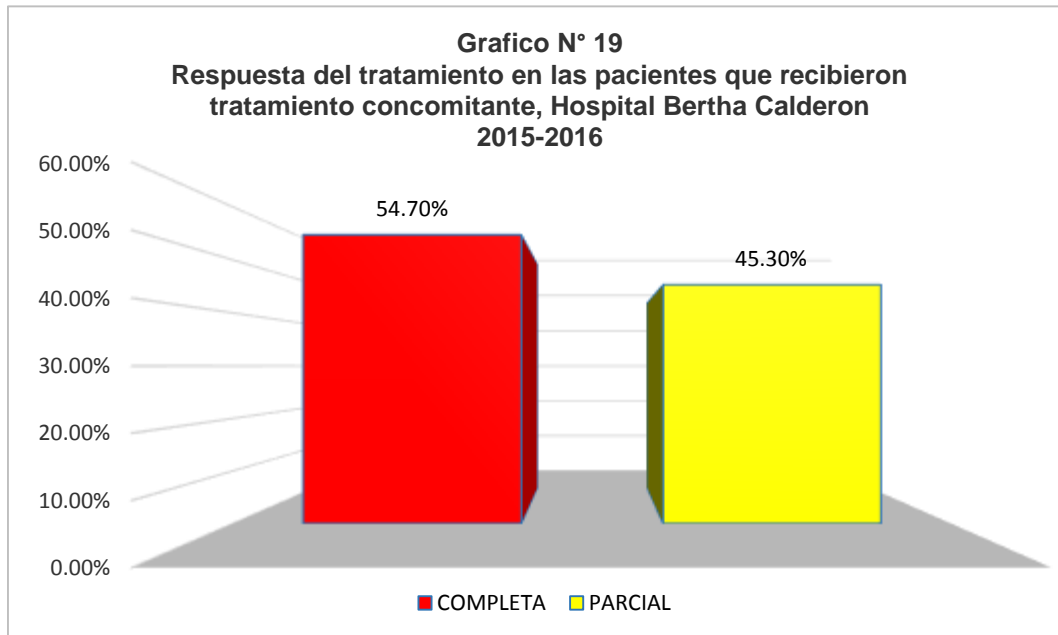


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

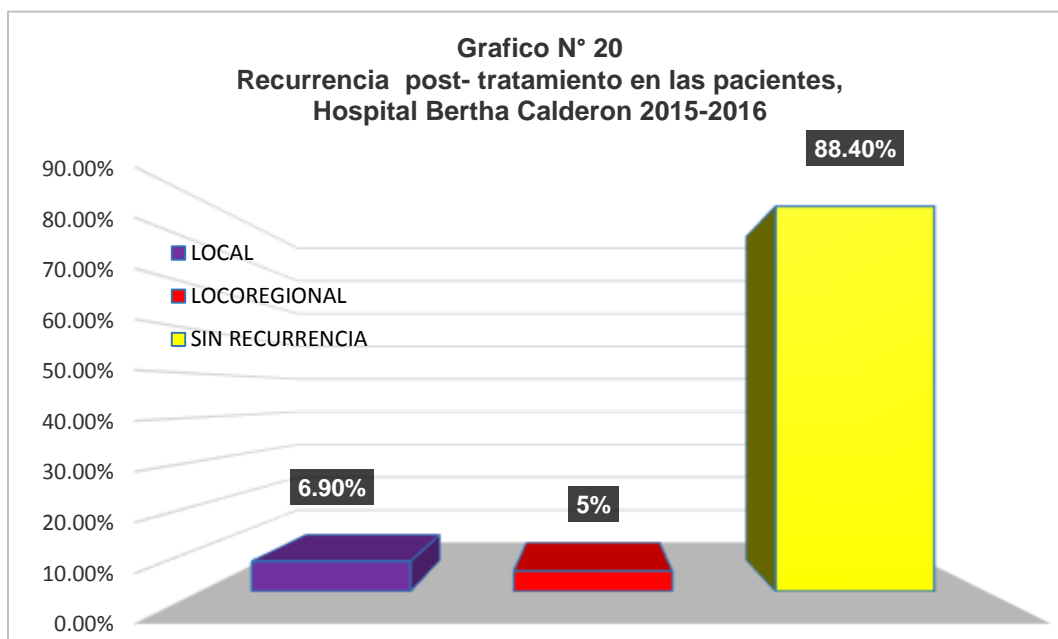


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**

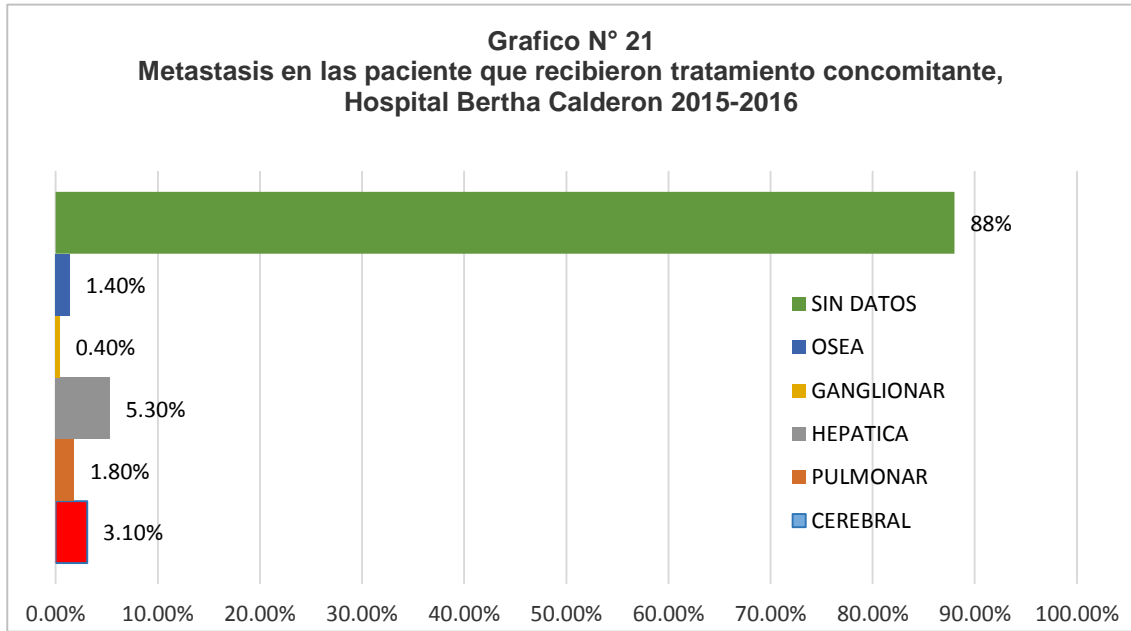


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

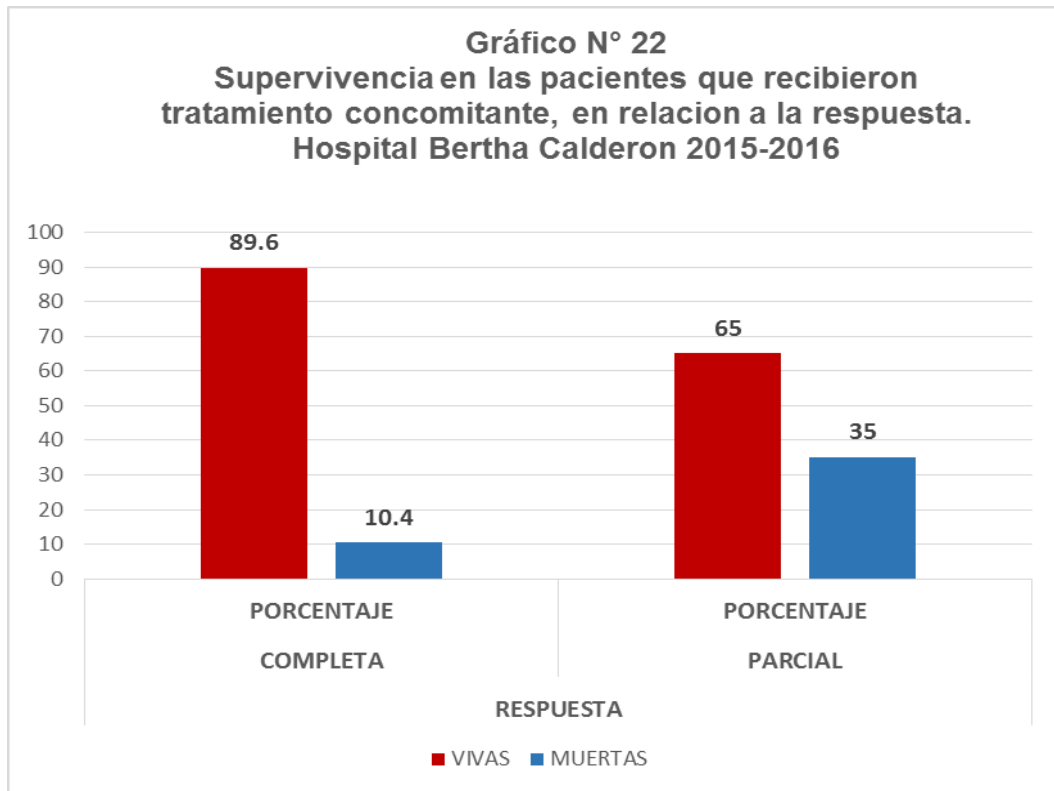


FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCAMENTE AVANZADOS,
HBCR, ENERO 2015- DICIEMBRE 2016**



FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



FUENTE: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

FORMULA
$$n = \frac{Z^2 \sigma^2 N}{e^2 (N - 1) + Z^2 \sigma^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.5)^2 (672)}{(0.04)^2 (672-1) + (1.96)^2 (0.5)^2}$$

n= 318