

7/22/82

CARCINOMA DE CUELLO UTERINO ESTADOS II y III.

Revisión de 330 pacientes  
tratadas con Radioterapia en el  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
SECCION BIBLIOTECA Y PUBLICACIONES

AUTORES: JAIME NATERA HOYOS  
Residente III de Radioterapia  
JAIRO TORRES DIAZ  
Residente III de Radioterapia

COLABORADOR: ARMANDO GAITAN GAITAN  
Jefe de Radioterapia del  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

TRABAJO PRESENTADO PARA PROMOCION DE ESPECIALISTAS EN RADIOTERAPIA.

BOGOTA, D.E., AGOSTO DE 1982

## INTRODUCCION.

Desde hace varias décadas se ha reconocido a la hipoxia como un fenómeno que reduce el efecto biológico de las radiaciones (12). En experimentos In Vitro se ha demostrado que éste fenómeno puede afectar la sensibilidad de las células haciéndolas hasta tres veces más resistentes que aquellas con buena disponibilidad de O<sub>2</sub> (11). Se ha demostrado que en los tumores malignos existe una proporción variable pero importante de células con aportes de O<sub>2</sub> disminuídos constituyéndose en un factor de fracaso en su tratamiento con irradiaciones (20). Son múltiples los esfuerzos que se han hecho para tratar de corregir este problema.

Desde 1950 se utiliza la cámara hiperbárica mediante la cual se somete al paciente a presiones externas de varias atmósferas con el objetivo de hacer llegar un mayor aporte de O<sub>2</sub> a las células tumorales carentes de éste elemento. (14). Los resultados de éstos experimentos son

contradictorios y aunque se utilizan en algunos sitios, su uso no se ha generalizado debido a los altos costos y a las dificultades técnicas que conllevan (20). En la búsqueda de alternativas que ayuden a resolver el problema de la hipoxia, Adams y cols, (1) identificaron algunos compuestos con afinidad electrónica que son capaces de sensibilizar las células a las radiaciones mediante la fijación de radicales libres al A.D.N. por oxidación.

El compuesto ideal tendría las siguientes características:

- 1). Alta afinidad electrónica.
- 2). Ausencia de toxicidad o efecto en células bien oxigenadas.
- 3). Suficiente metabolismo para permitir la penetración completa al tumor.
- 4). Capacidad de sensibilizar células mamíferas bajo condiciones de hipoxia in vitro.
- 5). Ausencia de toxicidad animal en concentraciones suficientes para causar sensibilización tumoral significativa.

Hasta la fecha, los compuestos que han sido empleados más comúnmente son los Nitro-Imidazoles: el 5-nitromidazol (Metronidazol) y el 2-nitroimidazol (Misonidazol). Siendo este último diez veces más potente que el primero (20,25), pero a su vez más neurotóxico por su mayor capacidad lipofílica que lo une a la vaina mielínica.

Se ha demostrado por varios autores (21,26) que la administración del radiosensibilizante debe hacerse horas antes de la irradiación ya que parece que su acción depende solamente de la concentración de la droga en la célula hipóxica en el instante de la irradiación. Las dosis utilizadas para obtener el efecto deseado han resultado tóxicas por lo cual se continúa investigando para encontrar el compuesto con menos efectos indeseables y óptimo efecto sensibilizante. Uno de estos compuestos es el Desmetilmisonidazol (metabolito del Misonidazol), que posee una menor capacidad lipofílica, lo que disminuye su neurotoxicidad (7).

En 1975 se inició la presente revisión en pacientes con carcinoma escamocelular del cervix uterino estados II y III para estudiar el efecto del Metronidazol (23) asociado a la radioterapia utilizada normalmente en el Instituto Nacional de Cancerología. Debido a que la administración endovenosa de dosis altas de Metronidazol se asocia con neurotoxicidad importante y a la dificultad de conseguir la droga para su administración parenteral, se resolvió administrarla a dosis bajas (750 mg) diarias por vía oral basados en la teoría de que se podría conseguir un efecto acumulativo a nivel de tumor y por lo tanto, un efecto radiosensibilizante. Desafortunadamente en el Instituto Nacional de Cancerología no disponemos de los métodos para determinar la concentración sérica y tumoral de los fármacos utilizados, por lo cual se resolvió llevar a cabo una observación empírica basados en los resultados finales del tratamiento.

#### MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron 725 historias clínicas de pacientes que se presentaron con carcinoma escamocelular de cuello uterino, estados II y III en lapso comprendido entre Noviembre de 1975 y Octubre de 1977, en la Sección de Radioterapia. Se escogieron 374 pacientes a quienes se les prescribió Metronidazol a dosis de 750 mg diarios, dos horas antes de la irradiación; se excluyeron 44 pacientes quienes no recibieron tratamiento completo con radioterapia. (2,3). La técnica de radioterapia empleada en la Institución consiste en irradiación con equipos de Co - 60, administrando 200 rads diarios, calculados en el plano intermedio de la pelvis mediante campos pélvicos anteroposteriores paralelos opuestos de 16 x 16 cms. a distancia foco-piel de 60 cms. para completar 4.000 rads, cuando se deja una semana de descanso para la aplicación de radium intracavitario por el método de Manchester. Posteriormente se continúa cobaltoterapia con protección de línea media, usualmente de 4 x 10 cms., con el fin de alcanzar una dosis total (Co + Ra) aproximada de 8.000 rads en puntos A y 6.000 rads en puntos B. La dosis máxima

con radium es de 4.560 rads en puntos A.

La duración del tratamiento completo oscila entre 8 y 10 semanas.

### RESULTADOS.

Distribución por edades. (Tabla 1).

Se agruparon los pacientes por quinquenios observándose que la mayor frecuencia corresponde al grupo etáreo entre los 45 y 49 años (61 pacientes), seguido por los grupos de 40-44 y 50-54 años con 52 pacientes cada uno. Estos datos coinciden con otras revisiones (6,10). En mujeres menores de 29 años la frecuencia es mínima (1,8%), al igual que en mayores de 70 años.(3,9%). No se encontró ningún caso en

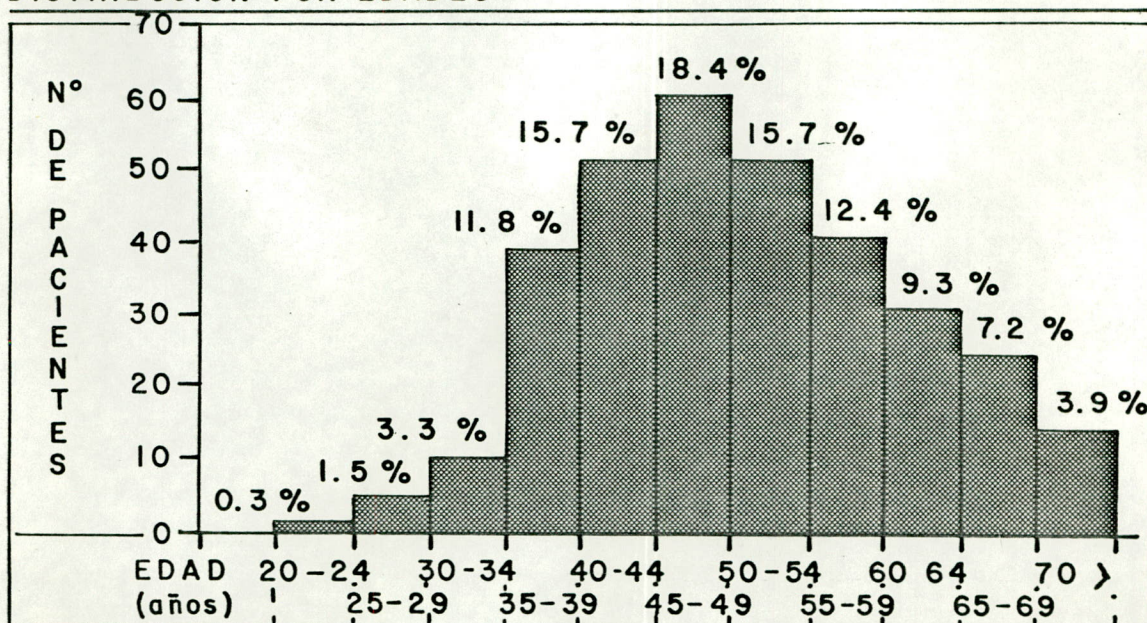
I. N. C.

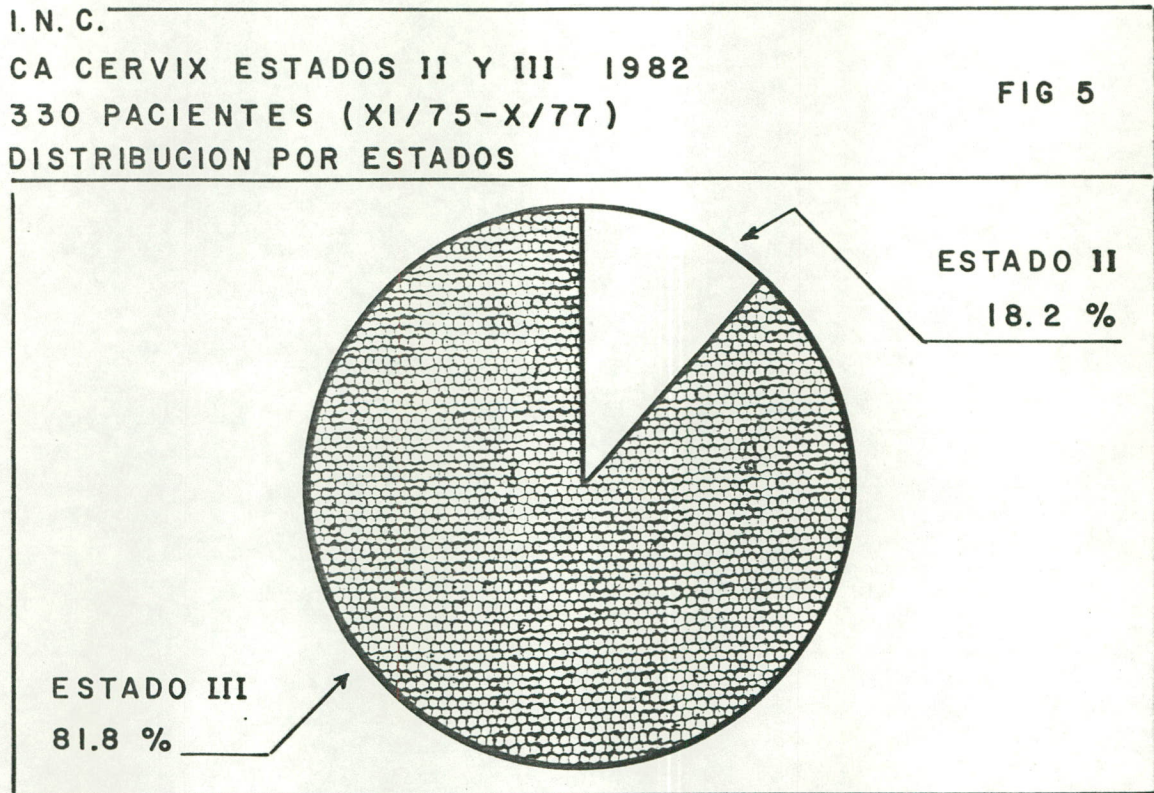
CA CERVIX ESTADOS II Y III 1982

330 PACIENTES (XI/75-X/77)

DISTRIBUCION POR EDADES

TABLA N° 1



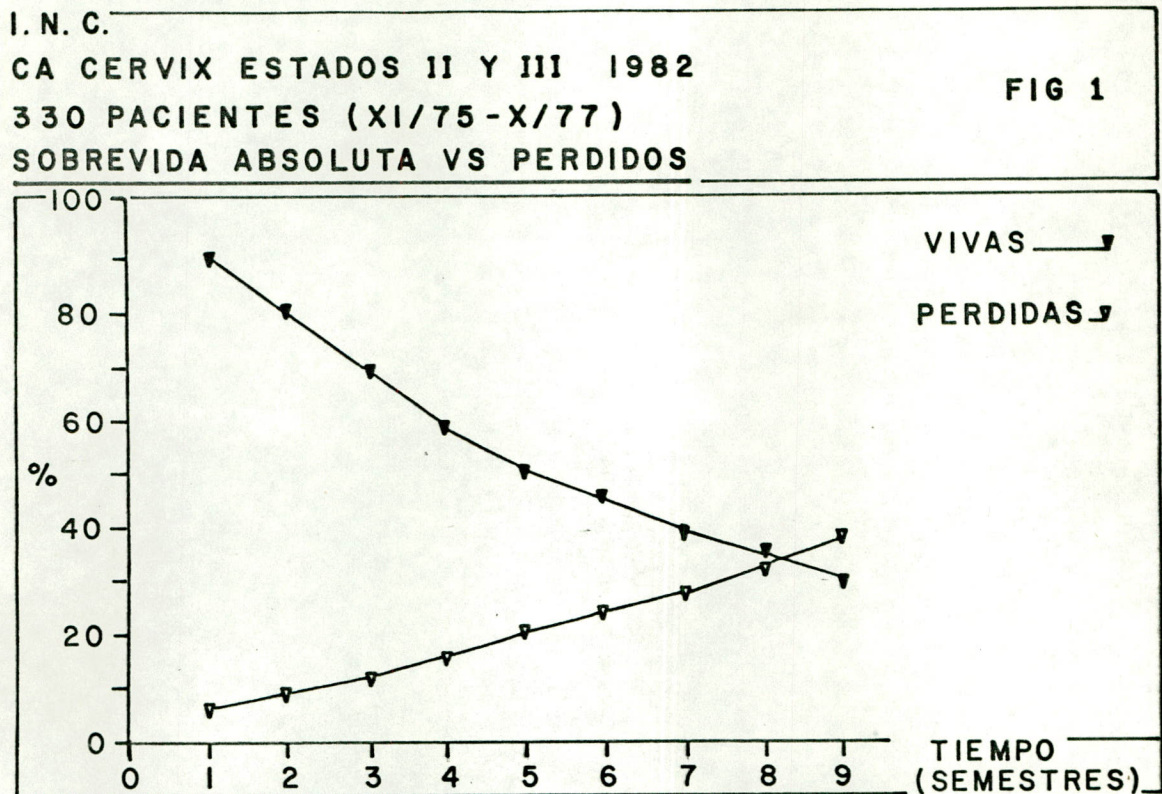


menores de 20 años, lo que llama la atención al compararlo con lo informado a países vecinos a Colombia (R. de Britton - Panamá - Comunicación personal). (4).

La media cae en los 50.4 años con una desviación estandar de  $\pm 10.5$  años.

Distribución por estados. (Figura 5).

Encontramos 270 pacientes en estados IIIB (81.8%) y 60 pacientes en estados II (18.2%). No se encontró ningún caso en estado IIIA.



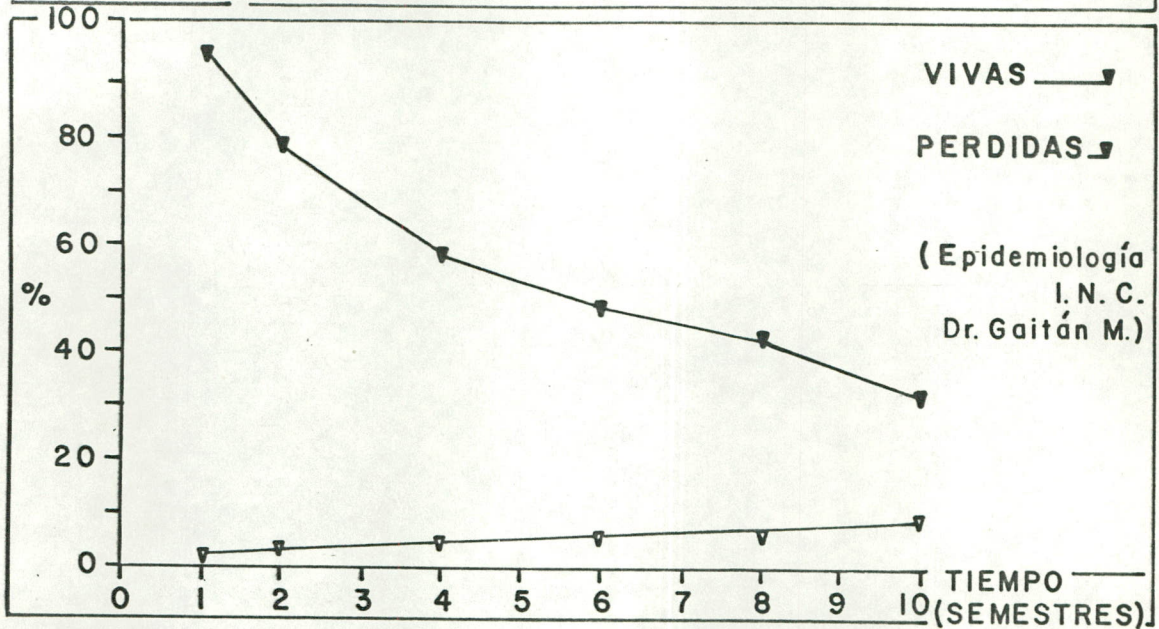
Se presentan los resultados analizados a los 9 semestres debido a que muchas pacientes, al cierre del seguimiento (diciembre/81) no completaban los 10 semestres.

De las 330 pacientes del estudio, al noveno semestre se encontraron vivas el 30.6% (101), resultado cercano al 38% hallado en revisión previa en el Instituto Nacional de Cancerología de 904 pacientes, como se ilustra en la figura 2.

Confrontando las figuras 1 y 2, se observa que la sobrevida al quinto semestre concuerda (52%), (10) pero a partir de este punto nuestra curva se ve afectada por el número elevado de pérdidas que a este nivel es del 20% (67 pacientes), aumentado en el noveno semestre a 37% (123 pacientes).

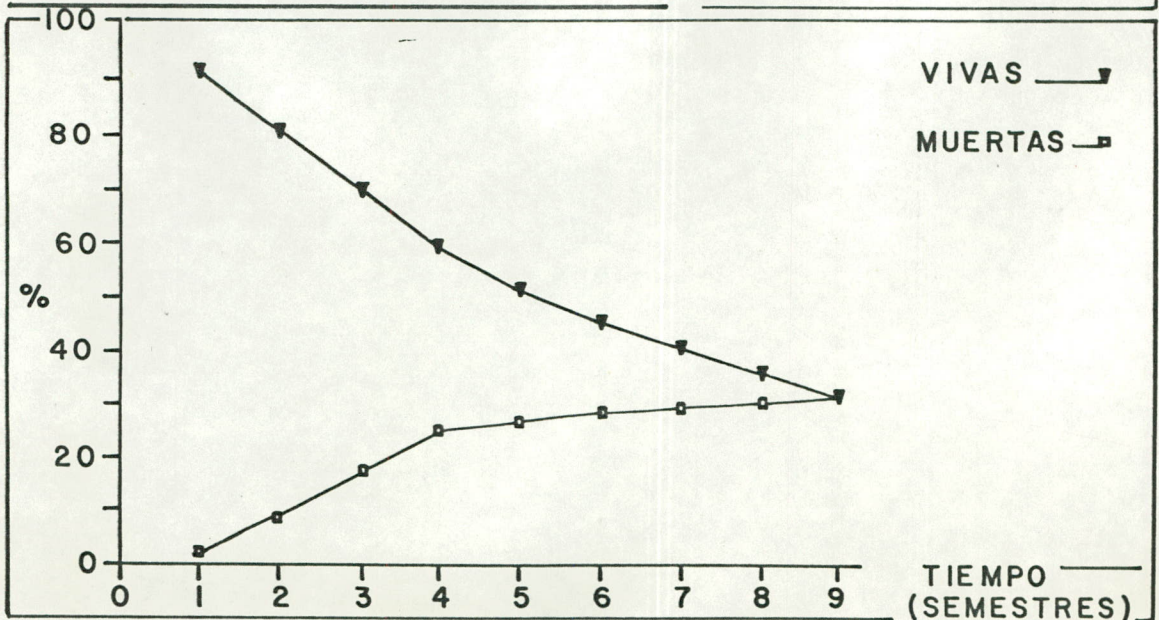
I. N. C.  
CA CERVIX ESTADOS II Y III  
904 PACIENTES (III/74-II/76)  
SOBREVIDA

FIG 2

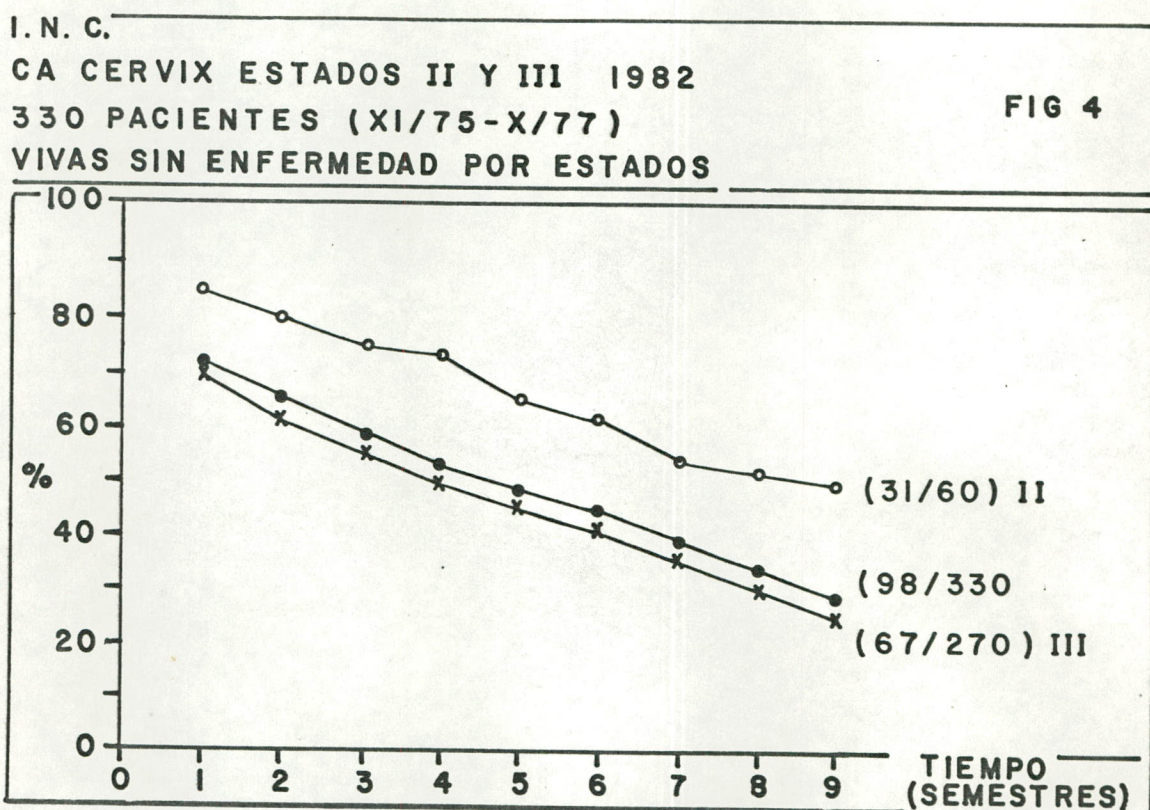


I. N. C.  
CA CERVIX ESTADOS II Y III 1982  
330 PACIENTES (XI/75-X/77)  
SOBREVIDA ABSOLUTA VS MUERTE

FIG 3



La mortalidad al quinto semestre es del 27% (90 pacientes) y al noveno semestre es del 30.6% (101 pacientes), mostrando aplanamiento de la curva en los últimos cuatro semestres, lo que no altera significativamente el porcentaje de sobrevida; que en realidad se ve afectado primordialmente por el alto porcentaje de pérdida de seguimiento. (figuras 1 y 3).



Discriminamos la sobrevida sin evidencia de enfermedad por estados como se ilustra en la figura 4 y encontramos que al noveno semestre para el estado II, 51,6% y para el estado III, 24% lo cual es comparable con los resultados de la literatura mundial (3, 16, 17, 18). Esto contrasta con los datos de la revisión de Constantín y González en la que se obtuvo un resultado similar para los estados II y III a los cinco años (34%) utilizando técnicas y dosis diferentes para cada estado (5 ).

La sobrevivida a los cinco años en el Instituto Nacional de Cancerología agrupando todos los estados, es del 47% (10).

I.N.C.  
CARCINOMA ESCAMOCELULAR DEL CERVIX 1982 TABLA N° 2  
719 PACIENTES (1981)  
DISTRIBUCION POR ESTADOS

ESTADO	N° DE PACIENTES	%	
IN SITU	162	22.5	
I	37	5.1	
II	132	18.4	66.7 %
III	347	48.3	
IV	41	5.7	

COMPLICACIONES.

Se consideraron complicaciones de la radioterapia a todas aquellas reacciones que requirieron consulta y/o tratamiento especializados. Se encontraron 29 pacientes con cistitis (8.7%) y 48 pacientes con rectitis (14.5%), apreciándose una disminución de esta última complicación a la observada en la década del 60 por Constantín y González, que fué del 25% (5).

Se presentaron cinco fístulas rectovaginales, dos de ellas con

enfermedad evolutiva y por lo tanto atribuibles a la misma enfermedad; cuatro fístulas vésico-vaginales siendo tres por tumor activo y una fístula recto-vésico-vaginal también por enfermedad activa. Esta complicación como secuela del tratamiento representa 1,2% (3,15,19,24). Se practicaron tres colostomías (una por estenosis rectal con tumor, una por fístula recto-vaginal sin tumor y otra por rectorragia profusa sin tumor).

Las reacciones de cistitis y rectitis fueron de presentación casi universal al final del tratamiento y tan solo evolucionaron a problemas serios en la proporción ya anotada.

#### COMENTARIOS.

El carcinoma de cuello uterino continúa siendo un grave problema de salud pública en nuestro país, ocupando el primer lugar de los cánceres que atacan al sexo femenino, pues representa el 42% de los mismos. En 1981 se inscribieron 815 casos nuevos de carcinoma del cervix uterino en el Instituto Nacional de Cancerología, de los cuales 719 son del tipo histológico escamocelular (tabla 2), con una proporción igual al 66.7% para estados II y III.

En la presente revisión, de noviembre de 1975 a octubre de 1977 sobre un total de 1.585 Ca. de cervix, se analizaron 1.420 casos con diagnóstico histológico de carcinoma escamocelular y con datos suficientes para su clasificación (tabla 3), encontrando que los estados II y III corresponden al 68%.

Se aprecia que los datos del presente estudio (1975-1977) y los datos obtenidos en el Instituto Nacional de Cancerología para 1981, son prácticamente iguales tanto en el número como en la distribución proporcional por estados clínicos. Dentro de un medio en que la incidencia de cáncer ha venido en franco aumento, estos datos no son

fácilmente conciliables.

Hay que tener en cuenta que el Instituto Nacional de Cancerología es principalmente un centro de referencia y que presta el único servicio estatal de radioterapia en Bogotá, por lo tanto es lógico que la proporción de casos avanzados, no tratables en otras instituciones, sea mayor en el Instituto Nacional de Cancerología; así mismo, se puede presumir que el aumento en el número total de casos nuevos de cáncer de cuello uterino, ha sido principalmente a expensas de los estados más tempranos que nunca llegan al Instituto, pues son tratados en otros hospitales.

I. N. C. **CARCINOMA ESCAMOCELULAR DEL CERVIX 1982**  
**1.420 PACIENTES (1975 - 1977)** **TABLA N° 3**  
**DISTRIBUCION POR ESTADOS**

ESTADO	N° DE PACIENTES	%	
IN SITU	313	22.1	
I	52	3.7	
II	206	14.5	68 %
III	760	53.5	
IV	87	6,2	

Un inconveniente serio para el análisis de los resultados del tratamiento es la gran dificultad en el seguimiento de pacientes; esto podría explicarse porque la gran mayoría de pacientes que acuden a nuestra Institución son de bajo nivel socio-económico y aunado a ésto, muchas viven en regiones apartadas del país donde no existen unidades zonales de salud que garanticen el control.

En otro estudio de esta misma Institución sobre el mismo tipo de pacientes, se informa un seguimiento a los cinco años del 90.4% (10).

Lamentablemente en el presente estudio nuestros resultados no son tan halagadores puesto que se perdió de seguimiento un 37% de las pacientes a pesar de los esfuerzos realizados por nuestras trabajadoras sociales y por nosotros mismos para su localización. Consideramos que los datos obtenidos del presente análisis son representativos de la experiencia general del Instituto y que probablemente las diferencias con otros estudios institucionales se deban a las particularidades de cada estudio. Sería muy provechoso analizar estas particularidades con el objeto de incorporarlas a la práctica general del Instituto Nacional de Cancerología y así mejorar el seguimiento de los casos con todas las ventajas que esto conlleva.

Desafortunadamente la única manera de comprobar estos hechos es mediante un registro de cáncer de carácter nacional que nos pueda compilar todos los datos del país para poderlos utilizar como puntos de referencia para la comparación de los datos particulares a cada Institución.

Los datos de sobrevida en la presente revisión no difieren en absoluto de los que son generales para los pacientes con carcinoma escamocelular del cuello uterino en estados II y III tratados en igual forma en el Instituto sin la adición de metronidazol. Esto nos lleva a concluir que al menos en la forma utilizada en el estudio, la administración de la droga no afecta el porvenir de éstos grupos de pacientes. Vale la pena anotar que estos hallazgos coinciden con

los informes de literatura de grupos en que se han utilizado drogas de la misma familia con otras dosificaciones. (8,13).

Un resultado muy halagador se observa en la sobrevida del estado II al noveno semestre (51.6%), demostrando la utilidad de la técnica y dosis propuestas en la revisión de Constantín y González. Así mismo, llama la atención que éstos resultados son comparables con los informados en la literatura mundial (16-6). Otro hallazgo importante es la disminución de las rectitis comparando con la demostrada por los autores arriba mencionados, atribuimos este hecho a una mejor dosimetría, al taponamiento vaginal posterior y a la protección con Pb en la parte posterior de los colpóstatos espaciando la carga de radium del recto, así como a las modificaciones que se han hecho a nuestros colpóstatos.

Por último, consideramos que aunque con la presente revisión podemos concluir que nuestros resultados no son inferiores a los de otros centros dedicados al tratamiento de estas enfermedades, debemos continuar la búsqueda de métodos para mejorar las cifras de curación mediante el uso de mejores técnicas de aplicación de la radioterapia, el uso de aparatos más modernos tanto para la administración de la radiación externa como para la colocación intracavitaria de las cargas radioactivas (9), métodos computadorizados para el cálculo de las dosis, un mejor registro iconográfico de su distribución en los pacientes y la exploración de nuevas perspectivas para la protección del efecto de las radiaciones ionizantes a nivel tumoral persiguiendo un mejor margen terapéutico.

Es importante destacar que sería altamente provechoso el uso de hojas especialmente diseñadas para el registro de los datos básicos considerados esenciales en este grupo particular de pacientes en que se puedan analizar posteriormente otras variables como el volumen tumoral inicial, el grado de diferenciación de los tumores, etc.

que nos puedan ayudar a identificar y corregir las causas de falla al tratamiento y de sus complicaciones para así continuar mejorando nuestros resultados.(22).

## BIBLIOGRAFIA.

1. Adms G.E, Cooke M. S: Electron affinic sensitization.  
I, Structured basis for chemical Radiosensitizers in bacteria.  
Int: J. Radiat. Oncol. Biol 15: 457, 1969.
2. Bosh Antonio M.D, Marcial Víctor A. M.D. and Frías Zenaida M.P.H.  
Prognostic importance of the intracavitary Radium arrangement in  
the treatment of carcinoma of the uterine cervix.  
Radiology 95: 175-180, April 1970.
3. Bush Raymond S: Malignancies of the ovary uterus and cervix.  
Edward Arnold publishers Ltda. 1979. p.p: 199, 202, 213.
4. Britton de R: Comunicacion personal, Panamá, Panamá. 1982.
5. Constantín E, González R.A. Estudio comparativo sobre la Radiote-  
rapia del Cáncer de Cérvix en el Instituto Nacional de Cancero-  
logía. En: Temas de Obstetricia y Ginecología.  
Cúcuta, 1974 p.p: 277.
6. Del Regato JA, Spjut HJ. Cancer: Diagnosis, treatment and prognosis  
e ed. St. Louis, Mosby, 1977. p.p. 778,790.
7. Dische S: Hypoxia cell sensitizers in Radiotherapy.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4: 157-160, 1978
8. Dische S: Clinical experience with nitromidazole as radiosensitizers.  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1982 Mar-Apr; 8:335.
9. Fletcher GH: Textbook of radiotherapy, Philadelphia,  
Lea & Febiger - 1980, p.p. 720.
10. Gaitán Marquez E. Comunicación personal. Bogotá, División de  
Epidemiología - Instituto Nacional de Cancerología. 1982.

11. Gray L.H: Radiobiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy. Amer. J. Radiol. 85: 803, 815, 1961.
12. Gray L.H; Conger A.D, Ebert M. et al: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in Radiotherapy. Br. J. Radiol. 26: 638, 648, 1953.
13. Kapp Daniel S, PH.D, M.D. et al: Glioblastoma multiforme: Treatment by large dose fraction irradiation and metronidazol. Inst. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. Mar-Apr. 8:351, 1982.
14. Henk J.M., Smith L.W: Radiotherapy and hiperbaric oxygen in head and neck cancer. Lancet 2: 104, 1977.
15. Kottmeier. H.L: Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. Amer. J. Obstet. Gynecol. 88: 854-866, 1964.
16. Kottmeier H.L: Annual report of the results of treatment in carcinoma of the uterus, vagina and ovary. Stockholm, international Federation of Gynecology and Obstetrics, 1976. V.16.
17. Marcial Victor A: Present concepts in radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. Oncology 1970 Vol. IV. Chicago. 1971 year book Medical Publishers Inc.
18. Marcial Víctor A, MD: Carcinoma of the cervix: Present status and future cancer Vol. 39 #2, p.p. 945. February 1977.
19. Maruyama Yosh M.D, Van Nagell John R, Jr. M.D. et al: Radiation and small bowel complications in cervical carcinoma therapy. Radiology: 112: 699-703. Sep. 1974.

20. Phillips T.L: Sensitizers and protectors in clinical oncology.  
Semin. Oncol. 1981 Marz; 8:65.
21. Stratford I.J: Mechanisms of hypoxic cell radiosensitization and  
the development of new sensitizers.  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1982 Mar-Apr; 8:391.
22. Taylor Wharton J, Fletcher Gilbert: Surgical Clinics of North  
America. Vol. 58 No. 1, February 1978 p.p: 186.
23. Urtasun R.C., P.R, Chapman J. D: Metronidazol as a Radiosensitizer.  
N. Eng. J. Med. 295: 901, 1976.
24. Van Nagell J.R. Jr. M.D, Donalson E.D, M.D, Evaluation and  
treatment of patients with invasive cervical cancer. Surgical  
clinics of North America. Vol. 58.
25. Wasserman TH: Hypoxic cell radiosensitizers: present and future.  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys 1981 Jun; 7:849.
26. Wasserman TH. Clinical trials of hypoxic cell sensitizers.  
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys 1982. Mar-Apr; 8:327.

±/23/82

- CARCINOMA
- CUELLO UTERINO
- RADIOTERAPIA
- CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS
- Amundo Caidán Caután

Instituto Nacional de Cancerología



INC002339