



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ONCOLOGIA.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TOXICIDAD AGUDA Y RESPUESTA CLINICA EN PACIENTES CON CANCER
CERVICOUTERINO ETAPAS CLINICAS IIB A IIIB TRATADOS CON QT RT
CONCOMITANTE Vs RADIOTERAPIA SOLA.**

TESIS DE POSGRADO.
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA
MATILDE LETICIA HERNANDEZ HERRERA.

ASESOR DE TESIS
DR. JUAN ALEJANDRO SILVA.

ASESOR METODOLOGICO.
DRA. DULCE MARIA HERNANDEZ HERNANDEZ.



MEXICO D.F. NOVIEMBRE DEL 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Juan Alejandro Silva.

Jefe del servicio de Oncología Medica, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Asesor clínico de tesis.

Dra. Dulce María Hernández.

Jefe de División del servicio de epidemiología, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Asesor metodológico de tesis.

INDICE.

1.-ANTECEDENTES	4
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
3.- JUSTIFICACIÓN	15
4.-OBJETIVOS	16
5.-METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	
CRITERIOS	
-De Inclusión	
-De Exclusión	
-De eliminación	
Tamaño de la muestra	
Variables	
6.- ANALISIS ESTADISTICO	21
7.-RESULTADOS	23
8.-DISCUSION	28
9.-CONCLUSIONES	30
10.-ANEXOS	31
11.-AGRADECIMIENTOS	35
12 -BIBLIOGRAFIA	36

ANTECEDENTES.

El cáncer cérvico-uterino sigue siendo un grave problema de salud en el mundo, por ser la neoplasia ginecológica más común.

En países desarrollados como Estados Unidos actualmente ocupa el 3º lugar en incidencia y el 2º lugar en mortalidad (1), afectando principalmente a mujeres en edad reproductiva entre los 45 a 49 años con 16.05 casos por 100,000 habitantes. (2,3). En estos países tanto la incidencia como la mortalidad ha declinado por el uso de adecuados programas de detección oportuna a través del Papanicolau. (3). Sin embargo en los países subdesarrollados desafortunadamente no se han observado estos cambios. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2007 el cáncer cérvicouterino sigue siendo la neoplasia ginecológica más frecuente con una incidencia del 49.7 por 100,000 habitantes y el 1er lugar en mortalidad con una tasa del 14.1 en 100,000 habitantes (2), esto debido a deficiencias en los programas de diagnóstico oportuno detectándose la neoplasia en etapas avanzadas III y IV (5). Hay que mencionar que existe un subregistro en las estadísticas de México, por lo que podemos especular que tanto la incidencia como la mortalidad pueden ser mayor.

FACTORES DE RIESGO.

Se han asociado diversos factores etiológicos con el cáncer cérvicouterino entre los más importantes están:

- Enfermedades de transmisión sexual. Los estudios epidemiológicos señalan al virus del papiloma humano (VPH) como un factor causal importante. Hoy existen más de 200 genotipos identificados y cerca de 30 infectan el cérvix uterino. Del 85 a 93% de cánceres cervicales contienen DNA del virus del papiloma humano. Los identificados como virus de alto riesgo son los siguientes: 16, 18,26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,53, 55, 56 y 5859, 66,68, 73,89; y los de bajo riesgo: 6, 11, 42, 43 y 44, estos últimos vinculados sobre todo con lesiones benignas, como los condilomas. Una vez que la infección se establece, los virus integran su genoma al de la célula siendo capaces de unirse a ciertas proteínas y alterar los efectos reguladores de los genes supresores de tumores p53 y RB, lo cual promueve la transformación maligna (6,7).
- Comportamiento sexual. El tener más de 4 compañeros sexuales incrementa el riesgo relativo a 3.6 veces, el haber iniciado vida sexual antes de los 16 años incrementa el riesgo relativo 16 veces, en cambio si fue entre los 16 y 19 años el riesgo relativo es de 3 y si fue después de los 19 años solo incrementa el riesgo 1 vez, por otro lado el tener historia de verrugas genitales incrementa el riesgo hasta 3.2 veces (4).
- Inmunosupresión. Las alteraciones en el sistema inmune se han asociado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer cervical invasor y esto se ejemplifica con el hecho que pacientes infectados por virus del papiloma humano tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer. También se ha observado esto en personas que toman medicamentos inmunosupresores, por ejemplo pacientes con historia de trasplante renal tienen un riesgo relativo de 5.7 veces de padecer la enfermedad (4, 6).

- **Tabaquismo.** Produce cambios en el ADN de las células de la mucosa cervical y disminuye la población de células de Langerhans responsables de la inmunidad del cérvix, por lo tanto favorece tanto la carcinogénesis como la vulnerabilidad del cérvix a las infecciones, el riesgo relativo asociado a este factor es de 1.7 veces (6,7).
- **Factores Demográficos.** Alta incidencia en latinoamericanos, afroamericanos, indias americanas. Mayor prevalencia en personas de bajo estrato socioeconómico, bajo nivel cultural (4,5).
- **Factores Ginecológicos.** El uso de anticonceptivos orales por más de 10 años, incrementa el riesgo relativo a 2.2 veces. La multiparidad tiene un riesgo relativo de 1.5 a 5.0 veces (6,7).

CLASIFICACIÓN HISTÓLOGICA.

El Ca Cu se divide histológicamente de acuerdo a la siguiente tabla (7).

Tipo	Incidencia (%)
Carcinoma escamoso	
Células grandes no queratinizante	57 %
Células grandes queratinizante	22 %
Células pequeñas no queratinizante	6 %
Adenocarcinoma	
Endocervical	10 %
Endometriode	2 %
Células claras	1 %
Carcinoma epitelial mixto	
Adenoescamoso	2-5 %
Células glassy	1 %
Neuroendocrino	
Carcinoide	< 1 %
Células pequeñas	1 %

ESTADIFICACIÓN.

Hay 2 sistemas para etapificar a las pacientes con CaCu, el cual sólo es aplicable al carcinoma.

- La del International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), siendo una estadificación clínica (8).

Puesto que la asignación de la etapa se basa en datos clínicos, se requiere la experiencia del examinador para que sea reproducible y confiable. Los datos patológicos no deben modificar la estadificación clínica. Las herramientas para la estadificación son la inspección, palpación, colposcopia, legrado endocervical, histeroscopia, cistoscopia, rectosigmoidoscopia, urografía excretora y radiografía del tórax, cada una de las cuales se practica en forma selectiva (9). La sospecha de invasión a vejiga o recto, o ambos, debe confirmarse por biopsia (9).

ETAPIFICACION FIGO 2003

- ❖ **ESTADIO 0: Carcinoma in situ, carcinoma intraepitelial.**
- ❖ **ESTADIO I: Carcinoma limitado al cérvix.**
 - la:** carcinoma micro invasor, lesión no visible, con profundidad no mayor de 5 mm y extensión horizontal no mayor de 7 mm., sin importar la permeación linfovascular.
 - la1:** Profundidad de invasión hasta 3 mm y extensión horizontal no Mayor de 7 mm.
 - la 2:** Profundidad de invasión mayor de 3 mm y menor de 5 mm y extensión horizontal no mayor
 - lb:** Lesiones clínicas limitadas al cérvix o lesiones subclínicas mayores al estadio la
 - lb1:** Lesiones clínicas no mayores de 4 cm.
 - lb2 :** Lesiones clínicas mayores de 4 cm.
- ❖ **ESTADIO II: Afección vaginal excluyendo tercio inferior y afección parametrial sin llegar a pared pélvica.**
 - Ila:** Afección de vagina excluyendo tercio inferior sin infiltración parametrial
 - Ilb:** Infiltración de parametrios sin llegar a pared pélvica
- ❖ **ESTADIO III: Afección del tercio inferior de vagina o parametrios hasta pared pélvica, incluyendo hidronefrosis por afección ureteral.**
 - III a:** Afección de tercio inferior de vagina
 - III b:** Afección de parametrios hasta pared pélvica o hidronefrosis
- ❖ **ESTADIO IV: Extensión fuera de los límites del tracto reproductor.**
 - IV a:** Afección de la mucosa del recto o vejiga.
 - IV b:** Metástasis a distancia o enfermedad fuera de la pelvis verdadera.

Y la del American Joint Committee on Cancer (AJCC) en la cual se considera el involucro ganglionar para aortico

La etapificación quirúrgica del cáncer cérvicouterino es aún controversial, sin embargo puede ser de mucha ayuda para planear el tratamiento, se ha demostrado en diversos estudios que existe una discrepancia aproximadamente entre un 20 a 40% cuando se compara la etapificación clínica contra la quirúrgica (11). Debido a que los procedimientos quirúrgicos generalmente se asocian a hospitalización prolongada, retardo en el inicio de la radioterapia y morbilidad propia a la cirugía en los últimos años se ha investigado el uso de laparoscopia para resección o muestreo de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, encontrándose que es un procedimiento práctico, con bajo índice de complicaciones y corta estancia hospitalaria y que ayuda a la correcta etapificación (11). Schlaerth et al. en un estudio del Gynecologic Oncology Group encontró que el muestreo ganglionar aórtico puede ser realizado en forma satisfactoria por vía laparoscópica y que las dificultades asociadas con la técnica quirúrgica pueden ser prevenibles o corregibles con una adecuada planeación (12).

FACTORES PRONÓSTICOS.

La etapa clínica es el factor pronóstico más importante. La sobrevida global a 5 años en pacientes con estadio IA es el 95-100%, pacientes en estadio IB del 75-90%, mientras que el estadio IV es menor del 5% (4).

Pacientes en etapa temprana (etapa I):

El tamaño de la lesión, porcentaje de invasión estromal, histología, grado tumoral, y permeación linfovascular son los factores pronósticos más importantes. Por lo general signos de buen pronóstico son lesiones menores de 2 cm. de diámetro, invasión superficial, tumor bien diferenciado sin involucro vásculo-linfático (4).

Pacientes en etapa avanzada (etapa II a IV):

Histología y tamaño de la lesión primaria son los determinantes pronósticos más importantes. Tienen mejor pronóstico pacientes con cáncer escamoso de células grandes no queratinizantes en comparación con el adenocarcinoma poco diferenciado. Pacientes con poco volumen tumoral y mínimo involucro parametrial tienen mejor sobrevida, pero esta disminuye de manera significativa cuando hay extensión tumoral mas allá de la pelvis hacia los ganglios paraaórticos (4).

TRATAMIENTO.

El estándar de tratamiento para pacientes en estadio temprano es la cirugía. La extensión de la resección dependerá del tamaño de la lesión y el grado de invasión (4).

Etapa I A1.

- Histerectomía simple. Para pacientes con carcinoma escamoso microinvasor del cérvix, con invasión menor de 3 mm y extensión superficial menor de 7 mm, sin involucro vásculo-linfático. La histerectomía vaginal o abdominal son igual de efectivas.
- Conización. Para pacientes que desean preservar fertilidad y que tienen las características previamente comentadas

Etapa IA2, IB1 y IIA no voluminoso.

- Histerectomía Radical comprende resección de útero, cérvix, tejidos parametriales, linfadenectomía pélvica y toma de ganglios paraaórticos. es el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer cervical menor de 4 cm confinado al útero o con mínimo involucro de la vagina (IIA). Ni edad mayor de 65 años ni obesidad son contraindicaciones para este procedimiento (4).

Etapa IB2 y IIA voluminoso.

- Histerectomía mas linfadenectomía pélvica (4).

Radioterapia.

En el cáncer cérvicouterino la radioterapia se utiliza como piedra angular de tratamiento con el objetivo de lograr control tumoral local mediante 2 fases

Radioterapia externa o teleterapia, administrada con unidades de cobalto 60 ó acelerador lineal, los cuales emiten radiación ionizante mediante fotones de supra y megaenergía. para tratar la totalidad de la pelvis, con un límite superior en L4- L5, un límite inferior generalmente 2 cm por debajo de la AT y limite lateral: 2 cm por fuera de la línea innomida (6,7).

Braquiterapia intracavitaria la cual genera una alta dosis a los tejidos circundantes a las fuentes, con una declinación rápida unos cuantos centímetros más allá (la terapéutica se diseña para que la dosis se reciba al punto "A" de Manchester y una dosis permitida a vejiga y recto. Para la braquiterapia se usan dispositivos que se colocan dentro de la cavidad uterina en el cérvix y a lo largo de la vagina. Existen 2 formas en que se administra la braquiterapia con alta tasa de dosis y baja tasas de dosis las cuales utilizan fuentes radioactivas como son el iridio 192, y cesio 137, la forma mas recomendada en la alta tasa de dosis con iridio 192.

La dosis de radiación es variable de acuerdo a la etapa clínica

IB1 A pelvis 45- 50.4 Gy a Punto A 30-35 Gy con un total de 75-80 Gy.

IB2-IIA a IIB A pelvis 45 Gy Punto A 40 Gy. con un total de 85 Gy.

Etapas clínicas avanzadas A pelvis 45-50Gy y al punto A 40 Gy, Un total de 85-90 Gy,

La dosis total se debe de fraccionar de forma diaria y finalizar en un periodo no mayor de 8 semanas iniciando con teleterapia el efecto biológico de la radiación se continúa hasta 8 semanas posterior a terminar el tratamiento.

En la braquiterapia el fraccionamiento en la alta tasa de dosis es variable puede ser en 6 fracciones de 5.3 Gy ò 4 fracciones de 7 Gy ò bien 5 fracciones de 6 Gy, con una dosis total acumulada de 30 Gy.

Complicaciones de la radioterapia.

Las complicaciones urinarias graves, incluida la formación de fístula, ocurren en un 2% de las pacientes. Las complicaciones digestivas de consideración aparecen en 3.3% de los casos. Las dosis curativas de radioterapia causan ablación ovárica en todas las mujeres y estenosis vaginal en más del 50%. Estas secuelas conducen a un notorio deterioro de la calidad de vida en las personas jóvenes (6,7).

Etapas IIB, III y IVA (Incluyendo IB2 y IIA voluminoso).

Quimioterapia y radioterapia concomitante.

Se ha investigado el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante en el cáncer cérvicouterino buscando mejorar respuesta, periodo libre de enfermedad y sobrevida, ya que en otras neoplasias como cabeza y cuello, pulmón, esófago, vejiga y ano ha demostrado un incremento tanto en control local como en sobrevida (14).

El mecanismo e interacción entre la quimioterapia y la radioterapia no se conoce por completo. Se cree que interactúan e incrementan la sensibilidad del tumor local a la radioterapia. De acuerdo a la fase del ciclo celular en la que se encuentren las células tumorales variará la radiosensibilidad; la radioterapia y quimioterapia se complementan ya que afectan diversas fases del ciclo celular de forma simultanea, además la quimioterapia puede incrementar la muerte celular ya que inhibe la reparación de las células dañadas por radiación, tiene efecto citotóxico y sincroniza a las células específicamente a una fase radiosensible del ciclo celular (14,15).

En el tratamiento concomitante la radioterapia y la quimioterapia se dan simultáneamente, esto tiene la ventaja de no retrasar el tratamiento potencialmente curativo de la radioterapia. Adicionalmente esta estrategia minimiza el riesgo de desarrollar resistencia cruzada entre las células tumorales ya que no hay intervalo de tiempo entre las dos técnicas. Sin embargo, la combinación de estos tratamiento puede potenciar los efectos adversos de cada uno de ellos (14).

Desde 1980 y hasta el momento actual se han realizado estudios, principalmente por el Gynecologic Oncology Group (GOG), utilizando diferentes fármacos en combinación con radioterapia, como cisplatino (CDDP), fluorouracilo (5-FU), mitomicina, hidroxiurea, carboplatino (CBP), vincristina, etopósido (VP16), bleomicina y paclitaxel (13, 16, 17) y actualmente hay nuevos fármacos en investigación como paclitaxel, carboplatino, gemcitabine, (15). De estos agentes, los esquemas basados en platino han demostrado consistentemente resultados mas benéficos (18).

El cisplatino (CDDP) es el citotóxico más activo en pacientes con carcinoma de cérvix metastásico y recurrente. Dado que la toxicidad medular es limitada es un agente atractivo para utilizarse en combinación con radioterapia, además ha demostrado ser igual de efectivo como monodroga que en combinaciones con múltiples drogas. Estudios in vitro como in vivo han demostrado un incremento en la citotoxicidad al combinar platino y radioterapia, además se ha postulado que el platino también inhibe la reparación del daño subletal de la radioterapia (19). Los efectos de dosis equivalentes administrados en diversas esquemas, cada 3 semanas, diario o semanal han sido estudiados, encontrando que la administración diaria o semanal tiene mayor ganancia terapéutica, sin embargo la administración semanal es igual de efectiva que la aplicación diaria, siendo un esquema mas conveniente el semanal (14). Se han realizado diversos estudios fase II con diferentes dosis de platino en combinación con radioterapia, el estudio que utilizó menor dosis de platino (25mg/m²/semanal) obtuvo respuestas completas hasta en un 55% fue el de Choo et al. aunque en sobrevida no demostró ventaja en comparación con el grupo que recibió solo radioterapia, una desventaja de este estudio fue el reducido número de pacientes incluidos, 20 por cada brazo (15,20).

Se han reportado en la actualidad 6 estudios prospectivos aleatorios que evaluaron el uso de quimioterapia basada en cisplatino en combinación con radioterapia (21,13,22,23,24,25). Los primeros 5 estudios, evaluaron quimioterapia basada en platino en una gran variedad de estadios incluyendo pacientes con factores de alto riesgo posterior a histerectomía, pacientes con tumores voluminosos en estadio IB2 y pacientes enfermedad localmente avanzada IIB, III y IVA. En tres de estos estudios, la quimiorradioterapia fue comparada contra radioterapia sola (23,24,25), mientras que en los otros dos fue comparada con radioterapia más hidroxurea (13,22). A continuación se detallan estos estudios.

El Southwest Oncology Group incluyó 243 pacientes en estadio clínico IA2, IB y IIA (SWOG 8797) sometidos a histerectomía radical y con factores de alto riesgo (metástasis ganglionares, extensión parametriales o resección de márgenes positivos), a recibir radioterapia en combinación con cisplatino y fluorouracilo Vs radioterapia sola. La sobrevida libre de progresión fue del 80% para el brazo de quimiorradioterapia y del 63% para el de radioterapia sola, en cuanto a sobrevida también se observó mejoría con significancia estadística (14).

En etapa IB el factor pronóstico más importante es el tamaño tumoral y dado que el IB-2 tiene menor sobrevida a comparación que el 1B1 se han realizado estudios los cuales han aplicado radioterapia seguida de histerectomía observando menores tasas de recaída en pelvis (19). Por lo anterior el Gynecologic Oncology Group (GOG)

evaluó en 369 pacientes en estadio IB2 el uso concomitante de radioterapia y platino Vs radioterapia sola previo a histerectomía (GOG 123). Se vio favorecido de forma significativa tanto en sobrevida libre de progresión como en sobrevida global al grupo de quimiorradioterapia, ya que la sobrevida estimada a 36 meses se reportó en 83% para el grupo de quimiorradioterapia y 74% para el grupo de radioterapia sola (25).

368 pacientes con cáncer cérvicouterino localmente avanzado (IIB a IVA) fueron aleatorizados por el GOG a recibir radioterapia y quimioterapia concomitante con platino y fluorouracilo Vs hidroxurea (GOG 85). Los pacientes en el brazo de platino tuvieron mejor periodo libre de progresión y sobrevida global. Con una media de seguimiento de 8.7 años la diferencia en sobrevida fue del 55% Vs 43% para el grupo de platino y fluorouracilo Vs hidroxurea, respectivamente (14).

En un estudio subsecuente, el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) aleatorizó 388 pacientes en estadios IB a IVA a recibir quimiorradioterapia concomitante con platino y fluorouracilo Vs radiación con campos extendidos (RTOG-9001). Este estudio se basó en un estudio del RTOG que demostró la superioridad del tratamiento de radioterapia con campos extendidos en los pacientes con cáncer cérvicouterino avanzado (26). La sobrevida global se reportó en 73% Vs 58% a favor del grupo de quimiorradioterapia concomitante, además este grupo disminuyó tanto recaída local como a distancia. Los efectos tóxicos agudos fueron más comunes con la quimiorradioterapia, pero las complicaciones tardías (que persistieron por más de 60 días) fueron similares para ambos grupos (26).

Investigando el valor del platino como monodroga el GOG, comparó el uso del platino semanal Vs platino, fluorouracilo e hidroxurea Vs hidroxurea concomitantemente con radioterapia (GOG 120) en 526 pacientes en estadios IIB a IVA. Los resultados demostraron superior sobrevida tanto en el grupo de platino solo como el grupo de platino más fluorouracilo más hidroxurea (67% y 66% respectivamente) Vs el grupo de hidroxurea sola (50%) pero observando que los efectos tóxicos fueron menos severos en el brazo de platino solo (25).

En cada uno de estos estudios, se observó un incremento relativo en sobrevida libre de progresión y de la sobrevida global entre un 30 a 50% (13, 22, 23, 24, 25). Entre estos 5 estudios se evaluaron a más de 1800 pacientes lo que dio la pauta para que el National Cancer Institute's dictaminara el tratamiento de quimiorradioterapia basada en platino es el nuevo estándar de tratamiento en pacientes que requieren radioterapia en cáncer cérvicouterino (28).

Posterior a la recomendación del National Cancer Institute's se reportó un sexto estudio realizado por el National Cancer Institute of Canada (22) en el cual se evaluaron 253 pacientes en estadio IB2 a IVA tratados con radioterapia concomitantemente con platino semanal Vs radioterapia sola. La sobrevida reportada no fue significativamente diferente a los 3 años (69% Vs 66%) ni a los 5 años (62% Vs 58%) para el grupo de quimiorradioterapia concomitante Vs radioterapia sola, respectivamente (22). Este estudio tuvo varios problemas, una muestra de pacientes pequeña, largos intervalos de confianza que potencialmente pudieran fallar en reconocer una mejoría significativa en sobrevida, los pacientes se estadificaron exclusivamente con tomografía y no a través de cirugía la cual excluye a pacientes con

ganglios para-aórticos metastásicos y las pacientes que recibieron platino presentaban anemia, lo cual tiene un efecto negativo en el control local con radioterapia (19, 29).

Gemcitabine

El Clorhidrato de Gemcitabine (GMC) es un fármaco análogo de nucleósido con gran actividad antitumoral al inhibir la síntesis del ADN y que ha sido bien tolerado al utilizarse en diversos tumores sólidos. Se ha observado adecuada respuesta citotóxica in vitro, cuando se exponen líneas celulares de tumor de cérvix al GMC a concentraciones similares a las que se alcanzan a nivel sérico (30). Se ha explorado la exposición de dicho antineoplásico in vivo, siendo utilizado inicialmente en pacientes con progresión de la enfermedad o con enfermedad metastásica (31).

Al evaluar el uso del GMC como monoterapia o en combinación con CDDP ambos a dosis bajas posterior a la RT, los resultados no fueron tan satisfactorios, sin embargo no fue así cuando se utilizó sin CDDP y de forma concomitante con RT, como en el estudio de Pattaranutaporn (32) quien evaluó 19 pacientes con CaCu en etapa IIIB. Se les administró dosis relativamente bajas de GMC, en forma concomitante con RT en estas pacientes, la dosis de Gemcitabine fue de 300 mg/m² semanalmente y la Radioterapia a dosis de 50Gy (divididos en 2 Gy por día), así como braquiterapia a dosis estándar con una toxicidad aceptable. De las 19 pacientes del estudio 89% tuvo respuesta completa al final del tratamiento y solo el 5% con respuesta parcial.

Otros autores (34) han reportado una respuesta patológica tumoral similar que va del 80-90%, al igual que la respuesta parcial, sin embargo la progresión de la enfermedad tumoral se registró hasta en un 19% como en el estudio de Zarbá (35).

Hasta este momento en la literatura no existen estudios clínicos fase III donde se comparen radioterapia sola contra quimio-radiación (RT+CDDP o RT+ GMC), y falta por determinar el fármaco y dosis de quimioterapia de elección para el tratamiento de las pacientes con CaCu en concomitancia con RT.

TOXICIDAD.

La toxicidad reportada en los estudios previos se dividió en aguda y crónica, definiendo como toxicidad aguda aquella que se presentó desde el inicio del tratamiento de quimiorradioterapia hasta el día 41 de haber terminado radioterapia, en cambio la toxicidad tardía fue aquella que inició entre el día 42-90 después de haber concluido la radioterapia (30).

Toxicidad Aguda.

- La toxicidad más frecuente fue la hematológica siendo más severa en el grupo de quimiorradioterapia que en el grupo control (leucopenia grado 4 en 16% y 8% y trombocitopenia grado 4 en 1.5% y 0.2% respectivamente) seguida de toxicidad gastrointestinal grado 3 o 4 (9% para el grupo de quimiorradioterapia y 4% para el grupo control). En cambio la toxicidad neurológica fue similar en

ambos grupos, mientras que la genitourinaria fue menor en el grupo de tratamiento combinado con 1% Vs 2% para el grupo control (14,23,24,25,26,30).

Toxicidad Tardía.

- Solo se reporto en un estudio, mencionando que los tejidos más afectados fueron vejiga y tracto gastrointestinal en ambos grupos (26,30). El seguimiento a largo plazo no estuvo disponible (30).

VIGILANCIA.

Entre un 80 y 90% de las recaídas tiene lugar en los dos primeros años. En este periodo se realiza una cuidadosa exploración pélvica y estudio citológico cérvicovaginal con colposcopia cada 3 meses por un año siguiente año cada 4 meses y posteriormente cada 6 meses. Ante la sospecha de recurrencia se practica la biopsia en el consultorio o guiada bajo sedación (30).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la evidencia que se ha recolectado hasta este momento, la piedra angular del tratamiento para el cáncer cérvico uterino localmente avanzado, es el uso de la radioterapia con fotones de alta energía asociado a braquiterapia. Sin embargo, se han realizado diferentes esfuerzos para disminuir la falla de respuesta clínica a dicho tratamiento y de esta manera incrementar el periodo libre de enfermedad, así como la sobrevivida global de estas pacientes. Desde hace varias décadas se ha considerado que la quimioterapia asociada a la radioterapia podría mejorar la respuesta en esta neoplasia

Los ensayos clínicos con el uso de radioterapia y quimioterapia concomitante han continuado y de los publicados en 1999 (22,26), el de mayor trascendencia es el descrito por Morris (26) ya que comparando el uso de Radioterapia sola en el brazo A vs. Radioterapia concomitante con Cisplatino en el brazo B, se asume que el periodo libre de enfermedad se incrementa en un 20% a los dos años de seguimiento para el brazo de quimio-radiación. Sin embargo, el ensayo clínico encaminado por el Instituto Nacional del Cáncer Canadiense (Pearcey 22), no encontró ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento donde también se compara quimio-radiación contra radioterapia sola.

Otros estudios han utilizado dosis bajas de GMC, en forma concomitante con RT en etapa IIIB la dosis de Gemcitabine fue de 300 mg/m² semanalmente y la Radioterapia a dosis de 50Gy (divididos en 2 Gy por día), así como braquiterapia a dosis estándar con una toxicidad aceptable. De las 19 pacientes del estudio 89% tuvo respuesta completa al final del tratamiento y solo el 5% con respuesta parcial.

Otros autores (34) han reportado una respuesta patológica tumoral similar que va del 80-90%, al igual que la respuesta parcial, sin embargo la progresión de la enfermedad tumoral se registró hasta en un 19% como en el estudio de Zarbá (35).

El uso de quimio-radiación es probable que beneficie en mayor medida al subgrupo de alto riesgo para recurrencia tumoral (etapa clínica IIB a IIIB), por lo que la problemática actual está en determinar si este subgrupo realmente se beneficia con el uso de quimio-radiación y cual es el farmaco de eleccion cisplatino o gemcitabine.

JUSTIFICACIÓN

En México el cáncer cérvicouterino ocupa el 1er lugar en mortalidad en mujeres en edad reproductiva. Afecta principalmente a mujeres de nivel socioeconómico bajo quienes tienen poca posibilidad de atención médica oportuna por lo que el diagnóstico se hace en etapas avanzadas de la enfermedad. Esto hace indispensable buscar nuevos esquemas de tratamiento que permitan aumentar el índice de respuesta, el periodo libre de enfermedad y sobrevida.

El tratamiento tradicional para el cáncer cérvicouterino invasor ha sido cirugía y radioterapia, en algunas situaciones combinando ambas modalidades. La falla a radioterapia en pacientes IIB es del 20-50%, mientras que en pacientes en etapas III va del 50-75%. En la búsqueda de aumentar sobrevida y disminuir recaídas se han realizado diversos estudios utilizando la combinación de diversos esquemas de quimioterapia con radioterapia concomitante, encontrando mejoría en sobrevida y en periodo libre de enfermedad, quedando pendiente definir el esquema óptimo de tratamiento.

Estudios prospectivos aleatorios, se ha demostrado que los esquemas de quimioterapia basados en platino usados concomitantemente con radioterapia muestran una disminución significativa en el riesgo de recurrencia y muerte. En estos estudios las dosis utilizadas de platino varían entre 40-70mg/m² presentando hasta un 16% hematotoxicidad severa.

Otros estudios se han realizado con uso de bajas dosis de Gemcitabine, en forma concomitante con RT en etapa IIIB. Concomitante con Radioterapia reportando 89% de respuesta completa al final del tratamiento y solo el 5% con respuesta parcial.

En el presente estudio se propone dar el tratamiento de quimioterapia basada en platino Vs Gemcitabine más radioterapia concomitante evaluando en un primer paso respuesta tumoral y toxicidad temprana en pacientes con cáncer cervicouterino etapa clínica IIB a IIIB.

OBJETIVOS.**OBJETIVO GENERAL.**

Determinar respuesta tumoral y toxicidad aguda en pacientes con cáncer cérvicouterino en etapa clínica IIB a IIIB tratados con QT RT concomitante vs RT sola

OBJETIVOS PARTICULARES.

Determinar respuesta tumoral en pacientes con cáncer cérvicouterino en etapa clínica IIB IIIA y IIIB tratados con cisplatino a dosis de 40 mg/m² semanal + RT concomitante.

Determinar respuesta tumoral en pacientes con cáncer cérvicouterino en etapa clínica IIB, IIIA y IIIB tratados con Gemcitabine 300 mg mt2 semanal + RT concomitante

Determinar toxicidad aguda en pacientes con cáncer cérvicouterino en etapa clínica IIB, IIIA y IIIB tratados con cisplatino a dosis de 40 mg/m² semanal + RT concomitante.

Determinar toxicidad aguda en pacientes con cáncer cérvicouterino en etapa clínica IIB, IIIA y IIIB tratados con Gemcitabine 300 mg m2 semanal + RT concomitante.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del Estudio:

Ensayo clínico.

Características del estudio:

Experimental, longitudinal, prospectivo y de causa-efecto.

Marco muestral:

- Unidad de población:
Todos las pacientes con Cáncer cérvicouterino etapa clínica IIB a IIIB diagnosticadas en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido del 01 de Junio 2006 al 31 de Octubre del 2006 y que son referidos para tratamiento al Hospital de Oncología del CMN SXXI.
- Población elegible:
Pacientes con cáncer cérvicouterino etapa clínica IIB a IIIB diagnosticadas en el lugar y tiempo referidos.
- Criterios de inclusión:
 1. Edad entre 20 a 70 años.
 2. Histología variedades adenocarcinoma, carcinoma escamoso y adenoescamoso.
 3. Etapas Clínicas I1b IIIa y IIIb
 4. ECOG 0-1.
 5. Laboratorios: leucocitos $> 3,000 \text{ mm}^3$, plaquetas $> 100,000 \text{ mm}^3$, Hb $> 10.0 \text{ gr/dl}$, creatinina sérica $< 1.5 \text{ mg/dl}$ o depuración de creatinina $> 50 \text{ ml/min}$.
 6. Prueba de embarazo negativa.
 7. En caso de tener alguna enfermedad crónico-degenerativa no oncológica (diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc.) debe estar controlada.
 8. Firma de consentimiento informado.
- Criterios de exclusión:
 1. Edad menor de 20 años o mayor de 60 años.
 2. ECOG > 2 .
 3. Laboratorios fuera del rango que se estipula en los criterios de inclusión.
 4. Haber recibido algún tratamiento previamente con citotóxicos o radioterapia.
 5. Infección concurrente o enfermedad potencialmente fatal (no relacionada con la enfermedad) por ejemplo SIDA, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca renal o respiratoria.
 6. Antecedentes de alguna otra neoplasia
 7. Incapacidad mental.
 8. No aceptar el tratamiento

- Criterios de eliminación:
 1. Embarazo de la paciente.

Tamaño de la Muestra:

En el estudio de Keys et al (N Engl J Med, 340:154-61, 1999) se demostró una diferencia del 9% en sobrevida en el grupo tratado con QT/RT concomitante, por lo cual se estima que para alcanzar resultados estadísticamente significativos en el presente estudio se requieren de 36 pacientes por cada brazo

Definición de variables y escalas de medición:

- Edad.
- ECOG.

Es la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group sobre la funcionalidad del paciente con cáncer. Se divide de la siguiente forma:

ECOG 0: asintomático y activo.

ECOG 1: sintomático, puede realizar las actividades cotidianas por sí mismo.

ECOG 2: sintomático, capaz de cuidarse a sí mismo, permanece menos del 50% del día en cama.

ECOG 3: sintomático, limitado para cuidarse a sí mismo y permanece más del 50% del tiempo en cama.

ECOG 4: Completamente deshabilitado, no cuida de sí mismo.

- Etapificación del cáncer cérvicouterino (AJCC 2002).

DEFINICION DE VARIABLES:

- Variable Independiente.

Modalidad terapéutica para cáncer cérvico uterino en etapas IIB a IIIB con cualquiera de los esquemas propuestos:

Esquema de Radioterapia sola

Esquema de Radioterapia asociada a Cisplatino o Radioterapia asociada a Gemcitabina

- Variables Dependiente

Respuesta completa, Sin evidencia de cancer clinicamente detectable después del tratamiento.

Respuesta parcial, tumor que disminuye mínimo un 50% después del tratamiento, sin desarrollar nuevas áreas de tumor y ninguna área de tumor previa presenta progresión.

Respuesta mínima, lo mismo que en remisión parcial, solo que la disminución del tumor es menor del 50%.

Progresión, una o más áreas tumorales presentan incremento en más del 25%, hay nuevas lesiones o el paciente muere como resultado del incremento tumoral.

Enfermedad estable, cuando el tumor no cumple con los criterios de respuesta completa, respuesta parcial, respuesta minima o progresión.

Toxicidad. Se hará de acuerdo a los criterios de los Institutos Nacionales del Cáncer de los Estados Unidos versión 2.0 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Ver anexo .

Técnica del procedimiento:

A partir de Junio del 2006 se iniciará el reclutamiento de pacientes con cáncer cérvicouterino etapas IIb a IIIb. Se explicará a la paciente en que consiste la presente investigación, sus riesgos y beneficios, aclarando todas las dudas que puedan surgir y una vez obtenida la firma de consentimiento informado, se procederá a estudiar a la paciente de la siguiente forma:

1. Se confirmará el diagnóstico patológico mediante biopsia del tumor cervical o por revisión de laminillas por los médicos patólogos del Servicio de Patología del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.
2. La etapificación de las pacientes se realizará mediante exploración física, TAC abdominopélvica, tele de tórax.
3. Se tomarán laboratorios pre-tratamiento que incluirán: química sanguínea (urea, creatinina, glucosa) depuración de creatinina en orina de 24 horas, electrolitos séricos (sodio, potasio, magnesio), biometría hemática completa y pruebas de funcionamiento hepático completo.
4. Una vez realizada la etapificación cada paciente se aleatorizara a un brazo del estudio. (Brazo A RT sola, Brazo B RT/ QT concomitante CDDP semanal y brazo C RT / QT con gemcitabine semanal.) de acuerdo a los siguientes esquemas

Quimioterapia Recibirá el brazo B platino (CDDP) a 40mg/m² semanal la cuál se aplicará de la semana 1 a 6 (que corresponde a los días 1, 8, 15, 22 y 29) de forma concomitante con la RT externa. En brazo C recibira Gemcitabine 300 mg mt2 semanal los días 1,8,15,22 y 29 de igual forma concomitante con RT

Se suspenderá QT si la cuenta de leucocitos disminuye de 2500 mm^3 o si las plaquetas disminuyen por debajo de $50,000/\text{mm}^3$ ó si la Depuración de Creatinina disminuye de $50\text{ml}/\text{min}$; podrá reiniciarse tratamiento si hay recuperación hematológica. En caso de toxicidad, se anotará el tipo y grado de la misma en base a los criterios de toxicidad ya mencionados previamente.

Radioterapia:

RT externa se aplicará a una dosis total de 45 Gy con fracciones de 1.8 Gy por fracción por 5 días por 5 semanas. Con técnica de caja, dependiendo los diámetros AP y lateral de las pacientes. Se tendrá una semana aproximadamente para iniciar braquiterapia a dosis de 25.5Gy en 3 fracciones, de forma semanal.

Se suspenderá RT si la cuenta de leucocitos es menor de 1000 mm^3 . Se retrasará RT hasta una semana si hay toxicidad genitourinaria o gastrointestinal relacionada a este tratamiento y en caso de no recuperarse se suspenderá RT.

5. Seguimiento de los pacientes.

Durante el tratamiento:

Se evaluará a las pacientes cada 2 semanas mediante exploración Física (incluyendo exploración vaginal.) biometría hemática completa
Electrolitos séricos y química sanguínea

Concluido el tratamiento:

Se efectuará seguimiento tomográfico de las pacientes con estudios Realizados a las 6 semanas, de finalizado el tratamiento.
En caso de sospecha clínica de persistencia, recurrencia o progresión durante el examen físico se complementará el diagnóstico con TAC y toma de biopsia

ANALISIS ESTADISTICO:

Se identificarán frecuencias simples para cada una de las variables en el análisis descriptivo. Se obtendrán las tasas de respuesta clínica tumoral de acuerdo a la dosis de tx. La comparación entre tasas se realizará con la estimación del Riesgo relativo (RR) y los respectivos intervalos de confianza al 95%. La identificación de otras variables clínicas relacionadas con la respuesta clínica tumoral y/o toxicidad se realizará por estimación de frecuencias y sus diferencias con el estadístico de Chi cuadrada y en caso de tener menos de cinco observaciones en una casilla se realizará con la prueba exacta de Fisher. Si se identifican variables de confusión relacionadas a la respuesta clínica tumoral, se realizará medidas de asociación ajustadas por regresión logística multinomial no condicionada.

- Recursos humanos.

Personal médico de base y médicos Residentes del Servicio de Oncología Médica, Radioterapia y Tumores Ginecológicos.

Personal de enfermería y técnico capacitado para la aplicación de la radioterapia y quimioterapia que se encuentran laborando en el hospital y que serán capacitados para esta investigación.

- Recursos materiales

El equipo de Radioterapia incluye Cobalto 60, simulador, Acelerador lineal

El equipo de laparoscopia, medicamentos incluyendo quimioterapia los proporcionará el Hospital de Oncología de CMN Siglos XXI donde se llevará a cabo la investigación.

- Recursos financieros:

En cuanto al mantenimiento y suministro del acelerador lineal y equipo de laparoscopia, los propios que ya tiene asignados el Hospital.

En cuanto al costo del cisplatino, lo financiará el hospital sede de la investigación con sus propios recursos.

Lo relativo a los avíos de papelería y oficina correrán a cargo del investigador principal.

Bioética:

Dado que las pacientes serán sometidas a quimioterapia concomitante con radioterapia, la investigación proyectada cuenta con el "Formato de aceptación para participar en la Investigación" (ver anexo 2), donde se detalla que tipo de tratamiento recibirá el paciente, el objetivo y los potenciales beneficios y complicaciones.

Esta investigación se ajusta a las Normas Éticas Institucionales y la Ley general de Salud en materia de Investigación en Seres Humanos y a la Declaración de Helsinki de 1975, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983.

RESULTADOS.

De Junio a Octubre 2006, 25 pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento: 9 al brazo de gemcitabine 300 mg mt2 semanal por cinco aplicaciones concomitante con radioterapia (75 Gy), 8 pacientes a cisplatino 40 mg mt2 semanal por 5 aplicaciones concomitante con (RT 75 GY) y 8 pacientes a solo radioterapia (75 GY).

CARACTERISTICAS BASALES. (Tablas 1 y 2)

La edad media de los pacientes fue de 39 años, con un intervalo de 38 a 71 años, En la población seleccionada el porcentaje de pacientes con Diabetes mellitus fue en un paciente (12.5%) en el brazo de cisplatino y un paciente (12.5%) en el grupo de RT, la hipertensión arterial sistémica controlada se presentó en 3 pacientes (33.3%) en el brazo de gemcitabine, un paciente (12.5%) en el brazo de cisplatino y un paciente (12.5%) en el brazo de Radioterapia.

Ambas comorbilidades Diabetes mellitus e hipertension arterial sistémica se registraron en un paciente (11.1%) en el grupo de gemcitabine, y un paciente (12.5%) en el grupo de radioterapia.

Los pacientes con EC IIB fueron registrados entre los grupos; cuatro pacientes (44.4%) en gemcitabine, 4 pacientes (50%) en el brazo de cisplatino, y 8 pacientes (100%) en el brazo de radioterapia. La EC IIIB se registro en 5 pacientes (55.6%) en el brazo de gemcitabine, 4 (50%) en el brazo de cisplatino y 0% en el brazo de radioterapia.

Se determino en el 100% de las pacientes la Variedad histológica encontrando el tipo Epidermoide en 17 casos, registrados entre los grupos de tratamiento; 7 pacientes (77.8%) en gemcitabine, 5 pacientes (62.5%) en el brazo de cisplatino y 5 pacientes (62.5%) en el brazo de radioterapia, El tipo Adenocarcinoma se presentó en 8 pacientes, 2 pacientes (22.2%) en el grupo de gemcitabine 3 pacientes (37.5%) en el brazo de cisplatino y 5 pacientes (37.7%) en el grupo de radioterapia

El grado de diferenciación se determino en el total de las pacientes encontrando el Bien diferenciado en 2 pacientes (22.2%) en el brazo de gemcitabine, 3 pacientes (37.5%) en el brazo de cisplatino, y 6 pacientes (75%) en el brazo radioterapia,

El Moderadamente diferenciado se registro en 5 pacientes (55.6%) en el brazo de gemcitabine, 2 pacientes (22.2%) en el de cisplatino y un paciente (12.5%) en radioterapia, El Poco diferenciado se encontró en 2 pacientes (22.2%), en el brazo de gemcitabine, otros 3 pacientes (37.5%) en el brazo de cisplatino y un paciente (12.5%) en el brazo de radioterapia.

En el total de las pacientes se determino Hemoglobina, leucocitos, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, depuración de creatinina, TGO y TGP al inicio y final de tratamiento. sin encontrar diferencia significativa entre los grupos de tratamiento. (**Tabla 2**)

TABLA 1. CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES POR BRAZO DE TRATAMIENTO

TIPOS DE TRATAMIENTO				
	GEMCITABINE	CISPLATINO	RADIOTERAPIA	P
Edad				
< 55 años	2 (22.2%)	6 (75%)	2 (25%)	0.049
> 55 años	7 (77.8%)	2 (25%)	6 (75%)	
Etapa Clinica				
IIB	4 (44.4%)	4 (50%)	8 (100%)	0.036
IIIB	5 (55.6%)	4 (50%)	0 (0%)	
Histología				
Epidermoide	7 (77.8%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	0.734
Adenocarcinoma	2 (22.2%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	
Grado de Diferenciación				
Bien Diferenciado	2 (22.2%)	3(37.5%)	6(75%)	0.166
Moderadamente Diferenciado	5(55.6%)	2(25.%)	1(12.5%)	
Poco Diferenciado	2(22.2%)	3(37.5% ⁹	1(12.5%)	
Comorbilidad				
Sin comorbilidad	5(55.6%)	5(62.5%)	6(75%)	0.733
Diabetes	0(0%)	1(12.5% ⁹	1(12.5%)	
Hipertension	3(33.3%)	1(12.5%)	1(12.5%)	
Diabetes M. e Hipertension	1(11.1%)	1(12.5% ⁹	0(0%)	

TABLA 2. CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DE LAS PACIENTES.

VARIABLES	TIPOS DE TRATAMIENTO			
	GEMCITABINE	CISPLATINO	RADIOTERAPIA	P
Hemoglobina				
Inicial	10.7+3.1	11.5+2.1	14.0+1.4	0.025
Final	11.1+2.4	12.7+1.0	13.4+1.0	0.025
Leucocitos				
Inicial	8.1+4.14	6.1+1.3	6.7+3.4	0.439
Final	5.9+2.0	4.0+1.5	4.5+1.7	0.108
Plaquetas				
Inicial	304+96	280+64	268+94	0.691
Final	312+63	256+65	252+80.	0.163
Glucosa				
Inicial	106+16	133+77	109+23	0.426
Final	95+10	127+58	97+14	0.136
Creatinina				
Inicial	0.92+0.21	0.86+0.74	0.86+0.91	0.626
Final	0.86+0.23	0.83+0.15	0.87+0.11	0.909
TGO				
Inicial	30.6+29	23.5+7.8	31.3+9.0	0.66
Final	26.6+9.9	23.4+7.0	20.8+5.0	0.5
TGP				
Inicial	31.6+19	24.5+13	34+16	0.4
Final	29.9+9	25.6+8.8	29.7+7.4	0.6

EFFECTOS ADVERSOS.

La toxicidad Gastrointestinal por diarrea grado I se registro en 3 pacientes (33.3%) en el grupo de gemcitabine, 4 pacientes (50%) en el grupo de cisplatino y 2 pacientes (25%) en el brazo de radioterapia.

El grado II se registro en 2 pacientes (22.2%) en el grupo de gemcitabine, en 4 pacientes (50%) en el brazo de cisplatino y en un paciente (12.5%) en el brazo de radioterapia

La toxicidad Gastrointestinal grado III por diarrea se registro solamente en 2 pacientes (22.2%) en el grupo de gemcitabine.

La toxicidad Hematologica grado I Se registro en un solo paciente (11.1 %) en el brazo de gemcitabine.

La toxicidad Hematologica Grado II se registro en 2 pacientes (22.2%) en el brazo de gemcitabine, en un paciente (12.5%) en el brazo de cisplatino y 0% en el brazo de radioterapia La toxicidad grado III se presento solamente en un paciente (12.5%) en el grupo de cisplatino.

La Toxicidad Hepatica solo se registro en un paciente (11.1%) en el grupo de gemcitabine.

Ningun paciente presento toxicidad renal.

TABLA 3. EFECTOS ADVERSOS REGISTRADOS POR BRAZO DE TRATAMIENTO.

Toxicidad Gastrointestinal				
Sin toxicidad	2(22.2%)	0(0%)	5(62.5%)	0.058
Grado 1	3(33.3%)	4(50%)	2(25%)	
Grado 2	2(22.2%)	4(50%)	1(12.5%)	
Grado 3	2(22.2%)	0(0%)	0(0%)	
Toxicidad Hematologica				
Sin toxicidad	6(66.7%)	69(75%)	8(100%)	0.393
Grado 1	1(11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado 2	2(22.2%)	1(12.5%)	0(0%)	
Grado 3	0 (0%)	1(12.5%)	0(0%)	
Toxicidad Hepatica				
Sin toxicidad	8(89.9%)	8(100%)	8(100%)	0.396
Grado 3	1(11.1%)	0(0%)	0(0%)	
Toxicidad Renal				
Sin toxicidad	9 (100%)	8(100%)	8(100%)	

RESPUESTA CLINICA.

La tasa de respuesta clínica completa se registro en 6 pacientes (66.7%) en el brazo de gemcitabine, en 5 pacientes (62.5%) en el brazo de cisplatino, y en 4 pacientes (50%) en el brazo de radioterapia.

La Respuesta clínica parcial se presento en un paciente (11.1%) en el brazo de gemcitabine., en un paciente (12.5%) en el brazo de Cisplatino y en 3 pacientes (37%) en el brazo de radioterapia.

Se registro progresion de la enfermedad en 2 pacientes (22.2%) en el brazo de tratamiento con gemcitabine, en 2 pacientes en el brazo de cisplatino y en un (12.5%) en el brazo de tratamiento con solo radioterapia .

TABLA 4. RESPUESTA CLINICA POR BRAZO DE TRATAMIENTO.

	GEMCITABINE	CISPLATINO	RADIOTERAPIA	P
COMPLETA	6(66.7%)	5(62.5%)	4(50%)	0.67
PARCIAL	1 (11.1%)	1(12.5%)	3 (37%)	
PROGRESION	2(22.2%)	2(25%)	1(12.5%)	

ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA MULTINOMIAL PARA EL TIPO DE TRATAMIENTO Y RESPUESTA CLINICA AJUSTADO POR ETAPA CLINICA Y GRADO DE DIFERENCIACION.

TABLA 5. RESPUESTA CLINICA POR BRAZO DE TRATAMIENTO.

TRATAMIENTO	COMPLETA	PARCIAL	PROGRESION
GEMCITABINE	1	7.8X10-10	0.2(0.003-11.6)
CISPLATINO	1	1.4X10-9	0.5(0.01-22.9)
RADIOTERAPIA	1	1	1

DISCUSION.

En Estados Unidos en el 2007 se diagnosticaron 11,150 casos de cancer cervical y se reportaron 3670 muertes relacionadas a esta enfermedad, representa el tercer cancer mas frecuente en la mujer en el mundo, y la segunda causa de muerte(1) ha declinado su incidencia y mortalidad por la pesquiza efectiva que se ha implementado (3)

El tratamiento primario del cancer cervical temprano es la cirugia o radioterapia sin embargo en carcinoma cervical localmente avanzado, la cirugia no es la opcion curativa(4) y la radioterapia cura a la mayoria pero no al total de los pacientes la falla a radioterapia en tapas clinicas IIB es de 20 a 50% y para etapas III desde un 50 a 75% . La falla mas comun a tratamiento es la inhabilidad de erradicar completamente la enfermedad pelvica, el control local se puede incrementar escalando la dosis de radiacion pero el costo es el incremento de la toxicidad.(6,7).

El tratamiento de Ca Cu localmente avanzado no ha experimentado grandes cambios desde los 80 debido a que la radioterapia se ha considerado el tratamiento standar.(14)

La quimioradiacion ha demostrado su valor en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, de pulmon, esófago, vejiga y ano, logrando mejor control local y sobrevida (14)

La quimioradioterapia concomitante tiene el potencial impacto sobre las micrometastasis ademas inhibe la reparacion del daño celular letal inducido por la radioterapia efecto citotoxico inherente y la sensibilizacion a la hipoxia celular. (14,15)

Durante los ultimos 20 años numerosos estudios de quimioradioterapia concomitante se han realizado con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento del cancer cervical y fue hasta 1999 con la publicacion de 5 estudios aleatorizados con la inclusion de 2000 pacientes que se demostró que la supervivencia con quimioradioterapia concomitante basada en cisplatino es superior que la radioterapia sola.(14)

Se han reportado en la actualidad 6 estudios prospectivos aleatorios que evaluaron el uso de quimioterapia basada en cisplatino en combinación con radioterapia (21,13,22,23,24,25). Los primeros 5 estudios, evaluaron quimioterapia basada en platino en una gran variedad de estadios incluyendo pacientes con factores de alto riesgo posterior a histerectomía, pacientes con tumores voluminosos en estadio IB2 y pacientes enfermedad localmente avanzada IIB, III y IVA. En tres de estos estudios, la quimiorradioterapia fue comparada contra radioterapia sola (23,24,25), mientras que en los otros dos fue comparada con radioterapia más hidroxiurea (13,22).

En cada uno de estos estudios, se observó un incremento relativo en sobrevida libre de progresión y de la sobrevida global entre un 30 a 50% (13, 22, 23, 24, 25). Entre estos 5 estudios se evaluaron a más de 1800 pacientes lo que dio la pauta para que el National Cancer Institute's dictaminara el tratamiento de quimiorradioterapia basada en platino el nuevo estándar de tratamiento en pacientes que requieren radioterapia en cáncer cérvicouterino (28).

Hasta ahora se ha considerado el tratamiento concomitante óptimo para pacientes de alto riesgo. La inclusión de la quimioterapia a radioterapia incrementa la toxicidad hematológica y gastrointestinal sin embargo los efectos son reversibles. Las muertes relacionadas a tratamiento en estos estudios fueron raras y los efectos tardíos no fueron adecuadamente reportados.

Aunque estos estudios son heterogéneos, ya que se incluyeron pacientes con diferentes etapas de la enfermedad y distintos regímenes de tratamientos los resultados son comunes: mejoría en Sobrevida Libre Progresión y Sobre Vida Global en tratamientos concomitantes RT/QT basada en cisplatino.

En el presente estudio se confirma la mejoría en la tasa de respuesta clínica en pacientes tratados con quimiorradioterapia específicamente con gemcitabina en relación al grupo de radioterapia con efectos adversos tolerables y reversibles sin registrarse muerte relacionada a tratamiento. Aunque el número de pacientes es pequeño y el tiempo de seguimiento corto se demuestra el beneficio de quimiorradioterapia concomitante.

CONCLUSIONES.

En el presente estudio con 25 pacientes con tres brazos de tratamiento; radioterapia concomitante con gemcitabine, con cisplatino Vs radioterapia sola con un seguimiento a 3 meses, se demostro mejor tasa de respuesta clinica en el brazo de quimioradioterapia concomitante especificamente con gemzar a 300 mg semanal aunque la toxicidad gastrointestinal fue mayor en este grupo de pacientes en relacion al grupo de cisplatino y radioterapia sola, no ameritaron hospitalizacion, tampoco se se reportaron muertes relacionadas a tratamiento.

Consideramos no se demostro el presente estudio diferencia significativa por el numero de pacientes y el tiempo de seguimiento por lo que es conveniente investigar a largo plazo la sobrevida libre de progresion y sobrevida global, quiza al igual que en estudios aleatorizados se vean beneficiados los grupos de tratamiento con quimioradioterapia.

El roll de la Quimioterapia concomitante con radioterapia en el tratamiento de cancer cervical aun es inciertopor lo que es necesario nuevos estudios que definan etapa clinica y agente optimo de quimioterapia que myormente beneficie a este grupo de pacientes.

Anexo 1.

Criterios de Toxicidad.
Institutos Nacionales del Cancer. Versión 2.0

Toxicidad Hematológica.

Grado	0	1	2	3	4
Hemoglobina	VN	< VN hasta 10.0 gr/dl	8.0 - < 10.0 gr/dl	6.5 - < 8.0 gr/dl	< 6.5 gr/dl
Leucocitos	VN	< VN hasta 3,000/mm ³	≥ 2000 – < 3,000/mm ³	≥ 1000 – < 2000/mm ³	< 1000/mm ³
Linfocitos	VN	< VN hasta 1,000/mm ³	≥ 500 – < 1,000/mm ³	< 500/mm ³	-
Neutrófilos granulocitos	/ VN	≥ 1,500 – < 2,000/mm ³	≥ 1,000 - < 1,500/mm ³	≥ 500 – < 1,000/mm ³	< 500/mm ³
Plaquetas	VN	< VN hasta 75,000/mm ³	≥ 50,000 – < 75,000/m ³	≥ 10,000 – < 50,000/mm ³	< 10,000/mm ³

Toxicidad Metabólica.

Grado	0	1	2	3	4
Hipocalcemia	VN	< VN - 8.0 mg/dl	7.0 - < 8.0 mg/dl	6.0 - < 7.0 mg/dl	< 6.0 mg/dl
Hipomagnesemia	VN	< VN - 1.2 mg/dl	0.9 - < 1.2 mg/dl	0.7 - < 0.9mg/dl	< 0.7 mg/dl
Hiponatremia	VN	< VN - 130 mmol/L	-	120 - < 130 mmol/L	< 120 mmol/L
Hipofosfatemia	VN	< VN – 2.5 mg/dl	≥ 2.0 - < 2.5 mg/dl	≥ 1.0 - < 2.0 mg/dl	< 1.0 mg/dl
Hipocalemia	VN	< VN – 3.0 mmol/L	-	2.5 – < 3.0 mmol/L	< 2.5 mmol/L

Toxicidad Gastrointestinal.

Grado	0	1	2	3	4
Anorexia	No	Pérdida de apetito	Disminución de ingesta	Requiere líquidos IV	Requiere alimentación por sonda o nutrición parenteral.
Colitis	No	-	Dolor abd, heces con moco o sangre	Dolor abd, fiebre, cambios en hábitos intestinales. Rx con íleo.	Perforación, requiere cirugía o presenta megacolon tóxico.
Constipación	No	Requiere modificaciones en la dieta	Requiere laxantes	Requiere enema o evacuación manual	Megacolon tóxico u obstrucción.
Deshidratación	No	Mucosas secas o disminución en turgencia de piel	Requiere líquidos IV	Requiere líquidos IV	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico.
Diarrea	No	Hasta 4 evacuaciones/día	De 4-6 evacuaciones/día	Más de 7 evacuaciones/día o incontinencia o necesita apoyo parenteral por la deshidratación.	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico
Disfagia, esofagitis u odinofagia	No	Disfagia moderada, tolera dieta.	Disfagia, tolera solo alimentos blandos o líquidos.	Disfagia, requiere hidratación IV.	Obstrucción completa (no traga saliva) requiere nutrición parenteral.
Gastritis	No	-	Requiere manejo médico pero no cirugía.	Requiere hospitalización o cirugía.	Sangrado, requiere cirugía de emergencia.
Náusea	No	Permite ingesta.	Disminución de ingesta.	Requiere líquidos IV, no hay ingesta.	-
Vómito	No	1 episodio/24 h.	2-5 episodios/24 h.	>6 episodios en 24 h requiere líquidos IV.	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico.

Toxicidad Renal.

Grado	0	1	2	3	4
Creatinina	VN	> VN – 1.5 x ULN	> 1.5 – 3.0 x ULN	> 3.0 - 6.0 x ULN	> 6.0 ULN
Proteinuria	Normal o < 0.15 gr/24 h.	1+ o 0.15 – 1.0 gr/24 h.	2+ o 3+ o 1.0 – 3.5gr/24 h.	4+ o 3.5gr/24 h.	Síndrome Nefrótico
Hemoglobinuria	-	Presente	-	-	-
Falla renal	No	-	-	Requiere diálisis pero es reversible.	Requiere diálisis, es irreversible.

Toxicidad Neurológica.

Grado	0	1	2	3	4
Neuropatía craneal	Ausente	-	Presente no interfiere con las actividades de la vida diaria	Presente, interfiere con las actividades de la vida diaria.	Riesgo para la vida.
Neuropatía motora	Normal	Debilidad subjetiva hallazgos negativos.	Debilidad leve interfiere con la función pero no con las actividades de la vida diaria.	Debilidad objetiva interfiere con las actividades de la vida diaria.	Parálisis.
Neuropatía sensorial	Normal	Pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesias sin interferir con la función.	Pérdida sensorial objetiva o parestesias interfiriendo con la función pero no con las actividades de la vida diaria.	Pérdida sensorial o parestesias interfiriendo con las actividades de la vida diaria	Pérdida sensorial permanente que interfiere con la función.
Vértigo	No	No interfiere con la función.	Interfiere con la función pero no con las actividades diarias.	Interfiere con las actividades de la vida diaria.	Incapacitante
Audición	Normal	Pérdida de audición corroborado por audiometría.	Tinnitus o pérdida de audición requerir tratamiento.	Tinnitus o pérdida de audición corregible con tratamiento.	Pérdida severa unilateral o bilateral, no corregible.

Anexo 2.

FORMATO DE ACEPTACIÓN PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN.

TOXICIDAD AGUDA Y RESPUESTA CLINICA EN PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB A IIIB TRATADOS CON QT RT CONCOMITANTE Vs RT SOLA

A quien corresponda:

Yo _____

declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el proyecto de investigación titulado "TOXICIDAD AGUDA Y RESPUESTA CLINICA EN PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB A IIIB TRATADOS CON QT RT CONCOMITANTE Vs RT SOLA que se realizará en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuyos objetivos consistirán en determinar la respuesta y toxicidad en pacientes con cáncer cervicouterino en etapa clínica IIB a IIIB tratados con tres diferentes tipos de tratamiento.

Tengo conocimiento que el tratamiento consistirán en la aplicación de:

Quimioterapia:

Recibirán cisplatino (CDDP) a $40\text{mg}/\text{m}^2$ semanal ò Gemcitabine 300 mg m^2 semanal se aplicará de la semana 1 a 5 (que corresponde a los días 1, 8, 15, 22 y 29) de forma concomitante con la RT externa.

Se suspenderá QT si la cuenta de leucocitos disminuye de 2500 mm^3 o si las plaquetas disminuyen por debajo de $50,000/\text{mm}^3$ o si la Depuracion de Creatinina disminuye a $50\text{ml}/\text{min}$; y podrá reiniciarse tratamiento si hay recuperación de dichos parametros.

Radioterapia:

RT externa se aplicará a una dosis total de 45 Gy con fracciones de 1.8 Gy por fracción por 5 días por 5 semanas. Con técnica de caja, dependiendo los diámetros AP y lateral de las pacientes. Se tendrá una semana aproximadamente para iniciar braquiterapia a dosis de 25.5Gy en 3 fracciones, de forma semanal.

Se suspenderá RT si la cuenta de leucocitos es menor de 1000 mm^3 . Se retrasará RT hasta una semana si hay toxicidad genitourinaria o gastrointestinal relacionada a este tratamiento y en caso de no recuperarse se suspenderá RT.

Estoy consciente que los riesgos a mi persona son desde toxicidad leve, hasta grave.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios:

- Oportunidad de tener mayor posibilidad de estar viva a los 5 años de iniciado el tratamiento.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo decida. También de que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.

Nombre _____ del _____ paciente

Firma _____.

Dirección _____

_____. Fecha _____.

Testigo1 _____

_____. Firma _____.

Fecha _____.

Testigo _____ 2

Firma _____.

Fecha _____.

BIBLIOGRAFIA

1. The National Comprehensive Cancer Network 2009.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2003. SSA.
3. Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer Statistics, 2003. CA Cancer J Clin 53:5-26, 2003.
4. SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results. NCI Web 2003.
5. Pazdur R, Coia L, Hoskins W et al. Cancer management A multidisciplinary Approach Medical, surgical and radiation oncology. 6th Edition, 2002.
6. Janicek M, Averette H. Cervical Cancer: Prevention, Diagnosis and Therapeutics. CA Cancer J Clin 15:92-114, 2001.
7. Price Pat. Sikora Karol. Treatment of Cancer. 4th Edition, 2002.
8. Rubin Philip. Clinical Oncology. 8th Edition, 2001.
9. Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. Br J Obstet Gynaecol 103:405-406, 1996.
10. Abraham J. Allegra C. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Lippincott Williams and Wilkins. 2001.
11. American Joint Committee on Cancer. 6th Edition, 2002.
12. Recio FO. Piver MS. Hempling RE. Pretreatment transperitoneal laparoscopic staging pelvic and paraaortic lymphadenectomy in large (> or = 5 cm) stage IB2 cervical carcinoma: report of a pilot study Gynecol Oncol 63:333-6, 1996.
13. Schlaerth JB. Spirtos NM. Carson LF. Boike G. Adamec T. Stonebraker B. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy followed by immediate laparotomy in women with cervical cancer: a gynecologic oncology group study. [Journal Article] Gynecol Oncol 85(1):81-8, 2002.
14. Whitney C, Sause W, Bundy B, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 17:1339-48, 1999.

15. Rose P. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer* 38:270-278, 2002.
16. Rose P. Chemoradiotherapy, the new standard of care for invasive cervical cancer. *Drugs* 60:1239-1244. 2000.
17. Thomas G. Improved treatment for cervical cancer –concurrent chemotherapy and radiotherapy. Editorial. *N Engl J Med* 340:1198, 1999.
18. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 21:47-53, 1991.
19. Rose PG. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 21:211s-217s, 2003.
20. Double EB, Richmond RC. A review of interactions between platinum coordination complexes and ionizing radiation: implications for cancer therapy. In Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK, eds. *Cisplatin Current Status and New Developments*. New York, Academic Press, 125-147, 1980.
21. Choo YC, Choy TK, Wong LC, et al. Potentiation of radiotherapy by cis-diachlorodiammine platinum (II) in advance cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 35:159-63, 1989.
22. Pearcey R, Brundage M, Drouin P et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 20:966-72, 2002.
23. Rose P, Bundy B, Watkins E, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144-1153, 1999.
24. Peters W, Liu P, Rolland J et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18:1606-1613, 2000.
25. Keys H, Bundy B, Stehman F, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340:1154-1161, 1999.
26. Morris M, Eifel P, Lu J, et al. Pelvic Radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144-1153, 1999.

27. Rotman M, Pajak TF, Choi K et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. *J Am Med Assoc* 247:387-393, 1995.
28. NCI clinical announcement: concurrent chemoradiation for cervical cancer. Washington, DC, United States Department of Public Health, February 1999.
29. Grogan M, Thomas GM, Melamed I et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 86:1528-1536, 1999.
30. Hernandez PO, Dueñas-Gonzalez A, et al. Gemcitabine activity in cervical cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48: 488-492.
31. Dueñas-Gonzalez A, Hinojosa-Garcia L, Lopez-Graniel C, et al. Weekly cisplatin/low-dose Gemcitabine combination for advanced and recurrent cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 201-203.
32. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, et al. Phase II study of concurrent Gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Ginecol Oncol* 2001; 81: 404-407.
33. Mutch DG, Jeffrey D, Bloss D. Gemcitabine in cervical cancer. *Ginecol Oncol* 2003; 90: Supp: s8-s15.
34. Zarbá JJ, Jaremtchuk AV, Jazey PG, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and Gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1285-1290.
35. Green J, Kirwan J, Tierney J et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358:781-786, 2001.