

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.
SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE

ESTUDIO PROSPECTIVO PARA VALORAR FACTIBILIDAD DE
UTILIZAR PACLITAXEL (TAXOL) CISPLATINO Y RADIOTERAPIA
CONCURRENTE PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DEL CANCER
CERVICO-UTERINO IB2,IIA Y IIB.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ONCOLOGIA MEDICA.

DRA. MARIA TERESA LOREDO FLORES.

MEXICO D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

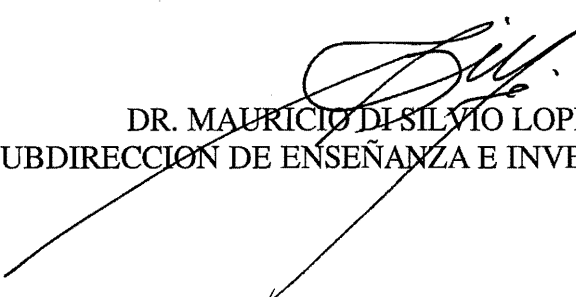
DERECHOS RESERVADOS ©

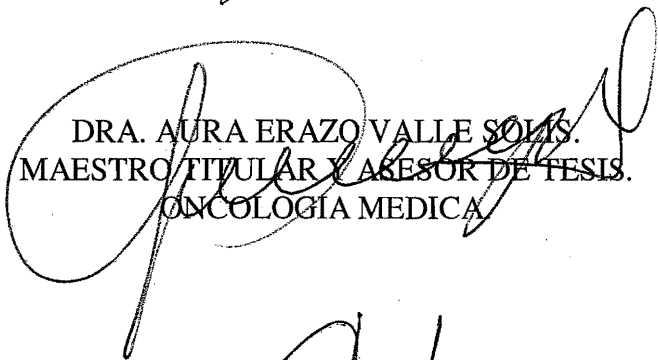
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

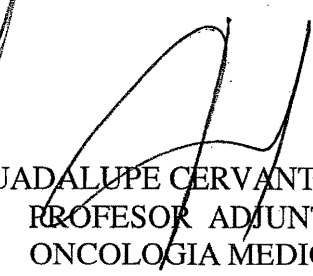
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ.
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.


DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS.
MAESTRO TITULAR Y ASESOR DE TESIS.
ONCOLOGIA MEDICA


DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ
PROFESOR ADJUNTO.
ONCOLOGIA MEDICA.

**ESTUDIO PROSPECTIVO PARA VALORAR FACTIBILIDAD DE
UTILIZAR PACLITAXEL (TAXOL), CISPLATINO Y
RADIOTERAPIA CONCURRENTES PARA EL TRATAMIENTO
INICIAL DEL CÁNCER CERVICO-UTERINO IB2, IIA Y IIB**

DRA. MA. TERESA LOREDO FLORES.

INDICE:

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2-3
ANTECEDENTES.....	3
OBJETIVO.....	4
PACIENTES Y METODOS.....	5-7
C. INCLUSIÓN.....	8-9
RESULTADOS.....	10
CONCLUSIONES.....	11
DISCUSIÓN.....	12
GRAFICAS.....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	14

ESTUDIO PROSPECTIVO PARA VALORAR FACTIBILIDAD DE UTILIZAR PACLITAXEL (TAXOL), CISPLATINO Y RADIOTERAPIA CONCURRENTES PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DEL CÁNCER CERVICO-UTERINO IB2, IIA Y IIB,

Propósito.- El objetivo de este estudio es valorar factibilidad de uso concomitante de quimioterapia con cisplatino, paclitaxel concomitante con radioterapia, en pacientes con cáncer cervico-uterino EC Ib2, IIA, y IIB, valorando tolerancia y toxicidad.

Pacientes y métodos.- Se incluyen pacientes con diagnóstico cáncer cervico-uterino epidermoide invasor, con estudios de laboratorio, gabinete y radiológicos basales, y Karnofsky >60, reciben cisplatino a dosis de 40mgxm2 más paclitaxel 60mgxm2, semanal por 6 ciclos, concomitante con radioterapia 50 Gys 25 fracc, y posteriormente braquiterapia con colpostatos 35 Gys, para valorar posteriormente histerectomía extrafacial, con seguimiento posterior.

Resultados.- Se incluyeron solo 10 pacientes, que reúnen criterios mencionados, reciben tratamiento combinado de quimioterapia más radioterapia, 5 pacientes fueron llevadas a cirugía solo 4 se les realizó histerectomía, teniendo 2 pacientes respuesta completa, 2 con actividad residual, y una con actividad paraaóptica, las 5 restantes presentan toxicidad hematológica y gastrointestinal importante 2 de ellas con toxicidad GIV, que ameritó hospitalizaciones, hemotransfusiones y uso de factor estimulante de colonia, y la suspensión de la concomitancia en el 50% de las pacientes después del 5º ciclo, estas con respuesta clínica completa corroborada ya por biopsia, están solo en vigilancia.

Conclusiones.- El tratamiento combinado es una excelente alternativa de tratamiento para pacientes con dx cáncer de cervix, se deberán valorar adecuadamente la dosis de ambos medicamentos, así como el uso de terapias combinadas para evitar complicaciones.

INTRODUCCION.-

El cáncer cervix uterino es una de las principales causas de mortalidad en los países en vías de desarrollo. En México es la neoplasia más frecuente en la mujer (22.9%), ocupando también el primer lugar como causa de muerte (18% por cada 100,000 hab.); a nivel mundial tiene una incidencia de 371,000 casos por año y 190,000 muertes al año, tan solo en E.U. ocupa el 2% de las muertes por cáncer; siendo la población mas afectada en edades de los 30-60 años.(17)

Los avances técnicos en cuanto a programas de tamizaje, con exámenes pélvicos, citologías cervicales, han logrado disminución en su incidencia. Así mismo los avances técnicos en radiación para el tratamiento de esta enfermedad no ha logrando un impacto en el pronóstico de estas pacientes, sabemos de antemano que en nuestro país esta neoplasia se detecta en etapas avanzadas en un gran porcentaje, y que conforme avanza la lesión las probabilidades de curación y sobrevida disminuyen. Rutinariamente las pacientes son tratadas con radioterapia radical, que se conoce desde 1900 como tratamiento para esta enfermedad, y que desafortunadamente no ha tenido trascendencia en los últimos 30 años en mejoría en sobrevida, intervalo libre de enfermedad y curación, a pesar de mejoría en las técnicas de radioterapia. La cirugía particularmente se ha dejado para recurrencias o persistencia de actividad tumoral. (2).

La quimioterapia es una posibilidad para mejorar la respuesta, el intervalo libre de enfermedad y las posibilidades de curación: .Hasta 1999, por lo menos 5 de 9 estudios cooperativos han demostrado que la quimioterapia y radioterapia simultaneas han mejorado importantemente la sobrevida, el intervalo libre de enfermedad , además de reducir las recurrencias pélvicas y sistémicas , con esquemas que contengan cisplatino en enfermedades localmente avanzadas, con factores de mal pronóstico (tumor >4cm, ganglios pélvicos y tumor microscópico en parametrios). (Morris et.al, Rose et.al, Whitney et.al., Peters et.al., Keys et.al.).(1-2-3-5-10-11)

El principal fundamento de este abordaje terapéutico es el sinergismo de la quimioterapia y la radioterapia, a través de diferentes mecanismo:

- 1) Control de las metástasis clínicas fuera del campo de radiación.
- 2) Incremento de los efectos locales por mayor muerte celular.
- 3) Sincronización de las células tumorales a fases de división más sensibles.
- 4) Reduciendo la fracción de células hipóxicas resistentes a la radiación.
- 5) Inhibición de la reparación del daño producido al DNA por la radioterapia.

Los datos de los 5 estudios cooperativos han llevado al Instituto Nacional del Cáncer (NCI), a recomendar el uso de quimioterapia concomitante con radioterapia, en pacientes con enfermedad locamente avanzada. Los resultados de estudios sugieren que el uso de cisplatino semanal tiene menor toxicidad e igual efectividad, que la dosis estandar aplicada cada 3 semanas.(2-3)

El cisplatino como monodroga es de los que producen mayor porcentaje de respuestas en enfermedades avanzadas; no se requieren de dosis altas, El grupo Oncológico Ginecológico demostró que se obtiene la misma respuesta con 50mgxm2 que dosis más altas, teniendo una toxicidad medular leve, y un buen efecto como radiosensibilizador.(16)

El paclitaxel es un taxano derivado de la corteza del *taxus brevifolia*, un complejo diterpeno, que actúa uniéndose a la tubulina , impidiendo el ensamblaje de los microtubulos en el huso mitótico. Este medicamento ha demostrado tener efectividad moderada para carcinoma de cervix recurrente y/o metastásico cuando se combina con cisplatino, como

radiosensibilizador, como monodroga obteniendo 17% de respuestas, o bien al combinarlo con otros fármacos.(6).

Al utilizar este fármaco en forma combinada con cisplatino, ante esta nueva evidencia conocida, y su efecto antitumoral, creemos puede tener efecto benéfico en este estudio de factibilidad.

ANTECEDENTES.-

El cáncer cervico uterino, de la variedad escamosa es el más frecuente ocupando aproximadamente el 85%, el resto 10-15% lo ocupa el adenocarcinoma y del 2-3% lo ocupa una variedad combinada de adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas, de los cuales a excepción de la variedad escamosa tienen un comportamiento biológico distinto.(17)

Desde los años ochenta se han publicado varios estudios fase I y fase II de quimioterapia concomitante con radiación, siendo los agentes más utilizados cisplatino, 5 fluoracilo y mitomicina C, hidrixureas. (3)

Aunque los resultados de estos estudios han sugerido un efecto favorable en sobrevida, no existían datos sólidos que demostrarán tal superioridad. Sin embargo en 1999 se publicaron 5 estudios aleatorizados de quimioterapia concomitante con radioterapia (Morris, Rose, Keys, Whitney, Peters.), que demostrando la superioridad de respuesta con el tratamiento combinado en términos de período libre de enfermedad, sobrevida , además de notable reducción de recaídas pélvicas y sistémicas.(1-2-3-10-11).

Actualmente se han publicado otros estudios en donde se utilizan otros medicamentos diferentes, tal es el caso de gemcitabine, paclitaxel, carboplatino, topotecan etc. los cuales se han utilizados en forma combinada con cisplatino para enfermedades avanzadas y localmente avanzadas. (ASCO Procc.2001).(9-4-7)

OBJETIVOS.-

Objetivos primarios.-

- Comprobar tolerancia.
- Evaluar toxicidad.

Objetivos secundarios.-

- Estimar duración de respuesta.
- Estimar período libre de enfermedad.

PACIENTES Y METODOS.-

Se incluirán un mínimo de 45 pacientes, que tengan diagnóstico de cáncer cervico uterino, que cumplan los criterios de inclusión, inicialmente se incluirán 14 pacientes para una primera etapa de factibilidad.

A cada paciente se realizará historia clínica, exploración física detallada, se solicitarán estudios de laboratorio y gabinete desde la primera visita, se clasificará y se tomará medición del tumor, y se valorará su estado funcional.

Los laboratorios incluirán: biometría hemática, examen general orina, ácido úrico, creatinina sérica, albúmina plasmática, proteínas totales, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, transaminasas, Bilirrubina total, Depuración de creatinina en orina de 24hrs.

Los estudios radiológicos y gabinete incluirán: tele de tórax, electrocardiograma, y todos los exámenes radiológicos y de gabinete apropiados para obtener una valoración basal acorde con la estadificación de la enfermedad (ultrasonido, urografía excretora, tomografía abdominal y pélvica, cistoscopia y colonoscopia).

Se confirmara diagnóstico histopatológico. Se tomará nueva muestra por biopsia directa si fuere necesario.

Las visitas serán semanales, para la segunda visita valorará los estudios de laboratorio, gabinete y radiología. Una vez que se le halla explicado a la paciente el procedimiento y los objetivos principales del estudio, firmará una carta de consentimiento informado, y se procederá a reclutarla.

La administración de radioterapia, será de 50 gys como radioterapia externa, con aparatos de megavoltaje en 2 campos anterior y posterior; la dosis se fraccionará en 25 sesiones, iniciando el tratamiento una semana después de haber iniciado la quimioterapia. Adicionalmente, el tratamiento se complementará con 35 gys más mediante la aplicación de colpostatos para braquiterapia intracavitaria. La dosis acumulativa de radioterapia externa e intracavitaria a los puntos a y b no deberán ser mayores de 75 gys y 55 gys respectivamente.

La administración de dosis de quimioterapia será paclitaxel 60mgxm2 intravenoso, continuo en 1 hora, seguido de cisplatino 40mgxm2 en 1 hora, iniciando una semana antes de la radioterapia. Para la administración del paclitaxel se usarán filtros de acetato de celulosa. Las soluciones que se usarán como mezcla serán soluciones salina al 0.9%. Para la administración del cisplatino se deberá evitar ponerlo en contacto con material de aluminio ya que puede condicionar precipitación del medicamento. Una vez iniciada la administración se pasará primero el paclitaxel y posteriormente el cisplatino, verificando que se tenga una diuresis horaria de 100ccxhr, se mantendrá hidratado al paciente con solución salina al 0.9% 1000cc para 6 horas. Se premedicaran con prednisona 50mg vo una noche antes, y previa administración de la quimioterapia, se administrarán 16mg dexametasona iv dosis única, difenhidramina 50mg dosis única, ranitidina 50mg iv dosis única y antieméticos.

Se modificará la dosis si se presentan efectos hematológicos y no hematológicos de la siguiente manera según los criterios de la OMS:

Paclitaxel	-----(-)2-----(-)1-----(-)0
Mgxm2	40 50 60
Cisplatino	-----(-)2-----(-)1-----(-)0
Mgxm2	20 30 40

En todos los casos a excepción de la primera aplicación de quimioterapia, se aplicarán concomitantemente con radioterapia, semanalmente, se evaluará, estado general del paciente, y se solicitará una BH completa en cada visita. Después del sexto ciclo, la paciente será valorada por el Radioterapeuta para aplicación de braquiterapia intracavitaria. Después entre la 3 y 6 semanas de terminada la braquiterapia y previos estudios similares a los basales, las pacientes serán llevadas a histerectomía extrafacial.

Todas las pacientes reclutadas tendrán seguimiento posterior, que incluirá exploración física, estudios de laboratorio, radiología y gabinete que sean necesarios, la paciente tendrá vigilancia en los 3 servicios (Oncología Médica, O. Quirúrgica y Radioterapia), las visitas serán cada 3 meses después de cirugía.

El término del estudio por toxicidad ó progresión, se medirá el tamaño tumoral, por exploración física y radiológica. El estudio se dará por terminado en la primera etapa presentan más de 2 pacientes con toxicidad GIV no hematológica.

La dosis se modificará dependiendo de la severidad de los síntomas. Cuando no se recuperé hematológicamente las paciente se podrá utilizar factor estimulante de colonias a dosis de 5mcg/kg/d.

Neutrófilos (x10/L)	Plaquetas	Modificación de dosis.	
>1.0	>1.0	Paclitaxel sin cambio	Cisplatino sin cambio
0.5-0.99	50-99	Dism. Nivel 1	sin cambio
<0.5 ó neutropenia	<50	Dism. Nivel 2	sin cambio
Neutropenia febril	sangrado	Dism. Nivel 2	
Dism.Niv.1			

TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA.

Depuración de Creatinina	Modificación de la dosis.	
>60mlxmin	Paclitaxel sin cambio	Cisplatino sin cambio
59-40mlxmin	sin cambio	Dism.niv 1
<40mlxmin	SALE DE PROTOCOLO.	

TOXICIDAD	Paclitaxel	Cisplatino
*Gastrointestinal		
Mucositis y úlceras orales	Dism.niv 1	sin cambio
*Neurológica		
Grado 2 según OMS	suspender	suspender
*Cardiológico		
Bradicardia asintomática, estra-Sístoles ventricular aislada,BAV-	sin cambio	sin cambio

1º grado.

Arritmia, BAV de 2 gdo.

OTRAS TOXICIDADES.

(Que no esten relac.con enfermedad) Gdo >2

Continua-monitoreo cardiac

FUERA DE PROTOCOLO.

FUERA DE PROTOCOLO.

CRITERIOS DE RESPUESTA.-

La evaluación de respuesta al tratamiento: para la graduación de los síntomas y los hallazgos anormales se utilizan los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), grado 0= sin toxicidad, grado 1= leve, grado 2= moderada, grado 3= severa y grado 4= pone en peligro la vida. Y los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). (ver anexo 3).

La respuesta se valorará clínicamente y en el reporte de la pieza quirúrgica en patología.

Todas las pacientes serán evaluadas por toxicidad desde la primera aplicación.

Paciente evaluable para determinar duración de respuesta y período libre de enfermedad, será aquella que concluya con todo el tratamiento.

La duración de la respuesta se determinará en las pacientes cuya pieza quirúrgica sea negativa a actividad tumoral, a partir del inicio de la quimioterapia.

El período libre de enfermedad es el período en que no hay evidencia de actividad tumoral partiendo de la fecha de inicio del tratamiento, hasta que se demuestre recurrencia, que ocurra fallecimiento, o pérdida del seguimiento.

El seguimiento inicia al termino del 6 ciclo, antes de la cirugía, y cada 4 semanas posterior a esta, y después cada 3 meses hasta cumplir un año y posteriormente cada 4 meses durante 2 a 5 años.

La recurrencia se definirá si es distante o local, especificando el lugar de la metástasis.

La sobrevida se considerará desde la fecha de su reclutamiento hasta la muerte. Aquella paciente que sobreviva al termino del presente protocolo ó bien que se pierda seguimiento se tomará en cuenta la fecha en que por última vez reportó con vida.

UNIVERSO DE TRABAJO.

El reclutamiento de las pacientes se dividirá en 2 etapas: la primera etapa será un mínimo de 14 pacientes; la segunda etapa, con un mínimo de 20 pacientes. Las pacientes deberán ser mayores de 18 años, portadoras de un carcinoma epidermoide de cervix invasor, clínicamente visible, y mayor de 4cm de diámetro mayor (Ib2) o que invada más allá del útero, pero no fijo a la pelvis, o al tercio inferior de la vagina (IIa,IIb).

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluirán en la primera etapa 14 pacientes, y en la segunda etapa un mínimo de 20 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- 1.- Reporte histopatológico de carcinoma epidermoide invasor de cuello uterino.
- 2.- Etapa clínica Ib2, IIa y IIb, de acuerdo a la clasificación de la FIGO. (Ver anexo5).
- 3.- Edad de 18 a 60 años.
- 4.- Hoja de consentimiento informado, firmada.
- 5.- Índice de karnofsky $\geq 60\%$. (Ver anexo 4).
- 6.-Función hepática, renal y reserva medular normal:

-Bilirrubina total	<1.5 del límite normal superior.
-Creatinina	<1.5 del límite normal superior.
-Depuración de creatinina	>60mlxmin.
-Hemoglobina	>10g/100ml.
-Cuenta de Neutrófilos	$\geq 1.5 \times 10^9$ a la $9/L$.
-Cuenta de plaquetas	$\geq 100 \times 10^9$ a la $9/L$.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.-.

- 1.- Historia ó antecedente de otro tumor diferente de cervix, excepto cáncer de piel ó melanoma, tratado con intento curativo.
- 2.-Tratamiento previo de la enfermedad.
- 3.-Pacientes con tumores no epidermoides.
- 4.-Ganglios para-aórticos, positivos a tumor.
- 5.-Historia de arritmia atrial, ventrículo ó de insuficiencia cardiaca, estando en control médico. Infarto agudo de miocardio en los últimos 6 meses que preceden el reclutamiento en este estudio. Historia de bloqueo auriculo ventricular de segundo y tercer grado.
- 6.-Pacientes con neurotóxicidad pre-existente sensorial ó motora mayor grado a 2, de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI). (ver anexo3).
- 7.-Pacientes embarazadas ó lactando.
- 8.-Pacientes con capacidad auditiva.
- 9.-Estados demenciales ú otras condiciones que alteren el estado mental del paciente, y trastornen su entendimiento y/o impidan su consentimiento para el tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACION.-

1. -Pacientes con obstrucción intestinal.
2. -Toxicidad hematológica, hepática, renal grado IV, según los criterios del Instituto Nacional del Cáncer.
3. -Infecciones graves activas ó cualquier otra condición médica que menoscaben la posibilidad de recibir el tratamiento.
4. -Efectos adversos graves relacionados con los medicamentos.
5. -Deseo expreso de la paciente.
6. -Reacción de hipersensibilidad recurrente al taxano.
7. -Progresión de la enfermedad.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.-

*Variable dependiente:

- Toxicidad severa y grave grado 3 y 4.
- Duración de la respuesta en cada esquema.
- Período libre de enfermedad en cada programa.

*Variable Independiente:

-Radioterapia 50 gys a pelvis en 25 fracciones y braquiterapia intracavitaria 35 gys, concurrente con paclitaxel 60mgxm2 intravenosa continuo para 1 hora, seguido de cisplatino a 40mgxm2 intravenoso continuo a razón de 1mgxmin, iniciando una semana antes de la radioterapia, y aplicándose semanalmente durante 6 semanas.

RESULTADOS.-

Se incluyeron 14 pacientes de las cuales solo 10 pacientes fueron evaluables para el estudio, con diagnóstico de cáncer cervix uterino, con carta de consentimiento autorizada por las pacientes, EC IIb de acuerdo a la clasificación de la FIGO, se le realizaron los estudios de laboratorio dentro de las cuales no se encontraron alteraciones, en los exámenes de gabinete se encontró que ninguna tuvo por cistoscopia y colonoscopia actividad en vejiga ni en recto, se realizó en todas ellas tomografía de abdomen y pelvis y en ninguna se encontró actividad retroperitoneal, únicamente en hueso pélvico se encontró evidencia de actividad tumoral en útero, la teleradiografía de tórax en todas las paciente se reportó como normal, así como el electrocardiograma; dentro de la exploración física se encontró que 2 pacientes tenían un tamaño tumoral de 8cm (20%) del total, 3 paciente tuvo un tamaño tumoral de 6cm (30%), 4 tenían tamaño tumoral de 5cm (40%), y solo una tenía un tamaño tumoral de 3cm (10%), el 100% de las pacientes tuvieron afección de los parametrios, el 70% (7 pacientes) tenía afección de ambos parametrios en mayor ó menor grado y el 30% tuvo afección de un solo parametrio (3 pacientes), en todas el resto de la exploración física no se encontró ningún otro dato relevante; 3 pacientes tuvieron afección de tercio superior de vagina (30%). 8 pacientes tuvieron un karnofski de 90 (80%) y solo dos de 80 (20%); se firmó carta de consentimiento informado, e iniciaron tratamiento con quimioterapia la cual se calculó de acuerdo a su superficie corporal, con cisplatino a dosis de 40mgxm2, y paclitaxel a dosis de 60mgxm2, se inició una semana previa al inicio de la radioterapia, recibieron su primer ciclo sin complicaciones, a partir del segundo ciclo se inició la concomitancia con radioterapia, durante la aplicación del 2º ciclo 2 pacientes presentaron nauseas GI (20%), 1 diarrea GI (10%) y 1 diarrea GII (10%), para el 3º ciclo de quimioterapia 3 pacientes tuvieron nauseas GI (30%), 2 pacientes tuvieron diarrea GIII (20%), 1 diarrea GI (16.6%) y 2 diarrea GII (20%), 2 pacientes con vomito GI (20%), neutropenia afebril GII 1 paciente (10%); durante el 4º ciclo de quimioterapia 3 tuvieron diarrea GII (30%), 4 diarrea GI (40%), nauseas 2 pacientes GI (20%), 1 con neutropenia afebril GII (10%), para el 5º ciclo de quimioterapia 2 pacientes tuvieron diarrea GIV (20%), 3 diarrea GI (30%), 1 diarrea GII (10%), en cuanto a nauseas 3 pacientes con GII (30%), 3 GI (30%), en cuanto a vomito 2 tuvieron vomito GII (20%), y 1 GI (10%), 2 pacientes tuvieron neutropenia GIII (20%), y 2 GII (20%), solo 1 paciente tuvo neutropenia GIII febril (10%) que requirió hospitalización con aislamiento, con manejo de factor estimulante de colonias, la otra paciente que tuvo diarrea GIV fue hospitalizada para hidratación parenteral, dentro de este grupo 2 pacientes tuvieron anemia GII que requirió hemotransfusión (20%), y 1 paciente tuvo depuración de creatinina de 33mlxmin. (10%); todas las pacientes tuvieron alopecia GII (100%), para el 6º ciclo 5 pacientes toleraron el tratamiento el resto quedaron fuera de tratamiento por toxicidad, sobretodo gastrointestinal que fue la más importante y a medula ósea; 4 pacientes se llevaron a histerectomía, el reporte de la pieza quirúrgica fue negativo a actividad tumoral residual en 2 pacientes (20%), 1 tenía focos de carcinoma (10%), 1 tenía residual de 3 cm positivo para carcinoma (10%). Una quinta paciente fue llevada a cirugía y se encontró como hallazgo un ganglio para aórtico que fue (+) para carcinoma cabe mencionar que macroscópicamente el cuello uterino estaba negativo a actividad tumoral, a esta paciente no se le realizó histerectomía y recibió radioterapia a ganglios para aórticos; de las 5 restantes todas tenían fibrosis secundaria a radioterapia, se descartó en todas ellas por medio de biopsia que se reportó negativa. Se realizó la prueba Z para comparar dos proporciones encontrándose en cuanto a respuesta una $Z = 0.938$, con una $P = 0.348$; en cuanto a toxicidad igual se utilizó la prueba de Z para 2 proporciones teniendo

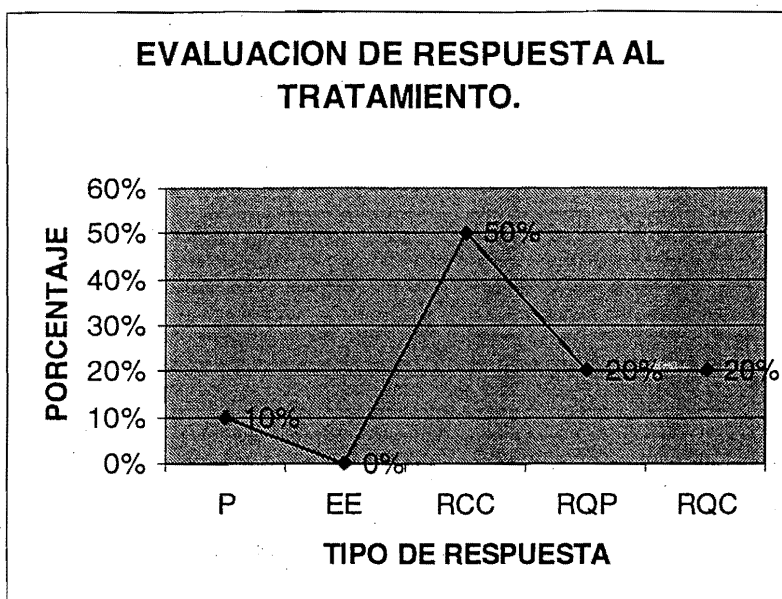
que en cuanto a náusea una $Z=0.938$, con una $P=0.348$, en cuanto a vómito una $Z=2.44$, con una $P<0.015$, y en cuanto a diarrea una $Z=1.369$ y una $P=0.171$, estos datos obtenidos de manera general en cuanto a toxicidad durante todos los ciclos de QT. Se calculó la intensidad de dosis de los medicamentos (mgxm^2 SC x semana) y obtuvimos por medio de la prueba de Z para comparar 2 proporciones que para paclitaxel la $Z=0.410$ y una $P=0.682$, en cuanto a cisplatino tuvo una $Z=0.426$, con una $P=0.670$, lo anterior tiene traducción clínica, más no son estadísticamente significativos.

CONCLUSIONES.-

La radioterapia concomitante con quimioterapia, aumenta las probabilidades de respuesta por los mecanismos que se mencionaron, así como el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida hecho que se ha demostrado contundentemente por lo menos en 5 estudios cooperativos, en nuestra institución de salud. CMN 20 Noviembre se intentó utilizar un esquema con 2 agentes quimioterapéuticos, quienes comparten toxicidades, como es la mielosupresión importante por ambos, así como el efecto nauseoso y emético del cisplatino, ambos con gran actividad a este tipo de tumor, uno en forma más potente que el otro, y que esto aunado al efecto propio de la radioterapia, se sumaron toxicidades; se incluyeron 10 pacientes de la primera etapa del estudio, no se logró continuar dado la gran toxicidad que las pacientes presentaron, prácticamente el 50% de las pacientes quedó con el tratamiento inconcluso; por lo menos 5 pacientes fueron llevadas a cirugía de las cuales 2 pacientes tuvieron respuesta histopatológica completa (20%), 2 más tuvieron residual una microscópico y otra macroscópico, y solo en una no se logró realizar histerectomía por encontrarse con un ganglio paraaórtico (+) a metastásis; el resto de pacientes actualmente se encuentra en vigilancia con zonas de fibrosis a nivel locorregional que se descartó ya por biopsia que se trate de actividad tumoral. Este estudio se cerró dado que hubo 2 pacientes con toxicidad GIV, cabe mencionar que a pesar de la toxicidad presentada si, demuestra efectividad del uso combinado de quimioterapia concomitante con radioterapia para cáncer cervicouterino localmente avanzado y que se logró llevar a 4 pacientes a histerectomía teniendo todas una EC IIb, que en teoría esta etapa clínica solo se trata con radioterapia, las pacientes están actualmente en seguimiento.

DISCUSIÓN.-

El cáncer cervicouterino es una neoplasia que ocupa los primeros lugares como causa de mortalidad en nuestro país y muchos otros, mencionando que países como el nuestro se diagnostican en etapas avanzadas, y que el tratamiento estandar para estas pacientes es la radioterapia, con modalidades terapéuticas actuales se esta utilizado la combinación de quimioterapia y radioterapia concomitante, para incrementar intervalo libre de enfermedad y sobrevida, nosotros utilizamos 2 medicamentos paclitaxel + cisplatino concomitantes con radioterapia para valorar factibilidad de uso, enfocándose básicamente a la tolerancia al tratamiento combinado, y la factibilidad de un tratamiento quirúrgico posterior, y encontramos que esta modalidad combinada produce gran toxicidad sobre todo a nivel gastrointestinal y hematológico (nauseas, vomito, diarrea, neutropenia), se analizó por separado las principales toxicidades nauseas $p=0.348$, vomito $p=0.015$, diarrea $p=0.171$, no teniendo una traducción estadísticamente significativa, salvo el vómito, quizás en un futuro se harán reajustes en dosis de combinación para nuevamente valorar tolerancia, ya que en este estudio el 50% de las pacientes no concluyeron el estudio ya que por lo menos 2 de ellas (20%) tuvieron toxicidad GIV, que este parámetro básicamente se utilizó para cerrar protocolo, cabe mencionar que las pacientes a pesar de esto tuvieron respuestas clínicas y patológicas completas aunque esto no tuvo traducción estadística por una $P=0.348$ y una $Z=0.938$. Se analizó además la intensidad de dosis que se traduce en mg x m² SC x semana, no encontrándose tampoco significancia estadística mencionamos para paclitaxel $p=0.682$ y para cisplatino $p=0.670$. Nosotros concluimos que el tratamiento combinado de 2 fármacos ambos activos para cáncer cervicouterino más radioterapia produce gran toxicidad sobre todo a nivel gastrointestinal y hematológico, y quizás se deba valorar escala de dosis para encontrar la más adecuada y la menos tóxica.



P= PROGRESIÓN.

EE= ENFERMEDAD ESTABLE.

RCC= RESPUESTA CLINICA COMPLETA.

RQP= RESPUESTA QUIRÚRGICA PARCIAL.

PQC= RESPUESTA QUIRÚRGICA COMPLETA.

EVALUACIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO.

RESPUESTA	TAXOL + CISPLATINO	TOTAL	%
RESPUESTA QUIRÚRGICA COMPLETA	2	2	20%
RESPUESTA QUIRUGICA PARCIAL	2	2	20%
RESPUESTA CLINICA COMPLETA	5	5	50%
ENFERMEDAD ESTABLE			0%
PROGRESIÓN	1	1	10%

TABLA DE EVALUCION POR GRADO DE NAUSEA.

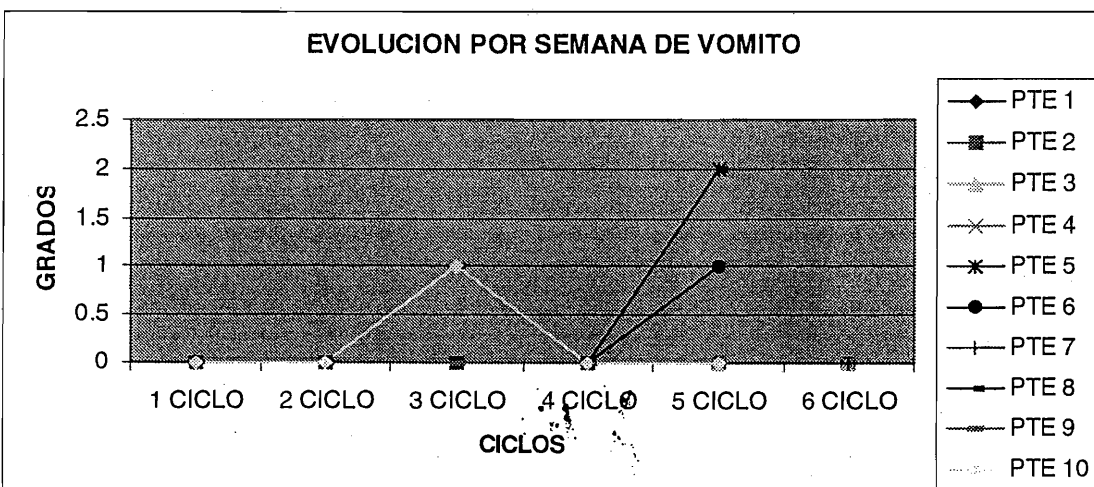
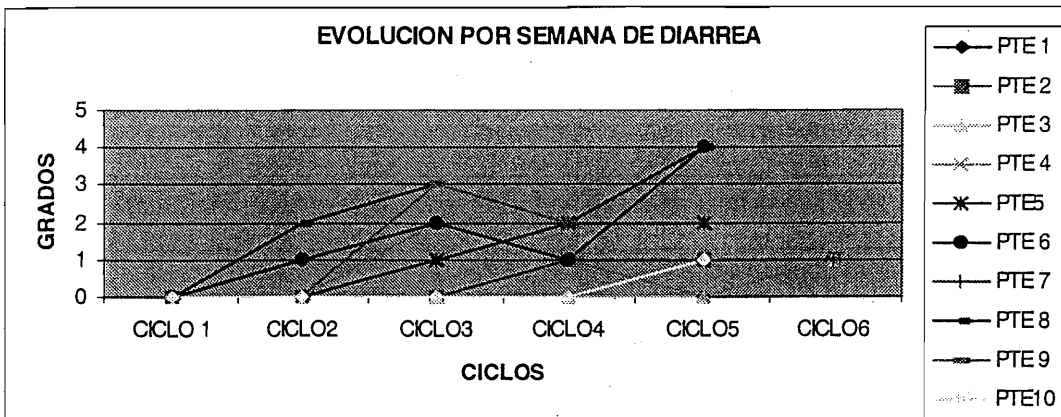
NAUSEA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
PACIENTES	2	5	3		
%	20%	50%	30%		

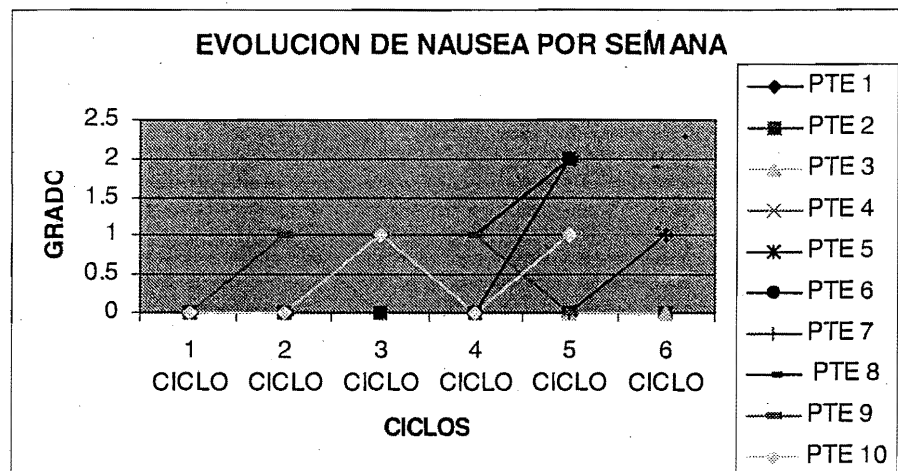
TABLA DE EVALUCION POR GRADO DE VOMITO.

VOMITO	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
PACIENTES	6	2	2		
%	60%	20%	20%		

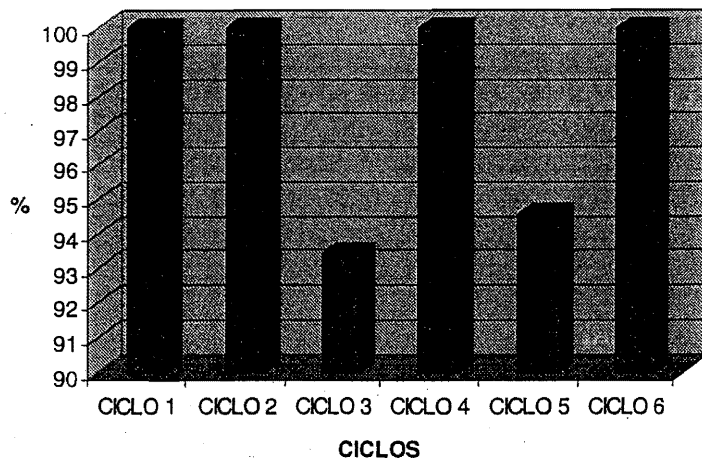
TABLA DE EVALUACIÓN POR GRADO DE DIARREA.

DIARREA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
PACIENTES	0	6	2	0	2
%	0%	60%	20%	0	20%

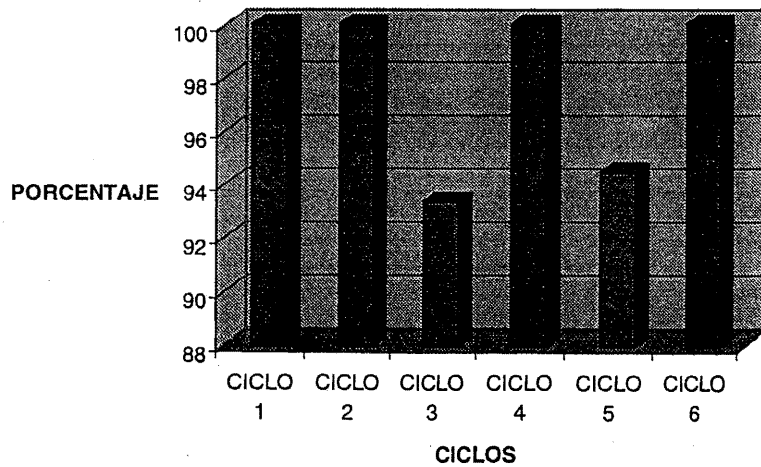




INTENSIDAD DE DOSIS SEMANAL DE CISPLATINO



INTENSIDAD DE DOSIS POR SEMANA DE TAXOL



ANEXO 3

CRITERIO COMÚN DE TOXICIDAD (hoja 1 de 4)

TOXICIDAD

GRADO

	0	1	2	3	4	
Leucocitos	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0	Médica
Plaquetas	d.i.n.	75.0-n.	50.0-74.9	25.0-49.9	< 25.0	
Hemoglobina	d.i.n.	10.0-n.	8.0-10.0	6.5-7.9	< 6.5	
Granulocitos/	> 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5	
Bandas						
Linfocitos	> 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5	Gastrointestinal
Hemorragia (clínica)	ninguna	leve, sin transfusión	Importante, 1-2u Transfusión por Episodio	importante, 3-4u transfusión por episodio	masiva, $> 4u$ transfusión por episodio	
Infección	ninguna	leve	moderada	severa	grave	
Náusea	ninguna	capaz de comer ingesta razonable	Ingesta muy disminuida Pero puede comer	ingesta no significativa		
Vómito	ninguna	1 episodio en 24hrs	2-5 episodios En 24hrs	6-10 episodios en 24hrs	> 10 episodios en 24hrs ó con soporte parenteral	
Diarrea	ninguna	incremento en 2-3 evacuaciones/día respecto a frecuencia pre-Rx	Incremento en 4-6 Evacuaciones/día, Evacuación nocturna, ó cólicos moderados	incremento en 7-9 evacuaciones/día, incontinencia, ó cólicos severos	incremento en ≥ 10 evacuaciones/día, diarrea melánica, ó necesidad de soporte parenteral	Hepático
Estomatitis	ninguna	Úlceras dolorosas, eritema ó leve ardor	Eritema doloroso, Edema ó úlcera pero Puede comer	eritema doloroso edema ó úlcera pero no puede comer	requiere de soporte parenteral ó enteral	
Bilirrubina	d.i.n.		$< 1.5 \times N$	$1.5 - 3.0 \times N$	$> 3.0 \times N$	
Transaminasas (TGO, TGP)	d.i.n.	$\leq 2.5 \times N$	$2.6 - 5.0 \times N$	$5.1 - 20.0 \times N$	$> 20.0 \times N$	
Fosfatasa Alc. ó 5'nucleotidasa	d.i.n.	$\leq 2.5 \times N$	$2.6 - 5.0 \times N$	$5.1 - 20.0 \times N$	$> 20.0 \times N$	
Función Hepática (clínico)	sin cambio respecto a la función basal			precoma	coma hepático	URINARIO
Creatinina	d.i.n.	$< 1.5 \times N$	$1.5 - 3.0 \times N$	$3.1 - 6.0 \times N$	$> 6.0 \times N$	
Proteinuria	sin cambio	$1 + \text{ó } < 0.3\text{g\%} \text{ ó } < 3\text{g/l}$	$2 - 3 + \text{ó } 0.3 - 1.0\text{g\%}$ ó $3 - 10 \text{ g/l}$	$4 + \text{ó } > 1.0 \text{ g\%}$ ó $> 10 \text{ g/l}$	síndrome nefrótico	
Hematuria	negativa	microscópica	Macroscópica	macroscópica	requiere transfusión	

CRITERIO COMÚN DE TOXICIDAD (hoja 2 de 4)

TOXICIDAD

GRADO

	0	1	2	3	4
Alopecia	sin pérdida	leve pérdida	pérdida total	-	-
Pulmonar	ninguna ó sin cambio	asintomático, con anomalía en sus pruebas funcionales	Disnea, con esfuerzo Significativo	disnea a nivel de actividad normal	ortopnea
Arritmia	ninguna	transitoria,asintomático no requiere tratamiento	Persistente ó Recurrente, no requiere Tratamiento	requiere tratamiento	requiere monitorización ó hipotensión, ó taquicardia ventricular, ó fibrilación
Función Cardíaca	ninguna	asintomático, disminución de la FEVI en reposo <20% del valor basal inicial	Asintomático, disminución De la FEVI en reposo >20% Del valor basal inicial	ICC moderada, que responde a terapia	ICC severa ó refractaria
Isquemia	ninguna	Aplanamiento inespecífico de la onda T	Asintomático, segmento ST y onda T con cambios son Sugestivos de Isquemia	angina sin evidencia de infarto	Infarto agudo
Pericardio	ninguna	derrame asintomático no requiere terapia	Pericarditis (frote, dolor Torácico, cambios ECG)	derrame sintomático; requiere drenaje	tamponade; requiere drenaje urgente
Hipertensión	ninguna ó sin cambio	asintomático; incremento transitorio con no más de 20mmHg ó >150/100, si previamente d.i.n. No requiere terapia	Incremento persistente ó Recurrente con no más de 20mmHg ó >150/100, si Previamente d.i.n. No Requiere terapia	requiere terapia	crisis hipertensiva
Hipotensión	ninguna ó sin cambio	cambios que no requieren tratamiento (incluyendo hipotensión ortostática transitoria)	Requiere de replezo líquido u otro tratamiento, pero no De hospitalización	requiere tratamiento y hospitalización; resuelve en 48hrs de interrumpir quimiobx.	requiere tratamiento y hospitalización por >48 hrs. después de interrumpir quimiobx.
Piel	ninguna ó sin cambio	erupciones maculares ó papulares dispersas, asintomáticas	Erupciones maculares, Papulares ó eritematosas Dispersas, pruriginosas ó Con otros síntomas asociados.	erupciones maculares papulares generalizadas y sintomáticas; erupciones vesiculares.	dermatitis exfoliativa ó ulcerativa
Alérgico	ninguna	salpullido transitorio; fiebre medicamentosa < 38 GC, 100.4 GF	Urticaria; fiebre medicamentosa = 38 GC, 100 GF; leve Broncoespasmo	broncoespasmo; requiere terapia parenteral. Mal del suero	anafilaxia
Fiebre sin infección	ninguna	37.1 - 38.0 GC	38.1 - 40.0 GC	>40.0 GC por menos de 24 horas	>40.0 GC por mas de 24hrs ó fiebre acompañada de hipotensión.

C
A
R
D
I
A
C
O

C
i
r
c
u
l
a
t
o
r
i
o

CRITERIO COMÚN DE TOXICIDAD (hoja 3 de 4)

TOXICIDAD

GRADO

	0	1	2	3	4
Neurosensorial	ninguna ó sin cambio	parestesias leves, pérdida de reflejos tendinosos profundos	Parestesias leves/moderada Pérdida sensorial objetiva Leve o moderada	pérdida sensorial objetiva, severa parestesias que inter- fieren con la función	-
Neuromotora	ninguna ó sin cambio	debilidad subjetiva, sin hallazgos objetivos	Leve debilidad objetiva Sin deterioro funcional Significativo	debilidad objetiva con deterioro de la función	parálisis
Neurocortical	ninguna	leve agitación ó somnia	Agitación ó somnolencia Moderada	grave agitación ó somnia, confu- sión, desorientación ó alucinaciones	coma, convulsiones, psicosis tóxica
Neurocerebelosa	ninguna	muy leve incoordinación, disdiadoquinesis	Tremor de intención, Dismetria, dislexia, Nistagmus	ataxia locomotora	necrosis cerebral
Conducta	sin cambio	ansiedad ó depresión leve.	Ansiedad ó depresión Moderada	grave ansiedad ó depresión	Ideación suicida
Cefalea	ninguna	leve	Moderada ó severa Pero transitoria	severa, que no cede	-
Constipación	ninguna ó sin cambio	leve	moderada	severa	Ileo > 96hrs
Audición	ninguna ó sin cambio	asintomático; pérdida de audición sólo por audiometría	tinnitus	pérdida de la audición que inter- fiere funcionalmente, pero corregible con auxiliar de la audición	sordera no corregible
Visión	ninguna ó sin cambio	-	-	sintomático; pérdida subtotal de la visión	ceguera

NEUROLÓGICO

Hiperglicemia	< 116	116 - 160	161 - 250	251 - 500	> 500 ó cetoacidosis
Hipoglicemia	> 64	55 - 64	40 - 54	30 - 39	< 30
Amilasa	d.l.n.	< 1.5 x N	1.5 - 2.0 x N	2.1 - 5.0 x N	> 5.1 x N
Hipercalcemia	< 10.6	10.6 - 11.5	11.6 - 12.5	12.6 - 13.5	≥ 13.5
Hipocalcemia	> 8.4	8.4 - 7.8	7.7 - 7.0	6.9 - 6.1	≤ 6.0
Hipomagnesemia	> 1.4	1.4 - 1.2	1.1 - 0.9	0.8 - 0.6	≤ 0.5

METABOLICO

CRITERIO COMÚN DE TOXICIDAD (hoja 4 de 4)

TOXICIDAD

GRADO

	0	1	2	3	4
Fibrinógeno	d.l.n.	0.99 - 0.75 x N	0.74 - 0.50 x N	0.49 - 0.50 x N	$\leq 0.24 \times N$
Tpo.Protrombina	d.l.n.	1.01 - 1.25 x N	1.26 - 1.50 x N	1.51 - 2.00 x N	$> 2.00 \times N$
Tiempo parcial de tromboplastina	d.l.n.	1.01 - 1.66 x N	1.67 - 2.33 x N	2.34 - 3.00 x N	$> 3.00 \times N$

COAGULACIÓN

Local

ninguna	dolor	Dolor e hinchazón con inflamación o flebitis	ulceración	necesidad de cirugía plástica
---------	-------	--	------------	-------------------------------

Pérdida/Ganancia de Peso Corporal

$< 5.0\%$	5.0 - 9.9%	10.0 - 19.9%	$\geq 20.0\%$	
-----------	------------	--------------	---------------	--

ANEXO 4

CAPACIDAD DE DESEMPEÑO (Escala Básica de Calidad de Vida)

ESTADO	ESCALA		ESTADO
	Karnofsky	Zubrod-ECOG-OMS	
Normal, sin quejas	100	0	Actividad normal.
Capaz de realizar actividades normales. Signos y/o síntomas menores de enfermedad.	90	1	Con síntomas, pero completamente de consultorio.
Actividad normal pero con esfuerzo	80		
Capaz de cuidar de sí mismo pero incapaz de realizar actividades normales o trabajar activamente.	70	2	Sintomático pero en cama < 50% del día.
Requiere asistencia ocasional, pero puede hacerse cargo de casi todas sus necesidades.	60		
Requiere considerable asistencia y atención	50	3	Necesita estar en cama > 50% del día, pero no postrado.
Incapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia.	40		
Gravemente incapacitado. Se indica hospitalización aunque la muerte no sea inminente.	30	4	No puede salir de la cama.
Muy enfermo. Requiere hospitalización. Requiere tratamiento de apoyo activo.	20		
Moribundo.	10		
Muerto	0	5	Muerto.

Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH. Cancer 1948;1:634-656.
Zubrod CG, Schelderman M, Frel E III, Brindley C, et al. J Chron Dis 1960;11:7-33

ANEXO 5

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO*

Las Etapas son definidas por la Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (FIGO, I a IV) o por la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC, TX a M1).

TX: El tumor primario no puede ser valorado.

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ*

T1/I: Carcinoma cervical confinado al útero

T1a/IA: Carcinoma invasor microscópicamente diagnosticado. Invasión del estroma con profundidad máxima de 5mm de la base del epitelio y con 7mm o menos de diseminación horizontal. La invasión a espacio vascular, venoso o linfático no afectan la clasificación.

T1a1/IA1: Invasión estromal de 3mm o menos con 7mm de profundidad o menos en diseminación horizontal.

T1a2/IA2: Invasión estromal de más de 3mm y no más de 5mm con diseminación horizontal de 7mm o menos.

T1b/IB: Lesión clínicamente visible, aún con diseminación superficial, confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que T1a2/IA2

T1b1/IB1: Lesión clínicamente visible de 4cm o menos en su diámetro mayor.

T1b2/IB2: Lesión clínicamente visible de más de 4cm en su diámetro mayor

T2/II: Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.

T2a/IIA: Tumor que no invade parametrio.

T2b/IIB: Tumor con invasión a parametrio

T3/III: Tumor con extensión a la pared pélvica y/o con invasión al tercio inferior de vagina, y/o que causa hidronefrosis o exclusión renal.

T3a/IIIA: Tumor con invasión al tercio inferior de vagina, sin extensión a la pared pélvica.

T3b/IIIB: Tumor con extensión a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o exclusión renal.

T4/IVA: Tumor con invasión a la mucosa de vejiga urinaria o recto, y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (edema buloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4)

M1/IVB: Metástasis distante.

* National Cancer Institute: Stage Information. NCI PDQ-Treatment-Health Professionals Resource Page Available at: http://cancermet.nci.nih.gov/clinpdq/soa/Cervical_cancer_Physician.html. Accessed 6/29/99.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-

- 1.-Henry M. Keys M.D. et al. Cisplatin radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvante hysterectomy for bulki stage Ib cervical carcinoma. New England J.Medicine 1990;340;1154-61.
- 2.-Mitchell Morris M.D. et.al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. New England J. Medicine vol.340;15; 1999:pp 1137-1143.
- 3.-Peter G. Rose M.D. et.al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. New England J.Medicine 1999, 340; pp 1144-1453.
- 4.-J.Zarba et.al. A phase I-II, study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radioterapy in locally advanced cervical cancer.ASCO 2001, procc. 822.
- 5.-G.Haensgen et.al. Prognostic factors in patients with cervical cancer treated with surgery and adjuvant radiotherapy first results after chemoradiation in high risk cases. ASCO 2001, procc. 879.
- 6.-William P. Mc Guire et.al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer: A gynecology oncology group study. Journal of Clinical Oncology, vol. 14,No.3,March 1996, pp 792-795.
- 7.-Elizabeth A. Eisen Haver M.D. et al. New drugs in Gynecology Oncology. Current Opinion in Oncology 1996;8:408-414.
- 8.-Gilliam M. Thomas. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. Seminars in Radiation Oncology, vol.10:no.1, Jan 2000; pp 44-50.
- 9.-S.Sangruch et.al. Phase II palclitaxel plus carboplatin concurrent radiation in locally advanced cervical carcinoma. ASCO 2001, procc.2507.
- 10.-Charles W.Whitney M.D. et.al. Randomized comparison of fluororacil 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. Journal of.Clinical Oncology,vol.17,No.5,(May), 1999; pp 1339-1348.
- 11.-Peter G.Rose M.D. et.al. Paclitaxel and cisplatin as first line therapy in current or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologia Oncology Group Study. Journal Clinical Oncology, Vol 17,No.9, 1999; pp 2676-2680.
- 12.-L.C. Wong M.D. et.al. Chemoradiation and Adyuvant chemotherapy in cancer cervical. Journal Clinical Oncology, vol.17,No.7,(Jul) 1999; pp 2055-2060.
- 13.-Papadimitriou Ca et.al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cerviz. Journal Clinic Oncology 1999;17 (3): pp 761-766.
- 14.-Robert Y.Kim, M.D. et.al. Tumor shrinkage before intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: radiotherapy alone versus concurrent chemoradiotherapy. The Cancer Journal, Vol.6,No.6, Nov-Dec 2000.
- 15.-Vincent T.DeVita M.D.,et.al. Neoplasms gynecologics, uterine cervix cancer, 5o Edition.
- 16.-Secretaria de salubridad y asistencia. Registro Histopatológico de Neoplasias en México.
- 17.-Di Saia. Oncología Ginecológica Clínica. 5o edición.