



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

Tesis de Posgrado

***Sobrevida libre de Progresión en pacientes
con Cáncer de Cérvix EC IVB o recurrente
tratadas con esquema
Carboplatino/Paclitaxel***

AUTOR: DR CÁSAREZ PRICE JUAN CARLOS
TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
TELÉFONO 55-5627-6900 Ext 22530.
dr.casarezprice@hotmail.com

ASESORES:
DR SAMUEL RIVERA RIVERA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
TELÉFONO 55-5627-6900 Ext 22530.
samuelri13@yahoo.com

DR GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI
Ext. 21960
gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx

México, DF a 12 DE MARZO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 26/03/2013

DR. SAMUEL RIVERA RIVERA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de Cérvix EC IVB o recurrente tratadas con esquema Carboplatino/Paclitaxel

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3602-4

ATENTAMENTE

DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

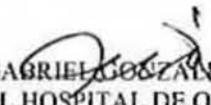
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



VoBo


DR GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
TELÉFONO 55-56-6900
Ext. 21960
gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx



DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
TELÉFONO 55-5627-6900 Ext 22530.
drsilva@mexis.com



DR SAMUEL RIVERA RIVERA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
TELÉFONO 55-5627-6900 Ext 22530.
samuelri13@yahoo.com



IMSS
CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



ÍNDICE

1.- RESUMEN.....	5
2.- ANTECEDENTES.....	6
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
4.- JUSTIFICACIÓN.....	13
5.- HIPÓTESIS.....	14
6.- OBJETIVOS.....	15
7.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
8.- TIPO DE ESTUDIO.....	16
9.- ELEGIBILIDAD.....	16
10.- VARIABLES.....	17
11.- PROCEDIMIENTOS.....	19
12.- ASPECTOS ÉTICOS.....	21
13.- RECURSOS.....	22
14.- RESULTADOS.....	24
15.- DISCUSIÓN.....	33
16.- CONCLUSIONES.....	36
17.- BIBLIOGRAFÍA.....	37
13.- ANEXOS.....	42
14.- CRONOGRAMA.....	53



RESUMEN.

“SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX EC IVB O RECURRENTE TRATADAS CON ESQUEMA CARBOPLATINO/PACLITAXEL”. *Cásarez Price Juan Carlos ¹, Rivera Rivera Samuel ², González Ávila Gabriel ³.*

Antecedentes: El carcinoma de cérvix (CaCU) es la tercera neoplasia maligna más común en la mujer a nivel mundial, con una mortalidad del 52%. En México representa la segunda neoplasia más frecuente con 13,939 nuevos casos, según datos de GLOBOCAN. El factor de riesgo más importante en el CaCU es la infección por VPH. El tratamiento del CaCU varía según la etapa clínica de la enfermedad. En etapa temprana la cirugía es el tratamiento de elección. En etapa localmente avanzada, la combinación de radioterapia (RT) con quimioterapia (QT) es el estándar actual. En pacientes con enfermedad metastásica, recurrente o irreseccable, la quimioterapia o radioterapia otorgan paliación de síntomas. El CaCU es considerado una neoplasia con relativa resistencia a la quimioterapia. Pocos agentes citotóxicos han mostrado actividad en la enfermedad metastásica o recurrente. Cisplatino (P) es el agente simple que ha mostrado mayor actividad. Estudios sobre combinaciones de quimioterapia habían fallado en demostrar una mejoría en la SLP o SG hasta que se demostró que la combinación con Paclitaxel (T) incrementaba tasas de respuestas (TR) y sobrevida libre de progresión (SLP). La combinación de carboplatino-paclitaxel (TC) ha demostrado ser igualmente efectiva que el TP en pacientes con cáncer de ovario con menor toxicidad asociada, así como en CaCU estudios pequeños y retrospectivos.

Objetivo principal: Determinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con CaCU EC IVB o recurrente tratadas con esquema TC (Carboplatino-Paclitaxel) en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS del periodo de 2005-2010.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, longitudinal, no aleatorizado, descriptivo. Se analizaron expedientes clínicos y electrónicos que tuvieran diagnóstico de CaCU EC IVB o recurrente en el periodo de estudio entre 2005 a 2010 que recibieran el esquema Carboplatino-Paclitaxel.

Criterios de inclusión: Mujeres mayores de 18 años, diagnóstico clínico, histológico o por marcador tumoral de Cáncer Cervicouterino EC IVB o recurrente en el periodo del 2005-2010, histología la de Carcinoma Epidermoide o adenocarcinoma, Estado funcional ECOG 0-2, tratadas con el esquema de quimioterapia carboplatino-paclitaxel (TC), pacientes sin antecedentes de insuficiencia hepática

Criterios de exclusión: Ausencia de expediente clínico, pacientes que hayan recibido líneas de quimioterapia previas, histología de Células pequeñas, ECOG 3 o mayor.

Análisis estadístico: Se realizará para las variables cuantitativas con medianas, media, promedio y normalidad en la distribución de los datos. Para el análisis de la supervivencia se empleará la prueba de Kaplan-Meier mostrando las gráficas correspondientes.

1 Médico Residente de Oncología Médica, Hospital de oncología, CMN

2 Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de oncología, CMN SXXI.

3 Jefe de Enseñanza de Educación e Investigación, H. Oncología, CMN SXXI.



ANTECEDENTES

El carcinoma de cérvix (CaCU) es la tercera neoplasia maligna más común en la mujer a nivel mundial, con un total de 527,624 casos nuevos y una mortalidad de 265,672 casos en 2012 y se espera que para 2030 lleguen a las 410,000 muertes.¹ El 68% de los casos ocurren en países en desarrollo.¹ En Estados Unidos, la incidencia es de baja, 12,966 casos nuevos, siendo la 13va causa de cáncer en ese país (equivalen solo 1.7% de todos los casos), con una mortalidad del 2.3% con un total de 6605 casos. En Europa es la sexta causa de cáncer tienen un total de 58,373 nuevos casos (3.6% de todos los casos) y una mortalidad del 3.1% con 24,404 casos. En México representa la segunda neoplasia más frecuente con 13,960 nuevos casos, según datos de GLOBOCAN, representando el 16.9% de todos los casos, una mortalidad del 11.9%, con un total de 4,769 casos (*ver anexo 1*) y una prevalencia a 5 años del 21.2%.² En países en desarrollo aun representa la principal causa de muerte cáncer-relacionada en mujeres. La incidencia y mortalidad dependen de la presencia de programas de escrutinio para la detección oportuna de lesiones premalignas, así como la vacunación contra el virus del papiloma (VPH), presentes en la mayoría de los países desarrollados.³ Gracias a estas intervenciones se ha podido impactar en un decremento del 75% en la incidencia y mortalidad de CaCU en los pasados 50 años. La incidencia en Estados Unidos ajustado a la edad es la siguiente: mujeres menor de 20 años 0.1 por 100,000; de 20-24 años 1.5 por 100,000; 30-85 años 11-15.8 por 100,000. La edad media de diagnóstico es a los 48 años.¹

El factor de riesgo más importante en el CaCU es la infección por VPH, lo cual hace quienes tienen: inicio de vida sexual a edad temprana (≤ 21 años tiene un riesgo relativo, RR= 1.5 a 2); múltiples parejas sexuales (RR=6), historia de infecciones de transmisión sexual (*Chlamydia trachomatis*, herpes genital, etc), inmunosupresión, bajo estatus socioeconómico, uso de anticonceptivos orales por más de 5 años versus nada (RR=1.9) y tabaquismo (RR=1.5).⁴⁻⁷

Su patogénesis está relacionada a la presencia de VPH, la cual puede ser detectada hasta en el 99.7% de los casos de CaCU.⁸ Existen cuatro pasos propuestos para el desarrollo de CaCU que son: 1) Infección de VPH oncogénico del epitelio cervical de transformación; 2) Persistencia de infección por VPH; 3) Progresión de una clona de célula epitelial de la infección viral persistente a lesión premaligna; 4) Desarrollo de carcinoma e invasión de la membrana basal.⁹

Alrededor del 70% de los casos de CaCU presentan el subtipo 16 y 18. Representan 59% y 13% respectivamente; con otros menos comunes como el 58, 33 y 45. La mayoría de las infecciones son transitorias y el virus como tal no es suficiente para causar neoplasia



cervical. Cuando la infección persiste en tiempo necesario de la infección inicial a CaCU es en promedio 15 años.^{9,10}

La variante epidermoide es la histología más común con el 80%, adenocarcinoma con 15%, y 5% otras histologías.¹¹

Se disemina por invasión directa, linfática o hematógena. Los ganglios linfáticos del obturador es el sitio ganglionar más frecuente de metástasis. El diagnóstico se basa en la patología de la biopsia cervical. Debe incluir exploración física, citología cervical (como principal método de escrutinio), coloscopia y biopsia cervical.¹²

La etapificación se realiza mediante la clasificación FIGO o TNM. *(Ver anexo 2).*¹³

El tratamiento del CaCU varía según la etapa clínica de la enfermedad. En etapa temprana la cirugía es el tratamiento de elección. En etapa localmente avanzada, la combinación de radioterapia (RT) con quimioterapia (QT) es el estándar actual. Pacientes con enfermedad metastásica, recurrente o irrecsectable, el tratamiento es multimodal, pudiendo ser cirugía en casos seleccionados, quimioterapia, radioterapia o combinación de éstas. Los pacientes con enfermedad metastásica de inicio es baja (menos del 8%); en quienes recurre la enfermedad (15 a 61% de todos los casos), usualmente se da en los primeros dos años de completado el tratamiento inicial.¹⁴ En general la tasa de curación tras un tratamiento primario (cirugía o radioterapia con o sin quimioterapia) para CaCU en etapas tempranas (EC I y IIA1) es del 80 al 95%, y aproximadamente del 40 a 60% en EC IIA2, IIB y III.^{15,16} En la etapa IV, especialmente la IVB el objetivo es el control de síntomas. El manejo de la enfermedad avanzada se divide en dos grandes grupos:

- a) Pacientes con enfermedad recurrente local.
- b) Pacientes con enfermedad metastásica.

El tratamiento quirúrgico en la recurrencia local, tiene como opciones la histerectomía o exenteración pélvica con rangos de sobrevida global (SG) a 5 años del 20-30%. Los criterios para la selección de los pacientes que más se benefician del tratamiento quirúrgico son¹⁷:

- Recurrencia pélvica central (ápex vaginal o tejidos perivaginales), sin fijación a pared pélvica ni estar asociado a hidronefrosis.
- Tumores de tamaño de 3cm o menos.

El uso de RT está limitado a pacientes que no han recibido radioterapia previamente y en pacientes quienes son candidatas a manejo quirúrgico y lo rechazan. Los reportes de SG a 5 años en estos casos están alrededor del 30%.¹⁸ Debido a la superioridad del manejo concomitante de quimiorradioterapia (QT-RT) con cisplatino sobre RT sola en la enfermedad



localmente avanzada, se prefiere en estos casos el uso del manejo conjunto. En pacientes quienes no son candidatos a cirugía o radioterapia, la quimioterapia es su única opción.¹⁹⁻²¹

En pacientes con enfermedad metastásica o recurrente a distancia, el tratamiento de elección es la quimioterapia. Los sitios de afección más frecuentes son: ganglionar (60-75%), pulmón (35%), Hígado (30%), peritoneo (5-25%), adrenales (15%), intestino (10%).²²

El CaCU es considerado un tumor con relativa resistencia a la quimioterapia. Pocos agentes citotóxicos han mostrado actividad en la enfermedad metastásica o recurrente. Cisplatino (CDDP) es el agente simple que ha mostrado mayor actividad con tasas de respuestas (TR) de hasta 13-30%, sobrevida libre de progresión (SLP) media de 2.9-4.6 meses, SG media 6.5-8.8 meses.²³ En el estudio fase III del Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) 43, se estableció la dosis de 50 mg/m² trisemanal debido a no encontrar diferencias entre esta y las dosis de 100 mg/m² o 20 mg/m² por 5 días trisemanales, además de menor toxicidad.²⁴

Existen otros agentes monodrogas no platinados con menor actividad como son: Topotecan, Irinotecan, Vinorelbina, Etoposido, Metotrexato, Gemcitabina, Ifosfamida; con TR que van desde 8-18%, SLP 1.9-5.2 meses, SG 4.9-11 meses; algunos de ellos utilizados en combinación con CDDP.²⁵

Estudios previos al 2004 de combinaciones de quimioterapia habían fallado en demostrar una mejoría en la SLP o SG. Los taxanos aumentaron las TR en estudios fase II con reportes de hasta 45-50% en terapia combinada. El Paclitaxel (T) –*ver Anexo 3 para especificaciones del fármaco*- ha demostrado tener actividad en CaCU con reportes de TR del 17-25%.²⁶ El estudio fase III GOG 169 comparó CDDP monodroga (50 mg/m² trisemanal) contra el esquema Cisplatino-Paclitaxel (TP) –Paclitaxel a 135 mg/m² en infusión de 24 horas- (cada 3 semanas por 6 ciclos cada brazo), este último mejoró la TR (36% vs 19%), así como SLP media (4.8m vs 2.8m) en pacientes con CaCU EC IVB o recurrente, sin demostrar beneficio estadísticamente significativo en SG media (9.7m vs 8.8m). Esta tendencia en beneficio fue a costa de mayores toxicidades gastrointestinales y neurológicas, además de necesitar hospitalización por la infusión continua. La combinación de agentes ha sido el nuevo estándar de tratamiento del CaCU avanzado.²⁶ El estudio fase III GOG 179 comparó CDDP (50mg/m² trisemanal) vs CDDP + Topotecan (ToP) –Dosis de 0.75mg/m² días 1 a 3 trisemanal-, obteniendo mayores TR (27% vs 13%), SLP media (4.6m vs 2.9m) y SG media (9.4m vs 6.5m) a favor del brazo ToP, pero con una toxicidad mayor (neutropenia grado 3-4 del 70% vs 1%).²⁷ El estudio fue criticado debido a la baja TR y SG mostrada en el brazo control, pero los investigadores argumentaron que probablemente se debió a la posible resistencia al platino, ya que cerca del 60% de los pacientes habían recibido cisplatino como radiosensibilizador.²⁸

Por estos resultados (sobre todo TR, SLP) y perfil de toxicidad el estudio GOG 169 estableció el régimen de referencia en CaCU avanzado o recurrente.²⁶ Un estudio subsecuente fase III GOG 204, comparó TP (brazo control) contra dobletes a base de platino (cisplatino/Vinorelbina, cisplatino/gemcitabine, cisplatino/Topotecan). Las tasas de respuestas fueron para TP 29.5%, brazo vinorelbina 25.9%, brazo gemcitabine 22.3%, brazo



topotecan 23.4%. No hubo diferencia con significancia estadística ni en SLP ni en los cuestionarios de calidad de vida. Tras el análisis interno se concluyó que ninguno de los brazos experimentales mostró una ventaja en comparación del brazo control.²⁹

Minimizar la toxicidad relacionada a quimioterapia se ha convertido en un punto clave en el manejo de estas pacientes, ya que aunque se ha obtenido mejoría en los resultados clínicos, la finalidad del tratamiento es paliativa. Por ello la sustitución del CDDP por el Carboplatino (CBP) –ver *Anexo 4 para especificaciones del fármaco*- se ha convertido en una opción para la terapia combinada. La dosis se ajusta a la función renal del paciente, además de que tiene un perfil de toxicidades no hematológicas más favorable. No amerita infusión de 24hs como el cisplatino para evitar neurotoxicidad.³⁰ La actividad como agente simple es del 15-28.2%. La combinación de carboplatino-paclitaxel (TC) ha demostrado ser igualmente efectiva que el TP en pacientes con cáncer de ovario con menor toxicidad asociada. Ha mostrado beneficio en CaCU en estudios comparativos retrospectivos y no controlados.^{31, 32}

El uso de TC en pacientes con CaCU fue reportado por primera vez en 1996 por Termrungruangler et al. Experiencias de centros oncológicos han reportado de forma retrospectiva TR 40-60%, SLP media (2.9-5.9m), SG media semejante a los esquemas con CDDP.²⁹⁻³³ Kitagawa y colaboradores del Grupo Oncológico Japonés realizaron un estudio en curso fase III, el JCOG 0505, donde compararon los esquemas TP vs TC (mismas dosis que estudios referidos previamente, solo CBP a AUC 5, ambos 6 ciclos cada 3 semanas). Un 43% de los pacientes con TP y 50% con TC habían recibido CDDP previamente, los resultados obtenidos fueron los siguientes: un 71% de los pacientes recibieron los 6 ciclos programados. La TR fue similar (TP 63% vs 60% para TC). La SLP media fue 6.9m para TP y 6.21m para TC. No hubo diferencias en ambos brazos 18.3m para TP y 17.5m para TC. El esquema TP tuvo más toxicidades G3-4, causando más neutropenia, neutropenia febril, elevación de creatinina; mientras que el esquema TC causó más trombocitopenia, neuropatía motora y sensorial.³⁴ Lorusso y colaboradores realizaron una revisión sistemática, donde compararon la combinación de TP vs TC en primera línea de pacientes con CaCU avanzado o recurrente, buscando diferencias en TR, SLP, SG. Los resultados se obtuvieron de 1181 pacientes de 17 estudios diferentes. No hubo diferencias en TR (TP 49.3% vs TC 48.5%), ni en SG media (TP 12.8m vs TC 10m con p: 0.17). Si hubo diferencia significativa en SLP media (TP 6.9m vs TC 5m con p: 0.03), pero podría ser debido a que el brazo de TP, la exposición previa a CDDP fue menor (TP 24% vs TC 56.5%).³⁰ En las guías internacionales tanto NCCN (Americana) así como ESMO (Europea) se acepta como esquemas de primera línea a base de platino.^{14, 35}

A pesar del esfuerzo realizado para identificar el doblete con cisplatino más eficiente en prolongar SG, estas combinaciones ofrecen una modesta SG media, con rangos entre los 10-13 meses.²⁸ Se han explorado tripletes con el fin de mejorar los resultados. Esquemas como vincristina, bleomicina, cisplatino (MOBP): MOBP modificado más mitomicina; bleomicina, ifosfamida, cisplatino (PIF); paclitaxel, ifosfamida, cisplatino (TIP), han



mostrado TR impresionantes (40-72%), respuestas completas de hasta 20%, pero con pobres resultados en SLP y SG.²⁸

Los esfuerzos por mejorar los resultados de las pacientes con CaCU avanzado o recurrente han conducido al interés de usar nuevas terapias, incluyendo agentes de terapia blanco. La angiogénesis regula el crecimiento tumoral y progresión de varios tumores sólidos. Cooper y colaboradores en 1998 demostraron que la alta expresión de factores de angiogénesis en mujeres con CaCU tratadas con Radioterapia se asociaba a pobre SG.³⁶ Estudios ulteriores corroboraron que pacientes con CaCU con elevados valores plasmáticos del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) tenían tanto SLP como SG más cortos quienes tenían valores bajos.³⁷ Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal antiVEGF que tiene actividad como monodroga ya demostrada en estudios fase II en pacientes con CaCU recurrente previamente tratadas.³⁸ Tewari y colaboradores llevaron a cabo un estudio fase III denominado GOG 240 para determinar el papel del bevacizumab mas quimioterapia de combinación con y sin platino como primera línea de tratamiento en pacientes con CaCU metastásico o recurrente tratadas previamente con cisplatino y radioterapia. El diseño del estudio fue factorial 2x2, donde se aleatorizaron a 452 mujeres a recibir quimioterapia con o sin bevacizumab a dosis de 15mg/kg. La quimioterapia consistió en cisplatino 50mg/m² más paclitaxel a dosis de 135mg o 175mg/m². El esquema no platinado consistió en topotecan a dosis de 0.75mg/m² días 1 a 3 más paclitaxel a 175mg/m² en el día 1. Los ciclos se repitieron hasta progresión, desarrollo de toxicidades limitantes o máxima respuesta.³⁸ (*Ver anexo 5*).

Los objetivos principales del estudio fueron la SG, específicamente una reducción en el riesgo de muerte del 30%, así como perfil de toxicidades. Como objetivo secundario se estableció la SLP. Se obtuvo beneficio en SG comparado con sólo quimioterapia (QT más bevacizumab 17m vs 13.3m sin bevacizumab, HR 0.71, IC 0.54-0.95, p: 0.004), en SLP (QT más bevacizumab 8m vs 6m sin bevacizumab HR 0.67, IC 0.54-0.82), así como en TR (QT más bevacizumab 48% vs 36% sin bevacizumab). El tratamiento con bevacizumab se asoció a más hipertensión grado 2 o mayor (25% vs 2%) y otras toxicidades en grado 3-4 como fistula gastrointestinal (3% vs 0%), tromboembolismo (8% vs 1%), neutropenia (35% vs 26%); pero, a pesar de eso, los cuestionarios de calidad de vida a los 9 meses no reportaron diferencias entre los brazos de tratamiento. En 2014 la Food and Drug Administration de EUA (FDA) dio la aprobación de su uso para pacientes con CaCU recurrente o metastásico combinado con quimioterapia.³⁹ Recientemente la National Institute of Health Research (NHS) de Inglaterra aprobó su uso, aunque esperan resultados a finales de marzo de este año para determinar el costo-beneficio por su organización NICE.⁴⁰

Se están realizando esfuerzos para buscar terapias blanco efectivas explotando otras vías como son otros inhibidores de angiogénesis: brivanib, pazopanib, sorafenib, sunitinib; moléculas que intervengan en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ya que está sobreexpresado hasta en el 85% de los casos de CaCU. Estudios con Cetuximab, erlotinib, gefitinib se están llevando a cabo con resultados hasta el momento no alentadores. Se esperaran resultados de más estudios que están en curso.^{28,41}



Existe sólo un estudio retrospectivo realizado por Moore⁴² con reciente validación prospectiva por el grupo GOG.⁴³ Este estudio establece un modelo pronóstico y predictor de la respuesta a cisplatino, se basa en los siguientes factores de riesgo⁴³:

- Raza negra.
- ECOG 1 o 2 (contra 0).
- Enfermedad pélvica (contra enfermedad fuera de la pelvis).
- Tratamiento previo con cisplatino.
- Recurrencia en menos de un año.

Con estos datos se construyó un modelo que estratifica a los pacientes en tres grupos: a) riesgo alto (4-5 factores), b) riesgo intermedio (2-3 factores), c) riesgo bajo (0-1 factor), dando los siguientes resultados:

- a) Riesgo alto: TR 14%, SLP 3 meses, SG 5.6 meses.
- b) Riesgo intermedio: TR 29%, SLP 4 meses, SG 7.6 meses.
- c) Riesgo bajo: TR 43%, SLP 7 meses, SG 12 meses.

En nuestro país, la información disponible al respecto es poca, existen dos estudios; el primero de ellos publicado por López-Graniel y colaboradores en el 2005 donde 17 pacientes con enfermedad recurrente o persistente sin enfermedad a distancia; se les otorgó uno de 3 esquemas basados en platino, uno de ellos fue el esquema TC, posterior a la quimioterapia se valorarían para ser llevados a exenteración pélvica. Se valoró la tasa de respuesta y en quienes respondían se realizaba exenteración pélvica. No se determinó la respuesta por esquema, solo se concluyó quienes respondieron que fueron 9 de los cuales 4 fueron respuestas completas patológicas. En quienes se llevaron a exenteración la SG fue de 32 meses y en quienes no fue de 3 meses.⁴⁴ El segundo estudio realizado por Jaime Coronel y colaboradores, publicado en 2011, se analizó el papel de la terapia epigenética (hidralazina como inhibidor de metilación del ADN y valproato de magnesio como inhibidor de deacetilador de histonas) más quimioterapia (utilizaron esquema de topotecan más cisplatino) en 36 pacientes con CaCU metastásico. Se dividió en dos grupos 17 pacientes con la terapia epigenética más quimioterapia y 19 pacientes sólo con quimioterapia. Los resultados arrojaron que el grupo experimental 4 pacientes tuvieron respuesta parcial, 5 enfermedad estable, mientras que en el control sólo 1 paciente respondió parcialmente y 6 tuvieron estabilidad de la enfermedad. En cuanto a la SLP que era uno de los objetivos principales, la SLP media en grupo control fue de 6 meses contra 10 meses del grupo experimental.⁴⁵



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El en CaCU avanzado o recurrente el tratamiento sistémico es a base de quimioterapia con platino y sus combinaciones (TP, TC, ToP), donde la mayor evidencia esta con el cisplatino. En nuestro país es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer. El manejo de la enfermedad avanzada se hace importante en este subgrupo de pacientes. El tratamiento que otorgue mejor calidad de vida, paliación de síntomas y menor toxicidad se convierte en el punto a tomar en cuenta.

Pregunta:

¿Es equivalente en términos de SLP el esquema de TC a los datos reportados a nivel internacional en pacientes con CaCU EC IVB o recurrente?



JUSTIFICACIÓN

Debido a la poca evidencia internacional sobre la actividad del esquema TC en pacientes con CaCU avanzado o recurrente y nula en nuestro país; consideramos que investigar la actividad de este esquema de tratamiento en primera línea brindaría datos importantes para conocer datos objetivos sobre la respuesta del esquema en este subgrupo de pacientes de la población Mexicana, y poderla comparar con la descrita a nivel internacional. Además al ser el centro de referencia oncológico más grande del país para neoplasias malignas ginecológicas daría datos representativos del país.



HIPÓTESIS

En pacientes con CaCU EC IVB o recurrente, el esquema TC será equivalente en sobrevida libre de progresión a lo reportado a nivel internacional.



OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con CaCU EC IVB o recurrente tratadas con esquema TC estratificadas por los criterios de Moore en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS del periodo de 2005-2010.

Objetivos secundarios:

1.- Investigar la Tasa de respuesta (TR) obtenidas del esquema TC en pacientes con CaCU EC IVB o recurrente tratadas en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

2.- Evaluar el perfil de seguridad del esquema TC en pacientes con CaCU EC IVB o recurrente en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.



MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Cohorte histórica. Descriptivo.

POBLACIÓN Y LUGAR DEL ESTUDIO

Todas aquellas mujeres referidas a la consulta externa de oncología médica con el diagnóstico de CaCU que cumplan los criterios de selección, tratadas en el Hospital de Oncología, CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico clínico, histológico o por marcador tumoral de Cáncer Cervicouterino EC IVB o recurrente en el periodo del 2005-2010.
- Histología la de Carcinoma Epidermoide o adenocarcinoma
- Estado funcional ECOG 0-2.
- Tratadas con el esquema de quimioterapia carboplatino-paclitaxel (TC).
- En seguimiento por el servicio de Oncología Médica de hospital de Oncología CMN Siglo XXI
- Pacientes sin antecedentes de insuficiencia hepática o depuración creatinina menor de 30mil/min.

Criterios de exclusión:

- Ausencia de expediente clínico.
- Pacientes que hayan recibido líneas de quimioterapia previas.
- Histología de Células pequeñas.
- ECOG 3 o mayor.

Criterios de eliminación:

- Ninguno.



VARIABLES DE ESTUDIO.

Variables Independientes:

- Edad.
- Tipo histológico.
- Radioterapia previa.
- Tiempo de la recurrencia.
- Comórbidos: Diabetes Mellitus tipo 1 o 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad renal crónica.

Variables Dependientes:

- Sobrevida libre de enfermedad.
- Sobrevida global.
- Tasa de respuesta.
- Perfil de seguridad (toxicidad por quimioterapia).

Definición operacional de las variables:

- Sobrevida libre de enfermedad: Sobrevida en meses desde el tratamiento definitivo (cirugía o radio y/o quimioterapia) hasta la recurrencia. Se analizarán datos de SLP según se trate de pacientes con enfermedad avanzada de entrada (IVB) o recurrentes. Se hará estratificación según los criterios de Moore para definir los resultados. (Ver Anexo 6). También se clasificarán según la presentación de la enfermedad (metastásico o recurrente).
- Sobrevida Global: Sobrevida en meses desde el diagnóstico hasta la defunción.
- Tasa de respuesta: Porcentaje de pacientes cuyo cáncer disminuye de tamaño o desaparece después del tratamiento definitivo (cirugía o radio y/o quimioterapia), medido con escala RECIST.
- Recurrencia: Aparición de la enfermedad posterior al tratamiento definitivo (cirugía o radio y/o quimioterapia) en un periodo mayor de 6 meses.
- Progresión: Aparición de la enfermedad posterior al tratamiento definitivo (cirugía o radio y/o quimioterapia) en un periodo menor o igual a 6 meses.
- Edad: Edad en años al momento del diagnóstico. Sus valores son superiores o igual a 18.
- Diagnóstico probable/posible y diagnóstico de certeza: Diagnóstico referido en nota de Revisión de Laminillas o Reporte Histopatológico emitido por el servicio de Patología del



HO. Como “posible” o “probable”, que posteriormente no puedan ser confirmados por Inmunohistoquímica.

- Comórbidos: Diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus tipo 1 o 2, Hipertensión arterial sistémica, o enfermedad renal crónica, de estos últimos la depuración de creatinina se midió en Depuración de creatinina medida en orina de 24 horas o calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault.



PROCEDIMIENTOS

1.- Captura e Inclusión de Pacientes:

- Todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección.
- Se revisaron el expediente clínico y/o electrónico de los pacientes y se recopilara la información en una base de datos
- Se hará el análisis estadístico de la información.
- Reporte de resultados y discusión.

2.- Esquema de quimioterapia:

Carboplatino-Paclitaxel trisemanal: CBP AUC (área bajo la curva) de 5 y Paclitaxel a 135 mg/m² en infusión intravenosa de 3 horas en quienes recibieron radioterapia previa, en quienes no recibieron, la dosis fue de 175mg/m². Ambos aplicados en día 1, el paclitaxel antes del Carboplatino. Depuración de creatinina medida en orina de 24 horas o calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault obtenidos previo a cálculo de dosis de quimioterapia. Biometría Hemática obtenida previo a la aplicación cada ciclo para evaluar la tolerancia y toxicidad hematológica. En cada consulta subsecuente se valoraron toxicidades hematológicas y no hematológicas; permitiendo ajuste del 20% de la dosis en caso de toxicidades hematológicas como neutropenia G4, trombocitopenia G4 o neutropenia febril. En caso de neuropatía G2 o mayor se suspendía el paclitaxel.

- – *Tipo de Respuesta:*

Respuesta al tratamiento se consideró como usando criterio radiológico o clínico.

Respuesta Completa (RC) definido como la desaparición de la evidencia clínica y radiológica de la enfermedad. Respuesta parcial (RP) se definió como la disminución del 30% en el



diámetro mayor de las lesiones diana. Enfermedad progresiva (EP) aquella con incremento de al menos 20% de las lesiones diana en su diámetro mayor o aparición de nuevas lesiones. Enfermedad estable (EE) cuando ninguna de las descripciones anteriores concuerda. SG se valoró desde el diagnóstico de EC IVB o recurrencia hasta la muerte por cualquier causa. SLP se determinó desde el inicio de la quimioterapia hasta la progresión de la enfermedad. La toxicidad del tratamiento se graduó acorde a la terminología de las NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. (*Ver anexo 7*)

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizará para las variables cuantitativas con medianas, media, promedio y normalidad en la distribución de los datos usando test de Chi cuadrada. Para el análisis de la supervivencia se empleará la prueba de Kaplan-Meyer mostrando las gráficas correspondientes y cuando se comparen curvas de SLP se utilizará test de Log Rank.

Por su parte las variables que muestren alguna significancia estadística ($p < 0.05$) se integrarán en un modelo de regresión logística múltiple en pasos ascendentes para determinar su efecto independiente en las variables de resultado calculando el IC del 95%, significancia estadística y error estándar, para establecer si el tratamiento beneficiaba o perjudicaba. Para llevar a cabo el análisis se utilizará el sistema SPSS versión 22.0.



ASPECTOS ETICOS

La realización de este estudio es posible debido a que se cuenta con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico).

Dada la característica retrospectiva del mismo, no se requiere contacto con el paciente ni con su familia por lo que no amerita el llenado de ningún tipo de consentimiento informado. Documentado en la Ley General de Salud en materia de investigación, Título V.

Se hará uso de los expedientes, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de los pacientes con lo que se conservara su carácter de confidencialidad.

Se solicitará la evaluación de éste proyecto por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.



RECURSOS

- Humanos:
 - Investigador: Cásarez Price Juan Carlos, residente de quinto año de Oncología Médica, Hospital de Oncología, CMN SXXI.
 - Asesor clínico: Dr. Samuel Rivera Rivera, médico adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, CMN SXXI.
 - Asesor Metodológico: Dr. Gabriel González Ávila, Jefe de Enseñanza del Hospital de Oncología, CMN SXXI.

- Financieros:
 - No se requiere apoyo de la industria debido a que la quimioterapia y la radioterapia el HO del CMN siglo XXI cuenta con ellos.

- Físico:
 - Se empleará el área de consulta externa de Oncología médica ubicada en el Hospital de Oncología del CMN siglo XXI



INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.

Posterior al reclutamiento de los pacientes, se procederá al periodo de análisis de los datos, en donde por medio de una base de datos de los pacientes que contenga:

- Iniciales.
- Número de afiliación.
- Edad.
- Estado funcional según ECOG (*Ver anexo 8*).
- Histología.
- Etapa clínica.
- Respuesta clínica y por imagen (Por los criterios RECIST).
- Toxicidad grado 3 o 4 durante la quimioterapia.
- Sobrevida libre de progresión
- Sobrevida global.
- Tasa de respuesta.
- Ajustes de dosis y números de ciclos recibidos.



RESULTADOS:

Un total de 58 casos de 731 casos revisados se lograron recabar en el tiempo estipulado. La media de edad de toda la serie de casos fue de 50.3 ± 11.5 años. Los datos de las 58 pacientes se analizaron para los objetivos que fueron SLP, así como la estratificación según el grupo de riesgo, los casos metastásicos vs recurrentes, por histología y por tratamiento previo recibido. (Ver tabla 1 para características basales de las pacientes).

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Características	Número de pacientes	Porcentaje %
Edad (años) Mediana	50.3±11.5	
ECOG		
0	3	5.2
1	30	51.7
2	25	43.1
Histología		
Epidermoide	50	86.2
Adenocarcinoma	3	5.2
Adenoescamoso	3	5.2
Carcinoma poco diferenciado	2	3.4
Etapas Clínicas iniciales		
IB1	3	5.2
IB2	2	3.4
IIA	1	1.7
IIB	14	24.2
IIIA	2	3.4
IIIB	23	39.7
IVA	7	12.1
IVB	4	6.9
NCTFU(no clasificado)	2	3.4
Comórbidos		
Hipertensión arterial	12	20.7
Diabetes Mellitus Tipo 2	6	10.4
Hipotiroidismo	2	3.4
VIH	1	1.7
Dislipidemia	1	1.7
Tratamiento Inicial		
HTA	3	5.2
RT	8	13.8
QT	4	6.9
RT+BQT	20	34.5
QT+RT	10	17.2
QT+RT+BQT	4	6.9
HTA+RT	5	8.6
HTA+RT+BQT	4	6.9



Se establecieron los grupos de edad afectados de la siguiente manera: Menor de 35 años, de 36 a 50 años y mayor de 51 años. Los resultados fueron los siguientes: (Ver figura 1).



Figura 1. De esto podemos destacar que más de la mitad de las pacientes eran menores de 50 años.

En cuanto al estado funcional (ECOG) el más prevalente fue el 1 (51.7%), segundo el 2 (43.1%) y el 0 en tercer lugar (5.2%). La histología más frecuente fue Epidermoide (86.2%), seguida por Adenocarcinoma (5.2%), Adenoescamoso (5.2%) y carcinoma poco diferenciado (3.4%). (Ver figura 2)

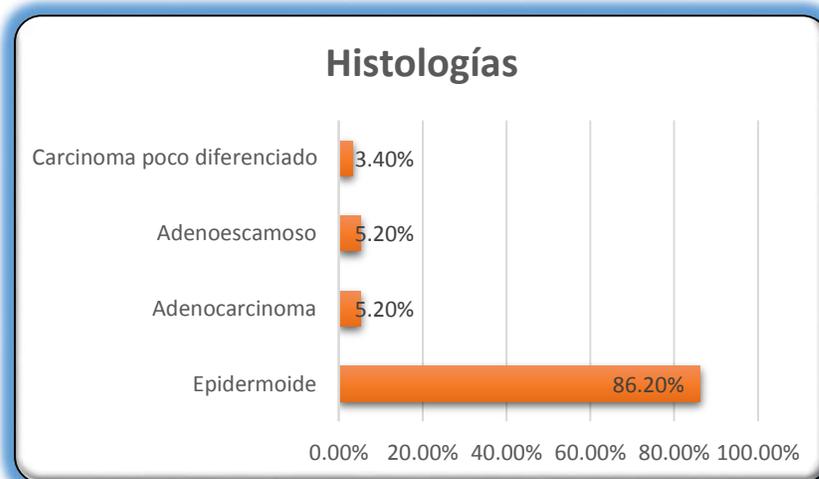


Figura 2. Histologías en porcentaje.



En comórbidos las principales fueron Hipertensión arterial sistémica (20.7%), Diabetes Mellitus Tipo 2 (10.4%) e hipotiroidismo (3.4%). En cuanto a la etapificación las etapas más frecuentes fueron IIIB (39.6%), IIB (24.1%), IVA (12.1%), IVB (6.9%). Sólo (Ver figura 3)

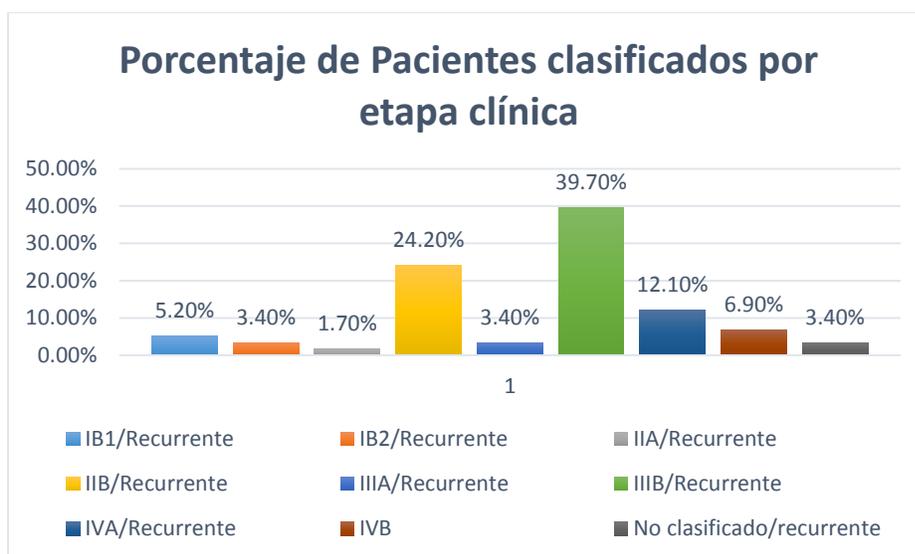


Figura 3. Porcentaje de pacientes por etapa clínica.

Realizando la clasificación por estado recurrente o metastásico de inicio se documenta que la gran mayoría fueron casos recurrentes. (Ver figura 4)

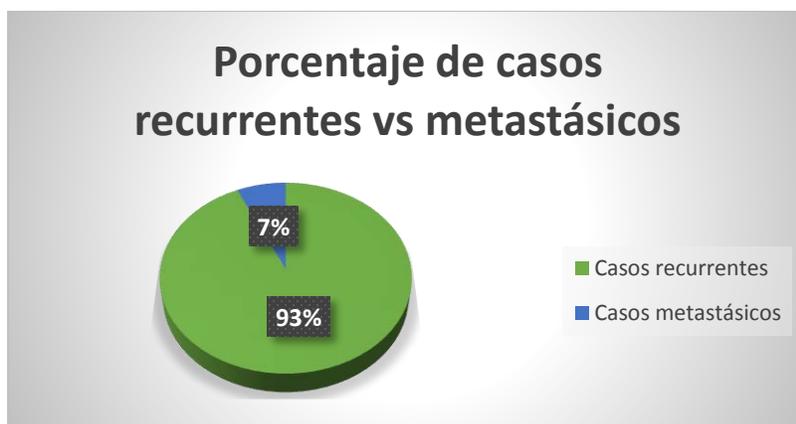


Figura 4. Casos Recurrentes y metastásicos.



Los 3 principales manejos iniciales realizados fueron RT + BQT (34.5%), QT + RT (17.2%), HTA + RT (8.6%). (Ver figura 5)

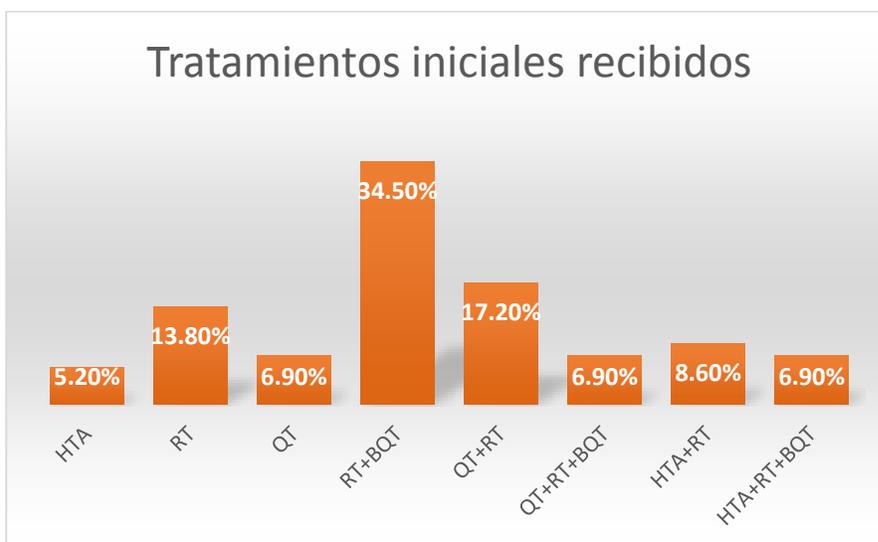


Figura 5. Tratamientos iniciales recibidos completos. HTA: histerectomía, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, BQT: braquiterapia.

Como tratamientos previos recibidos, las pacientes del estudio recibieron previamente: RT 51 pacientes, BQT 28 pacientes, QT 18 pacientes, HTA 12 pacientes. (Ver figura 6).

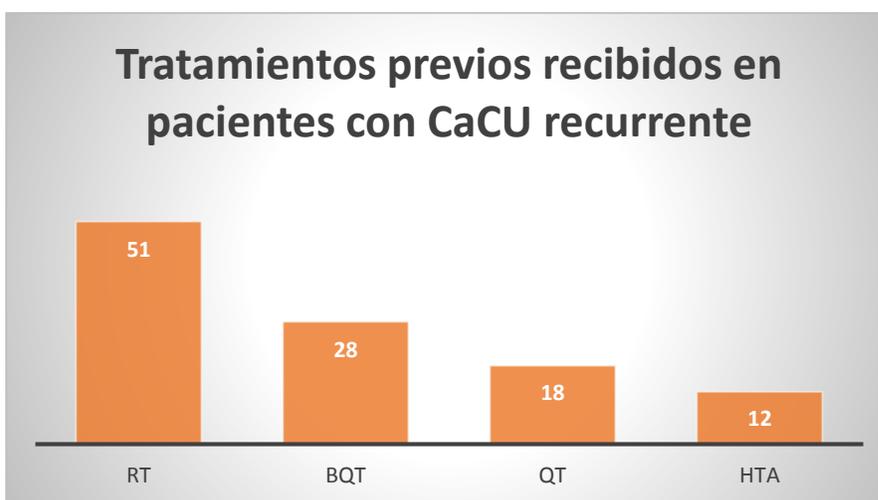


Figura 6. En la figura se grafica el número de pacientes que recibió cada tipo de tratamiento previo.



Evaluación de la respuesta.

El periodo libre de enfermedad medio fue de $17.8 \pm 9m$ (rango de 0-132 meses). La TR global (incluyendo RC+ RP+ EE) fue de 58%, correspondiendo RC 11%, RP 14%, EE 33% (Ver figura 7). La progresión se dio en 22 pacientes (42%). Tres pacientes se excluyeron del análisis por toxicidades limitantes.



Figura 7: Se muestra los tipos de respuesta obtenidos de las pacientes del estudio.

El objetivo primario del estudio que fue la SLP media global obtenida fue 5 meses (con un intervalo de 0-50 meses). (Ver figura 8)

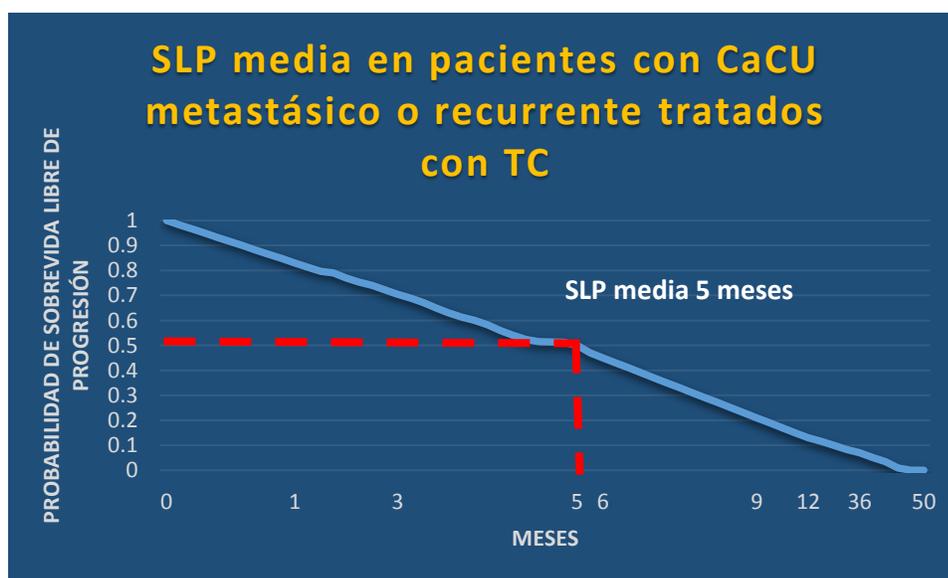


Figura 8: SLP global del estudio.



Quando se estratifica a los pacientes por los criterios de Moore, los resultados de SLP media fueron los siguientes: Grupo de buen riesgo: 8 meses (10 pacientes), grupo de riesgo intermedio 5 meses (40 pacientes), grupo de riesgo alto (8 pacientes): 3 meses. (Ver figura 9)

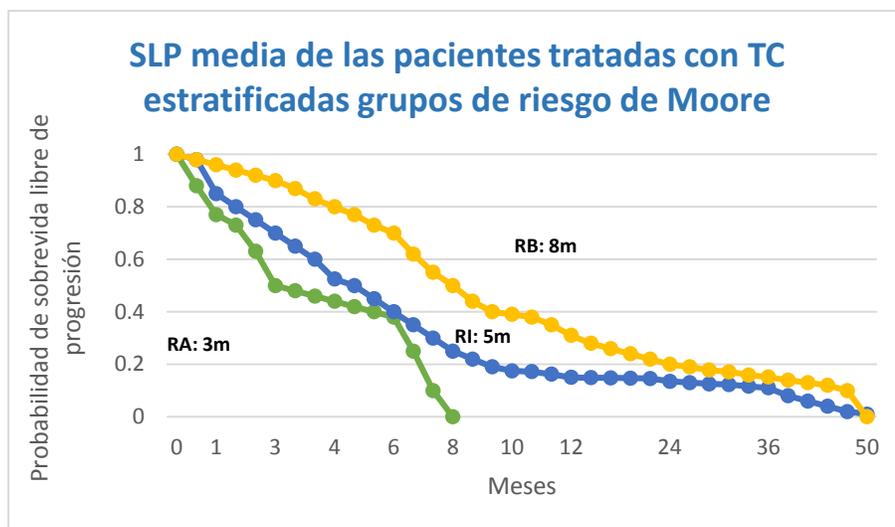


Figura 9: Grupos de riesgo según los criterios de Moore. RA: riesgo alto, RI: riesgo Intermedio, RB: riesgo bajo.

Quando clasificamos a las pacientes en si se trata de recurrencia o metastásico de inicio obtenemos lo siguiente. (Ver figura 10)

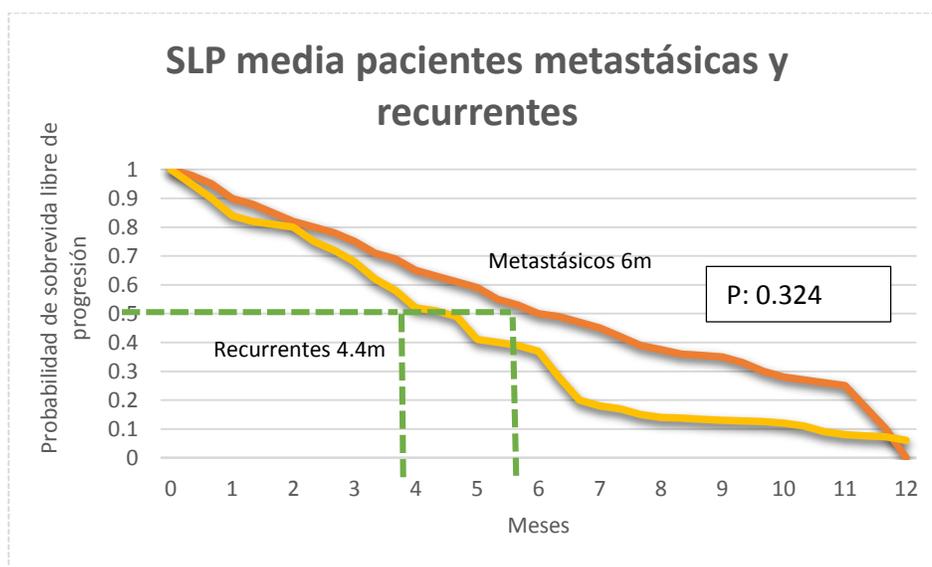


Figura 10. SLP media estratificado de pacientes de inicio metastásicas vs recurrentes



Evaluación de la toxicidad.

Un total de 268 ciclos del régimen de quimioterapia TC fueron administrados (media de 4.7 ± 2 ciclos). El régimen fue bien tolerado, con un perfil de seguridad consistente reportes previos usando mismo esquema. De los 58 pacientes, 44 presentaron algún tipo de toxicidad y 22 pacientes mayor a grado 3. (Ver cuadro figura 11)

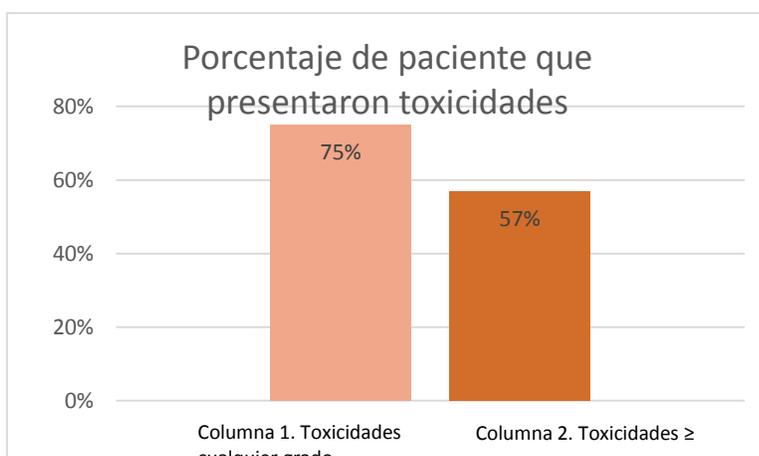


Figura 11. Porcentajes de pacientes que presentaron toxicidades.

En cuanto a las toxicidades hematológicas grado ≥ 3 más frecuentes fueron: Anemia 13%, Neutropenia 9%, Trombocitopenia 6%, neutropenia febril 3%. (Ver figura 12).

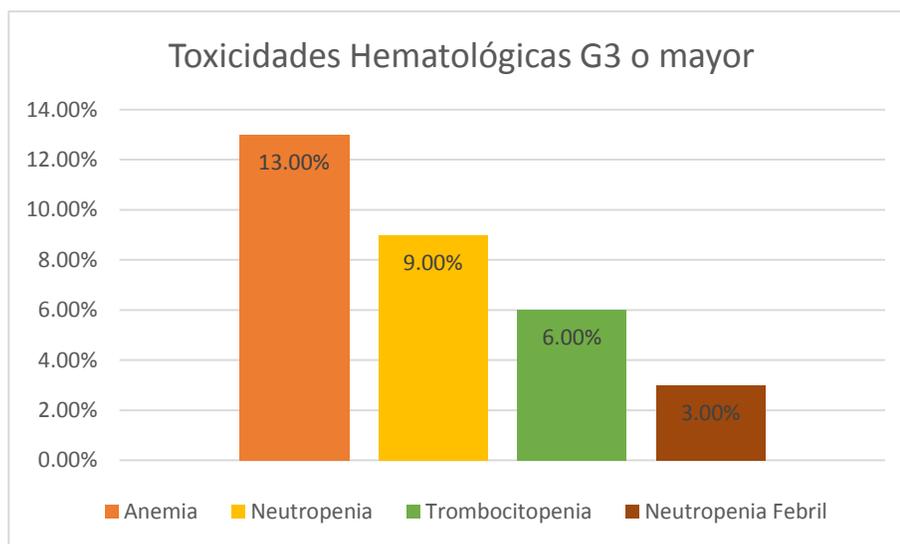


Figura 12: Toxicidades Heatológicas más importantes.



Las toxicidades no hematológicas grado ≥ 3 más frecuentes fueron: astenia como la principal 22%, fatiga 13%, vómitos 13%, diarrea 13%, Neuropatía periférica 9%. (Ver figura 13)



Figura 13. Se representan las toxicidades no hematológicas más frecuentes.

El tratamiento suspendió en un 15% de los casos debido a toxicidades. Las causas fueron anemia 56%, fatiga 33%, neutropenia 11%. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. (Ver figura 14)

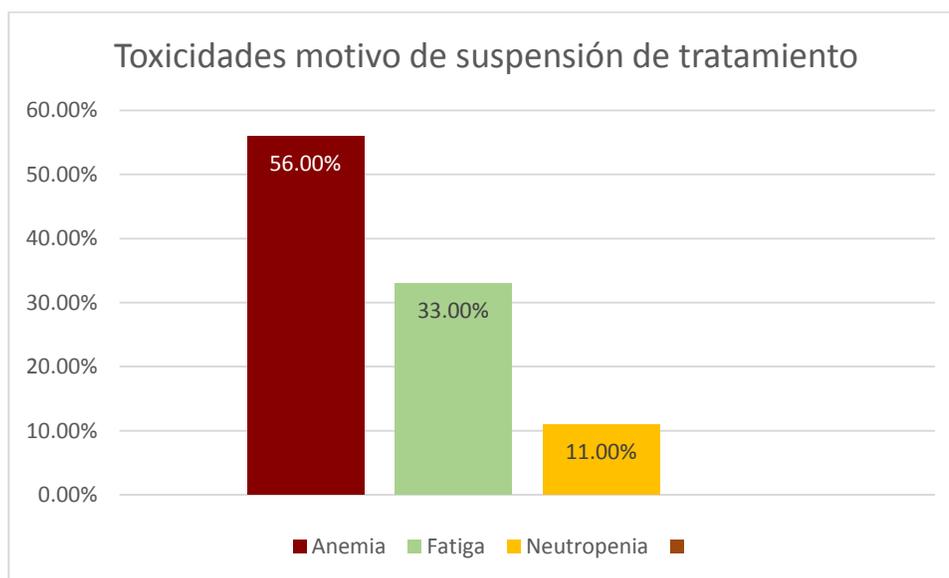


Figura 14. Toxicidades que causaron suspensión del tratamiento.



Se realizaron ajustes en el 12% de los casos, siendo las causas las siguientes: Anemia 29%, Fatiga 22%, neutropenia 28%, trombocitopenia 14%, neuropatía 7%. (Ver figura 15)



Figura 15: Toxicidades que justificaron ajuste de dosis.



DISCUSIÓN.

La media de SG en pacientes con CaCU avanzado o recurrente que no puede ser tratado con cirugía o radioterapia es mala, con una supervivencia apenas del 20% a un año, al igual periodos de SLP que van desde los 3-6 meses.²¹ El tratamiento de elección para pacientes con CaCU EC IVB o recurrente irresecable es la quimioterapia. Muchos factores complican el uso de quimioterapia en este grupo de pacientes. Primero, la mayoría de las pacientes quienes presentan recurrencia, han recibido previamente radioterapia, limitando la función de la médula ósea. Segundo, los tejidos ya irradiados son sitios con flujo sanguíneo comprometido, lo cual reduce la perfusión de la quimioterapia a estos sitios y por ende su eficacia baja. Tercero, el uso de cisplatino concomitante con radioterapia como tratamiento primario, incrementa el riesgo de resistencia a platino cuando la enfermedad recurre.⁴¹ Para pacientes con buen estado funcional o en quienes son consideradas a tolerarlo, se sugiere esquema combinado en base a platino.²¹ El Cisplatino es el más efectivo de los citotóxicos, con TR del 20-30% y SG media de 6-7 meses.²³ Moore y colaboradores establecieron el uso de cisplatino más paclitaxel (TP), al demostrar beneficio en TR. SLP, pero no en SG.²⁷ El esquema TP resultó ser la mejor combinación tras los resultados obtenidos del estudio GOG 204 en el que se comparó contra combinaciones de cisplatino con vinorelbina, gemcitabina o topotecan. Una TR de 29% contra 26, 22 y 23% respectivamente. SG y SLP sin significancia estadística para paclitaxel, vinorelbina, gemcitabina, topotecan (12.9m, 10m, 10,3m, 10m en mismo orden para SG y 5.8m, 3.98m, 4.7m, 4,57 en misma secuencia).²⁷ El esquema de combinación con gemcitabina resultó en menos neutropenia febril comparada con los esquemas de combinación de paclitaxel, vinorelbina y topotecan (6 vs 13 vs 14%). El esquema de TP resultó en menor trombocitopenia (grado 3 o mayor) que los demás regímenes (7 vs 8 vs 18 vs 35% para paclitaxel, vinorelbina, gemcitabina y topotecan). En nuestro estudio la neutropenia febril ocurrió en 3% y la trombocitopenia de solo 6% de los casos.²⁷

La selección del esquema debe ser tomado en relación a las toxicidades esperadas, comórbidos, consideraciones de la aplicación y preferencia del paciente. Dado el estado y la intención del tratamiento en estas pacientes, opciones terapéuticas equivalentes con un perfil de toxicidades más favorables se hacen pertinentes. El carboplatino representa una alternativa al cisplatino, debido a su perfil de toxicidad, ajuste a la función renal en pacientes con estado funcional limítrofe, con comórbidos y más práctico en pacientes ambulatorios.



El esquema TC es una decisión razonable, debido a perfil toxicológico favorable, con menor neuropatía, náusea o vómito, se puede ajustar en pacientes con función renal deteriorada. En nuestro estudio pudimos obtener una tasa de respuesta de 58%, equiparable a lo reportado en los estudios (TR 40-63%). En cuanto a nuestro objetivo principal que fue la SLP media, el resultado de la SLP global fue de 5 meses, también acorde resultados de estudios retrospectivos (2.9-5.9m) y ligeramente más baja que la reportada en el estudio JCOG0505, la cual fue de 6.2m. Al analizar a los pacientes estratificados por los criterios de Moore, se obtienen resultados interesantes. La primera de ella, es que nuestro estudio, predominó el grupo de riesgo intermedio, representando el 69% de los casos, seguido del grupo de buen riesgo con 17% y riesgo alto con 14%. Esto puede explicar el por qué nuestra SLP fue ligeramente más baja que el estudio de JCOG0505, donde los pacientes fueron seleccionados. Las sobrevividas libres de progresión medias de las pacientes clasificadas por los grupos de riesgo de Moore fueron las siguientes: Buen riesgo 8 meses, riesgo intermedio 5 meses y riesgo alto 3 meses. Al comparar con los resultados del estudio pivote (Buen riesgo 7 meses, riesgo intermedio 4 meses y riesgo alto 3 meses) vemos que los resultados son muy similares. También determinamos si el estado avanzado es igual o diferente al estado recurrente y encontramos que las pacientes con enfermedad recurrente tienen peor SLP (4.4m) comparados con las pacientes con enfermedad metastásica (6m). Esto puede ser explicado por qué las pacientes con enfermedad recurrente ha recibido tanto RT como cisplatino previo, haciendo hace menos efectiva la QT por resistencia a platino y a la pobre perfusión hacia el tumor.

La experiencia sobre el sustituir el carboplatino en lugar del cisplatino en pacientes con CaCU avanzado o recurrente es limitada.²⁴ Estudios fase III solo encontramos el realizado por el Grupo japonés JCOG 0505, demostró beneficio tanto en SLP como SG media semejante a los esquemas con CDDP.²⁶⁻²⁹ Los resultados dieron una SLP de 6.2m vs 6.9m (HR 1.041 [IC 95% 0.803-1.351]) y una p: 0.03) demostrando no ser inferior. La tasa de respuesta fue del 62.6%. La SG respectivamente, que fue su objetivo primario tuvieron 17.5m vs 18.3m (HR 0.994 [IC 90% 0.789-1.253]) corroborando la no inferioridad.³⁴ La revisión sistemática realizada por Lorusso y colaboradores en 2014, también no encontró diferencias al comparar esquemas con Cisplatino vs carboplatino ni en tasas de respuestas (49.3% vs 48.5% respectivamente), SG (12.8 vs 10m p: 0.17), pero si en SLP (6.9 vs 5m p 0.03), aunque en su análisis comenta que esto pudo haberse debido a que el grupo que recibió carboplatino, en porcentaje recibió más cisplatino previo (56.5% grupo CBP vs 24% grupo cisplatino).³⁴



En cuanto al perfil de toxicidad del esquema TC fue bien tolerado, consistente con los reportes previos.²⁹⁻³⁰ En relación al estudio JCOG 0505, las toxicidades G3-4 que obtuvimos fueron mayor astenia (22 vs 4%), neutropenia febril (11% vs 7%), menor trombocitopenia (14% vs 24.6%), neutropenia (76% vs 28%) y neuropatía semejantes (7% vs 7.3%). Se discontinuó el tratamiento de forma temprana en nuestro estudio un 15% por toxicidades relacionadas, mientras que en el JCOG 0505 fueron del 16.7%. Sin reportar eventos mortales en nuestro estudio.³⁴

Los resultados de nuestro estudio a pesar de solo representar una serie de casos de un solo centro, apoyan el beneficio clínico de los demás estudios de centros oncológicos y del estudio JCOG 0505 sobre el beneficio del esquema TC en este subgrupo de pacientes. Los resultados del actual estudio refuerzan la escasa evidencia de la actividad de este régimen de quimioterapia, además de ser bien tolerado y SLP aceptable.

Existieron limitantes en nuestro estudio como son la naturaleza retrospectiva del mismo, la falta de seguimiento en algunos casos, las causas de las defunciones, perfil de toxicidades detallado, así como datos en calidad de vida. Los resultados obtenidos son acordes a lo reportado a nivel mundial, por lo que queda corroborada la efectividad, eficiencia y buen perfil de seguridad de la combinación.



CONCLUSIONES

Nuestro estudio confirma el beneficio clínico de uso del esquema TC en pacientes con CaCU EC IVB o recurrente, tanto en TR como SLP media. El clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, permite determinar que grupos son quienes se benefician más de este régimen, que debido a lo obtenido serían los grupos de riesgos bajo e intermedio. Da la pauta para la búsqueda de otros esquemas o inclusión a ensayos clínicos a pacientes que tenga riesgo alto. Debemos considerar en pacientes con recurrencia los tratamientos previos realizados, para determinar la probable respuesta y saber las expectativas a esperar.

El perfil de toxicidad es aceptable, con toxicidad hematológica (anemia, neutropenia y trombocitopenia) manejable. Además la aplicación en paciente ambulatorio es más práctica.

Aunque solo refleja la información de un solo centro oncológico, es la primera información sobre la utilidad de este esquema en la población mexicana. A pesar de tener limitantes, como lo es ser un estudio retrospectivo descriptivo, abre un gran campo a áreas de oportunidades sobre determinar otras características como son factores que influyen sobre mayor SLP, búsqueda de la SG de forma retrospectiva o mejor aún, realizar estudios prospectivos, y buscar nuevos criterios predictores de respuesta o pronósticos. El tamaño de la muestra en si también limita algunas de las interpretaciones que pudieran tomarse. Por lo que hay que ser precavidos a la hora de toma de decisiones.

Dadas las ventajas, conveniencia y tolerabilidad del tratamiento, considero que el régimen de TC es una opción razonable para pacientes con CaCU avanzado o recurrente, especialmente para aquellas que se incluyan en los grupos de riesgo de Moore intermedio y bueno.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- 2.- Varios. GLOBOCAN 2012 (IARC). Mexico Fast Stats. globocan.iarc.fr/factsheet.asp.
- 3.- Walboomers JM, Jacobs MV, et al. Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-9.
- 4.- Anttila T, Saikku P, Koskela R et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001; 285: 47-51.
- 5.- Hawes SE, Kiviat NB. Are genital infections and inflammations cofactors in the pathogenesis of invasive cervical cancer?. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2002; 94(21):1592-93.
- 6.- Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312):1093-101.
- 7.- Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Cervical carcinoma and cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 119:1108-1124.
- 8.- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128(4):927-35.
- 9.- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590): 890-907.
- 10.- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24(3):S3-11
- 11.- Grisaru D, Covens A, Chapman B, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer* 2001; 92(12):2999-3004.



- 12.- Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:1358-86.
- 13.- Varios, et al. Cervix uteri cancer staging 7th edition. [ww.cancerstaging.org/staging/posters/cervix24x30.pdf](http://www.cancerstaging.org/staging/posters/cervix24x30.pdf).
- 14.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Cervical cáncer. Version 2.2015. En www.nccn.org.
- 15.- Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535-540.
- 16.- Chemoradiotherapy for cervical cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Jan 20(1): CD008285.
- 17.- Friedlander M, Grogan M, U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist*. 2002;7(4):342.
- 18.- Haasbeek CJ, Uitterhoeve AL, van der Velden J, González DG, Stalpers LJ. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol*. 2008;89(2):197.
- 19.- Maneo A, Landoni F, Cormio G, et al. Radical Hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 1999; 9(4): 295-301.
- 20.- Haasbeek CJ, Uitterhoeve AL, van der Velden J, et al. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol* 2008;89:197-204.
- 21.- Long III H. Management of Metastatic Cervical Cancer: Review of the Literature. *J Clin Oncol* 2007; 25:2966-74.
- 22.- Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis-Platinum in Treatment of Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981;38: 899-903.
- 23.- Bonomi P, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1985; 3(8):1079-85.



- 24.- Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, et al. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:1194–1204.
- 25.- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113-19
- 26.- Long III HJ, Bundy BN, Grendys Jr EC, et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626-33.
- 27.- Monk BJ, Sill MW, McMeekin S, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649-55.
- 28.- Giannis Mountzios G, Soultati A, Pectasides D, Dimopoulos DA, Papadimitriou CA. Developments in the systemic treatment of metastatic cervical cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2013;39: 430–443.
- 29.- Sit A, Kelley JL, Gallion H, et al. Paclitaxel and Carboplatin for Recurrent or Persistent Cancer of the Cervix. *Cancer Invest* 2004; 22(3): 368-73.
- 30.- Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Ginecol Oncol* 2014; 133:117-23.
- 31.- Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: The British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 54-8.
- 32.- Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, et al. The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 200-4.
- 33.- Tao X, Hu W, Ramirez P, et al. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S67-71.
- 34.- Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). *J Clin Oncol* 2012; 30: Abst 5006



- 35.- Colombo N, Carinelli S, Colombo A, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(7):vii27-32.
- 36.- Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res* 1998;4:2795–800.
- 37.- Gaffney DK, Haslam D, Tsodikov A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:922–8.
- 38.- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734
- 39.- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm410121.htm>.
- 40.- <https://www.angio.org/nhs-cancer-drug-fund-to-cover-bevacizumab-for-women-with-cervical-cancer>
- 41.- Monk BJ, Tewari KS. Evidence-Based Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32 (1): 2687-90.
- 42.- Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):44-9.
- 43.- Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, et al: Prospective validation of pooled prognostic factors in advanced cervical cancer: A Study of the Gynecologic Oncology Group. Society of Gynecologic Oncology 45th Annual Meeting on Women's Cancer, Tampa, FL, March 22-25, 2014 (abstr 143-144)
- 44.- Lopez-Graniel C, Dolores R, Cetina L, et al. Pre-exenterative chemotherapy, a novel therapeutic approach for patients with persistent or recurrent cervical cancer. *BMC Cancer* 2005;19(5):118-28.



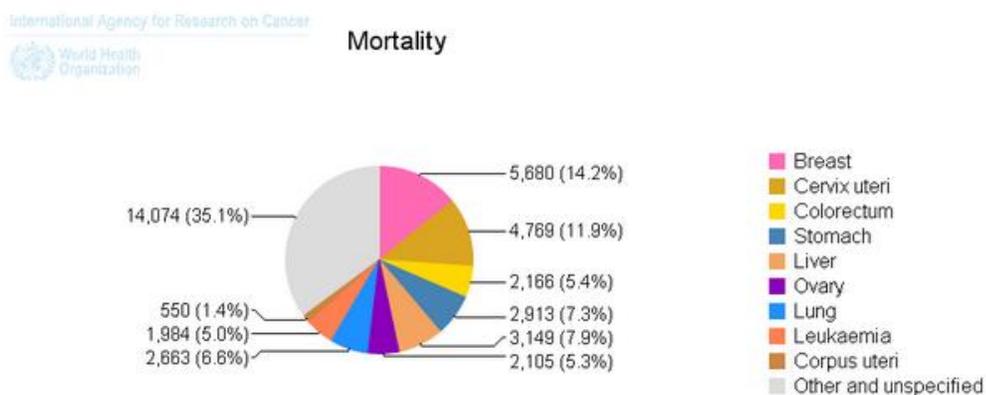
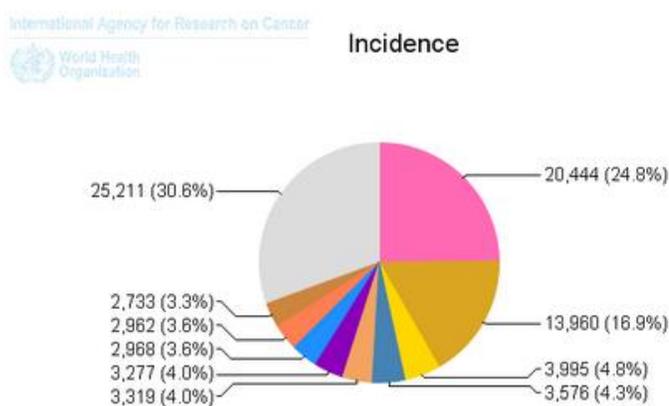
45.- Coronel J, Cetina L, Pacheco I, Trejo-Becerril C, González-Fierro A, Cruz-Hernandez E, Perez-Cardenas E, Taja-Chayeb L, Arias-Bofill D, Candelaria M, Vidal S, Dueñas-González A. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of chemotherapy plus epigenetic therapy with hydralazine valproate for advanced cervical cancer. Preliminary results. *Med Oncol* (2011) 28:S540–S546



ANEXOS

Anexo 1

Imagen tomada de: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
 Incidencia y mortalidad de las principales neoplasias malignas en la mujer en México.





Anexo 2

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) ha designado los estadios mediante clasificación TNM.

Definiciones TNM

Extensión del tumor (T)

Tis: las células cancerosas sólo se encuentran en la superficie del cuello uterino (la capa de las células que reviste el cuello uterino) sin crecer hacia (invadir) los tejidos más profundos. (Tis no está incluida en el sistema FIGO).

T1: las células cancerosas han crecido desde la capa de la superficie del cuello uterino hasta los tejidos más profundos de éste. Además, el cáncer puede estar creciendo hacia el cuerpo del útero, aunque no ha crecido fuera del útero.

T1a: existe una cantidad muy pequeña de cáncer que sólo se puede observar con un microscopio.

- **T1a1:** el área de cáncer es de menos de 3 milímetros (alrededor de 1/8 de pulgada) de profundidad y de menos de 7 mm (alrededor de 1/4 de pulgada) de ancho.
- **T1a2:** el área de invasión del cáncer es de entre 3 mm y 5 mm (alrededor de 1/5 de pulgada) de profundidad y de menos de 7 mm (alrededor de 1/4 de pulgada) de ancho.

T1b: esta etapa incluye los cánceres de etapa I que se pueden ver sin un microscopio. Esta etapa incluye también los tumores cancerosos que se pueden ver solamente con un microscopio y que se han propagado a más de 5 mm (alrededor de 1/5 de pulgada) de profundidad dentro del tejido conectivo del cuello uterino o que tienen más de 7 mm de ancho.

- **T1b1:** el cáncer se puede ver, pero no tiene más de 4 centímetros (alrededor de 1 3/5 de pulgada).
- **T1b2:** el cáncer se puede ver y tiene más de 4 centímetros.

T2: en esta etapa, el cáncer ha crecido más allá del cuello uterino y el útero, pero no se ha propagado a las paredes de la pelvis o a la parte inferior de la vagina. Puede que el cáncer haya crecido hacia la parte superior de la vagina.

T2a: el cáncer se ha propagado a los tejidos próximos al cuello uterino (*parametrio*).

- **T2a1:** el cáncer se puede ver, pero no tiene más de 4 centímetros (alrededor de 1 3/5 de pulgada).
- **T2a2:** el cáncer se puede ver y tiene más de 4 centímetros.

T2b: el cáncer se ha propagado a los tejidos adyacentes al cuello uterino (el parametrio).

T3: el cáncer se ha propagado a la parte inferior de la vagina o a las paredes pélvicas. El cáncer puede estar bloqueando los *uréteres* (conductos que transportan la orina de los riñones a la vejiga).

T3a: el cáncer se ha propagado al tercio inferior de la vagina, pero no a las paredes pélvicas.

T3b: el cáncer ha crecido hacia las paredes de la pelvis y/o está bloqueando uno o ambos uréteres (a esto se le llama hidronefrosis).

T4: el cáncer se propagó a la vejiga o al recto o crece fuera de la pelvis.

Propagación a los ganglios linfáticos (N)

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos cercanos.

N0: no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.

N1: el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos.

Propagación distante (M)

M0: el cáncer no se ha propagado a otros ganglios linfáticos, órganos o tejidos distantes.



M1: el cáncer se propagó a órganos distantes (como por ejemplo el hígado o los pulmones), a los ganglios linfáticos del pecho o el cuello, y/o al peritoneo (el tejido que cubre el interior del abdomen).

Agrupación de las etapas y etapas FIGO

Para asignar una etapa a la enfermedad, se combina la información sobre el tumor, los ganglios linfáticos y cualquier propagación del cáncer. Este proceso se conoce como *agrupación por etapas*. Las etapas se describen usando el número 0 y con números romanos del I al IV. Algunas etapas se dividen en subetapas indicadas por letras y números. Las etapas FIGO son las mismas que las etapas AJCC, excepto la etapa 0, que no existe en el sistema FIGO.

Etapa 0 (Tis, N0, M0): las células cancerosas sólo se encuentran en las células de la superficie del cuello uterino (la capa de las células que reviste el cuello uterino) sin crecer hacia (invadir) los tejidos más profundos del cuello uterino. La etapa también se llama carcinoma in situ (CIS), el cual es parte de neoplasia intraepitelial cervical en grado 3 (CIN3). Esta etapa no está incluida en el sistema de FIGO.

Etapa I (T1, N0, M0): en esta etapa el cáncer creció hacia (invadido) el cuello uterino, pero no fuera del útero. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

Etapa IA (T1a, N0, M0): esta es la forma más temprana de la etapa I. Hay una cantidad muy pequeña de cáncer que es visible solamente bajo el microscopio. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

- **Etapa IA1 (T1a1, N0, M0):** el cáncer es de menos de 3 milímetros (alrededor de 1/8 de pulgada) de profundidad y de menos de 7 mm (alrededor de 1/4 de pulgada) de ancho. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).
- **Etapa IA2 (T1a2, N0, M0):** el cáncer es de entre 3 mm y 5 mm (alrededor de 1/5 de pulgada) de profundidad y de menos de 7 mm (alrededor de 1/4 de pulgada) de ancho. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

Etapa IB (T1b, N0, M0): esta etapa incluye los cánceres en etapa I que se puede ver sin un microscopio, así como cánceres que sólo se puede ver con microscopio, si se han propagado a más de 5 mm (alrededor de 1/5 de pulgada) de profundidad dentro del tejido conectivo del cuello uterino o que tienen más de 7 mm de ancho. Estos cánceres no se han propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

- **Etapa IB1 (T1b1, N0, M0):** el cáncer se puede ver, pero no tiene más de 4 centímetros (alrededor de 1 3/5 de pulgada). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).
- **Etapa IB2 (T1b2, N0, M0):** el cáncer se puede ver y mide más de 4 centímetros. No se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

Etapa II (T2, N0, M0): en esta etapa, el cáncer ha crecido más allá del cuello uterino y el útero, pero no se ha propagado a las paredes de la pelvis o a la parte inferior de la vagina.

Etapa IIA (T2a, N0, M0): el cáncer se ha propagado a los tejidos próximos al cuello uterino (*parametrio*). Puede que el cáncer haya crecido hacia la parte superior de la vagina. El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

- **Etapa IIA1 (T2a1, N0, M0):** el cáncer se puede ver, pero no tiene más de 4 centímetros (alrededor de 1 3/5 de pulgada). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).
- **Etapa IIA2 (T2a2, N0, M0):** el cáncer se puede ver y mide más de 4 centímetros. No se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

Etapa IIB (T2b, N0, M0): el cáncer se ha propagado a los tejidos adyacentes al cuello uterino (el parametrio). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

Etapa III (T3, N0, M0): el cáncer se ha propagado a la parte inferior de la vagina o a las paredes pélvicas. El cáncer puede estar bloqueando los *uréteres* (conductos que transportan la orina de los riñones a la vejiga). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

Etapa IIIA (T3a, N0, M0): el cáncer se ha propagado al tercio inferior de la vagina, pero no a las paredes pélvicas. El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).



Etapas IIIB (T3b, N0, M0; o T1-3, N1, M0): cualquiera de lo siguiente está presente:

- El cáncer creció hacia las paredes de la pelvis y/o bloqueó uno o ambos uréteres (una condición llamada *hidronefrosis*), pero no se propagó a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.
○
- El cáncer se propagó a los ganglios linfáticos en la pelvis (N1), pero no a sitios distantes (M0). El tumor puede ser de cualquier tamaño y pudo haberse propagado a la parte inferior de la vagina o a las paredes pélvicas (T1-T3).

Etapas IV: ésta es la etapa más avanzada del cáncer de cuello uterino. El cáncer se ha propagado a órganos adyacentes o a otras partes del cuerpo.

Etapas IVA (T4, N0, M0): el cáncer se propagó a la vejiga o al recto, que son órganos cercanos al cuello uterino (T4). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).

Etapas IVB (cualquier T, cualquier N, M1): el cáncer se propagó a órganos distantes más allá del área pélvica, tales como los pulmones o el hígado.



Anexo 3

Paclitaxel.

Tomada de: <http://www.vademecum.es/principios-activos-paclitaxel-l01cd01>

Mecanismo de acción

Estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Inhibe la formación del huso mitótico en la división celular, bloqueando el proceso de mitosis.

Indicaciones terapéuticas y Posología

Premedicación: dexametasona 20 mg oral o IV, difenhidramina 50 mg IV, cimetidina 300 mg IV o ranitidina 50 mg IV.

Concentrado para sol. para perfus. IV debe diluirse antes de su uso. Ads.:

- 1ª línea de quimioterapia del cáncer de ovario, en combinación con cisplatino, o con enf. residual (> 1 cm), tras laparotomía inicial: 175 mg/m² de paclitaxel IV en 3 h, seguido de 75 mg/m² de cisplatino cada 3 sem, ó 135 mg/m² de paclitaxel en perfus. de 24 h, seguido de 75 mg/m² de cisplatino con intervalo de 3 sem entre ciclos.

- 2ª línea de quimioterapia del carcinoma metastásico de ovario tras fracaso de terapia con derivados del platino: 175 mg/m² en 3 h con intervalo de 3 sem entre ciclos.

- Tto. adyuvante de cáncer de mama y ganglios +, después de haber recibido la combinación de antraciclina y ciclofosfamida: 175 mg/m² en 3 h con intervalo de 3 sem entre ciclos, durante 4 ciclos.

- Tto. inicial de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en combinación con doxorubicina: dosis recomendada de paclitaxel 220 mg/m² IV en 3 h, con intervalo de 3 sem entre ciclos, la perfus. puede comenzar 24 h después de doxorubicina (50 mg/m²).

- Tto. inicial de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en combinación con trastuzumab, cuyo tumor tenga sobreexpresión de HER2 en rango 3 + inmunohistoquímica y no esté indicado tto. con antraciclina: dosis recomendada de paclitaxel 175 mg/m² IV en 3 h con intervalo de 3 sem entre ciclos, la perfus. puede comenzar al día siguiente de dosis inicio de trastuzumab.

- Carcinoma metastásico de mama que ha fracasado, o no son candidatos de terapia estándar con derivados de antraciclinas: 175 mg/m² en 3 h, con intervalo de 3 sem entre ciclos.

- Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado en combinación con cisplatino que no son candidatos a cirugía curativa y/o radioterapia: 175 mg/m² en 3 h, seguido de 80 mg/m² de cisplatino con intervalo de 3 sem entre ciclo.

- Sarcoma de Kaposi (SK) avanzado vinculado al SIDA, que ha fracasado terapia previa con antraciclina liposomal: 100 mg/m² en perfus. IV de 3 h, cada 2 sem.

Polvo para susp. para perfus. (5 mg/ml). Ads.:

- Monoterapia en el tto. de cáncer de mama metastásico en ads., si fracasa el tto. en 1ª línea de la enf. metastásica y no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas: 260 mg/m² IV, durante 30 min., cada 3 sem. En caso de neutropenia grave o neuropatía sensorial grave durante el tto., reducir a 220 mg/m² en los ciclos sucesivos; si hay recidiva de neutropenia, reducir a 180 mg/m².

No reanudar la dosis hasta que el recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$.

Pacientes con neutropenia grave o neuropatía periférica grave debe recibir una dosis reducida en un 20% (25% en SK) en ciclos sucesivos.

Modo de administración:

Vía IV. Administrar bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de quimioterápicos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad; lactancia; no administrar con recuento basal de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK); pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas; I.H. grave.

Advertencias y precauciones

I.H., mielosupresión, neuropatía periférica. Control hematológico, hepático y cardiaco. En combinación con radioterapia en carcinoma de pulmón, puede contribuir a desarrollar neumonitis intersticial. Si aparece mucositis en pacientes con SK, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25%. Evitar administración IA y extravasación. Si aparecen náuseas, vómitos y diarrea, tratar con



antieméticos y antidiarreicos. Interrumpir tto. en caso de: reacciones de hipersensibilidad; neuropatía sensorial. No recomendado < 18 años. Utilizar métodos anticonceptivos durante y después del tto. (6 meses en hombres y 1 mes en mujeres).

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave. Reducir dosis con bilirrubina > 2 ULN (disminución del aclaramiento de paclitaxel). Precaución en I.H., riesgo de toxicidad (monitorizar).

Interacciones

Advertencias y precauciones con inhibidores y/o inductores de CYP2C8 y CYP3A4. Evitar uso con otros anticancerígenos.

Embarazo

Cat. D. Contraindicado. No se dispone de información.

Lactancia

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Dado el potencial de causar reacciones adversas graves en lactantes, está contraindicado durante la lactancia. Durante la terapia debe interrumpirse la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir

Después de una perfusión de paclitaxel, la capacidad de los pacientes para realizar tareas que requieren cierta destreza (conducir, utilizar máquinas, etc.) puede estar reducida debido a la cantidad de alcohol contenida en el medicamento.

Reacciones adversas

Infección, infección del tracto urinario, foliculitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis, sinusitis; neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, mielosupresión, neutropenia febril; anorexia, deshidratación, descenso del apetito, hipopotasemia; insomnio, depresión, ansiedad; neuropatía periférica, neuropatía, hipoestesia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, cefalea, disgeusia, mareos, neuropatía motora periférica, ataxia, trastornos sensoriales, somnolencia; aumento del lagrimeo, visión borrosa, ojo seco, queratoconjuntivitis seca, madarosis; vértigo; taquicardia, arritmia, taquicardia supraventricular; rubor, sofocos, hipertensión, linfoedema; disnea, epistaxis, dolor faringolaríngeo, tos, rinitis, rinorrea; náusea, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral; alopecia, erupción cutánea, trastornos de las uñas, prurito, piel seca, eritema, pigmentación/decoloración de las uñas, hiperpigmentación de la piel, onicolisis, cambios en las uñas; artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor óseo, dolor de espalda, calambres musculares, dolor en los miembros; fatiga, astenia, pirexia, edema periférico, inflamación de la mucosa, dolor, rigor, edema, debilidad, descenso del estado funcional, dolor torácico, enfermedad similar a la gripe, malestar, letargia, hiperpirexia; pérdida de peso. Aumento de: ALT, AST, GGT, temperatura corporal, fosfatasa alcalina en sangre. Descenso de: hematocrito, recuento de glóbulos rojos.



Anexo 4

Carboplatino

Tomada de: <http://www.vademecum.es/principios-activos-carboplatino-l01xa02>

Mecanismo de acción

Produce enlaces cruzados en las cadenas de ADN.

Indicaciones terapéuticas

Carcinoma avanzado de ovario de origen epitelial. Carcinoma pulmonar de células pequeñas, en asociación con otros antineoplásicos. Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poli quimioterapia. Tto. neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enf. avanzada, formando parte de poli quimioterapia.

Posología

Monoterapia. Ads., dosis recomendadas: 400 mg/m² en perfus. IV única de corta duración (15-60 min). No reiniciar hasta pasadas 4 sem después del 1^{er} ciclo terapéutico y/o recuento de neutrófilos sea ≥ 2.000 cél/mm³ y plaquetas ≥ 100.000 cél/mm³, máx. 6 ciclos. Ajustar dosis según tolerancia hematológica y renal.

Se recomienda reducción del 20-25 % de la dosis en pacientes con factores de riesgo de mielosupresión y/o radioterapia o mal estado general.

I.R. (Clcr < 60 ml/min) riesgo de mielosupresión grave. I.R. (Clcr 41-59 ml/min): 250 mg/m². I.R. (Clcr 16-40 ml/min): 200 mg/m².

Modo de administración:

Vía IV. Administrar bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de quimioterápicos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad carboplatino o a otros compuestos con platino, mielosupresión grave, I.R. severa (Clcr < 20 ml/min), embarazo y lactancia, pacientes con localizaciones tumorales sangrantes, uso concomitante con vacuna de fiebre amarilla.

Advertencias y precauciones

Ancianos, niños (no existe experiencia), I.R. leve-moderada. Monitorización hematológica, renal, hepática. Riesgo de: toxicidad hematológica (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia), neurotoxicidad periférica (>65 años y/o en pacientes tratados previamente con cisplatino), reacciones de hipersensibilidad. Control neurológico y auditivo. Tomar medidas anticonceptivas durante y después del tto. (4 meses en mujeres y 6 meses en hombres).

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. grave (Clcr < 20 ml/min). Precaución en I.R. (Clcr < 60 ml/min) riesgo de mielosupresión grave. I.R. (Clcr 41-59 ml/min): 250 mg/m². I.R. (Clcr 16-40 ml/min): 200 mg/m².

Interacciones

Véase Contraindicaciones y Advertencias y precauciones Además:

Toxicidad aumentada por: antibióticos aminoglicosídicos o agentes nefrotóxicos.

Embarazo

Contraindicado. No existe información disponible en embarazadas. El uso debe considerarse después de informar al paciente del riesgo para el feto. Estudios animales, se observó toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se desconoce si se excreta en la leche humana.

Efectos sobre la capacidad de conducir



No se recomienda conducir vehículos o utilizar maquinaria después de la administración del producto.

Reacciones adversas

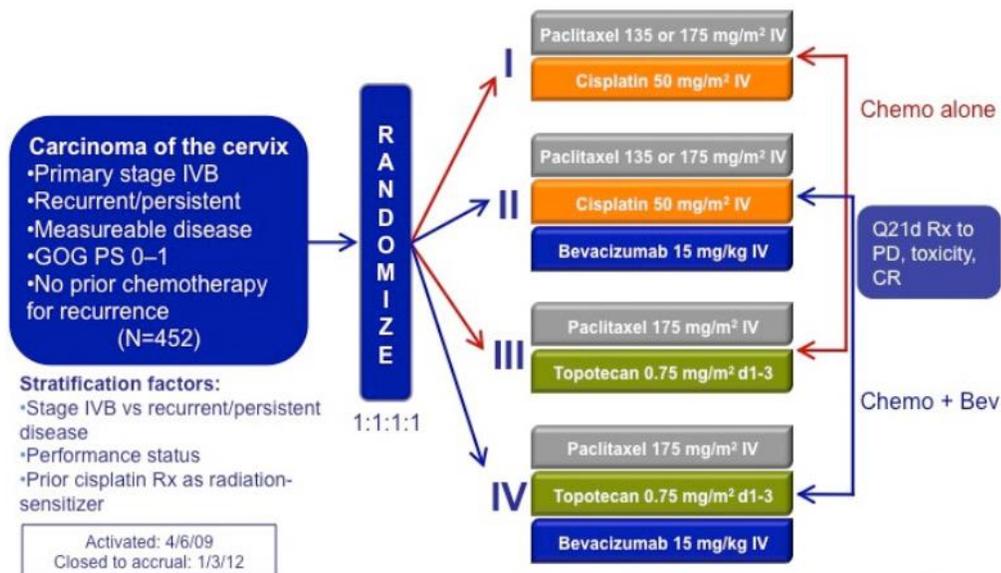
Mielosupresión, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia, mielotoxicidad; vómitos, dolor gastrointestinal, diarrea, estreñimiento; neuropatía periférica, ototoxicidad; hipersensibilidad; astenia, alopecia, fiebre, escalofríos; alteraciones de los electrolitos; uricemia y creatinemia; aumento de las fosfatasas alcalinas, SGOT, aumento de la bilirrubina total.

Anexo 5

Imagen tomada de: Tewari KS, Sill MW, Long HJ III, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748

Diseño del estudio y protocolo.

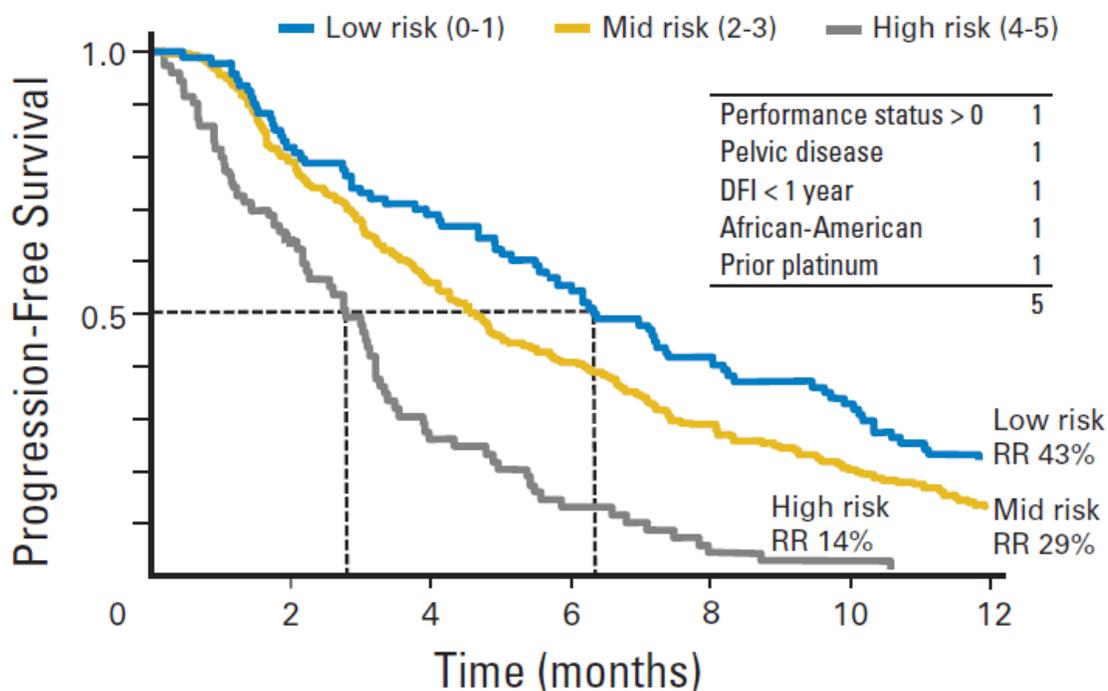
Figure S1: Protocol Schema





Anexo 6

Imagen tomada de: Monk BJ, Tewari KS. Evidence-Based Therapy for Recurrent Cervical Cancer. J Clin Oncol 2014;32 (1): 2687-90.



Anexo 6: Se visualiza el modelo predictor de respuesta según los criterios de Moore, donde apreciamos las diferentes tasas de respuesta según el grupo de riesgo. Con estos datos se construyó también podemos determinar la SLP como SG que podría esperar:

- a) **Riesgo alto:** SLP 3 meses, SG 5.6 meses.
- b) **Riesgo intermedio:** SLP 4 meses, SG 7.6 meses.
- c) **Riesgo bajo:** SLP 7 meses, SG 12 meses.



Anexo 7

TOXICIDADES SECUNDARIAS A QUIMIOTERAPIA SEGÚN NCI

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematológica					
Neutrófilos (x1000/mm ²)	+2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	-0.5
Plaquetas (x1000/mm ²)	NI	75-nl	50-74.9	25-49.9	-25
Leucocitos (x1000/mm ²)	+4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	-1
Hb (g/dl)	NI	10-NI	8-10	6.5-7.9	-6.5
Gastrointestinal					
Nausea ND		No	Capaz de comer moderado	Incapaz de comer	
Diarrea	No	2-3 veces	4-6 veces	7-9 veces	+ 10
Vomito	No	1/día	2-5 día	6-10 día	+ 10
Neurológica					
Sensorial	No	asintomático Disminución de REMs	parestias no ADL	parestias si ADL	invalidez
Hepática					
ALT	No	-2.5 valor/nl	2.5 a 5	5 a 20	+20
AST	No	-2.5 valor/nl	2.5 a 5	5 a 20	+20
BT	No	-1.5 valor/nl	1.5 a 3	3 a 10	+10
Nefrotoxicidad					
Creatinina	No	-1.5 valor/nl	1.5 a 3	3 a 6	+6



Anexo 8

ESCALA FUNCIONAL DE ECOG /OMS

Clasificación de la capacidad funcional de ECOG/OMS

- 0 Completamente activo; capaz de realizar todas sus actividades sin restricción y sin ayuda de analgesia
- 1 Restricción para actividad que requiere esfuerzo; se mantiene ambulante y capaz de realizar trabajo leve o una ocupación sedentaria. Paciente que está completamente activo, pero que requiere analgesia.
- 2 ambulatorio y capaz de valerse por sí mismo, pero incapaz para realizar cualquier trabajo. Fuera de la cama más de 50 % del tiempo de vigilia.
- 3 Capacidad limitada para valerse por sí mismo; confinado a la cama o a una silla más de 50% del tiempo de vigilia.
- 4 Completamente incapacitado para valerse por sí mismo y confinado totalmente a una cama o a una silla



CRONOGRAMA DE PROTOCOLO DE ESTUDIO

ACTIVIDADES PROYECTADAS	TIEMPO PROYECTADO:
Búsqueda y análisis de la literatura y Redacción del protocolo de estudio.	Octubre-Noviembre 2012
Revisión por asesores y corrección de la propuesta.	Diciembre 2012
Solicitud de evaluación del proyecto por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud	Diciembre 2012-Enero 2013
Revisión de expedientes clínicos y colección de información	Enero-Febrero 2013
Integración de la base de datos y análisis estadístico de la información	Febrero 2013-diciembre 2014
Revisión e Informe final	Marzo 2015