



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

“Evaluación de la seguridad y eficacia de la Quimio-radioterapia concomitante con gemcitabina en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y falla renal comparado con cisplatino como agente radiosensibilizador y con radioterapia como modalidad única de tratamiento, del 2003-2015. Análisis retrospectivo de pacientes tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dra. Melanie Cuevas Uribe

Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez

DIRECTOR DE TESIS



Ciudad de México

2016



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“Evaluación de la seguridad y eficacia de la Quimio-radioterapia concomitante con gemcitabina en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y falla renal comparado con cisplatino como agente radiosensibilizador y con radioterapia como modalidad única de tratamiento, del 2003-2015. Análisis retrospectivo de pacientes tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología”

Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez
Director de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Fernando Ulises Lara Medina
Profesor titular del curso de Oncología Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Melanie Cuevas Uribe
Médico Residente de Tercer Grado Oncología Médica
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

INDICE

I.	Título	4
II.	Introducción	5
III.	Antecedentes	8
IV.	Planteamiento del Problema	27
V.	Justificación	29
VI.	Pregunta de Investigación	31
VII.	Hipótesis	31
VIII.	Objetivos	
	8.1 Principal	32
	8.2 Secundario	32
IX.	Material y Métodos	
	9.1 Diseño	33
	9.2 Sitio	33
	9.3 Período	33
	9.4 Material	33
	9.5 Descripción general	33
	9.6 Criterios de selección	
	9.6.1 Criterios de Inclusión	33
	9.6.2 Criterios de Exclusión	34
	9.6.3 Criterios de Eliminación	34
	9.7 Métodos	34
	9.8 Tamaño de la muestra	35
	9.9 Descripción de Variables	36
X.	Recursos Humanos y Recursos materiales	40
XI.	Análisis estadístico	40
XII.	Consideraciones éticas	41
XIII.	Resultados	42
XIV.	Discusión	52
XV.	Conclusiones	55
XVI.	Referencias	56

I. TÍTULO

Evaluación de la seguridad y eficacia de la Quimio-radioterapia concomitante con gemcitabina en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y deterioro en la función renal comparado con cisplatino como radiosensibilizador y con radioterapia como modalidad única de tratamiento, del 2003-2015. Análisis retrospectivo de pacientes tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología

II INTRODUCCIÓN

Epidemiología del Cáncer Cervicouterino

El Cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública, que ocupa el cuarto lugar en tasas de incidencia a nivel mundial, con un estimado de 528.000 nuevos casos en 2012 (tasa de mortalidad global de 6.8 por 100,000 mujeres). Más de 85% de la carga global ocurre en países en desarrollo, donde representan 12% de los cánceres femeninos.¹

Aproximadamente 15% de nuevos casos ocurre en América Latina, con una prevalencia para cinco años de 207,031 casos, de acuerdo con los registros de 2002; se estima que para el año 2020 habrá un aumento de 41% de casos de CaCu en esta región del mundo.²

En México el CaCu representa la segunda neoplasia más frecuente en mujeres (tasa de incidencia de 23 por cada 100,000 mujeres), la incidencia estimada en el 2015 fue de 15 988 casos con un incremento del 14% de casos respecto a cifras del 2012, existe una mayor incidencia de CaCu en los estados de mayor pobreza y menos infraestructura de salud.³ En el 2015 se registraron 5511 muertes, ocupando el segundo lugar en tasas de mortalidad (11.9%) con 8 mujeres por cada 100,000 mujeres.⁴

La detección oportuna de CaCu, a través de la citología cervical, ha llevado a reducir las tasas de incidencia en países Europeos y en el Norte de América. Sin embargo, en países en desarrollo continúa siendo un problema de salud pública debido al número de mujeres que padecen la enfermedad o mueren por esta causa, mayormente las más vulnerables. A pesar de los métodos de detección temprana, el 65% corresponde a lesiones invasoras, y alrededor del 80% se diagnostican en etapas localmente avanzadas con estadios clínicos IB2-IVA, (Mohar et al, 2000) de acuerdo con la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).^{4,5}

El CaCu sigue un patrón de progresión relativamente ordenado. Se caracteriza primeramente por su diseminación loco-regional a los órganos pélvicos y ganglios linfáticos regionales y posteriormente a los órganos a distancia. La elección del tratamiento depende de factores como: el estadio clínico (EC), el

tamaño tumoral, la presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor, la histología y condiciones mórbidas. Es estadificado clínicamente, y la estadificación es el indicador más importante de supervivencia a largo plazo. De manera general, las etapas tempranas son efectivamente tratadas con cirugía o quimiorradioterapia. Las etapas localmente avanzadas tienen como tratamiento primario quimiorradioterapia.⁶

Clasificación

El objetivo primario de los sistemas de estadificación es ofrecer una clasificación de la extensión de la enfermedad que permita comparar pacientes y métodos de tratamiento entre diferentes centros y dividir a los pacientes en grupos para conocer su pronóstico.⁷

El sistema FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) es el más aceptado en el mundo, y decide que la estadificación clínica debe continuar, la evaluación ganglionar durante la estadificación no es necesaria porque la clasificación quirúrgica no puede ser empleado en todo el mundo, especialmente en países de bajos recursos. Se han realizado cambios graduales con el objetivo de mejorar la validez del sistema de estadificación. Los cambios más recientes del 2009 son el consenso entre diferentes sociedades y agencias internacionales.^{8,9} Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de la FIGO

FIGO	Características	TNM
	No se puede evaluar tumor primario	Tx
	Sin evidencia de tumor primario	T0
	Carcinoma in situ (carcinoma pre invasor)	Tis
I	Carcinoma limitado al cérvix (no se cuenta la extensión al cuerpo)	T1
IA	Carcinoma infiltrante diagnosticado al microscopio	T1a

IA1	Infiltración del estroma < 3 mm de profundidad, extensión superficie > 7 mm	T1a1
IA2	Infiltración > 3 mm, pero < 5 mm en profundidad, con extensión de superficie < 7 mm	T1a2
IB	Lesión visible clínicamente, limitada al cérvix	T1b
IB1	Lesión visible clínicamente <4 cm en su diámetro máximo	T1b1
IB2	Lesión visible clínicamente >4 cm en su diámetro máximo	T1b2
II	Carcinoma invade más del útero, no afecta pared pélvica o tercio inferior de vagina	T2
IIA	Sin invasión parametrial	T2a
IIA1	Lesión clínicamente visible <4 cm	T2a1
IIA2	Lesión clínicamente visible >4 cm	T2a2
IIB	Clara invasión a parametrios	T2b
III	Tumor que se extiende a tercio inferior de la vagina / pared pélvica / hidronefrosis / exclusión renal	T3
IIIA	Tumor que invade tercio inferior de la vagina / no extensión a pared pélvica	T3a
IIIB	Extensión a pared pélvica / hidronefrosis / exclusión renal	T3b
IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera y toma mucosa de recto o vejiga.	T4
IVA	Diseminación a órganos subyacentes	
IVB	Diseminación a distancia	
	No se confirman en ganglios regionales	NX
	Sin metástasis en ganglios regionales	N0

IVC	Metástasis a distancia	M1
-----	------------------------	----

Adaptada de Pecorelli S, et al.⁹

Las limitaciones de la estadificación clínica pueden conducir a la subestadificación de algunos pacientes. Por esta razón, la modalidad de imagen adicional, como la tomografía computarizada y, más recientemente, la tomografía por emisión de positrones PET/ CT, se emplean con frecuencia en los Estados Unidos para fines de planificación de tratamiento. Pueden ayudar a evaluar el tamaño del tumor, determinar la extensión de la enfermedad, involucro de ganglios linfáticos e hidronefrosis. PET-FDG es altamente sensible y específico para detección de afección en ganglios linfáticos paraaórticos en pacientes con enfermedad localmente avanzada (sensibilidad del 75% y especificidad del 95%). El trazador radioactivo utilizado con mayor frecuencia es Flúor Desoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa que se acumula en los tejidos con actividad metabólica elevada como es el caso del tejido tumoral. El impacto del PET/CT en la estadificación es limitada en etapas tempranas. Se recomienda en pacientes con etapa IB1 o mayor, principalmente si hay sospecha de involucro ganglionar.^{10,11}

La utilidad de la IRM radica en su capacidad para evaluar con mayor precisión el grado de extensión de la enfermedad en etapa temprana, es superior a la TAC para medir el tamaño del tumor y determinar involucro del cuerpo uterino, parametrio, vejiga o recto.¹² La cistoscopia y rectosigmoidoscopia debe de realizarse si los estudios de imagen tienen signos sugestivos de invasión a vejiga y recto.¹³

III. ANTECEDENTES

Tratamiento para el Cáncer Cervicouterino Localmente Avanzado

En México, el cáncer cervicouterino (CaCu) localmente avanzado (etapas IB2 - IVA) representa hasta 80% de los casos. Adicionalmente entre el 10 y 20% de estas pacientes presentan deterioro renal. Durante muchas décadas, la radioterapia fue el tratamiento estándar para esta condición clínica,¹⁴ sin embargo, durante 1990 se extendió el uso de quimioterapia asociada a la radioterapia y, finalmente en 1999, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados

Unidos emitió una observación con respecto al beneficio de la quimio-radioterapia concomitante (Qt-Rt), en comparación con la radioterapia sola, sustentado con varias publicaciones (Keys et al, 1999, Peters et al, 1999, Rose et al, 1999, Whitney et al, 1999).^{15,16,17,18,19} Todos estos trabajos, mostraron beneficio absoluto a favor del tratamiento combinado. Estos resultados motivaron la realización de más ensayos clínicos; no obstante, algunos fueron difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad de los grupos. La diversidad de resultados —incluso algunos contradictorios respecto al beneficio de la quimioterapia— justificó el diseño de varios meta-análisis, los cuales finalmente confirmaron el beneficio de la quimio-radioterapia en cáncer cervicouterino localmente avanzado. Se evaluaron esquemas de platino vs. no platino, así como la periodicidad de aplicación (semanal vs. más de una semana) y la intensidad de dosis (≤ 25 mg/m²/semana de cisplatino vs. más de 25 mg/m²/semana). Los objetivos de estos estudios fueron supervivencia global, intervalo libre de recurrencia y toxicidad. Se concluyó que cisplatino (a dosis mayor de 25mg/m²/semana) es el mejor esquema radiosensibilizador, ya que reduce 20% el riesgo de muerte.²⁰

Al sumar el total de pacientes participantes en los ensayos clínicos realizados, se alcanza la cifra de 4818 pacientes, en las que el tratamiento, basado en quimioterapia-radioterapia concomitante, muestra claro beneficio en supervivencia global, así como en intervalo libre de recurrencia, con toxicidad aceptable. Se observa 6% de beneficio en supervivencia global y 8% en intervalo libre de recurrencia a 5 años.²¹

Regímenes de quimioterapia que incluyan cisplatino son superiores a aquellos con hidroxiurea o 5-FU en infusión, con disminución del riesgo de muerte del 39 al 42% en esquemas con platino, CDDP monodroga con mejor perfil de toxicidad.^{22,23,24}

Actualmente el estándar de tratamiento consiste en radioterapia externa concomitante con quimioterapia, cisplatino 40 mg/m²/sem (máximo 80 mg) por 6 semanas, iniciando el D1 de la radioterapia, seguido de braquiterapia.^{27,28} La dosis de Radioterapia externa va de 45-50 Gy en 180-200 cGy por fracción. Pacientes con ganglios iliacos comunes o paraaórticos positivos, pueden ser

tratadas con campos extendidos de radiación, con o sin quimioterapia. El volumen a tratar incluye el tumor más útero, tejido parametrial, ganglios linfáticos pélvicos (cadena iliaca interna, externa, obturador, presacros) y ganglios linfáticos iliacos comunes bajos o inferiores. Los márgenes para tratar enfermedad microscópica incluye los bordes de los campos del tumor determinado por palpación y TAC, además de 2 cm de margen. La terminación oportuna de la radioterapia es fundamental para desenlaces óptimos. En datos de ensayos retrospectivos, las pacientes con tiempos de tratamiento de radioterapia mayores de 9-10 semanas tuvieron tasas significativamente más altas de falla pélvica en comparación con las mujeres que completaron tratamiento en menos de 6-7 semanas. Por lo que se recomienda que el período total de tratamiento o tiempo de prostración (intervalo de tiempo tanto del tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia) debe ser ≤ 52 días, ya que existe una reducción del 1.1% del control local por cada día de retraso cuando el período de prostración es mayor a 52 días.^{25,27} La braquiterapia constituye un componente esencial del tratamiento en este grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada que reciben quimio-radioterapia. La braquiterapia puede ser de alta tasa de dosis que corresponde >12 Gy/hr (con Iridio 162) o baja tasa de dosis 0.4-2 Gy/hr (cesio 137). En un análisis de cuatro estudios que incluyó 1,265 mujeres no se observó diferencias en términos de supervivencia global, intervalo libre de enfermedad, tasas de control local, recurrencia y metástasis para pacientes con CaCu EC I, II, III que recibieron tanto braquiterapia con alta o baja tasa de dosis. Un meta-análisis reciente que comparó estas dos modalidades de tratamiento (braquiterapia de BTD versus ATD), demostró que son equivalentes en términos de supervivencia, recurrencia pélvica y con perfil de toxicidad aceptable; el tratamiento con Braquiterapia de alta tasa de dosis se asocia con mayor toxicidad aguda, como la gastrointestinal (intestino delgado). Se debe individualizar el tratamiento para cada paciente, una de las ventajas potenciales de esta última modalidad de tratamiento con Braquiterapia-ATD es que se puede llevar a cabo de manera ambulatoria y mayor comodidad de la paciente.²⁶

La disfunción renal limita la efectividad del tratamiento estándar, debido a la nefrotoxicidad del cisplatino que se reporta en varios estudios²⁹. Pacientes con

disfunción renal reciben únicamente radioterapia en la mayor parte de los centros oncológicos en México, a pesar que desde hace dos décadas, se demostró que la efectividad de la radioterapia sola es inferior a la quimio-radioterapia concomitante, limitando la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.²⁸

El tratamiento con cisplatino induce mecanismos de inflamación, lo que conduce a una reducción en los niveles de antioxidantes, dando lugar a un fallo de la protección antioxidante contra los radicales libres generados por el cisplatino. La inflamación, el estrés del retículo endoplásmico y el estrés oxidativo, contribuyen a la toxicidad renal inducida por cisplatino.³⁰ El daño renal producido por el cisplatino se comprueba por una disminución en la depuración de creatinina y alteraciones en los electrolitos, principalmente hipomagnesemia, el principal sitio de daño renal se da en los túbulos proximales y distales.³¹

La nefrotoxicidad comúnmente se gradifica por los incrementos en los niveles de creatinina, de acuerdo a la escala de CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)³⁶. En la Tabla 2. Se enlista la gradificación de nefrotoxicidad de acuerdo a CTCAE v4.03. Tabla 2.

Tabla 2. Gradificación de nefrotoxicidad por CTCAE v4.03

Evento Adverso	1	2	3	4	5
Lesión Renal Aguda	Incremento de los niveles de creatinina >0.3 mg/dL; incremento de la creatinina 1.5 a 2	Creatinina 2 a 3 veces más de los niveles	Creatinina 3 veces más del nivel basal / Creatinina mayor a 4 mg/dl (Hospitalización)	Consecuencias potencialmente mortales (Diálisis indicada)	Muerte

	veces más del nivel basal.	basales	indicada)		
Definición: Desorden caracterizado por pérdida aguda de la función renal, y tradicionalmente se clasifica en prerrenal, renal y postrenal. CTCAE v4.03					

Espelie et al, utilizaron los criterios de RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney disease) para definir el daño durante o posterior al tratamiento con quimiorradioterapia concomitante.³²

Como ya se mencionó previamente con base a la evidencia descrita, la QT-RT ha sido adoptada como el tratamiento estándar para las pacientes con CaCu localmente avanzado en población con función hematológica y renal normal. No obstante, la interpretación del beneficio clínico se complica por las diferencias en los diseños de los estudios. Sin embargo existen 3 metanálisis para evaluar el efecto de la QT-RT en estas pacientes. Uno de ellos (Green et al., 2001) basado en 18 estudios de 11 países, confirmando el beneficio de la QT-RT concomitante. La ventaja absoluta de supervivencia estimada a partir de QT-RT, en comparación con solo la RT a 5 años, fue del 10% para aquellos con enfermedad en etapa I/IIA, pero sólo el 3% para aquellos con enfermedad etapa III/IVA. Estos resultados son consistentes con lo reportado en el metanálisis de 2010 (Vale *et al.*, 2010,). Es importante mencionar que todos los estudios previos consideran candidatas a las pacientes para recibir esta terapia en condiciones hematológicas y renales normales y no se mencionan otras comorbilidades.³³

Guías de tratamiento internacionales como la del Royal College of Radiologists, sugieren el uso de cisplatino ajustado a la depuración de creatinina; con el objetivo de otorgar el beneficio del tratamiento estándar a pacientes con deterioro renal. Sin embargo, se reconoce que podría acentuar la disfunción renal.³⁴

Tratamiento para el Cáncer Cervicouterino Localmente Avanzado en pacientes con Insuficiencia Renal

Actualmente México se encuentra en un proceso de transición donde la población presenta aumento inusitado de sobrepeso, obesidad que afecta a todas las edades, zonas urbanas y rurales de las diferentes regiones del país. El sedentarismo, poco tiempo dedicado a actividades vigorosas, sugieren una importante contribución de la inactividad física al aumento de la prevalencia de obesidad y enfermedades crónicas observado en México en los últimos años. Según los resultados de la encuesta nacional de salud del 2012, se estima que en México hay 22.4 millones de adultos de 20 años o más que padecen hipertensión arterial de los cuales únicamente 11.2 millones han sido diagnosticados por un médico. De estos pacientes que han sido diagnosticados y que están en tratamiento, 5.7 millones presentaron cifras de tensión arterial que pueden considerarse como adecuadas, es decir mantiene su padecimiento controlado. Durante las últimas décadas el número de personas que padecen diabetes en México se ha incrementado y actualmente figura entre las primeras causas de muerte en el país. Los datos de la ENSANUT 2012 identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes, es decir, 9.2% de los adultos en México han recibido ya un diagnóstico de diabetes. Del total de diabéticos diagnosticados, 14.2% (poco más de 900 mil), dijeron no haber acudido al médico para el control de la diabetes en los 12 meses previos a la entrevista, es decir, se puede considerar que no se encuentran en tratamiento y por lo tanto están retrasando acciones de prevención de complicaciones. En relación con la comorbilidad con hipertensión, 47% de los individuos con diagnóstico médico de diabetes también han recibido ya un diagnóstico de hipertensión; esto es, del total de la población de 20 años o más en México, 4.3% (cerca de 3 millones), viven con diabetes e hipertensión. Por lo que se refiere a las complicaciones más frecuentes relacionadas con la diabetes, del total de individuos que reportan diagnóstico previo, 47.6% (3 millones) reportaron visión disminuida, 38% (2.4 millones) neuropatía periférica, 1.4% (89 mil) terapia de reemplazo renal con diálisis como modalidad, 2.8% (182 mil) infartos.³⁵

Sabemos que hay un subgrupo en la población de pacientes con diagnóstico de CaCu enfermedad localmente avanzada, que se presentan con deterioro de

la función renal previo al inicio del tratamiento, para las etapas clínicas IIB esta representa el 4%, mientras que para etapas clínicas más avanzadas, constituye aproximadamente el 25%. Esta es la neoplasia que de manera más frecuente se asocia a obstrucción urinaria. La incidencia de obstrucción ureteral al diagnóstico va de un rango del 14-34.5%.^{36,37}

Aunado a esto, el tratamiento estándar para estas pacientes es con quimioterapia basado en Cisplatino, el cual puede deteriorar la función renal, o incrementar la incidencia de efectos adversos como toxicidad hematológica, neurotoxicidad, ototoxicidad. La mayoría de los ensayos clínicos excluyen a este subgrupo de pacientes, por lo que se ha llevado a cabo la búsqueda de otras alternativas como fármacos radio sensibilizadores.³⁸

Una de las drogas que comúnmente se emplea como radio-sensibilizadora en este grupo de pacientes es el Gemcitabine, el cual es un análogo de la desoxicitidina, que inhibe la síntesis del DNA, los análogos de nucleósidos tienen potencial para inhibir la reparación del daño genómico inducido por radiación ionizante. Tiene perfil de toxicidad aceptable, dentro de sus principales efectos adversos se encuentran los Cardiovasculares como Edema periférico (32%), edema (13%), Mielosupresión es limitante de dosis (Relación a infusión prolongada). Anemia (70%; G4 1 a 2%), Leucopenia (65%), Neutropenia (65%; G4 5%) con nadir a los 10-14 días, y recuperación a los 21 días, Trombocitopenia (25 a 35%), Hepático con elevación de AST y ALT (70 a 75%; G3 10%, G4 5%), elevación de bilirrubinas (15 a 25%; G3 5%, G4 <2%). Tiene potencial emetogénico bajo (10-30%).^{39,40} No requiere ajuste de dosis en falla renal. Pacientes con insuficiencia renal crónica quienes se encuentren en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis como modalidad, se puede administrar gemcitabine, la hemodiálisis se debe instaurar 6-12 horas después de la infusión de gemcitabine.^{41,42}

Se sabe que gemcitabine tiene actividad contra varias estirpes de cáncer cervicouterino y que es un potente radio sensibilizador como monodroga o combinada con cisplatino.⁴³

Mc Cormack y colaboradores, realizaron un estudio fase IB en el que se incluyó a 10 pacientes no tratadas previamente con CaCu EC IB2-IIIB y se les ofreció

manejo con radioterapia y Gemcitabine de manera concomitante a dosis de 50 a 150m/m² durante 6 semanas, radioterapia 50.4 Gy en 28 fracciones, seguido de braquiterapia intracavitaria. Todas excepto una paciente permanecían libres de enfermedad a 29 meses de seguimiento, sin toxicidades limitantes del tratamiento (todas presentaron diarrea leve o moderada, y sólo 3 presentaron mielosupresión moderada). Lo cual confirma fuertemente los datos preclínicos sobre la potencia de este medicamento como radiosensibilizante.⁴⁴

Con base en estos datos, Pattarunatporn y colaboradores reportaron los resultados de otro estudio fase II con 19 pacientes tratadas con Gemcitabine a dosis de 300 mg/m² semanal durante las 5 semanas de radioterapia (dosis de 50 Gy) en pacientes con CaCu EC IIB, seguido de braquiterapia. La dosis fue bien tolerada, sin interrupción de la radioterapia, únicamente reportan una paciente con diarrea grado 3 y anemia, y ninguna toxicidad G4. Todas menos 2 pacientes presentaron respuesta completa a 20 meses de seguimiento, con una tasa de supervivencia libre de progresión del 84% y supervivencia global del 100%.⁴⁵

Otro pequeño estudio con gemcitabina como agente único fue reportado por Boulaga y colaboradores, quienes trataron a 19 pacientes con cáncer cervicouterino, localmente avanzado con un esquema que consistió en administrar gemcitabina en 3 subgrupos a dosis de 300, 500 y 600 mg/m² administrado en los días 1, 8,15, 40 y 47 junto con radioterapia pélvica externa; una vez más, no se presentaron toxicidades grado 3 ni 4 y se alcanzó respuesta completa en el 80% de los pacientes.⁴⁶

En 2004, Cetina presentó una publicación en la que se incluyeron pacientes en etapas IIIB y IVA, con nefropatía obstructiva asociada a insuficiencia renal, en este reporte, 8 pacientes que tenían creatinina sérica de 1.6-18.5 mg/100ml (mediana de 3.3, promedio 6.8), recibieron gemcitabina como radiosensibilizador a dosis de 300 mg/m² semanal y radioterapia a dosis estándar, así mismo todas recibieron braquiterapia con dosis al punto A de 83.7 Gy y punto B 67.4 Gy, 46% de ellas completaron 4 ciclos y 55% recibieron 5 aplicaciones. ocho de los nueve pacientes (89%) obtuvieron respuesta completa y presentaron mejoría en la depuración de creatinina (pre-

tratamiento, 22.78; post-tratamiento, 54.3 mg/ml/min) ($p=0.0058$) y todas presentaron normalización de la creatinina sérica. A una mediana de seguimiento de 11 meses (rango 6-14 meses), todas las pacientes estaban vivas, y una paciente presentaba enfermedad pélvica y otra sistémica. No fue el objetivo principal de este estudio valorar la supervivencia, sin embargo, se observó que las pacientes tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad. Aunque sólo se incluyeron 9 pacientes, es uno de los primeros trabajos que evidenció a otra droga como radiosensibilizador. Los autores sugieren que en la obstrucción ureteral causando cualquier grado de insuficiencia renal, no está contraindicada la quimiorradioterapia con el intento de curación, y en este sentido en donde el cisplatino no se debe administrar, la gemcitabina puede ser considerada como la mejor opción.³⁸

Otros investigadores han evaluado la combinación de gemcitabina y cisplatino concomitante con radioterapia. Álvarez y colaboradores, realizaron un estudio utilizando un régimen bisemanal de cisplatino a 30mg/m² y gemcitabina a 20mg/m². La radioterapia externa fue aplicada a la región pélvica en 23 fracciones en 5 semanas, para completar una dosis total de 46 Gy. Además, dos inserciones de braquiterapia (dosis total 85-90 Gy al punto A), fueron administradas en la tercera y quinta semana. Este esquema demostró ser tóxico, dado que las primeras 3 pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3 o más; por lo que, el cisplatino fue administrado una vez a la semana. A este nivel, la toxicidad hematológica grado 3 y 4 se mantuvo por debajo del 10%. La respuesta completa de 37 pacientes evaluables fue del 86%. Estos estudios sin embargo, no establecieron la dosis recomendada de estos agentes en combinación.⁴⁷ Zarba y colaboradores, reportaron un estudio fase I-II con el propósito de establecer la dosis recomendada semanal de gemcitabina para usarse como la dosis “estándar” con la dosis de cisplatino (40mg/m²) durante la radioterapia externa. En su estudio, pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado fueron tratadas con cisplatino a 40 mg/m² y gemcitabina en dosis escalonadas con una dosis inicial de 75 mg/m² con un incremento de 25 mg/m². La radioterapia consistió en 50.4 Gy en dosis fraccionadas por 5 semanas, seguido de braquiterapia a 30-35 Gy al punto A. Los resultados de la primera parte de este estudio demostraron que la dosis semanal recomendable

de gemcitabina con cisplatino fue de 125 mg/m². A este nivel, la toxicidad grado 3 fue principalmente no hematológica e incluyó: diarrea (21%), mucositis (13%), náusea/vómito (13%), toxicidad dermatológica (13%), astenia (4%); solamente se reportó neutropenia grado 4 en una paciente (4%). Similar a otros estudios llevados a cabo, con esta combinación, los rangos de respuesta completa en 36 pacientes evaluables fueron de 89%, con una mediana de seguimiento de 14 meses, 81% del total de la población del estudio fue reportado libre de enfermedad.⁴⁸

Dueñas González y colaboradores, realizaron un estudio fase II en pacientes con CaCu EC IB2-IIB, las cuales fueron aleatorizadas a recibir cisplatino 40 mg/m² o Cisplatino/gemcitabine (40 mg/m²-125 mg/m²) semanal por 6 semanas, concomitante con Radioterapia (50 Gy), seguido por histerectomía con linfadenectomía pélvica y paraaórtica a las 4 semanas, pacientes de alto riesgo (basado en muestras patológicas: márgenes positivos, invasión parametrial, ganglios linfáticos positivos), recibían braquiterapia adyuvante; en un análisis interino, los investigadores observaron más respuesta patológicas completas (56.5% vs 87%; p=0.0273) a favor del brazo que incluía gemcitabine, con menor necesidad de braquiterapia (p=0.0273). Estos resultados se observaron a pesar de que esta combinación fue más tóxica (toxicidad gastrointestinal y hematológica) y tuvo menor aplicaciones semanales de quimioterapia y menor intensidad de dosis del cisplatino. Lo cual resulta en una tiempo más prolongado en completar la radioterapia externa en el brazo experimental. Pendiente los datos de un fase III en curso para evaluar el impacto positivo en supervivencia global.⁴⁹

Estos estudios confirman fuertemente los datos preclínicos sobre la potencia de este medicamento como radiosensibilizador en CaCu.

Cisplatino versus gemcitabina en pacientes con deterioro en la función renal

No existe duda en el beneficio de la adición de la quimioterapia a la radioterapia en el tratamiento de las pacientes con CaCu localmente avanzado con un beneficio absoluto del 10% en la supervivencia global así como en la reducción significativa en la recurrencia local.⁵⁰ Existe evidencia de que el

beneficio de la quimioterapia se logra en aquellas pacientes que reciben al menos 3 ciclos de cisplatino a dosis de $40\text{mg}/\text{m}^2$ semanalmente.³⁴ El cisplatino se administra intravenosamente y su excreción es predominantemente renal. Esta quimioterapia produce numerosas toxicidades entre las que se incluye su alto potencial emético, nefrotóxico, neurotóxico y ototóxico. La toxicidad reportada es dosis dependiente y acumulativa. La sobredosis de cisplatino puede resultar en muerte debida a la falla renal y a la mielosupresión.⁵⁰ Por tanto, la elección del uso de cisplatino como radiosensibilizante requiere de la evaluación cuidadosa de la función renal, antes de decidir su administración. La pobre función renal limita la administración del cisplatino. La tasa de filtración glomerular se deteriora con la edad y muchos pacientes tienen enfermedades médicas comórbidas que comprometen aún más la función renal.⁵¹ A pesar de lo ya mencionado con anterioridad, actualmente existen algunas recomendaciones para el uso de cisplatino en pacientes oncológicos con falla renal. En pacientes con deterioro en la función renal la vida media del cisplatino se prolongada, por lo que se recomienda la modificación de la dosis. El Colegio Británico de Radiólogos sugiere el uso de la dosis total de cisplatino si la depuración de creatinina es $> 50 \text{ ml}/\text{min}$, una reducción del 25% si la depuración de creatinina se encuentra entre 30-50 y omisión de la dosis si la depuración de creatinina se encuentra por debajo de $30\text{ml}/\text{min}$.³⁴ Por otro lado los lineamientos de la Agencia del Cáncer de British Columbia, los cuales han sido adoptados en números ensayos clínicos sugieren el uso del 75% de la dosis total de cisplatino si la depuración de creatina se encuentra entre 45-59 ml/min y omisión de la dosis si la depuración de creatinina es $<45 \text{ ml}/\text{min}$.

Venook y colaboradores, en un ensayo clínico fase I en pacientes con cáncer y leucemia con disfunción hepática o renal, evaluó el papel de la gemcitabine como potente radiosensibilizador. Se incluyeron 43 pacientes de los cuales 40 fueron evaluables para toxicidad. Los resultados demostraron que los pacientes con elevación de AST toleraron la gemcitabina sin incrementar toxicidad, y los pacientes con niveles elevados de creatinina tuvieron toxicidad significativa inclusive a dosis reducidas de gemcitabina, incluyendo 2 eventos de toxicidad dermatológica catalogada como severa. Los pacientes con función renal disminuida parecieron también ser menos tolerantes de lo esperado a la

gemcitabina, aunque las toxicidades de dosis limitante en esos pacientes fueron inusuales y podría haberse debido al azar más que un fenómeno clínico relacionado a la dosis. Los autores concluyen que la dosificación de gemcitabina en pacientes con disfunción renal debe realizarse con precaución, pero debido a la variedad de toxicidad observada en el estudio no fue posible recomendar una dosis específica en pacientes con cáncer y disfunción renal.⁵²

En lo que se puede observar de la revisión de la literatura, parecer ser que la dosis de gemcitabine como radiosensibilizador (agente único) de 300 mg/m²/SC durante 6 semanas es la mejor opción, con base en la evidencia publicada en el ensayo clínico fase II de Pattaranutaporn y colaboradores en el año 2000, en el cual evaluaron pacientes con adecuada función renal; así como en los resultados del estudio piloto del Instituto Nacional de Cancerología, realizado por Cetina y colaboradores en el 2004 donde se administró gemcitabina a 300 mg/m²/SC en un grupo de pacientes con disfunción renal y se obtuvo buena tolerancia.

Tratamiento con Radioterapia como modalidad única

El uso de radioterapia (RT) para tratar tanto la enfermedad voluminosa (EC IB2) y localmente avanzado ha sido determinada por los patrones de casos en los diferentes estudios y práctica común. No fue hasta 1999 que 5 ensayos clínicos, los cuales incluyeron cerca de 2000 pacientes fueron publicados, demostrando que la tasa de supervivencia con radioterapia sola era inferior comparado con quimio-radioterapia. Más tarde un meta-análisis que incluyó 18 ensayos clínicos corroboró estos resultados, confirmando el beneficio absoluto en supervivencia global a 5 años del 6% y supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 8%; con reducción en el riesgo de recurrencia local, OR 0.59, IC 95% 0.50-0.69, y una tendencia a reducir las metástasis a distancia, OR 0.81, IC 95% 0.65-1.01). Esta reducción se observó en los ensayos clínicos que utilizaron tanto regímenes basados en platinos vs esquemas no basados en platinos. Se observó alta tasa de eventos adversos (grado 3/4), incluyendo toxicidad gastrointestinal (OR 1.98, IC 95% 1.49-2.63).^{53,54}

Como ya se describió previamente, actualmente el estándar de tratamiento para mujeres con CaCu enfermedad localmente avanzada es con quimio-radioterapia concomitante, a pesar que se conoce que el beneficio del tratamiento es mayor para etapas clínicas más tempranas (EC IB-IIB) vs estadios mas avanzados (EC III-IVA).^{54,55}

El beneficio en supervivencia asociado con el tratamiento a base de QT-RT, disminuye significativamente con el incremento de la etapa clínica. En mujeres con EC IB-IIA, IIB y III a IVA el beneficio absoluto en supervivencia a 5 años fue de 10%, 7% y 3% respectivamente ($p=0.017$).^{54,55}

La radioterapia como modalidad única para enfermedad localmente avanzada falla en un número sustancial de casos. La tasa de falla de la radioterapia para pacientes con enfermedad en estadio IIB es del 20-50% y para la enfermedad en estadio III los rangos de frecuencia van del 50% hasta ser tan alto como 65%.⁵⁶

Pacientes de países en desarrollo se presentan con etapas clínicas más avanzada, por lo general se acompaña de gran carga tumoral, mal estado funcional, pobre estado nutricional y probable compromiso de la función renal, en comparación con las pacientes evaluadas en los ensayos clínicos. La quimio-radioterapia ha mostrado beneficio sobre la radioterapia sola en muchos ensayos clínicos fase III, la mayoría llevados a cabo en países desarrollados.⁵⁷ Srivastava et al, desarrolló un ensayo clínico controlado, aleatorizado, con una muestra de 305 pacientes en India, en el cual trato de comparar radioterapia definitiva 50 Gy/ 25 fracciones (pelvis total) como modalidad única de tratamiento (150) vs quimio-radioterapia con cisplatino 40 mg/m² semanal por 5 semanas (155), en pacientes con CaCu EC IB-IVA. Posterior a la radioterapia se administró braquiterapia tanto de baja dosis, 35 Gy a punto A o altas dosis 18 Gy a punto A, la dosis total de RT externa + braquiterapia intracavitaria a punto A fue entre 85-90 Gy. Las pacientes que no se consideraron candidatas a recibir braquiterapia, se administro RT externa hasta 66 Gy. El estudio tuvo período de seguimiento de 34 meses, la supervivencia libre de recurrencia locorregional a 2 años (objetivo primario) fue 55 % vs 54% para el grupo de

radioterapia vs quimio-radioterapia respectivamente, con una supervivencia libre de recurrencia locorregional media de 27 meses (RT) y 30 meses (QT-RT) no significativo, con una $p=0.624$. La supervivencia global a 2 años fue 58% y 60% con una supervivencia global media de 31 y 34 meses para el grupo de RT vs quimio-radioterapia respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa, con una $p=0.9$. El apego a la quimioterapia fue baja, solo el 85% recibió 3 o más ciclos de tratamiento. 94% completaron el plan de radioterapia, 86% de esas pacientes recibieron braquiterapia. El perfil de toxicidad, tanto aguda y tardía, fueron comparables en ambos grupos, la toxicidad aguda fue mayor en el grupo de Qt-Rt y requirieron hospitalizaciones frecuentes para hidratación con líquidos parenterales, 67% del grupo Qt-Rt presentaron toxicidad gastrointestinal vs 58% en grupo de Rt. La incidencia de toxicidad tardía al momento del análisis fue similar en ambos grupos y fue comparable con la literatura. Por lo tanto este estudio fallo en demostrar el beneficio de adicionar quimioterapia al tratamiento con radioterapia. Las razones son múltiples, incluyendo pacientes con enfermedad avanzada a la presentación y su pobre estado funcional, más importante aún, la falta de cuidados de soporte óptimos. Por lo tanto, el tratamiento con RT sola todavía puede seguir siendo una opción válida hasta que se tenga una mayor evidencia de ensayos grandes en grupos de pacientes no seleccionadas que demuestre un claro beneficio de adicionar tratamiento con quimioterapia.⁵⁸

El panel de expertos recomienda que las pacientes que no puedan ser tratadas con quimio-radioterapia, por su estado funcional o comorbilidades que contraindiquen adicionar el agente quimioterapéutico, pueden ser tratadas con radioterapia sola.^{55,59} En un subgrupo de pacientes, que presentan hallazgos de uremia, parametrio congelado, exclusión renal, es poco probable que presenten respuesta, y pueden ser tratadas con cuidados de soporte o radioterapia definitiva como modalidad única para disminuir la morbilidad y efectos tóxicos agudos de la adición de quimioterapia. Se deben realizar más ensayos clínicos aleatorizados donde se determine si el beneficio de la quimio-radioterapia para pacientes con etapas clínicas más avanzadas (EC III y IV) es menor, comparado con pacientes con etapa clínica más temprana.^{55,60,61}

Se ha evaluado e identificado en otros ensayos clínicos, que no todas los pacientes se benefician de la adición de quimioterapia al tratamiento con radioterapia, de manera particular con cisplatino. Un estudio exploratorio de Milosevic et al, que evaluó la medición de la presión intersticial del tumor (IFP) y la hipoxia pretratamiento como predictores de respuesta a cisplatino en 291 pacientes, tratadas con radioterapia (1994-1998) o quimio-radioterapia con cisplatino (1999-2009), la adición de cisplatino a radioterapia mejoró la supervivencia comparado al tratamiento solo con radioterapia (HR 0.61, $p = 0.0097$). Esta mejoría fue confinada a pacientes que tenían tumores con alta IFP (>18 mmHg) al diagnóstico (HR 0.40, $p=0.00091$), esto puede reflejar una alta proliferación celular, lo cual se sabe que influye en la presión de flujo intersticial, control local y supervivencia. No se observó beneficio de adicionar platino en aquellos tumores con bajo IFP (HR 1.05, $p=0.87$). No hubo diferencia en la efectividad del cisplatino en tumores con menor o mayor grado de hipoxia. Pero en la actualidad no existen biomarcadores predictivos que determinen la conducta terapéutica en estas pacientes, por lo tanto se necesitan validar estos resultados.⁶²

La radioterapia sola también puede ser utilizado en el contexto paliativo, esta es una modalidad de tratamiento loco-regional que cuando se administra puede conducir a un control de síntomas, así como respuesta tumoral. Su aplicación individualizada es necesario, se debe tener un equilibrio entre la eficacia y comodidad de la paciente con la intensidad del tratamiento, duración esperada de la paliación y la toxicidad potencial. Entre los factores importantes a considerar son el estado funcional de la paciente, extensión y localización del tumor, síntomas específicos, y la esperanza de vida. La incorporación óptima de la radioterapia se logra mejor en el contexto de un enfoque multidisciplinario para mejorar su calidad de vida y el estado funcional.⁶³

Los beneficios potenciales de la radiación paliativa se derivan principalmente de sus efectos citotóxicos locales (anti-tumor) y facilidad relativa de administración. Los efectos citotóxicos directos permiten la detención o la regresión de un tumor irradiado, que puede traducirse en una reducción de la sintomatología específica causada por el tumor. El objetivo de la radiación

paliativa es proporcionar alivio sintomático adecuado, al tiempo que limita el riesgo de complicaciones tanto agudas y tardías relacionadas con el tratamiento. Los esquemas de fraccionamiento de radiación paliativa común en tumores malignos ginecológicos han empleado dosis de 30 ± 40 Gy en 10 fracciones ± 20 , basada en la experiencia clínica de otros sitios tumorales. Un gran número de factores, incluyendo la edad de la paciente, la expectativa de vida, estado funcional, comorbilidad médica, antecedentes de tratamiento previo, agentes quimioterapéuticos potenciales, técnicas de cuidado de soporte alternativos y posible tratamiento de rescate, debe ser tomados en cuenta antes de ofrecer un curso de la irradiación.⁶³

Si bien gran parte de la experiencia que involucra la radiación paliativa, implica la radioterapia externa convencional, sin embargo las neoplasias ginecológicas son algo único en que la braquiterapia, ya sea intracavitaria o intersticial, también puede proporcionar un manejo eficaz de los síntomas, especialmente para sitios de enfermedad pélvica central (vaginal). La braquiterapia permite la administración potencial de dosis más altas de radiación directamente contra el tumor, con una reducción de la dosis a las estructuras circundantes normales.⁶³

Por lo tanto, podemos decir que la radioterapia es efectiva como modalidad de tratamiento locorregional en pacientes con enfermedad avanzada. Decisiones relacionadas al tratamiento deben de incluir una adecuada evaluación de la sintomatología de la paciente, extensión de la enfermedad, expectativa de vida, riesgo y toxicidad de la misma. Es así que esta modalidad de tratamiento sola puede considerarse como una opción más para pacientes que no son candidatas a recibir tratamiento multimodal.

Obstrucción Renal (Hidronefrosis) en Pacientes con CaCu Localmente Avanzado

La obstrucción parcial o total del tracto urinario provoca una serie de cambios funcionales y morfológicos del riñón que constituyen una entidad denominada Nefropatía obstructiva. El pronóstico para pacientes con enfermedad avanzada se basa tanto en la extensión de la enfermedad pélvica local y la presencia de

enfermedad metastásica. Existen reportes en el que más del 70% de las pacientes que mueren por Cáncer Cervicouterino presentan evidencia de obstrucción ureteral por compresión, por lo tanto la hidronefrosis secundaria a tumor se incorporó a la etapificación de la FIGO. En general, se acepta que la obstrucción ureteral se asocia con peor pronóstico en pacientes con cáncer cervicouterino.^{36,64}

El uréter distal esta en el parametrio (este último constituido de manera primordial por tejido graso, a través del cual pasan los vasos uterinos, nervios, tejido fibroconectivo y vasos linfáticos) a medida que pasa desde la pared lateral de la pelvis a la vejiga, aproximadamente 2 cm lateral al margen del cérvix. Por lo tanto cuando el tumor se extiende al parametrio y lo compromete, el uréter puede encasillarse, condicionar hidroureteronefrosis y eventualmente falla renal. La obstrucción urinaria secundaria a procesos malignos se asocia a pobre pronóstico, resultando en una supervivencia media de 3-7 meses.⁶⁵

La obstrucción urinaria aguda es una complicación frecuente en este grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada y requiere de derivación con colocación de stent o cualquier otra intervención. Una proporción de pacientes con EC IIIB no van a desarrollar complicaciones renales y nunca van a requerir de colocación de catéter ureteral.^{64,65} Lee, et al encontró que el 48% de las pacientes con EC IIIB de la FIGO e hidronefrosis requieren colocación de catéter ureteral.³⁶ Tanto la hidronefrosis unilateral o bilateral están asociadas a falla renal, la cual puede comprometer el manejo óptimo. Estas pacientes tienen un pronóstico adverso, y usualmente son manejadas con RT paliativa, en algunas ocasiones con mejor soporte médico o diversos procedimientos paliativos.⁶⁵

La intervención médica para prevenir la falla renal es requerida en esta clase de pacientes. Pacientes con falla renal exclusivamente debida a hidronefrosis deben ser evaluados para colocación de catéter doble J ureteral.^{36,64}

A pesar de que la derivación de la vía urinaria se asocia a morbilidad en pacientes con tumores urogenitales, en un estudio Romero y Cols. concluyen que hay una mejoría importante de la función renal sin mortalidad asociada al

tratamiento. Las pacientes que más se beneficiaron fueron aquellas mayores de 52 años y con cáncer cervicouterino comparado a otras neoplasias.⁶⁶

Logsdon y Eifel reportó la experiencia del MD Anderson de pacientes con CaCu con etapa clínica EC IIIB de 1960-1993; de 983 pacientes tratadas con intención curativa, menos del 5% recibieron Quimio-radioterapia concomitante. 30% (291) tenían hidronefrosis y esas pacientes tuvieron pobre supervivencia cáncer específica que aquellas pacientes sin hidronefrosis (28% vs 40%). No hubo diferencia en los desenlaces para pacientes con hidronefrosis bilateral vs unilateral.⁶⁷

La obstrucción ureteral del CaCu ocurre usualmente en el ligamento cardinal, 3-6 cm proximal a la unión ureterovesical. Muchos procedimientos que pudieran resolver la uropatía obstructiva son empleados, como cateterización ureteral retrógrada endoscópica, nefrostomía quirúrgica, ureterostomía quirúrgica y nefrostomía percutánea, una de las que con mayor frecuencia se utiliza. La cateterización ureteral endoscópica retrógrada por lo general no es una técnica factible en alrededor del 70% con obstrucción ureteral maligna.^{67,68}

En un análisis retrospectivo de las pacientes de los estudios GOG 55, 85, 120 y 165, que incluyó 539 pacientes con CaCu etapa clínica IIIB, se evaluó la quimioradioterapia concomitante, y se observó que la hidronefrosis estaba presente en el 44.3% de las pacientes con EC IIIB, quienes mostraban una disminución del estado funcional, el cual impactó de manera negativa tanto en la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión. Se logró realizar derivación de la vía urinaria en el 88% de las pacientes (vía stent doble J ureteral o nefrostomía), asociándose a un incremento en la sobrevida. Por lo tanto la presencia de hidronefrosis es un marcador subrogado clínico de pobre estado funcional y peor supervivencia.⁶⁸

Sin embargo, todavía no conocemos el mejor momento para la aplicación de catéteres o nefrostomías. Actualmente no existen políticas o guías que sugieran colocación electiva de catéteres ureterales en este grupo de pacientes.⁶⁵ Se recomienda que todas las pacientes que presentan

hidronefrosis bilateral y baja tasa de filtrado glomerular, definido como depuración de creatinina <50 ml/min, deben ser llevadas a derivación urinaria electiva previo al inicio de tratamiento con radioterapia, ya sea con colocación de catéter doble J o nefrostomía percutánea, las cuales son técnicas seguras y efectivas. La colocación de stent ureteral es la opción preferida como primera opción. Sin embargo, en los casos en que los niveles en suero previo al procedimiento de cistatina C sean mayores de 2.5 mg / L y la longitud del segmento de obstrucción ureteral sea mayor de 3 cm, estos pacientes pueden beneficiarse de drenaje percutáneo.^{65,68} La obstrucción urinaria puede comprometer la capacidad para administrar quimioterapia-radioterapia concomitante basada en cisplatino por su potencial nefrotóxico.

La no recuperación de la función renal posterior a la resolución de la hidronefrosis es dependiente de la edad y del espesor de la corteza renal. Edad mayor de 50 años y disminución en el espesor de la corteza renal (< 13 mm) indican pobre recuperación de la función renal.⁶⁹ La recuperación completa de la función renal a los 30 días posterior a la derivación, mejora la supervivencia de las pacientes.⁶⁹ Ishioka et al, ha propuesto un modelo pronóstico, que se basa en el estado de la enfermedad, albumina sérica y grado de hidronefrosis, los cuales predicen supervivencia y ayuda en la toma de decisiones para paciente con enfermedad avanzada.⁷⁰ Se debe de evitar el uso de cisplatino como agente radiosensibilizador en este grupo de pacientes, por su efecto nefrotóxico y empeorar la falla renal preexistente.⁷¹

En todos los casos de CaCu localmente avanzado, con obstrucción ureteral independiente del grado de falla renal, no se considera una limitante para la utilización de quimio-radioterapia con intento curativo. El manejo agresivo con desobstrucción ureteral de manera inicial puede ser curativo en pacientes jóvenes seleccionadas, sobretodo quienes tienen crecimiento exofítico del tumor, enfermedad parametrial menos densa y detección temprana de la falla renal.^{38,71}

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica se define como una disminución en la función renal, expresada por un filtrado glomerular o un aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; durante un periodo de 3 meses o más, con o sin evidencia de lesión renal (presencia mantenida de parámetros de daño renal como microalbuminuria o proteinuria). También se define como la presencia de daño renal, estructural o función renal; en un periodo igual o menor a tres meses, con función renal normal o disminuida. Ésta se manifiesta por la existencia de lesión renal histológica, presencia de marcadores en el sedimento urinario o alteraciones estructurales en las pruebas de imagen.^{72,73}

Actualmente se recomienda la estimación de la tasa de filtración glomerular con el objetivo de iniciar medidas terapéuticas de prevención, encaminadas a conseguir una reducción de la morbimortalidad de las patologías asociadas a la ERC.^{74,75,76} Debido a la complejidad para recolectar la orina en 24 horas, las ecuaciones más recomendadas para el cálculo del filtrado glomerular son la de Cockcroft- Gault; MDRD abreviada (derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease) y la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Con estas ecuaciones se puede estimar la función renal a partir de los valores de creatinina sérica, la edad, el sexo, el peso y la raza de los pacientes.⁷² Se considera que la ecuación con mejor comportamiento en el paciente renal crónico es CKD-EPI.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el Cáncer Cervicouterino representa la segunda neoplasia más frecuente en mujeres y alrededor del 80% se diagnostican en etapas localmente avanzadas con estadios clínicos IB2-IVA, donde el tratamiento estándar es la Quimioradioterapia concomitante con Cisplatino, fármaco cuyo efecto adverso importante es la nefrotoxicidad. Su uso no está recomendado en pacientes con deterioro de la función renal.

Un gran porcentaje de las pacientes con enfermedad localmente avanzada, especialmente aquellas quienes presentan etapa clínica IIIB, cursan con uropatía obstructiva, sumando los problemas de salud a los que nos enfrentamos en la actualidad (Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica); estas representan un subgrupo de pacientes que se presenta con deterioro de la función renal previo al inicio del tratamiento.

Sabemos que el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante ofrece un 6% de beneficio en supervivencia global y 8% en período libre de recurrencia a 5 años, sin embargo el Cisplatino como agente de quimioterapia, puede causar mayor deterioro de la función renal, lo que hace necesario la investigación de otras drogas con menor nefrotoxicidad. Es necesario evaluar otros quimiorradiosensibilizadores para evitar limitar el tratamiento al proporcionar solo el beneficio de la radioterapia.

Cuando se presenta falla renal, la mayoría de las pacientes tienen una media de supervivencia menor a 12 meses. La insuficiencia renal asociada a uropatía obstructiva (hidronefrosis), puede comprometer el manejo óptimo. Estas pacientes tienen un pronóstico adverso, por lo general se acompaña de gran carga tumoral, mal estado funcional, pobre estado nutricional, y usualmente son manejadas con RT sola o en algunas ocasiones con mejor soporte médico.

Las pacientes con obstrucción ureteral independiente del grado de falla renal, no debe considerarse contraindicación para la utilización de quimio-radioterapia con intento curativo, opciones de tratamiento con otros fármacos radiosensibilizadores como gemcitabine debe considerarse. El manejo agresivo con desobstrucción ureteral de manera inicial puede ser curativo en pacientes seleccionadas.

Dados los antecedentes, la tarea de tratar a pacientes con CaCu y deterioro renal representa un gran reto. Por lo que explorar nuevas alternativas de tratamiento, como la gemcitabina como radiosensibilizador, resulta relevante y necesario.

V. JUSTIFICACIÓN

Las pacientes con CaCu localmente avanzado (EC IB2 a IVA) tienen alta tasa de recurrencia y peor supervivencia que aquellas con enfermedad temprana (EC IA a IB1). Después de cirugía sola, la tasa de recurrencia es de aproximadamente 30%, y la tasa de supervivencia a 5 años es del 80% para etapas clínicas IB al 30% para etapa clínica III.

Hay que tener en cuenta que el CaCu afecta principalmente a las mujeres en desventaja socioeconómica, la mayoría de los resultados obtenidos de los ensayos clínicos generalmente se realizan en centros académicos con adecuada infraestructura y seguimiento estrecho de estas pacientes, por lo que no puede ser reproducido fácilmente en un entorno comunitario. A parte de que las modalidades de tratamientos combinados tienen una complejidad técnica, las mujeres socialmente desfavorecidas pueden ser más susceptibles a los efectos tóxicos de los tratamientos combinados, debido a un mal estado nutricional, presencia de enfermedades crónicas comórbidas, y/o dificultades de acceso a la atención médica durante el tratamiento.

El CaCu sigue constituyendo una amenaza importante para la gente en los países en desarrollo. La etapa clínica de la enfermedad en pacientes de países en desarrollo es más avanzada, por lo general se acompaña de gran carga tumoral, mal estado funcional, pobre estado nutricional y probable compromiso de la función renal, en comparación con las pacientes evaluadas en los ensayos clínicos. El panel de expertos sugiere que las pacientes que no puedan ser tratadas con quimio-radioterapia, por su estado funcional o comorbilidades que contraindiquen adicionar el agente quimioterapéutico, pueden ser tratadas con radioterapia sola. Las pacientes con CaCu quienes reciben atención en nuestra institución (Instituto Nacional de Cancerología [INCan] en la Ciudad de México) son por lo general mujeres con bajo nivel socioeconómico; en quienes el apego del tratamiento multimodal puede ser menor.

Sin embargo en la actualidad, con base en la evidencia previamente descrita, el tratamiento estándar para las pacientes con diagnóstico de CaCu enfermedad localmente avanzada es a base de radio y quimioterapia concomitante, a pesar que se conoce que el beneficio del tratamiento es mayor para etapas clínicas más tempranas (EC IB-IIIB) vs estadios mas avanzados (EC III-IVA). El Beneficio de la quimio-radioterapia para este grupo de pacientes es mayor que la radioterapia sola, esto se demostró en un meta-análisis del 2010, en donde el uso de quimio-radioterapia resultó en reducción del riesgo de muerte (HR 0.69, IC 95% 0.61-0.77), con un beneficio absoluto en supervivencia del 10%.

Cualquier obstrucción del tracto urinario relacionado con la enfermedad, debe corregirse previo a iniciar tratamiento citotóxico, especialmente si las pacientes son candidatas a tratamiento con quimio-radioterapia. Las pacientes con falla renal independiente del grado, secundario a obstrucción ureteral no debe considerarse contraindicación para la utilización de quimio-radioterapia con intento curativo.

El agente radiosensibilizador de elección evaluado en diferentes ensayos clínicos pivotaes es cisplatino; donde se alcanzan altas tasas de respuesta, sin embargo la toxicidad de este fármaco es alta, siendo la principal la nefrotoxicidad. Se debe considerar otras opciones de tratamiento con otros fármacos radiosensibilizadores como gemcitabine.

Gemcitabine es un análogo de la desoxicitidina que inhibe la síntesis del DNA. Tiene actividad contra varias estirpes de cáncer cervicouterino y es un potente radio sensibilizador como monodroga o combinada con cisplatino, con perfil de toxicidad aceptable y no requiere ajuste de dosis en falla renal. Pudiendo ofrecer con base en esta premisa, el beneficio de la quimioterapia concomitante en pacientes con insuficiencia renal en las que está contraindicado el uso de Cisplatino. Se debe hacer un mayor énfasis sobre los cuidados de soporte cuando se elige un tratamiento multimodal.

En la revisión de la literatura, existe un estudio piloto realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en donde se evaluó el papel de la Gemcitabina como radiosensibilizador en pacientes con deterioro de la función renal, el cual demostró ser seguro, con tasas de respuesta completa hasta en el 89% de las pacientes y mejoría en los niveles de creatinina, sin embargo una importante limitación de este estudio es el tamaño de la muestra. Debido a la experiencia previa en esta Institución con este agente quimioterapéutico, se ha implementado como una opción de tratamiento en pacientes con deterioro en la función renal, con tasas de respuesta global aproximadamente del 80%, incluso mejoría en cuanto a la depuración de creatinina después del tratamiento. Por lo que realizar un estudio retrospectivo en este contexto clínico, aportará mayor información para determinar si existen diferencias en seguridad y eficacia entre los 2 agentes radiosensibilizadores (Gemcitabine versus cisplatino) en pacientes con falla renal, o si el administrar solo radioterapia como modalidad única de tratamiento impacta en los desenlaces en este grupo de pacientes; sentando las bases para avanzar en un Ensayo Fase II, dependiendo de los resultados encontrados.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con base a lo descrito previamente el propósito del siguiente estudio es resolver la siguiente pregunta:

¿Las pacientes con diagnóstico de CaCu localmente avanzado y deterioro en la función renal tendrán mejor tolerancia con gemcitabine que podría impactar en tasas de respuesta y supervivencia global comparado con cisplatino como radiosensibilizador y con radioterapia como modalidad única de tratamiento?

VII. HIPÓTESIS

El tratamiento con Gemcitabina como agente radiosensibilizador en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino en EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm), con deterioro en la función renal, es seguro y con mejor perfil de toxicidad (de forma general y específicamente sobre la función renal), con probable impacto en tasas de respuesta y

supervivencia comparado con Cisplatino como agente radiosensibilizador y con radioterapia sola como modalidad única de tratamiento.

VIII. OBJETIVOS

8.1 Objetivo Primario

Evaluar la seguridad y eficacia de la quimio-radioterapia con Gemcitabina en comparación con Cisplatino como radiosensibilizador y con radioterapia como modalidad única de tratamiento en pacientes con diagnóstico de CaCu EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm) y deterioro de la función renal en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre el 2003 a Diciembre 2015.

8.2 Objetivos Secundarios

- Evaluar la seguridad de la QT-RT concomitante con gemcitabina comparado con cisplatino y con radioterapia como modalidad única de tratamiento en pacientes con CaCu con EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm) y deterioro renal, de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad CTCEA v4.03.
- Determinar la tasa de respuesta objetiva después del tratamiento de QT-RT concomitante con gemcitabina comparado con cisplatino y con radioterapia como modalidad única de tratamiento en pacientes con CaCu localmente avanzado con EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm) y falla renal.
- Evaluar la función renal previa y después del tratamiento en términos de depuración de creatinina entre los grupos de estudio
- Evaluar la Supervivencia Libre de Enfermedad entre los grupos de estudio
- Evaluar la Supervivencia Global entre los grupos de estudio

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 Diseño.

Se realizó un estudio retrospectivo

9.2 Sitio

Se realizó en el servicio de Ginecología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología, perteneciente a la secretaría de Salud

9.3 Período

Comprendió del período de Enero del 2003 a Diciembre del 2015.

9.4 Material

- Expedientes clínicos de las pacientes
- Computadora para captura de la información
- Programa estadístico SPSS versión 20 español para análisis de los datos

9.5 Descripción general

Se trata de un estudio retrospectivo, realizado en el servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología, perteneciente a la Secretaria de Salud, en pacientes con CaCu EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm), que acudieron a la consulta externa del servicio durante el período de Enero del 2003 a Diciembre del 2015.

9.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.6.1. INCLUSIÓN DE EXPEDIENTES

- Pacientes con edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico de Cáncer Cervicouterino confirmado histológicamente (epidermoide, adenocarcinoma, adenoescamoso o carcinoma de células vidriosas).

- Pacientes con enfermedad EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm) candidatas a tratamiento con quimiorradioterapia concomitante.
- Pacientes tratadas con Cisplatino o Gemcitabina con una depuración de creatinina ≤ 60 ml/min/1.73m² calculado por la fórmula Cockcroft-Gault.
- Pacientes que tengan datos completos en su expediente clínico físico o electrónico, si aplica.
- Pacientes que tengan enfermedad medible por TAC/RM y que tengan al menos una evaluación después de haber terminado el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante.

9.6.2. EXCLUSIÓN DE EXPEDIENTES

- Pacientes con presencia de un segundo tumor
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia

9.6.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no completarán el tratamiento propuesto definido como aquellas pacientes que recibieron menos de 3 ciclo, menos de 45 Gys de RT externa y que no hubieran recibido BT.

9.7 MÉTODOS

- Se trata de un estudio retrospectivo del periodo de 2003 a 2015 de pacientes con CaCu EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm) con deterioro en la función renal.
- Se incluyeron pacientes con tumores malignos de origen epitelial del cuello uterino en primera línea de tratamiento diagnosticadas con EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm), que fueron atendidas en el servicio de ginecología y oncología del Instituto Nacional de Cancerología de México.
- Se realizó una búsqueda intencionada en el archivo clínico del INCAN, identificando a las pacientes que recibieron tratamiento con Gemcitabina y/o Cisplatino como radiosensibilizador o radioterapia sola como

modalidad única de tratamiento y cursaban con una depuración de creatinina ≤ 60 ml/min/1.73m² antes del inicio del tratamiento.

- De estas se analizaron aquellas que cumplan los criterios de inclusión para su análisis.
- Se realizó la captura de variables clínicas y patológicas de los expedientes en una hoja de cálculo en una computadora personal.
- Se realizó el análisis de los datos y se elaboraron tablas de frecuencia y gráficos descriptivos
- Se evaluó a las pacientes que recibieron tratamiento con Gemcitabine en comparación con cisplatino y con radioterapia como modalidad única de tratamiento, y con base en estos datos se analizó toxicidad, Tasas de Respuestas, Supervivencia Libre de Enfermedad y Supervivencia Global. Se catalogaron los Eventos Adversos de acuerdo al CTCEA v.4.03

9.7.1 PAREO COMO MÉTODO DE HOMOGENIZACIÓN

Se realizó pareo de pacientes para controlar potenciales confusores se decidió parear 1:1, por estadio Clínico y por edad ± 5 años.

9.7.2 TÉCNICA DE MUESTREO

Se trata de una cohorte histórica del período de 2003 a 2015, de pacientes con CaCu EC IB2-IVB (por afección a retroperitoneo, con ganglios ≤ 2 cm), que recibieron tratamiento con cisplatino ó gemcitabina como radiosensibilizante ó radioterapia como modalidad única de tratamiento, y cursaban con deterioro renal, con una tasa de filtrado glomerular estimada ≤ 60 ml/min/1.73m², calculado por la fórmula Cockcroft-Gault, antes del inicio del tratamiento.

9.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se evaluaron la totalidad de pacientes que recibieron Gemcitabina como radiosensibilizante, entre el 2003- 2015 y se incluyeron aquellas que cumplierón los criterios de selección, no se realizó un cálculo formal, ya que se consideró el presente estudio exploratorio, por lo anterior se considera un tamaño muestral a conveniencia del investigador.

9.9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

9.9.1. Variable Dependiente

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Creatinina al inicio y posterior a finalizar el tratamiento	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Se recabará datos de medición de creatinina sérica del expediente clínico antes de iniciar y después de finalizar el tratamiento el tratamiento	Cuantitativa Continua	Valor numerico en mg/dL.
Depuración de creatinina al inicio y al finalizar el tratamiento	Prueba que se hace con el fin de monitorizar el funcionamiento de los riñones. Sirve para valorar el grado de Insuficiencia renal. La fórmula Cockcroft-Gault puede emplearse para estimar el aclaramiento de creatinina, que a su vez estima el índice de filtración glomerular (IFG)	Se utilizó la fórmula de Cockcroft-Gault $CCr = \frac{((140 - \text{edad}) \times \text{peso})}{(72 \times SCr)} \times 0.85$ (si es mujer)	Cuantitativa Continua	ml/min
Supervivencia Global	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y muerte	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes pérdidas o vivas al momento del análisis	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia Libre de Recurrencia	Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento de la paciente y el diagnóstico de recurrencia de la enfermedad	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de la paciente y la fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses

9.9.2. Variable Independiente

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Respuesta	<p>Cambios en los diámetros mayores de las lesiones blanco considerando:</p> <p>Respuesta Completa Desaparición de todas las lesiones diana</p> <p>Respuesta Parcial. Reducción de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma</p> <p>Enfermedad Progresiva. Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de base</p> <p>Enfermedad Estable. Reducción no suficiente para calificar como RP o incremento insuficiente para calificar como EP, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros mayores desde el inicio del tratamiento.</p>	<p>Se evaluará la respuesta con TAC y/o RM a través del reporte por escrito del radio-oncólogo – investigador asociado.</p>	Cualitativa ordinal	<p>RC RP EP EE</p>
Evento Adverso	<p>Cualquier suceso adverso de tipo médico en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento</p>	<p>Se recabará los datos del expediente clínico (nota médicas y laboratorios previo a cada ciclo de tratamiento) y se gradificará con base en evaluación de CTCAE v4.03</p>	Cualitativa ordinal	

	adverso puede ser cualquier signo desfavorable y de origen no intencional (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociados temporalmente al uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con éste			
Nefrotoxicidad	Desorden caracterizado por pérdida aguda de la función renal, y tradicionalmente se clasifica en prerrenal, renal y postrenal	Se recabará los datos del expediente clínico (laboratorios) previo al inicio del tratamiento, al término y a las 6 semanas posterior a tratamiento. Se gradificará con base en criterios de CTCAE v4.03	Cualitativa ordinal	1.Incremento de los niveles de creatinina >0.3 mg/dL; incremento de la creatinina 1.5 a 2 veces más del nivel basal. 2.Creatinina 2 a 3 veces más de los niveles basales 3.Creatinina 3 veces más del nivel basal Creatinina mayor a 4 mg/dl (Hospitalización indicada) 4.Consecuencias potencialmente mortales (Diálisis indicada) 5 Muerte

9.9.3. Variables Antecedentes

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Estadio Clínico	Clasificación clínica para definir la extensión anatómica del tumor	Se extraerá del expediente físico o electrónico de la nota de oncología medica, el estadio clínico al diagnóstico de CaCu	Nominal Categorica	IB2 IIA IIB IIIA IIIB IVA IVB
Tipo Histológico	Clasificación de la estructura microscópica que	Se extraerá del expediente electrónico de la	Nominal Categorica	1.Carcinoma epidermoide 2.Adenocarcinoma

	presentan las células	nota de anatomía patológica el tipo histológico de la biopsia para el diagnóstico de CaCu		3.Carcinoma adenoescamoso 4.Ca.Células vidriosas
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del inicio de tratamiento	Se registrará la edad en años referida en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento	Cuantitativa continua	Números enteros. Años
Anemia	Hemoglobina menor al límite inferior normal reportado por el laboratorio central al inicio del tratamiento	Se tomara el resultado de la hemoglobina al inicio del tratamiento y se clasificara de acuerdo al CTCEA v.4.03	Cualitativa ordinal	1. G1 2. G2 3. G3 4. G4 5. G5
Vulnerabilidad	Fragilidad: estado asociado al envejecimiento, que se caracteriza por una disminución de la reserva fisiológica o lo que se ha llamado un estado de homeostenosis. Este estado se traduce en un aumento del riesgo de incapacidad, una pérdida de la resistencia y una mayor vulnerabilidad a eventos adversos manifestada por mayor morbilidad y mortalidad Comorbilidad: afecciones que vienen a agregarse a la enfermedad primaria relacionada con la discapacidad pero no se	Se clasifica de acuerdo al diagnóstico comentado en expediente clínico	Nominal categorica	Deterioro renal DM2 HTA Edad> 60 años DM+HTA DM+HTA+IR HTA+IR Cirrosis hepática

	relacionan con ella.			
--	----------------------	--	--	--

X. RECURSOS

10.1. RECURSOS HUMANOS

La recolección de datos y revisión de expedientes se realizó por la Dra. Melanie Cuevas Uribe, tesista.

El análisis de los resultados se realizó por la Dra. Melanie Cuevas Uribe, tesista.

Todos los procedimientos se supervisaron por el comité tutorial del proyecto; Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez.

La Revisión intelectual de la elaboración del protocolo y de los resultados se realizó por el grupo de investigadores, Dra. Melanie Cuevas Uribe, tesista, Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez, Directora de tesis, y Maestro Roberto Jiménez académico en estadística.

10.2. RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud.

XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v. 21 en español.

El plan estadístico constó de dos etapas fundamentales: la exploración de los datos y la parte inferencial, donde se realizaron diversas pruebas estadísticas para la confirmación de las hipótesis de trabajo, así como vislumbrar otras posibles hipótesis.

La etapa exploratoria se hizo con los siguientes objetivos:

- a) Conocer el comportamiento global de las principales variables registradas en el estudio.
- b) Determinar la existencia de valores inconsistentes, datos faltantes (perdidos) y fuera de rango.

- c) Valorar el cumplimiento de las hipótesis necesarias para la aplicación de las pruebas estadísticas que se utilizarán.

Se realizó a través de estadística descriptiva con tabla de frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativa; media y desviación estándar para las variables cuantitativas.

Para el análisis de la toxicidad se evaluaron los eventos adversos que presentaron las pacientes durante el tratamiento, se registraron por paciente y se gradificarón de acuerdo al CTCAE v.4.03 y se calcularon las diferencias entre los tres grupos de estudio, mediante la prueba Chi cuadrada.

Para el análisis de eficacia se evaluó la respuesta global con prueba Chi cuadrada.

Se estimaron los tiempos de supervivencia de todas las pacientes a partir de la fecha de inicio de tratamiento mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se aplicó un análisis multivariado mediante la prueba de Cox para evaluar la influencia de las variables de control en tiempo de supervivencia.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

XIII. RESULTADOS

Se analizaron de manera retrospectiva los expedientes de 5,023 pacientes diagnosticadas con Cáncer Cervicouterino, tratadas en el servicio de Ginecología y Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología de Enero del 2003 a Diciembre del 2015. Se seleccionó a 105 pacientes que constituyeron la muestra de análisis para este estudio, el 71.1% con enfermedad localmente avanzada EC IB2-IVA y el 2.9% con EC IVB con enfermedad en Retroperitoneo no voluminosa (≤ 2 cm) todas con deterioro de la función renal que fueron tratadas con Quimiorradioterapia concomitante con Gemcitabina, cisplatino o radioterapia como modalidad única de tratamiento (35 pacientes en cada grupo de estudio).

En cuanto a las características sociodemográficas, el 40% de las pacientes en el grupo de radioterapia eran analfabetas, 42.9% cursaban con primaria y sólo el 11.4% tenían secundaria completa, en el grupo de cisplatino el 54.3% eran analfabetas y 37.1% tenían primaria, en el grupo de gemcitabina 31.4% eran analfabetas y 57.1% tenían primaria completa (Tabla 1, Figura 1). En el grupo de radioterapia el 37.1% de las pacientes eran casadas, 25.7% viudas y 17.1% separadas, en el grupo de cisplatino 25.7% eran casadas, 28.6% viudas, y 17.1% separadas, en el grupo de gemcitabina 31.4% eran casadas, 34.3% viudas y 11.4% separadas (Tabla 1, Figura 2). El 97.1% de las pacientes en el grupo de radioterapia no tenían empleo, 85.7% de las pacientes analizadas en el grupo de cisplatino eran amas de casa o desempleadas, y el 88.6% en el grupo de gemcitabina eran desempleadas o amas de casa (Tabla 1, figura 3). La mayoría de las pacientes en el grupo de radioterapia eran originarias del Estado de México y Guerrero (42.9% y 14.3% respectivamente), en el grupo de cisplatino el 28.6% eran de la Ciudad de México y el 20% del Estado de México, en el grupo de gemcitabina la mayoría eran originarias de la Ciudad de México y del Estado de México (28.6% y 22.9% respectivamente) (Tabla 1)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS			
Variable	Radioterapia n=35	Cisplatino n=35	Gemcitabina n=35
Estado Civil			
Soltera	3(8.6%)	6(17.1)	5(14.3)
Casada	13(37.1%)	9(25.7)	11(31.4)
Divorciada	1 (2.9%)	1(2.9)	0
Unión Libre	4(11.4%)	3(8.6)	3(8.6)
Separada	6(17.1%)	6(17.1)	4(11.4)
Viuda	9(25.7%)	10(28.6)	12(34.3)
Escolaridad			
Analfabeta	14(40%)	19(54.3%)	11(31.4)
Primaria	15(42.9%)	13(37.1%)	20(57.1)
Secundaria	8 (10.1%)	16 (10.4%)	3(8.6)
Bachillerato	3 (3.8%)	10 (6.5%)	1(2.9)
Licenciatura	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0
Ocupación			
Ama de Casa	20(57.1%)	19(54.3%)	29(82.9)
Empleada	0	1(2.9%)	2(5.7)
Desempleada	14(40%)	11(31.4%)	2(5.7)
Comerciante	1(2.9%)	3(8.6%)	2(5.7)
Profesionista	0	1(2.9%)	0
Estado de Procedencia			
Cd. México	4(11.4%)	10(28.6%)	10(28.6%)
Guanajuato	1(2.9%)	0	1(2.9%)
Guerrero	5(14.3%)	4(11.4%)	0
Hidalgo	2(5.7%)	1(2.9%)	3(8.6%)
Edo. México	15(42.9%)	7(20%)	8(22.9%)
Michoacán	0	2(5.7%)	1(2.9%)
Morelos	4(11.4%)	5(14.3%)	2(5.7%)
Oaxaca	0	1(2.9%)	5(14.3%)
Puebla	1(2.9%)	0	3(8.6%)
Tlaxcala	2(5.7%)	2(5.7%)	0
Veracruz	0	0	1(2.9%)
Chiapas	1(2.9%)	3(8.6%)	1(2.9%)

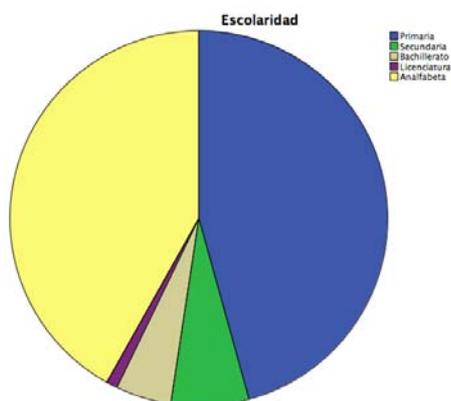


Figura 1. Escolaridad

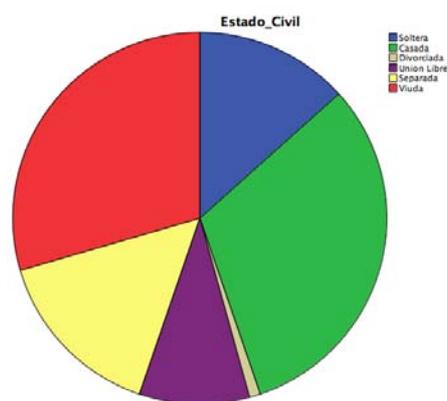


Figura 2. Estado Civil

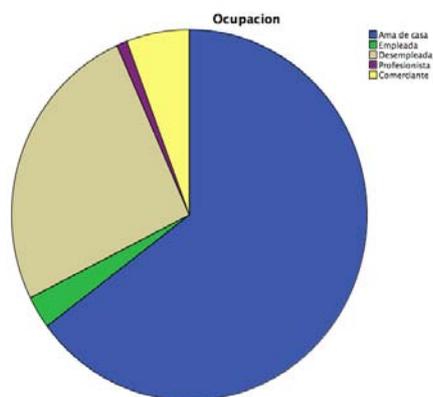


Figura 3. Ocupación

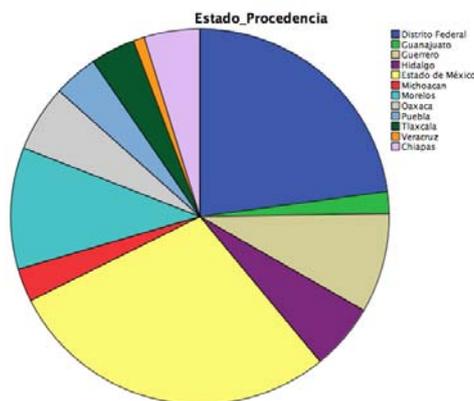


Figura 4. Lugar de Origen

Se evaluaron las características basales previas al inicio de tratamiento, para determinar diferencias entre los tres grupos. Para las variables de edad y hemoglobina pre tratamiento se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov asumiendo normalidad en los dos grupos de tratamiento. Para las variables de etapa clínica, vulnerabilidad, tipo histológico y depuración de creatinina, se realizó la prueba de T de student, encontrando homogeneidad entre las variables, a excepción de depuración de creatinina, donde la distribución fue heterogénea entre ambos grupos.

El 20% de ellas eran pacientes mayores de 60 años, presentando una media de edad de 62 años para el grupo de radioterapia, 62 años para el grupo de cisplatino y 61.5 años para el grupo de gemcitabina, sin diferencia estadísticamente significativa para edad ($p=1.00$). El 45.7% representaban una etapa clínica IIIB, siendo el estadio clínico más frecuente, 40% eran EC IIB, siendo la segunda en frecuencia y el 2.9% etapa clínica IVA. El tipo histológico más frecuente fue el Carcinoma Epidermoide en el 94.3% seguido del Adenocarcinoma en un 4% y 2.9% para carcinoma adenoescamoso, sin diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos de estudio ($p=0.816$) para tipo histológico. En cuanto a comorbilidades el 30.5% tenían diagnóstico de insuficiencia renal (no relacionado a otras comorbilidades), 11.4% eran diabéticas, 18.1% Hipertensas, 9.5% eran diabéticas e hipertensas, el 8.6% de las diabéticas e hipertensas tenían ya diagnóstico de insuficiencia renal crónica, entre otras comorbilidades representadas en este estudio fue cirrosis hepática en el 1.9%; con una $p=0.145$, sin diferencia estadísticamente

significativa entre los tres grupos por vulnerabilidad/comorbilidad (Tabla 2, Figura 5). La media de hemoglobina pre tratamiento fue de 10.9 g/dl para el grupo de radioterapia 11.80 g/dl en el grupo de cisplatino y 11.85 g/dl en grupo de gemcitabina, con una $p=0.217$, no estadísticamente significativo entre los grupos de tratamiento. La media de depuración de creatinina (Crockcof) fue de 38.87 ml/min analizado en el grupo de radioterapia, 50.01 ml/min en el grupo de cisplatino y 44.00 ml/min en el grupo de gemcitabine, con una $p=0.001$, estadísticamente significativa (Tabla 2).

Tabla 2. Características Basales

	Radioterapia (n=35)	Cisplatino (n=35)	Gemcitabina (n=35)	P
*Edad	n (%)	n (%)	n (%)	
Media ± DE	62 ± 14.39	62.09± 11.242	61.54± 14.205	**0.983
<u>Etapa clínica+</u>				1.00
IB2	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	
IIA	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	
IIB	14 (40)	14 (40)	14 (40)	
IIIA	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	
IIIB	16 (45.7)	16 (45.7)	16 (45.7)	
IVA	1 (2.9)	1(2.9)	1(2.9)	
IVB	1 (2.9)	1(2.9)	1(2.9)	
<u>Tipo histológico</u>				0.816
Epidermoide				
No.	33 (94.3)	34 (97.1)	32 (91.4)	
Adenocarcinoma				
No.	1 (2.9)	1(2.9)	2(2.9)	
Adenoescamoso				
No.	1(2.9)	0(0)	1(2.9)	
<u>Vulnerabilidad</u>				0.145
DM2				
No.	3(8.6)	5(14.3)	4(11.4)	
HTA				
No.	8(22.9)	6(17.1)	5(14.3)	
Deterioro renal				
No.	10(28.6)	9(25.7)	13(37.1)	
>60 años				
No.	8(22.9)	10(28.6)	3(8.6)	
DM2 + HTA				
No.	3(8.6)	1(2.9)	6(17.1)	
DM2 + HTA + IR				
No.	1(2.9)	2(5.7)	4(11.4)	
HTA + IR				
No.	0(0)	2(5.7)	0(0)	
Cirrosis hepática				
No.	2(5.7)	0(0)	0(0)	
<u>&Dep.Creat basal</u>				**0.001
Media	38.87	50.01	44.00	
DE +/-	15.36	8.96	13.54	
<u>^Hb basal pre-Tx</u>				**0.217
Media	10.90 ± 3.02	11.80 ± 2.21	11.85 ± 2.27	

*,&^Se realizó Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se asumió Normalidad. Prueba Chi cuadrada de tendencia
 **ANOVA 1 factor. Prueba T Student para muestras independientes
 **-Valor estadísticamente significativo.
 +Etapa clínica de acuerdo última clasificación por FIGO
 Abreviaturas: DE (desviación estándar), DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2), HAS (Hipertensión Arterial Sistémica), DR (deterioro renal).

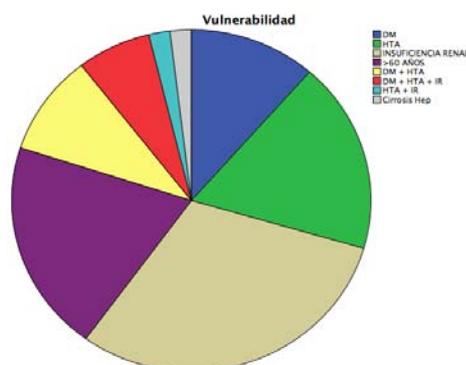


Figura 5. Vulnerabilidad

En la Tabla 3 se presentan las características del tratamiento. De manera global, el 34.3% completaron los 6 ciclos de tratamiento, 15 pacientes (42.9%) del grupo de cisplatino y 9 pacientes (25.7%) del grupo de gemcitabina, con una $p=0.411$, sin diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento concomitante en relación al número de ciclos de tratamiento (3-6 ciclos). La mediana de dosis total de radioterapia (suma de radioterapia + dosis de braquiterapia) que recibieron las pacientes en el grupo de Radioterapia fue de 83.25 Gy (68-95 Gy), 74 Gy dosis total para el grupo de cisplatino (70.40-109 Gy) y de 74 Gy para las pacientes analizadas en el grupo de gemcitabina (72-90.80 Gy). (Tabla 4).

Tabla 3. Número de ciclos por Tipo de tratamiento

			TIPO DE TRATAMIENTO		TOTAL	P
			Cisplatino	Gemcitabina		0.411‡
	3	Número/Total	2	3	5	
		Porcentaje	5.7%	8.6%	7.1%	
	4	Número/Total	13	14	27	
		Porcentaje	37.1%	40%	38.6%	
Número De ciclos	5	Número/Total	5	9	14	
		Porcentaje	14.3%	25.7%	20%	
	6	Número/Total	15	9	24	
		Porcentaje	42.9%	25.7%	34.3%	
	Total	Número/Total	35	35	70	
		Porcentaje	100%	100%	100%	

‡ Prueba T de Student para muestras independientes

Tabla 4. Dosis total de tratamiento con Radioterapia (Gy)

	TIPO DE TRATAMIENTO	Valor estadístico		Kolmogorov-Smirnov	P
	RT	Mediana	83.250	0.048	0.054‡
		Mínimo	68.00		
		Máximo	95.00		
Dosis Total Gy		Mediana	74.000	0.000	
	Cisplatino	Mínimo	70.40		
	Gemcitabina	Máximo	109.00	0.000	
		Mediana	74.000		
		Mínimo	72.00		
		Máximo	90.80		

‡ Prueba T de Student para muestras independientes
Abreviaturas: RT (radioterapia), Gy (gray).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la mediana de tiempo de prostración analizado en los tres tipos de tratamiento, en el grupo de radioterapia fue de 76 días (47-142 días), 75 días para el grupo de cisplatino (54-117 días) y de 80 días en grupo de gemcitabina (56-160 días), con una P= 0.274 (Tabla 5). El 34.3% del grupo de radioterapia recibieron braquiterapia de alta tasa de dosis y 65.7% baja tasa de dosis, en grupo de cisplatino 54.3% recibieron tratamiento con braquiterapia alta tasa de dosis y 45.7% baja tasa de dosis, en grupo de gemcitabina en el 65.7% se ofreció tratamiento con alta tasa de dosis y 34.3% recibió modalidad de braquiterapia con baja tasa de dosis (Tabla 6).

Tabla 5. Tiempo de Prostración (Días)

	TIPO DE TRATAMIENTO	Valor estadístico		Kolmogorov-Smirnov	P
	RT	Mediana	76	0.008	0.274‡
		Mínimo	47		
		Máximo	142		
Prostración		Mediana	75	0.000	
	Cisplatino	Mínimo	54		
	Gemcitabina	Máximo	117	0.021	
		Mediana	80		
		Mínimo	56		
		Máximo	160		

‡ Prueba T de Student para muestras independientes

Tabla 6. Tipo de Braquiterapia (Alta tasa de dosis / Baja tasa de dosis)

			Tipo de tratamiento			Total	P
			Radioterapia	Cisplatino	Gemcitabina		
Alta Tasa	Total		12	19	23	54	0.045‡
	Porcentaje		34.3%	54.3%	65.7%	51.4%	
Baja Tasa	Total		23	16	12	51	
	Porcentaje		34.3%	54.3%	65.7%	51.4%	

Gy	Tasa						
		Porcentaje	65.7%	45.7%	34.3%	48.6%	
	Total	Total	35	35	35	105	
		Porcentaje	100%	100%	100%	100%	

‡ Prueba T de Student para muestras independientes
Abreviaturas: Gy (gray).

15 pacientes que presentaron uropatía obstructiva fueron llevadas a derivación de la vía urinaria, sin diferencia entre los grupos de tratamiento ($p=0.792$)

En la tabla 7, presentamos la mediana de depuración de creatinina antes y después del tratamiento en la población general por grupo de tratamiento, encontrando una mejoría estadísticamente significativa en el análisis intragrupo, en la población de radioterapia y gemcitabina ($P=0.02$ y 0.007 respectivamente), no así para grupo de cisplatino.

Tabla 7. Depuración de creatinina Pre-post tratamiento. Pacientes con derivación de vía urinaria

Tipo de tratamiento	Depuración creatinina pre-tx	Depuración creatinina post-tx	Valor P	Pacientes con derivación de vía urinaria	Valor P
Radioterapia	38.8 ml/min	46 ml/min	.002*	5	0.792‡
Cisplatino	50 ml/min	51 ml/min	.819	4	
Gemcitabina	41 ml/min	53 ml/min	.007*	6	
Valor P Intergupo			0.867		

*Valor estadísticamente significativo. Prueba Chi cuadrada de tendencia

‡ Prueba Wilcoxon, Nivel de significancia de 0.05

En cuanto al análisis preliminar de eficacia del tratamiento, se midió respuesta al tratamiento por clínica y por imagen en las 105 pacientes. Se observó de manera global respuesta completa en 85 pacientes (81%), respuesta parcial en 7 (6.7%), enfermedad estable en 12 (11.4%) y 20 pacientes (19%) progresaron. Se observó una tasa de respuesta global del 81% entre los brazos del tratamiento. No hubo diferencias entre el grupo de cisplatino y gemcitabina en términos de respuestas objetivas, respecto a gemcitabina con respuesta global del 77.1% (Tabla 8).

Tabla 8. Respuesta general de los grupos de tratamiento (Resultados preliminares)		
		Frecuencia/Porcentaje
Evaluación	Respuesta Global	85 (81)
	Respuesta completa	66 (62.9)

	Respuesta parcial	7 (6.7)
	Enfermedad estable	12 (11.4)
	Progresión	20 (19)

‡ Prueba Chi cuadrada de tendencia

Tabla 9. Tasa de Respuesta (Tasa de Respuesta vs Tasa de Progresión por grupo de tratamiento concomitante).			
		Frecuencia/Porcentaje	Xi2‡
Cisplatino	Respuesta Global	29 (82.9)	0.08
	Respuesta completa	24 (68.6)	
	Respuesta parcial	2 (5.7)	
	Enfermedad estable	3 (8.6)	
	Progresión	20 (19)	
Gemcitabina	Respuesta Global	27 (77.1)	Xi2‡
	Respuesta completa	22 (62.9)	0.09
	Respuesta parcial	2 (5.7)	
	Enfermedad estable	3 (8.6)	
	Progresión	8 (22.9)	

‡ Prueba Chi cuadrada de tendencia

La supervivencia global acumulada en la población general fue de 83.74 meses (Figura 6). La media de supervivencia libre de enfermedad global fue 11.46 meses, para el grupo de radioterapia fue de 8.28 meses, cisplatino 14.54 meses y para gemcitabina 11.79 meses, con una tendencia a ser menor el intervalo libre de recurrencia en el grupo de radioterapia, pero en el análisis intergrupo sin diferencia estadísticamente significativa (tabla 10, figura 7).

Tabla 10. Tasas de Supervivencia.

	Media*			Mediana		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
Tipo de tratamiento		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Radioterapia	8.28	4.59	11.97	5.02	3.03	7.01
Cisplatino	14.54	2.84	26.23	7.91	6.09	9.74
Gemcitabina	11.76	8.23	15.35	6.70	2.28	11.12
Global	11.46	7.78	15.13	6.70	4.86	8.54
P ‡	0.343*					

‡ Log-Rank (Mantel Cox). Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferente tipos de tratamiento. *Chi cuadrada de tendencia

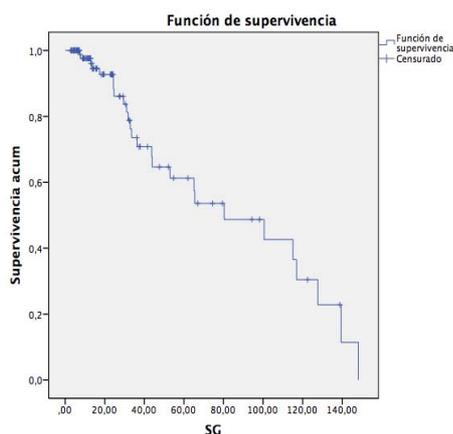


Figura 6. SG acumulada (3 grupos)

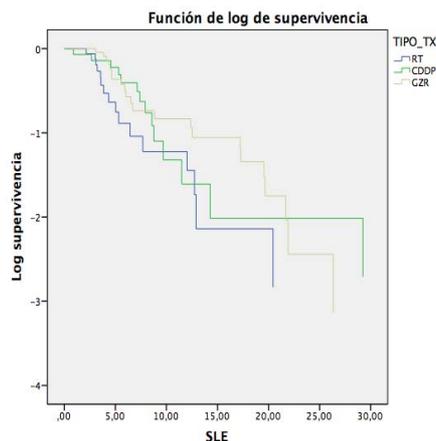


Figura 7. SLE

En el análisis de seguridad se decidió excluir a las pacientes del grupo de radioterapia debido a que la información recibida no refleja la toxicidad observada durante el tratamiento. La severidad de los eventos adversos se evaluó mediante el CTCAE V. 4.03, se analizó únicamente a los dos grupos que recibieron tratamiento con quimioterapia-radioterapia concomitante, encontrando ningún evento grado 5. En el grupo de gemcitabina el 11.4% no presentaron neutropenia vs 8.6% en el grupo de cisplatino. No se observó neutropenia G4. Leucopenia G3/4 se observó en el 17.2% de las pacientes del grupo de cisplatino vs 2.9% en grupo de gemcitabina, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para neutropenia y leucopenia ($p= 0.577$ y $p=0.230$ respectivamente). Linfopenia G3/4 se presentó en el 57.2% de las pacientes en grupo de cisplatino vs 8.6% grupo de gemcitabina, con una $p=0.001$. Anemia G2/3 en el 20% de las pacientes con cisplatino vs 8.6% para el grupo de gemcitabina, con una $p=0.001$. No se observó diferencia estadísticamente significativa en trombocitopenia. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de cisplatino fueron vómito G2/3 en el 48.6% de las pacientes con cisplatino vs 17.1% en el grupo de gemcitabina ($p=0.015$), Anorexia G1/2 en el 37.1% del grupo de cisplatino vs 11.5 para gemcitabina ($p=0.040$), dolor abdominal G1/2 en el 77.2 % vs 31.4% (cisplatino vs gemcitabina, $p=0.001$), Toxicidad gastrointestinal por RT de tubo digestivo bajo (RTOG) G2/3 en el 37.1% vs 2.9% (cisplatino vs gemcitabina, $p=0.000$). La toxicidad más frecuente en el grupo de gemcitabina con significancia

estadística fue fiebre G1 en el 14.3% (p=0.020) y fatiga G1/2 en el 77.2% vs 62.9% (p=0.001). No hubo diferencia estadística entre los dos grupos de estudio de concomitancia en relación a otras toxicidades post-radioterapia, como proctitis, radiodermatitis, mucositis, toxicidad de tubo digestivo alto o toxicidad genitourinaria. De manera global, la proctitis G3/4 se observó en el 8.6% de los pacientes, radiodermatitis G2/3 en el 11.4% y cistitis G1/2 en el 16% (Tabla 7).

Tabla 11. Toxicidad del tratamiento concomitante (Quimioterapia + radioterapia).

Toxicidad	Sin toxicidad	QT-RT Gemcitabina					QT-RT Cisplatino							
		G1	G2	G3	G4	G5	Sin toxicidad	G1	G2	G3	G4		G5	
Leucopenia														0.230
No/Porcentaje	6(17.1)	10(28.6)	13(37.1)	5(14.3)	1(2.9)	-	5(14.3)	17(48.6)	12(34.3)	1(2.9)	-	-	-	
Neutropenia														0.577
No/Porcentaje	25(71.4)	3(8.6)	4(11.4)	3(8.6)	-	-	28(80)	4(11.4)	2(5.7)	1(2.9)	-	-	-	
Linfopenia														*0.001
No/Porcentaje	2(5.7)	2(5.7)	11(31.4)	19(54.3)	1(2.9)	-	5(14.3)	8(22.9)	19(54.3)	3(8.6)	-	-	-	
Anemia														*0.001
No/Porcentaje	8(22.9)	20(57.1)	6(17.1)	1(2.9)	-	-	25(71.4)	7(20)	3(8.6)	-	-	-	-	
Trombocitopenia														0.120
No/Porcentaje	31(88.6)	3(8.6)	1(2.9)	-	-	-	35(100)	-	-	-	-	-	-	
Vómito														*0.015
No/Porcentaje	4(11.4)	14(40)	16(45.7)	1(2.9)	-	-	13(37.1)	16(45.7)	6(17.1)	-	-	-	-	
Nausea														0.076
No/Porcentaje	-	23(65.7)	11(31.4)	1(2.9)	-	-	5(14.3)	23(65.7)	7(20)	-	-	-	-	
Estreñimiento														1.000
No/Porcentaje	17(48.6)	9(25.7)	9(25.7)	-	-	-	17(48.6)	9(25.7)	9(25.7)	-	-	-	-	
Diarrea														0.639
No/Porcentaje	7(20)	8(22.9)	17(48.6)	3(8.6)	-	-	7(20)	5(14.3)	17(48.6)	6(17.1)	-	-	-	
Prurito														0.151
No/Porcentaje	33(94.3)	2(5.7)	-	-	-	-	35(100)	-	-	-	-	-	-	
Fiebre														*0.020
No/Porcentaje	35(100)	-	-	-	-	-	30(85.7)	5(14.3)	-	-	-	-	-	
Cefalea														0.513
No/Porcentaje	33(94.3)	2(5.7)	-	-	-	-	33(94.3)	1(2.9)	1(2.9)	-	-	-	-	
Escalofrío														1.000
No/Porcentaje	34(97.1)	1(2.9)	-	-	-	-	34(97.1)	1(2.9)	-	-	-	-	-	
Anorexia														*0.040
No/Porcentaje	22(62.9)	11(31.4)	2(5.7)	-	-	-	31(88.6)	3(8.6)	1(2.9)	-	-	-	-	
Mialgias														0.218
No/Porcentaje	30(85.7)	4(11.4)	1(2.9)	-	-	-	34(97.1)	1(2.9)	-	-	-	-	-	
Fatiga														*0.001
No/Porcentaje	13(37.1)	15(42.9)	7(20)	-	-	-	8(22.9)	5(14.3)	22(62.9)	-	-	-	-	
Diaforesis														0.314
No/Porcentaje	34(97.1)	1(2.9)	-	-	-	-	35(100)	-	-	-	-	-	-	
Edema														0.232
No/Porcentaje	29(82.9)	4(11.4)	2(5.7)	-	-	-	33(94.3)	2(5.7)	-	-	-	-	-	
Dolor abdominal														*0.001
No/Porcentaje	8(22.9)	26(74.3)	1(2.9)	-	-	-	24(68.6)	11(31.4)	-	-	-	-	-	
Cistitis (no infecciosa)														0.091
No/Porcentaje	30(85.7)	4(11.4)	1(2.9)	-	-	-	22(62.9)	10(28.6)	3(8.6)	-	-	-	-	
Proctitis														0.494
No/Porcentaje	17(48.6)	5(14.3)	9(25.7)	2(5.7)	2(5.7)	-	24(68.6)	2(5.7)	7(20)	1(2.9)	1(2.9)	0	-	
Radioepitelitis (RTOG)														0.510
No/Porcentaje	25(71.4)	6(17.1)	4(11.4)	-	-	-	28(80)	3(8.6)	3(8.6)	1(2.9)	-	-	-	
Tox. GI alta (RTOG)														0.097
No/Porcentaje	20(57.1)	14(40)	1(2.9)	-	-	-	28(80)	7(20)	-	-	-	-	-	
Tox. GI baja (RTOG)														*0.000
No/Porcentaje	11(31.4)	11(31.4)	11(31.4)	2(5.7)	-	-	26(74.3)	8(22.9)	-	1(2.9)	-	-	-	
Mucositis (RTOG)														0.255
No/Porcentaje	32(91.4)	2(5.7)	-	1(2.9)	-	-	34(97.1)	-	1(2.9)	-	-	-	-	
Tox. Genitourinaria (RTOG)														0.198
No/Porcentaje	30(85.7)	4(11.4)	1(2.9)	-	-	-	24(68.6)	10(28.6)	1(2.9)	-	-	-	-	

**-Valor estadísticamente significativo.

La severidad de los eventos adversos se realizó mediante el CTCAE v 4.03

XIV. DISCUSIÓN

Como se describe en la literatura, el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide en el 94.3%, la etapa clínica de la enfermedad en pacientes de países en desarrollo es más avanzada, el 45.7% de las pacientes presentaba etapa clínica IIIB en este estudio, siendo el estadio clínico más frecuente y un factor de riesgo para el desarrollo de uropatía obstructiva, por lo general se acompaña de gran carga tumoral y mal estado funcional. El CaCu afecta principalmente a las mujeres en desventaja socioeconómica, las pacientes quienes reciben atención en el Instituto Nacional de Cancerología, son por lo general mujeres con bajo nivel socioeconómico, el 41.9% eran analfabetas, y sólo el 3.80% tenían algún tipo de licenciatura; la mayoría eran originarias del Estado de Guerrero, Morelos, Estado de México y Ciudad de México y el 90.47% no contaban con algún empleo. En cuanto a comorbilidades 30.5% tenían hallazgos de deterioro renal (no relacionado a otras comorbilidades), 11.4% eran diabéticas, 18.1% Hipertensas y el 8.6% de las diabéticas e hipertensas tenían ya diagnóstico de insuficiencia renal crónica.

El valor de hemoglobina (Hb) es importante determinarlo previo y durante el tratamiento con radioterapia, ya que es bien establecido como un factor pronóstico independiente para falla local. La Hb pre tratamiento fue de 10.9 g/dl para el grupo de radioterapia 11.80 g/dl en el grupo de cisplatino y 11.85 g/dl en grupo de gemcitabina, no estadísticamente significativo entre los grupos de tratamiento.

Analizando el apego al tratamiento, la mediana de ciclos recibidos por paciente fue de 4 ciclos (rango de 3 a 6 ciclos), el 34.3% completaron 6 ciclos de tratamiento, no se encontró diferencia significativa entre el número de ciclos recibidos entre ambos grupos. La mediana de dosis total de radioterapia (suma de radioterapia + dosis de braquiterapia) en las pacientes del grupo de tratamiento concomitante (cisplatino o gemcitabine) fue de 74 Gy dosis total. Los tres grupos fueron homogéneos, hubo una tendencia a recibir más dosis total de radioterapia en el grupo de radioterapia sola (como modalidad única de

tratamiento). Las pacientes con evidencia de involucro de ganglios paraaórticos tienen peor pronóstico, con una tasa de supervivencia a 5 años del 40%. A pesar de contar con poca evidencia, es de rutina en la práctica clínica tratar a esas pacientes con RT campos extendidos (borde pélvico superior hasta el espacio del disco vertebral T12-L1. En nuestro estudio el 2.9% de la población representaban una etapa clínica IVB, pero solamente se incluyó a las pacientes con enfermedad ganglionar no voluminosa (adenopatías < 2cm) por que constituye una entidad clínica diferente.

Para todas las mujeres que recibirán tratamiento con QT-RT, el tratamiento debe completarse entre 8 semanas. En una serie de casos de 113 pacientes con EC IB-IIIB (media de seguimiento de 26 meses), el tiempo de término de tratamiento, definido como protracción (tiempo desde el inicio de RT a término de braquiterapia) mayor a 56 días, fue asociado con mayor tasa de progresión de la enfermedad a nivel de pelvis (26% vs 9 %, HR 2.8, 95%, IC 1.2-16). El tiempo para completar tratamiento con QT-RT no fue en este estudio un factor significativo para enfermedad a distancia o mortalidad cáncer específico.^{26,33} En nuestro estudio no se observó diferencia estadísticamente significativa en la mediana de tiempo de protracción analizado en los tres tipos de tratamiento, en el grupo de radioterapia fue de 76 días, 75 días para el grupo de cisplatino y de 80 días en grupo de gemcitabina.

La comisión Internacional de Unidades de radiación, define braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) como tratamiento de 0.4-2 Gy/hora, mientras que la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) proporciona >12 Gy/hora. Ambas tienen similar eficacia y tasa de complicaciones tardías en el manejo de CaCu, como se reporta en ensayos clínicos retrospectivos (unicéntricos y metaanálisis).^{26,27} Cuando se realiza el plan de tratamiento con braquiterapia, la dosis total se prescribe al punto A (el cual representa el tejido paracervical). Esta dosis va a depender de tamaño del tumor (etapa clínica), enfermedad voluminosa inicial, respuesta a radioterapia pélvica, de la posibilidad de proteger vejiga o recto, o de que técnica es la que se va a emplear, si es alta tasa o baja tasa de dosis. La dosis total prescrita a punto A es de 80 a 90 Gy (equivalente a baja tasa de dosis) y va a depender de la etapa del tumor. La

dosis biológica efectiva es calculada y se usa cuando se compara braquiterapia de alta tasa de dosis y baja tasa de dosis.²⁶ La dosis de elección para braquiterapia de alta tasa de dosis va a depender del número de fracciones y se aceptan múltiples regímenes. Cuando se prescribe una dosis de braquiterapia de 24-26.25 Gy en 4 a 5 fracciones es cuando se da de manera concomitante con quimioterapia o 30 Gy en 5 fracciones cuando se ofrecer únicamente tratamiento con radioterapia.^{26,27} En nuestro estudio, en relación al tipo de braquiterapia recibida, se observó diferencia entre modalidad de alta tasa de dosis y baja tasa de dosis, el 65.7% de las pacientes con gemcitabine recibieron braquiterapia de alta tasa de dosis y 34.3% recibió modalidad de braquiterapia con baja tasa de dosis, pero esto no tiene plausibilidad biológica.

En este estudio, la media de depuración de creatinina (Crockcof) pre-tratamiento fue de 38.87 ml/min analizado en el grupo de radioterapia, 50.01 ml/min en el grupo de cisplatino y 44.00 ml/min en el grupo de gemcitabine, con diferencia estadísticamente significativa. En la mediana de depuración de creatinina antes y después del tratamiento se observó una mejoría estadísticamente significativa en el análisis intragrupo, en la población de radioterapia y gemcitabina, no así para grupo de cisplatino, sin embargo el análisis se realizó por separado. El número de pacientes con derivación de la vía urinaria fue igual entre los tres grupos de tratamiento, por lo que se asume que la mejoría en la tasa de filtrado glomerular no se debe a esta estrategia de tratamiento. Podemos resaltar, que las pacientes con obstrucción ureteral independiente del grado de falla renal, no debe considerarse contraindicación para la utilización de quimio-radioterapia con intento curativo. El manejo agresivo con desobstrucción ureteral de manera inicial puede ser curativo en pacientes seleccionadas.

En el presente trabajo, el tratamiento con quimioradioterapia concomitante con gemcitabine en pacientes con Cáncer Cervicouterino localmente avanzado y deterioro de la función renal fue bien tolerado, con distinto perfil de toxicidad al de las pacientes que recibieron cisplatino, estas últimas con mayor toxicidad hematológica y gastrointestinal, con ningún evento adverso G5, no se presentó

neutropenia ni anemia G4. En cuanto al análisis preliminar de eficacia del tratamiento, se observó que la supervivencia global media en los tres grupos de estudio fue de 83.74 meses, la media de supervivencia libre de enfermedad global fue de 11.46 meses, 8.28 meses para RT, 14.54 meses en grupo de cisplatino y 11.79 meses para el grupo de gemcitabina, con una tendencia a ser menor el intervalo libre de recurrencia en el grupo de radioterapia, pero sin alcanzar la significancia estadística en el análisis intergrupo, esto probablemente se debe a la naturaleza retrospectiva del estudio, a la pérdida de seguimiento de las pacientes, la muestra pequeña de pacientes en cada grupo de tratamiento, y al número de expuestos en grupo de gemcitabina. Se observó una tasa de respuesta global del 81% entre los brazos de tratamiento, no hubo diferencias entre el grupo de cisplatino y gemcitabina en términos de respuestas objetivas, respecto a gemcitabina con respuesta global del 77.1%, lo cual fue lo esperado, ya que no buscábamos superioridad con esta modalidad de tratamiento.

Encontramos como principal limitante del estudio, el carácter retrospectivo del mismo, consideramos nuestros resultados confiables, pudiendo considerar a la gemcitabina una opción alterna al Cisplatino, con tasas de respuestas objetivas y supervivencia libre de recurrencia similar entre estos dos grupos de tratamiento. Esto deberá ser evaluada en estudios prospectivos, con población seleccionada, con una muestra mayor de pacientes y un seguimiento prolongado.

XV. CONCLUSIÓN

En este estudio retrospectivo encontramos que la quimiorradioterapia concomitante con gemcitabine, pudiera ser una buena opción de tratamiento para pacientes seleccionadas, aquellas con deterioro en la función renal y otras comorbilidades, ofrece tasas de respuesta global del 77%, similar a lo reportado en la literatura, con un buen perfil de toxicidad, mejorando de manera significativa la función renal en pacientes que cursan con deterioro previo al inicio del tratamiento. Por la metodología y diseño del estudio, no podemos comparar superioridad a otros regímenes o al tratamiento estándar, sin embargo nuestros resultados apoyan la necesidad de continuar ensayando en

estudios fase II o fase III a la gemcitabine como radiosensibilizador alternativo especialmente en la población de pacientes que cursan con deterioro de la función renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and mortality worldwide: IARC Cancerbase No. 11; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Murillo R, Almonte M, Pereira A, et al. Cervical cáncer screening programs in Latin America and the caribbean. *Vaccine* 2008;26(Suppl 11):L37-48.
3. Meneses-García A, Ruíz-Godoy L, Beltrán-Ortega A. Principales Neoplasias en México y su distribución Geográfica (1993-2002). *Revista de Investigación Clínica*. 2012;64 (4): 322-329.
4. Siegel R, Miller K, Jemal A, et al. Cancer statics, 2015. *Ca Cancer J Clin*. 2015;65:5-29.
5. Lazacano-Ponce E, Palacio-Mejia LS, Allen-Leigh B, et al. Decreasing cervical cáncer mortality in Mexico: effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008,17(10):2808-2817.
6. Jayanthi S. Lea, Ken Y. Lin. Cervical cáncer. *Obstet Gynecol Clin N Am* 39 (2012) 233–253
7. Colombo N, Carinelli S, Marini C. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(7):27-32.
8. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-108.
9. Seung Kim H, Sang Song Y. FIGO staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? *J Gynecol Oncol* 2009;20(3):135-136.
10. Signorelli M1, Guerra L, Montanelli L, et al. Preoperative staging of cervical cancer: is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease?. *Gynecol Oncol*. 2011 Nov;123(2):236-40.

11. Mathias Boughanim, Sophie Leboulleux, et al. Histologic Results of Para-Aortic Lymphadenectomy in Patients Treated for Stage IB2/II Cervical Cancer With Negative Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scans in the Para-Aortic Area. *J Clin Oncol* 2008, 26:2558-2561.
12. Donald G Mitchell, et al. Early Invasive Cervical Cancer: MRI and CT Predictors of Lymphatic Metastases in the ACRIN 6651 / GOG 183 Intergroup Study. *Gynecol Oncol*. 2009 January ; 112(1): 95–103
13. Bae Kwon Jeong, Seung Jae Huh et al. Indications for endoscopy according to the revised FIGO staging for cervical cancer after MRI and CT scanning. *J Gynecol Oncol* 2012, Vol. 23, No. 2:80-85
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(35):79-91.
15. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1154-1161.
16. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-1143.
17. Peters WA, Liu PY, Barrett RGW. Cisplatin, 5-Fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a Phase III inter group study. Presented at Soc Gynecol Oncol 30th Annual Meeting, San Francisco, CA, February 5-9, 1999.
18. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-1153.
19. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomised comparison of fluorouracil plus cisplatin versus

- hydroxyurea in stage IIB/IVA in carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348.
20. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, et al. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33:24-38.
 21. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic Review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-5812.
 22. Whitney, et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 17:1339, 1999
 23. Peter G. Rose et al. Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin, Cisplatin-Based Combination Chemotherapy, or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25:2804, 2007.
 24. Lanciano, et al. Randomized Comparison of Weekly Cisplatin or Protracted Venous Infusion of Fluorouracil in Combination With Pelvic Radiation in Advanced Cervix Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23:8289, 2005.
 25. A. Bermudez et al. Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) S88–S95
 26. Wang X, Liu R, Ma B, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 9;10.
 27. Zuliani AC1, Esteves SC, et al. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):542-7
 28. Cetina L, et al. Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results. *BMC Women's*

Health 2006, **6**:3

29. Niho S, Yamanaka T, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Goto K, et al. Renal toxicity, caused by brand-name versus generic cisplatin: a comparative analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:390-5.
30. Oboh G, Akinyemi AJ, Ademiluyi AO. Inhibitory effect of phenolic extract from garlic on Angiotensin-1 converting enzyme and cisplatin induced Lipid Peroxidation-In vitro. *Int J Biomed Sci* 2013;9:98-106.
31. Stakisaitis D, Dudeniene G, Jankūnas RJ, Grazeliene G, Didziapetriene J, Pundziene B. Cisplatin increases urinary sodium excretion in rats: gender-related differences. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46: 45-50.
32. Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, Giannini O, Salatino A, Mertucci F, Richetti A, Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol.*2012;48:266-271.
33. Green J, AS DirwanJM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systemic review and metanalysis. *Lancet* 2001;358:781-786.
34. Guidelines for cytotoxic chemotherapy in adults. A document for local expert groups in the United Kingdom preparing chemotherapy policy documents. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:s209-s248.
35. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Resultados nacionales. Padecimientos crónicos.
36. Goklu et al. Effect of hydronephrosis on survival in advanced stage cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(10):4219-22.
37. Cetina L, Jimenez R, Avila S, Cuba M. Gemcitabina en pacientes con Cáncer Cervico-uterino localmente avanzando. In Press 2015
38. Cetina L, Rivera L, et al. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs.* 2004 Sep;15(8):761-6.
39. Bea Pauwels, Annelies E.C, et al. Combined Modality Therapy of Gemcitabine and Radiation. *The Oncologist* 2005;10:34-51
40. Doyle TH, Mornex F, McKenna G. The clinical implications of gemcitabine radiosensitization. *Clin Cancer Res*, 2001;7:226–228.

41. Li YF, Fu S, Hu W, et al, "Systemic Anticancer Therapy in Gynecological Cancer Patients With Renal Dysfunction," *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 7(4):739-63.
42. Janus N, Thariat J, Boulanger H, et al, "Proposal for Dosage Adjustment and Timing of Chemotherapy in Hemodialyzed Patients," *Ann Oncol*, 2010, 21(7):1395-403.
43. Hernández P Olivera, Dueñas González a, et al. Gemcitabine activity in cervical cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001; 48:488-92.
44. McCormack M, Thomas H: A phase 1b study of gemcitabine (GEM) and concurrent radiotherapy (RT) in carcinoma of the cervix. *Ann Oncol* 2000, 11:88-89.
45. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001, 81:404-407.
46. Boualga K. A phase II study of gemcitabine (G) and concomitant radiotherapy (R) in locally advanced carcinoma of the cervix (LACC). *Int J Cancer* 2002, 13:378.
47. Alvarez AM, et al. Radiotherapy (RT) with low dose biweekly gemcitabine (LDBG) and cisplatin in locally advanced cervical carcinoma (LACC): stages IIA-IVA [abstract]. *Procc ASCO* 2002, 21:224
48. Zarba JJ, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Ann Oncol*. 2003;14:1285-1290.
49. Duenas Gonzales A, Vasquez Govea E, Lopez Graniel CM et al. Phase II randomized study of cisplatin vs cisplatin/ gemcitabine concurrent to radiation in cervical cancer stages IB2-IIIB. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1858^a.
50. Zahra M, et al. Concurrent Weekly Cisplatin Chemotherapy and Radiotherapy in a Haemodialysis Patient with Locally Advanced Cervix Cancer. *Clinical Oncology* 2008; 20: 6-11.
51. Tanji N, et al. Combined chemotherapy with gemcitabine and carboplatin for metastatic urothelial carcinomas in patients with high renal insufficiency. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(5):910-5.

52. Venook, Eugorin M, et al. Phase I and Pharmacokinetic Trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18: 2780-2787.
53. Trimble E, et al. Impact of NCI announcement upon use of chemoradiation for women with cervical cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 283s.
54. 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; :CD008285.
55. Oaknin et al. SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol* (2015) 17:1036–1042
56. Coia L, Won M et al. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix: results of the second national practice survey. *Cancer* 1990; 66: 2451–6.
57. Datta NR, Agrawal S. Does the evidence support the use of concurrent chemoradiotherapy as a standard in the management of locally advanced cancer of the cervix, especially in developing countries. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 306–12.
58. Srivastava et al . Concurrent chemoradiation versus radiotherapy alone in cervical carcinoma: A randomized phase III trial. *Asia_Pacific Journal of Clinical Oncology* 2013; 9: 349–356.
59. Haie-Meder et al. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancer: evidence update bulletin 2004. *Annals of oncology* 16:1100-1108, 2005.
60. Takai et al. Management of patients with carcinoma of the cervix with anuric renal failure. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*; 2005, 88: 156-158.
61. Horan et al. Pelvic radiotherapy in patients with hydronephrosis in stage IIIB cancer of the cervix: Renal effects and the optimal timing for urinary diversion?. *Gynecologic Oncology* 101 (2006) 441-444.
62. Milosevic et al. High tumor interstitial fluid pressure identifies cervical cancer patients with improved survival from radiotherapy plus cisplatin versus radiotherapy alone. *Int. J. Cancer*: 135, 1692–1699, 2014.

63. Smith, Koh et al. Palliative radiation therapy for gynaecological Malignancies. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* ; 2001, Vol. 15, No. 2, pp. 265-278.
64. Krishna Patel, et al. Hydronephrosis in patients with cervical cancer: an assessment of morbidity and survival. *Support Care Cancer*. 2015, May; 23(5):1303–1309.
65. Song Y et al. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stent in the management of gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 May;22(4):697-702.
66. Romero Federico, Borglio Marcos et al. Indications for Percutaneous Nephrostomy in Patients with Obstructive uropathy due to malignant urogenital neoplasias. *International Braz J Urol* Vol. 31 (2): 117-124, Mar - Abril, 2005.
67. Logsdon MD, Eifel PJ. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:763–75.
68. Rose PG1, Ali S, et al. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010, Volume 117, Issue 2, Pages 270–275
69. Lutaif et al. Factors influencing the non-recovery of renal function after the relief of urinary tract obstruction in women with cáncer of cervix. *Ren Fail*, 2003; 25:215-23.
70. Ishioka et al. Prognostic model for predicting survival after palliative urinary diversion for ureteral obstruction-analysis of 140 cases. *J Urol* 2008; 180:618-21.
71. Rosa-Diez GJ1, Varela F, Crucelegui S, Algranati SL, Greloni G. Comparison between CKD-EPI and MDRD-equations to estimate glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients *Medicina (B Aires)*. 2011;71(4):323-30.

72. Farias R. Tasa de filtración glomerular mediante depuración de creatinina y fórmula MDRD en la enfermedad renal crónica. *Saus online* 2012;16: 1-11.
73. Bailie G, Uhlig K, Levey A. Clinical practice guidelines in nephrology: evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (4): 491-.502
74. Stevens L, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
75. Stevens L, Levey A. Current status and future perspectives for CKD testing. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (S3): S17-S26