



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MÉDICA

**EVALUACION DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE  
QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE CON CISPLATINO VS  
GEMCITABINA COMO PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO EN  
PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE  
AVANZADO Y CON COMORBILIDADES. ANALISIS  
RETROSPECTIVO DE PACIENTES TRATADAS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA**

PRESENTA:

**DR. LEOPOLDO ABRAHAM LUGO ALFÉREZ**

M. EN C. LUCELY CETINA PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

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.

## INDICE

Antecedentes	3
Planteamiento del Problema	15
Justificación	16
Objetivos	17
Hipótesis	18
Material y Métodos	19
Criterios de Inclusión	20
Criterios de Exclusión	21
Criterios de Eliminación	22
Definición de Variables	23
Análisis Estadístico	25
Resultados	26
Discusión	33
Conclusiones	35
Bibliografía	36

## ANTECEDENTES

### Epidemiología

El cáncer cervicouterino (CaCu) ocupa el tercer lugar en tasas de incidencia a nivel mundial, con un estimado de 530, 000 nuevos casos en 2008 (tasa de mortalidad global de 15 por 100 000 mujeres). Más del 85% de la carga global ocurre en países en desarrollo, donde representa 13% de los cánceres femeninos.<sup>1</sup>

La tasa de incidencia Global por CaCu es de 52% (8 por 100 000 mujeres), y para 2008 fue la causa de 275 000 muertes, de las cuales cerca del 88% ocurrió en países en desarrollo: 53 000 en África, 31 400 en América Latina y el Caribe y 159 800 en Asia.<sup>1</sup>

En América Latina y el Caribe se registran algunas de las tasas de incidencia (29.2 por 100 00) y mortalidad (13.6 por 100 000) estandarizada por edad, por CaCu más altas del mundo<sup>2</sup>. Aproximadamente 15% de los nuevos casos ocurridos en Latinoamérica, con una prevalencia para cinco años de 207 031 casos.<sup>3</sup>

En el caso de México de acuerdo a los compendios realizados en el registro histopatológico de Neoplasias malignas en el período de 1993-2002; el CaCu ocupó el primer lugar de incidencia con 169 302 casos nuevos casos, que correspondió al 22% de todas las neoplasias. En lo que respecta a la distribución por edad y género, el CaCu representó el 49% de nuevos casos por cáncer en la mujer; y el grupo de edad en el que se presentó con mayor frecuencia fue entre la cuarta y quinta década de la vida. Existe una mayor incidencia de CaCu en los estados de mayor pobreza y menos infraestructura de salud. Es importante señalar que en los últimos años ha disminuido la mortalidad por CaCu a nivel nacional, representando en la actualidad, la segunda neoplasia más frecuente en mujeres.<sup>4</sup>

Las tasas de mortalidad reportadas para los años 2000 y 2006 fueron 19.2 y 14.6 por 100 000 mujeres de 25 años o más, respectivamente. Esto representa una disminución de 24.2% en el periodo. No obstante, en 2006 no se observaron más diferencias en el riesgo de morir por CaCu en relación con las zonas de residencia (rural vs urbana), pero si por región del país.<sup>5</sup>

De acuerdo a Globocan se estima una incidencia para el 2015 en México de 15 988 casos con un incremento del 14% de casos respecto a cifras del 2012, con una mortalidad de 5511 casos.<sup>2</sup>

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), durante el período del 2000 al 2004, se revisaron los expedientes clínicos del Registro Hospitalario de Cáncer. Se registraron 19 264 neoplasias malignas confirmadas histológicamente. En

relación a CaCu se diagnosticó con mayor frecuencia desde los 20 años ocupando el segundo lugar en cada uno de los grupos de edad estudiados (después del cáncer de mama). Se reportaron un total de 2 824 casos.<sup>6</sup>

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, de acuerdo con la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).<sup>6</sup>

El CaCu, es un problema de salud pública, que pese a ser un modelo de prevención del cáncer, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo.<sup>7</sup>

### **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.<sup>8</sup>

La clasificación original data de 1928, propuesta por un grupo de médicos interesados en manejar una nomenclatura en común. En 1958, La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) adoptó esta clasificación y creó su propio sistema de estadificación debido a la necesidad de un instrumento uniforme de clasificación y criterios de nomenclatura comunes. El sistema FIGO es el más aceptado en el mundo. 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.<sup>9 10</sup>

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 Sin metástasis en ganglios regionales	NX N0
IVC	Metástasis a distancia	M1

Adaptada de Pecorelli S, et al.<sup>9</sup>

### Tratamiento para CaCu en Etapa Localmente Avanzado

En México, el CaCu localmente avanzado (etapas IB2 – IVA) representa hasta el 80% de los casos. Durante muchas décadas, la radioterapia fue el tratamiento estándar para esta condición clínica<sup>11</sup>; sin embargo, en 1999 Keys et al, realizó un estudio FASE III, con 369 pacientes con CaCu EC IB, para comparar radioterapia externa versus radioterapia más cisplatino seguido de histerectomía adyuvante; en el seguimiento a 4 años, el riesgo relativo de progresión de la enfermedad y muerte entre las pacientes que recibieron quimioterapia más radioterapia versus radioterapia sola fue de 0.51 (95% CI, 0.34 – 0.75) y 0.54 (95% CI, 0.34 – 0.86), respectivamente; con lo que se concluyó que agregar quimioterapia a la radioterapia externa disminuye el riesgo de recurrencia y muerte de la enfermedad.<sup>12</sup>

Este beneficio quedó sustentado en múltiples estudios en los que se comparó el tratamiento combinado contra la radioterapia sola, mostrando un beneficio absoluto en supervivencia a favor del tratamiento combinado.<sup>13-16</sup>

En el 2007 se publicó un meta-análisis, el cual finalmente confirmó el beneficio de la quimio-radioterapia en CaCu localmente avanzado. Se evaluaron esquemas de platino versus no platino, así como la periodicidad de aplicación (semanal vs más de una semana) y la intensidad de dosis (< 25 mg/m<sup>2</sup>/semana de cisplatino vs más de 25 mg/m<sup>2</sup>/semana). Los objetivos fueron la supervivencia global, intervalo libre de recurrencia y toxicidad. Se concluyó que el cisplatino (a dosis mayor de 25 mg/m<sup>2</sup>/semana) es el mejor esquema radiosensibilizador, ya que reduce el 20% de riesgo de muerte (**Tzioras S, et al. 2007**)<sup>17</sup>

En base a los resultados de estos ensayos clínicos, se demuestra un claro beneficio a favor del tratamiento concomitante en supervivencia global, así como en el intervalo libre de recurrencia, con un adecuado perfil de toxicidad. Concretamente, se observa 6% de beneficio en supervivencia global y 8% en intervalo libre de recurrencia a 5 años. (**Vale C, et al.** 2008)<sup>18</sup>

### **Cisplatino y desarrolló de toxicidad en pacientes con comorbilidades**

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 (**Zahra M.A, et al.** 2008)<sup>19</sup>. 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 mg/m<sup>2</sup> semanalmente (**Grigsby PW, et al.** 2001)<sup>20</sup>. 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 (**Zahra M.A, et al.** 2008)<sup>19</sup>. Por tanto, la elección del uso de cisplatino como radiosensibilizante requiere 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 (**Tanji N, et al.** 2013)<sup>21</sup>.

A lo largo de la historia el Cisplatino ha tenido gran actividad en diversas neoplasias, con importantes tasas de respuesta e incremento en la supervivencia; sin embargo con importante toxicidad, siendo una de las principales la nefrotoxicidad.<sup>22</sup> 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.<sup>23</sup> 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 distales y proximales.<sup>24</sup>

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)<sup>25</sup>. 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**

<b>Evento Adverso</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Lesión Renal Aguda</b>	Incremento de los niveles de creatinina >0.3 mg/dL; incremento de la creatinina 1.5 a 2 veces más del nivel basal.	Creatinina 2 a 3 veces más de los niveles basales	Creatinina 3 veces más del nivel basal / Creatinina mayor a 4 mg/dl (Hospitalización indicada)	Consecuencias potencialmente mortales (Diálisis indicada)	Muerte
<b>Definición: Desorden caracterizado por pérdida aguda de la función renal, y tradicionalmente se clasifica en prerrenal, renal y postrenal.</b>					

**CTCAE v4.03**

En diversos estudios se ha demostrado que la principal dosis limitante del cisplatino es la nefrotoxicidad. En pacientes con carcinomas de cabeza y cuello que recibieron tratamiento de quimioterapia con cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> concomitante con radioterapia, se evaluaron 208 pacientes en etapa avanzada, de los cuales 133 pacientes (64%) completaron las dosis planeadas del tratamiento. La nefrotoxicidad fue la principal causa de suspensión de la quimioterapia. La nefrotoxicidad grado 3 se observó en 16 pacientes (8%) y la nefrotoxicidad grado 2 se observó en 53 pacientes (25%). Treinta y seis pacientes (17%) no completaron la quimioterapia planeada por nefrotoxicidad. La nefrotoxicidad grado 2 es infraestimada sin embargo es el mayor factor por el cual se suspende el cisplatino (*Hoek, et al.* 2015)<sup>26</sup>

En un estudio de pacientes japoneses con cáncer tratados en una primera línea de quimioterapia con cisplatino, se evaluó el grado de nefrotoxicidad que presentaron de acuerdo a la elevación de creatinina que presentaron; se evaluaron un total de 1721 pacientes tratados con cisplatino, en el análisis multivariado se describieron los siguientes factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad severa: Diabetes Mellitus tipo 2 (RR 3.45), historia de enfermedad cardiovascular (RR 3.61) y Etapa Clínica IV (RR 2.6). Estos factores de riesgo, se asociaron a un incremento en el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad severa, y a un período más corto de supervivencia. (*Mizuno, et al.* 2012)<sup>27</sup>. En pacientes con cáncer de pulmón se observó que los pacientes que presentaban algún tipo de comorbilidad, tienen mayor riesgo de presentar nefrotoxicidad. En este tenor, en pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con Cisplatino, observaron que los pacientes con algunas de las siguientes comorbilidades (hipertensión arterial sistémica más



cardiopatía isquémica o Diabetes Mellitus tipo 2 más cardiopatía isquémica), presentaban mayor riesgo de nefrotoxicidad. Se analizaron un total de 242 pacientes; los investigadores determinaron la Tasa de Filtración Glomerular en los pacientes sin comorbilidades que fue de  $57 \pm 3$  mL/min, y de  $42 \pm 2$  mL/min con comorbilidades, en el análisis retrospectivo reveló que los pacientes que no presentaban alguna comorbilidad, solo el 7.5% desarrollaban nefrotoxicidad, y en los pacientes con Hipertensión arterial sistémica con cardiopatía isquémica el 20.9% la desarrollaban, y pacientes con Diabetes Mellitus y cardiopatía isquémica el 30.8% desarrollaban nefrotoxicidad, este estudio demuestra que los pacientes con comorbilidades tienen mayor riesgo de presentar nefrotoxicidad. (**Mathé, et al.** 2011)<sup>28</sup>

Uno de los principales factores que ponen en situación de fragilidad a las pacientes con CaCu, y de presentar complicaciones asociadas a la quimioterapia son las pacientes geriátricas; se han realizado estudios con quimiorradioterapia concomitante con cisplatino en este grupo de edad.

En el 2010, se determinó evaluar pacientes mayores de 65 años con CaCu con etapas clínicas IB2-IVA, a recibir Radioterapia externa sola versus quimiorradioterapia concomitante con Cisplatino. Se evaluaron un total de 105 pacientes; 61 pacientes recibieron solo radioterapia y 44 pacientes el tratamiento combinado. Las pacientes recibieron una mediana de dosis de 76.4 Gy al punto A, incluyendo 30 – 35 Gy de braquiterapia intracavitaria a altas dosis. La mediana de seguimiento fue de 65 meses. La tasa de supervivencia global y la tasa de supervivencia cáncer específica a 5 años fue de 53.5% y 66.6% respectivamente en el grupo I, y de 61.8% y 68.8% respectivamente en el grupo II. Respecto a la toxicidad, se presentó mayor toxicidad aguda, de tipo hematológico y gastrointestinal, en el grupo del tratamiento combinado. Los autores concluyen que el tratamiento de quimiorradioterapia no muestra un beneficio en la supervivencia global en este grupo de población y solo incrementa la toxicidad. Sin embargo son resultados no son concluyentes debido a la naturaleza del estudio. (**Jing-hong, et al.** 2010)<sup>29</sup>

En otro estudio realizado en Brasil, se evaluaron mujeres con CaCu en edad geriátrica (>65 años), analizaron 900 pacientes, de las cuales 75 eran mayores de 65 años, de las cuales 18 recibieron concomitancia con cisplatino a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> y 12 pacientes recibieron Carboplatino a un AUC de 2, durante el tratamiento 39% de las pacientes que se encontraban recibiendo cisplatino suspendieron el manejo comparado con tan solo el 25% de las pacientes que recibían Carboplatino. Cisplatino fue asociado con mayor nefrotoxicidad (5 pacientes; 28%) a comparación con Carboplatino (1 paciente; 8.3%). El grupo de Cisplatino presentó más radiodermatitis y eventos vasculares cerebrales. En este estudio a pesar de la edad avanzada, más del 60% de los pacientes se sometió a un tratamiento completo de quimiorradioterapia concomitante, y se demostró que el

cisplatino se asoció con un riesgo del 28% de presentar nefrotoxicidad comparado con Carboplatino (**Queiroz de Souza, et al.** 2015)<sup>30</sup>.

### **Tratamiento para CaCu en Etapa Localmente Avanzado con Gemcitabina**

En la actualidad, se están presentando dos problemas emergentes en el escenario de la atención a la salud nacional: uno es el aumento de la población geriátrica y el otro el aumento de la frecuencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Estos problemas imponen una variable más a la paciente con CaCu, así como pacientes no geriátricas, pero que por sus comorbilidades (paciente frágil) tienen limitaciones para recibir el tratamiento estándar, en las cuales el tratamiento a base de cisplatino puede deteriorar su función renal, o incrementar la incidencia de efectos adversos como neurotoxicidad, ototoxicidad, y toxicidad hematológica.

La mayoría de los ensayos clínicos excluyen a estas pacientes, por el riesgo de toxicidad que conlleva el tratamiento estándar, esto ha llevado a la búsqueda de otras alternativas, como drogas radio-sensibilizadoras. Este ha sido el tema en algunos ensayos clínicos.

La gemcitabina es un análogo de deoxicitidina que inhibe la síntesis de DNA. Después de ser introducido a la célula, la droga es fosforilada a sus metabolitos activos, gemcitabina di y trifosfato, los cuales a su vez inhiben la elongación de la cadena de DNA conduciendo a fragmentación del DNA y apoptosis. Estos efectos se aumentan por varios mecanismos de autopotenciación que mantienen concentraciones intracelulares altas de los metabolitos de gemcitabina (**Hui et al.** 1997)<sup>31</sup>. La gemcitabina ha mostrado efectos citotóxicos contra una gran variedad de células tumorales in vitro y efectos antitumorales in vivo en modelos animales incluyendo carcinomas de páncreas y de pulmón (**Csoka et al.** 1995)<sup>32</sup>. La gemcitabina ha sido evaluada en múltiples estudios Fase I y II en combinación con radiación concomitante en el tratamiento de varios tipos de cáncer, demostrando diferentes perfiles de toxicidad cuando se utiliza desde 100 a 1000 mg/m<sup>2</sup>/semana en concomitancia con radioterapia. (**Pauwels B, et al.** 2005)<sup>33</sup>. La gemcitabina, usada en un rango micromolar de dosis, es activa en 6 líneas de carcinoma de cérvix (INBL, CALO, SIHA, HeLa, C33 y CASKI). A concentraciones nanomolares es altamente sinérgica con el cisplatino y la RT contra células HeLa (**Hernández et al.** 2001)<sup>34</sup>.

La gran propiedad radiosensibilizadora de este antimetabolito lo llevó a ser aprobado en CaCu como agente único, el primer estudio realizado reportado como abstracto fue realizado por McCormack y colaboradores, en 10 pacientes sin tratamiento previo estadios IB2-IIIB en cáncer cervical. Todas las pacientes tuvieron radioterapia externa; 50.4 Gy, en 28 fracciones durante 5.5 semanas seguido de braquiterapia intracavitaria. La dosis inicial de gemcitabina fue de 50 mg/m<sup>2</sup> hasta 150 mg/m<sup>2</sup>. A esta dosis, la gemcitabina fue bien tolerada; ningún paciente experimentó toxicidad severa, pero todos presentaron diarrea leve o moderada, y solo 3 presentaron mielosupresión moderada; por tanto, la dosis

limitante de toxicidad no fue encontrada en este estudio. Es importante mencionar que todas, menos una de las pacientes, se reportaron vivas y sin enfermedad con una mediana de seguimiento de 29 meses (rango 9-33 meses). Lo cual confirma fuertemente los datos preclínicos sobre la potencia de este medicamento como radiosensibilizante (**McCormack M**, et al. 2000)<sup>35</sup>. Pattaranutaporn y colaboradores, evaluaron en un estudio fase II la actividad y seguridad de gemcitabina con una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> semanalmente durante 5 semanas concomitantemente con la radioterapia externa a una dosis de 2 Gy en fracciones hasta alcanzar 50 Gy seguido de braquiterapia (tratamiento de pacientes con CaCu en estadios clínicos IIIB según la FIGO). Se reportaron los resultados de 19 pacientes, documentando que a estas dosis la gemcitabina fue bien tolerada, sin la interrupción de la radioterapia, únicamente reportan una paciente con diarrea grado 3 y anemia; y ninguna toxicidad grado 4. Es de notar que todas las pacientes, a excepción de 2, alcanzaron respuestas completas. La mediana de seguimiento fue de 19.9 (rango 7.4-22.9 meses), con una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al año de haber completado el tratamiento de 84% y 100%, respectivamente (**Pattaranutaporn P**, et al. 2001)<sup>36</sup>. Otro pequeño estudio con gemcitabina como agente único fue reportada por Boulaga y colaboradores, quienes trataron a 19 pacientes con CaCu localmente avanzado, con un esquema que consistió en administrar gemcitabina en 3 subgrupos a dosis de 300, 500 y 600 mg/m<sup>2</sup> administrando 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 (**Boulaga K**, et al. 2002)<sup>37</sup>. 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/m<sup>2</sup> y gemcitabina a 20mg/m<sup>2</sup>. 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% (**Álvarez AM, et al.**, 2001)<sup>38</sup>; (**Álvarez AM, et al.**, 2002)<sup>39</sup>. Estos estudios sin embargo, no establecieron la dosis recomendada de estos agentes en combinación. 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/m<sup>2</sup>) durante la radioterapia externa. En su estudio, pacientes con cáncer cervical localmente avanzado fueron tratadas con cisplatino a 40 mg/m<sup>2</sup> y gemcitabina en dosis escalonadas con una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> con un incremento de 25 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. 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 (**Zarba J, et al., 2003**)<sup>40</sup>.

A pesar de los resultados con gemcitabina y particularmente en combinación con cisplatino, no había evidencia sobre la superioridad de cualquier combinación de radiosensibilizadores sobre el cisplatino solo (**Candelaria M, et al. 2006**)<sup>41</sup>. En este tenor, un estudio fase II aleatorizado fue iniciado para comparar los rangos de respuesta completa como un marcador subrogado de supervivencia comparando el brazo experimental que consistió en cisplatino y gemcitabina utilizando el régimen de Zarba (40 mg/m<sup>2</sup> y 125 mg/m<sup>2</sup>) versus cisplatino solo 40 mg/m<sup>2</sup>. En este estudio, se incluyeron pacientes con cáncer cervical en etapas clínicas IB2-IIA, y IIB recibiendo 6 ciclos semanales de los dos esquemas concomitantemente con la radioterapia externa, dentro de las tres semanas después de terminar la radiación, las pacientes se llevaron a histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y para-aórtica. La braquiterapia en este estudio fue únicamente administrada como tratamiento adyuvante en aquellos casos en los cuales la pieza mostrara factores de riesgo intermedio o alto para recurrencia (riesgo intermedio: permeación vascular o linfática, invasión de la profundidad estromal o tumor residual de <2 cm; alto riesgo: ganglios linfáticos positivos, márgenes quirúrgicos positivos o enfermedad parametrial). Además, en el análisis patológico de los ganglios resecados positivos en para-aórticos, recibieron quimioradioterapia concomitante a nivel retroperitoneal. Los resultados de este estudio son prometedores: 83 pacientes fueron evaluables para toxicidad y 80 pacientes para respuesta. La respuesta patológica completa en el grupo del cisplatino fue de 55%, (95% CI, 35.5 -73) y 77.5% (95% CI, 57-90) para el brazo de gemcitabina cisplatino (p=0.0201). Entre las respuestas parciales, hubo 7 pacientes en el brazo de cisplatino con factores de riesgo alto para recurrencia y 6 pacientes con riesgo alto-intermedio en las piezas quirúrgicas, versus 2 y 3 casos con estas características en el brazo de cisplatino y gemcitabina. 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 un tiempo más prolongado en completar la radioterapia externa en el brazo experimental (**Dueñas-González A, et al., 2005**)<sup>42</sup>.

## Tratamiento para CaCu en Etapa Localmente Avanzado con comorbilidades

Se realizó un estudio demográfico en 1997 de más de 7600 pacientes con cáncer mayores de 55 años, en donde se analizaron las principales comorbilidades presentes en pacientes con cáncer, encontrando que en pacientes entre 55 a 64 años de edad el número de comorbilidades encontradas es de 2.9, y en pacientes de 65 a 74 años, presentaban hasta 3.6 comorbilidades. Es importante señalar que este estudio demográfico incluyó pacientes con CaCu (*Yancik et al*, 1997)<sup>43</sup> Se ha comprobado que el nivel de comorbilidad presente en el paciente se encuentra relacionado con la supervivencia global (*Piccirillo et al*. 2004).<sup>44</sup> Por otra parte la presencia o ausencia de comorbilidades se encuentra relacionado con la presencia de mayor toxicidad asociado al tratamiento con quimioterapia. (*Asmis TR, et al*. 2008)<sup>45</sup>

Existen pocos estudios que han tratado de evaluar el tratamiento en pacientes con fragilidad (edad mayor, deterioro renal o comorbilidades). En el 2004 se realizó un estudio en pacientes con obstrucción ureteral asociado a insuficiencia renal se evaluó el beneficio clínico y la tolerancia de gemcitabina durante la radioterapia en un estudio piloto con 9 pacientes. En este estudio los datos de deterioro renal se corroboraron con la historia clínica, estudios de laboratorio, gamagrama renal y Ultrasonido Renal (USG) bilateral. Los resultados mostraron que ocho pacientes se encontraban en EC IIIB y una en EC IV por ganglios retroperitoneales. Con histología de epidermoide en 100%, con estudio funcional entre I y 2 (55 Y 45%), respectivamente, ocho pacientes tenían creatinina sérica de 1.6-18.5 mg/100 ml (mediana, de 3,3; promedio, 6.8). Todas las pacientes fueron sometidas semanalmente a QT-RT concomitante con gemcitabina a dosis de 300mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, el 46% de ellas completaron 4 ciclos y el 55% recibieron 5 aplicaciones. Todas completaron RT externa 50 Gys fraccionadas junto la quimioterapia. Así mismo, todas recibieron braquiterapia con dosis al Punto A de 83.7 Gys y Punto B 67.4 Gys. A estas 4 pacientes se les aplicó nefrostomía percutánea y en el resto no se realizó nefrostomía. Tres de los casos de nefrostomía tuvieron datos clínicos de síndrome urémico. A pesar de que algunas pacientes presentaron leucopenia, neutropenia, dermatitis, colitis y proctitis grado 3, 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 con un valor de p=0.0058) y todas presentaron normalización de la creatinina sérica. Con 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. Se reportó mejoría de la función renal en más del 50% de las pacientes, corroborado con estudios clínicos y de imagen. No fue el objetivo principal de este estudio valorar la supervivencia, sin embargo, observamos que las pacientes tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad. Concluimos que en la obstrucción ureteral que causa cualquier grado de insuficiencia renal, no está contraindicada la QT/RT con el intento de curación,

siendo la razón por la cual el cisplatino no debería administrarse. Aunque sólo se incluyeron 9 pacientes, es uno de los primeros trabajos que evidenció a otra droga como radiosensibilizador, especialmente en pacientes en las que el cisplatino se encuentra contraindicado. (**Cetina L, et al.** 2004)<sup>46</sup>

En un trabajo publicado en 2008, se evaluó Carboplatino asociado a radioterapia. Se incluyeron 59 pacientes en etapas IB2 a IIIB, geriátricas y/o con comorbilidades. La mayoría de los casos fueron carcinoma epidermoide (88.14%), la mediana de edad fue de 62 años (36 – 83 años). 79% de las pacientes recibieron de 5 a 6 ciclos planeados de Carboplatino semanal. Se documentaron en 49 pacientes Respuesta Completa (83.05%), y en 10 pacientes (16.95%) se documentó persistencia o progresión de la enfermedad. Las toxicidades más comunes fueron grado 1 y 2 a nivel hematológico y gastrointestinal. La mediana de seguimiento fue de 20 meses (rango de 2-48 meses), 16 pacientes (32.65%), presentaron recurrencia. La supervivencia Global estimada a 3 meses fue del 63%. En este estudio no hubo grupo control, por lo que los resultados no son concluyentes. (**Cetina L, et al.** 2008)<sup>47</sup>

Un trabajo recientemente publicado, comparo el uso de cisplatino vs vinorelbine oral como radiosensibilizador. Se evaluaron un total de 39 pacientes, que presentaron una edad mayor a 65 años, o presentaban alguna de las siguientes co-morbilidades (diabetes mellitus o Hipertensión arterial sistémica) de cualquier edad; fueron aleatorizadas a recibir cisplatino o vinorelbine oral a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> o 60 mg/m<sup>2</sup> respectivamente. Ambos esquemas fueron administrados de forma semanal, por 6 ciclos, durante la radioterapia externa seguido de braquiterapia intracavitaria. De los resultados analizados 19 pacientes recibieron vinorelbine oral, y 20 pacientes cisplatino. La mediana de dosis acumulada al punto A fue de 80.8 Gy en ambos grupos. Las pacientes en ambos grupos recibieron una mediana de 5 ciclos de quimioterapia. El tratamiento fue bien tolerado en ambos brazos. La toxicidad más frecuente en ambos brazos fue la linfopenia Grado 2 y 3. La mediana de seguimiento fue de 16 meses (4-19), no hubo diferencia en la supervivencia libre de progresión o supervivencia global entre ambos grupos (**Coronel JA, et al.** 2013)<sup>48</sup>

Existe un estudio que evaluó, el uso de Carboplatino semanal versus cisplatino semanal concomitante con radioterapia externa en pacientes con comorbilidades, y pobre estado funcional. Fue un estudio prospectivo en el que se evaluaron pacientes con CaCu localmente avanzado con comorbilidades (edad mayor a 60 años, disfunción renal, ECOG >2, Diabetes Mellitus tipo 2). Las pacientes recibieron Carboplatino semanal a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> o Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> de forma semanal. La mediana de seguimiento fue de 36 meses (rango de 4-66 meses). Comparado con el grupo histórico de Cisplatino, el grupo de carboplatino no mostró diferencias significativas en la recurrencia (HR, 1.21; 95% CI 0.52-2.81) y supervivencia (HR, 1.80:95% CI, 0.49-6.54). Las tasas de toxicidad grado 3 y 4 fueron similares en ambos grupos. Las pacientes en este estudio mostraron mejor

tolerancia al tratamiento con Carboplatino, sin ver comprometida las tasas de respuesta. (**Ji Nam, et al.** 2013)<sup>49</sup>

En un estudio retrospectivo que se realizó en el Instituto Nacional de Cancerología en el 2015, se incluyeron 114 pacientes con EC IB2 – IVA, que presentaban alguna de las siguientes co-morbilidades (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Cardiopatías, enfermedades autoinmunes, epilepsia), fueron sometidas a tratamiento concomitante con Gemcitabina a una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> semanal con radioterapia externa a pelvis. Se encontró que 99 pacientes (90%) obtuvieron beneficio clínico; de las cuales 93 pacientes (84.5%) presentaron Respuesta Completa. La mediana de supervivencia global a 10 años fue de 103.9 meses y la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 86.4 meses. Respecto a la toxicidad, la principal toxicidad grado 3 fue gastrointestinal por diarrea en un 14%, y hematológica por Neutropenia en el 12.3% de las pacientes respectivamente. No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento. Dicho estudio nos deja ver que en pacientes con comorbilidades, no se pierde el beneficio del tratamiento con quimioradioterapia con el uso de gemcitabine, sin incrementar el riesgo de toxicidades asociadas al tratamiento. (**Cetina, et al.** 2015)<sup>50</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con base a lo escrito con anterioridad el propósito del siguiente estudio es resolver la siguiente pregunta:

¿Existen diferencias en la seguridad y eficacia de la administración de Gemcitabina comparado con Cisplatino como radiosensibilizador en pacientes con comorbilidades con cáncer cervicouterino en EC IB2-IVB?



## JUSTIFICACION

El cáncer cervicouterino es un problema de Salud Pública en México, el 80% de las pacientes al diagnóstico se presentan en una etapa localmente avanzada y cerca del 30% de estas pacientes son geriátricas o presentan alguna comorbilidad.

El tratamiento estándar para las pacientes con enfermedad localmente avanzada es a base de radio y quimioterapia concomitante, con cisplatino; donde se alcanzan altas tasas de respuesta, mejoría significativa de la Supervivencia Global y Supervivencia Libre de enfermedad, sin embargo la toxicidad de este fármaco es alta, siendo la principal la nefrotoxicidad.

Existen estudios de naturaleza retrospectiva, en lo que se describe que los pacientes con comorbilidades (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedades cardiovasculares) y pacientes mayores de 65 años, tienen incrementado el riesgo de presentar mayor toxicidad al cisplatino, incluyendo la nefrotoxicidad.

Se han evaluado otros fármacos radiosensibilizadores como Carboplatino, Vinorelbine y Gemcitabina, en pacientes con comorbilidades, con similares tasas de respuesta y supervivencia, pero con mejor perfil de toxicidad.

No existe un estudio de forma prospectiva o retrospectiva que compare el tratamiento entre gemcitabina versus cisplatino en pacientes geriátricas o con comorbilidades, para determinar la eficacia y seguridad entre ambos tratamientos.

En el presente estudio queremos determinar si existen diferencias en eficacia y seguridad entre los 2 agentes radiosensibilizadores en pacientes con CaCu en etapa Localmente avanzada, que presenten una comorbilidad (Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus Tipo 2), o sean mayores de 65 años de edad.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primario**

Evaluar la eficacia y seguridad entre Gemcitabina y Cisplatino como radiosensibilizador en pacientes con comorbilidades con CaCu EC IB2-IVB en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre el 2003 al 2015.

### **Objetivos Específicos**

- Evaluar la toxicidad presentada entre ambos grupos, durante el tratamiento
- Evaluar los cambios entre la depuración de creatinina previo al inicio del tratamiento, y posterior al término del tratamiento, entre ambos grupos de tratamiento.
- Determinar la Supervivencia Global entre ambos grupos de estudio
- Determinar la Supervivencia Libre de Enfermedad entre ambos grupos de estudio
- Determinar las Tasas de Respuesta Objetiva entre ambos grupos de tratamiento

## **HIPÓTESIS**

El tratamiento con Gemcitabina como agente radiosensibilizador en pacientes con comorbilidades y geriátricas con cáncer cervicouterino en EC IB2-IVB presentan las mismas tasas de respuesta, supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia pero con mejor perfil de toxicidad, incluyendo nefrotoxicidad, comparado con el uso de Cisplatino como agente radiosensibilizador.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, transversal, pareado y retrospectivo en el servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología en pacientes con CaCu EC IB2 – IVB que acudieron a la consulta externa del servicio durante el periodo de Enero del 2003 a Diciembre del 2015.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE EXPEDIENTES**

- Edad  $\geq$  18 años
- Diagnóstico de Cáncer Cervicouterino EC IB2 – IVB confirmado histológicamente (epidermoide, adenocarcinoma, la EC IVB incluye solo adenopatías retroperitoneales  $<$  2 cm)
- Pacientes candidatas a tratamiento con quimiorradioterapia concomitante
- Pacientes tratadas con Cisplatino o Gemcitabine con una depuración de creatinina  $\geq$  60 ml/min y/o una creatinina  $<$  1.5 mg/dl
- Pacientes que presenten alguna de las siguientes comorbilidades (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad cardiovascular o pacientes geriátricas)
- Pacientes que tengan datos completos en su expediente clínico físico o electrónico
- Pacientes que tengan enfermedad medible por TAC/RM y que tengan al menos una evaluación después de haber terminado el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE EXPEDIENTES**

- Pacientes que no presenten alguna comorbilidad
- Pacientes con presencia de un segundo tumor
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia
- Pacientes con cáncer cervicouterino de células pequeñas y/o neuroendócrino

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que perdieron seguimiento en la consulta externa
- Pacientes con expedientes incompletos

## **MÉTODOS**

Una vez que sea aprobado el protocolo por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, se inició la revisión de los expedientes de pacientes mayores de 18 años, en las que tenían el diagnóstico de Cáncer cervicouterino con EC IB2 – IVB, que presentaron alguna de las siguientes co-

morbilidades (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad Cardiovascular y pacientes mayores de 65 años), y recibieron tratamiento de quimiorradioterapia concomitante a base de Cisplatino y/o Gemcitabine.

De acuerdo a la base de datos, se evaluó a las pacientes que recibieron tratamiento con cisplatino contra las que recibieron gemcitabine, pareándolas de acuerdo a la Etapa Clínica, edad  $\pm$  5 años, y en base a estos datos se evaluó la Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Recurrencia, Tasas de Respuestas y Toxicidad.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### Variables Dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Supervivencia Global	Porcentaje de pacientes vivos después del diagnóstico o haber iniciado un tratamiento, independientemente de la causa de 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	Período que transcurre después de terminar un tratamiento para el cáncer durante el que el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad.	Tiempo transcurrido entre el término del tratamiento de la paciente y la fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses
Respuesta	Es una medida de la eficacia del tratamiento para el cáncer y	Cambios en los diámetros mayores de las lesiones blanco considerando: <b>Respuesta Completa:</b> Desaparición de todas las lesiones		1 RC 2 RP 3 PE

	<p>representa la medida en que un tumor disminuye de tamaño en respuesta al tratamiento anticanceroso.</p>	<p>diana</p> <p><b>Respuesta Parcial:</b> Reducción de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma</p> <p><b>Progresión de la Enfermedad:</b> Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de base</p> <p><b>Enfermedad Estable:</b> 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>Cualitativa ordinal</p>	<p>4 EE</p>
--	--	--	----------------------------	-------------

### Variables Independientes

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Estadio Clínico	Clasificación Clínica para definir la extensión anatómica del tumor	Se obtendrá el expediente clínico, al diagnóstico de CaCu de acuerdo a la clasificación de FIGO.	Cualitativa ordinal	1 IB2 2 IIA 3 IIA2 4 IIB 5 IIIA 6 IIIB 7 IV A 8 IVB
		Se obtendrá del expediente clínico de		1 Carcinoma

Tipo Histológico	Clasificación de la estructura microscópica que presentan las células.	la nota de anatomía patológica el tipo histológico de la biopsia para el diagnóstico de CaCu.	Nominal Policotomica	epidermoide de células grandes 2 Adenocarcinoma 3 Carcinoma adenoescamoso
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del inicio del tratamiento	Se registrará la edad en años referida en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento	Cuantitativa discreta	Números enteros en años
Vulnerabilidad	Se define por la presencia de alguna comorbilidad o fragilidad de un paciente	<p>Las comorbilidades que se consideran para este estudio son:</p> <p>A) HAS: Elevación de resistencia arterial cuando la presión arterial sistólica es &gt; 140 mmHg (HA sistólica) y/o cuando la presión diastólica es &gt; 90 mmHg (HA diastólica).</p> <p>B) DM2: Conjunto heterogéneo de síndromes de etiopatogenia multifactorial. El nexo común es el trastorno metabólico, fundamentalmente la hiperglucemia crónica, aunque también las alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico.</p> <p>C) Vulnerabilidad al paciente normalmente de edad avanzada (&gt;65 años), especialmente frágil</p>	Nominal Politocomica	<p>1 Estadio I 2 Estadio II</p> <p>1 Sí 2 No</p> <p>1 Sí 2 No</p>

		ante cualquier tipo de agresión, con patologías crónicas, múltiples y normalmente productoras de limitaciones funcionales físicas y/o psíquicas.		
ECOG	La escala de ECOG valora el estado funcional referente al estado de salud general y las actividades diarias que un paciente puede llevar a cabo	Se tomará de la nota de Oncología Médica al inicio del tratamiento.	Cualitativa Ordinal	1 0 2 1 3 2 4 3 5 4 6 5
Tipo de quimioterapia	Agente de Quimioterapia empleado durante el tratamiento concomitante con radioterapia.	Para este estudio se analizaron 2 agentes de quimioterapia como radiosensibilizadores:  1. Gemcitabina 2. Cisplatino	Dimensional Continua	Número de ciclos administrados  Dosis expresada en número entero
Creatinina al inicio del tratamiento	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Medición de la creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento	Cuantitativa continua	Los valores de creatinina se expresaran en mg/dL
Creatinina al finalizar el tratamiento	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina.	Medición de la creatinina sérica después de finalizar el tratamiento.	Cuantitativa continua	Los valores de creatinina se expresarán en mg/dL.
Depuración de creatinina al inicio del tratamiento	Compara el nivel de creatinina en la orina con su nivel en la	Se utilizó la fórmula de Cockcroft-Gault $\frac{140 - \text{edad} \times (\text{peso})}{0.85 \text{ mujeres} \text{ } 72 \times \text{Creatinina}}$ : x	Cuantitativa continua	La depuración de creatinina se determina en valores de ml/min.



	sangre; que ayuda a determinar la función renal.			
Depuración de creatinina al inicio del tratamiento	Compara el nivel de creatinina en la orina con su nivel en la sangre; que ayuda a determinar la función renal.	Se utilizó la fórmula de Cockcroft-Gault $\frac{140-\text{edad} \times (\text{peso})}{72 \times \text{Creatinina}}$ : x 0.85 mujeres	Cuantitativa continua	La depuración de creatinina se determina en valores de ml/min.
Evento Adverso	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, puede ser cualquier signo desfavorable y de origen no intencional (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio).	Se registra en la nota clínica de cada una de las pacientes los Eventos Adversos que se presentan los cuales se clasificarán de acuerdo a CTCAE V4.03	Cualitativa ordinal	1 Grado 1 2 Grado 2 3 Grado 3 4 Grado 4 5 Grado 5

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procesamiento y análisis de la base de datos se realizó con el paquete SPSS versión 21.0 ® para Microsoft. El plan de análisis se estructuró en dos etapas fundamentales: la exploración de los datos y el análisis 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 realizó con el objetivo de:

- a) Caracterizar la muestra de interés en su estado basal y durante el tratamiento.
- b) 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.

El análisis inferencial se realizó con los objetivos de:

- a) La contrastación de hipótesis para determinar el efecto estadístico
- b) Verificar la comprobación de los supuestos establecidos en el modelo planteado inicialmente, en caso de no cumplirse se utilizarán pruebas equivalentes que no presenten dichas limitaciones, como por ejemplo pruebas no paramétricas.

Se declaró un valor estadísticamente significativo cuando P fue  $<0.05$ .

Para el **análisis descriptivo** se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cuantitativas debido al tipo de distribución se utilizó la media y la desviación estándar, para el caso de las variables cualitativas se reportaron las frecuencias relativas y absolutas. Para el **análisis de homogeneidad** para las características basales, se utilizó para las variables cuantitativas la prueba de t-student para muestras independientes y para las variables cualitativas Chi-cuadrada de tendencias. El **análisis de seguridad** se realizó con el registro de todos los eventos adversos que presentaron los pacientes durante el tratamiento, se documentaron las frecuencias relativas y absolutas y se contrastaron los eventos presentados en cada uno de los grupos a través de la prueba de Chi-cuadrada, se comparó la depuración de creatinina en cada uno de los grupos antes y al finalizar el tratamiento a través de una prueba generalizada de Wilcoxon, el **análisis de eficacia** contempló la tasa de respuesta objetiva así como la Supervivencia Libre de Enfermedad y la Supervivencia Global. La tasa de respuesta se reportó con frecuencias relativas y absolutas y se contrastó a través de una prueba de Chi-cuadrada, para las curvas de supervivencia se utilizó el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier y se reportaron las medias documentadas.

## RESULTADOS

Durante el período del 2003 al 2015, se analizó una muestra de 577 pacientes con diagnóstico de Cáncer cervicouterino en etapa localmente avanzada IB2 a IVA, incluyendo pacientes con EC IVB pero que solo tuvieran afección ganglionar en retroperitoneo menor a 2 cm, se excluyeron a 344 pacientes, debido a que no completaron el tratamiento oncológico con braquiterapia, y/ o no recibieron al menos 3 ciclos de quimioterapia concomitante y/o no recibieron mínimo 45 Gy en la radioterapia externa. En total se incluyeron a 233 pacientes de las cuales: 154 recibieron cisplatino y 79 recibieron gemcitabina.

Las características sociodemográficas de las pacientes, fueron muy similares en ambos grupos; el 80% de las pacientes en ambos grupos su grado máximo de estudios fue la escolaridad primaria, el estado civil: casada fue el más común en ambos grupos 31.6% para el grupo de Gemcitabina y 46.1% para el grupo de Cisplatino. En relación a la ocupación, más del 70% de las pacientes en ambos grupos tenía labores del hogar. Los estados de procedencia más comunes para el grupo de gemcitabina fueron Distrito Federal, Estado de México, e Hidalgo; y para el grupo de Cisplatino fueron Estado de México, Distrito Federal y Morelos. Tabla 1.

Tabla 1

<b>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b>		
<b>Variable</b>	<b>Gemcitabina n=79</b>	<b>Cisplatino n=154</b>
<b>Estado Civil</b>		
Soltera	10 (12.7%)	19 (12.3%)
Casada	25 (31.6%)	71 (46.1%)
Divorciada	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Unión Libre	10 (12.7%)	20 (13%)
Separada	13 (16.5%)	11 (7.1%)
Viuda	18 (22.2%)	30 (19.5%)
Sin Dato	1 (1.3%)	0 (0%)
<b>Escolaridad</b>		
Analfabeta	24 (30.4%)	46 (29.9%)
Primaria	41 (51.9%)	80 (51.9%)
Secundaria	8 (10.1%)	16 (10.4%)
Bachillerato	3 (3.8%)	10 (6.5%)
Licenciatura	2 (1.3%)	2 (1.3%)
<b>Ocupación</b>		
Ama de Casa	56 (70.9%)	112 (72.7%)
Empleada	6 (7.6%)	10 (6.5%)
Desempleada	12 (15.2%)	24 (15.6%)
Comerciante	5 (6.3%)	8 (5.2%)
<b>Estado de Procedencia</b>		
Distrito Federal	23 (29.1%)	20 (13%)
Guanajuato	2 (2.5%)	0 (0%)

Guerrero	7 (8.9%)	9 (5.8%)
Hidalgo	7 (8.9%)	14 (9.1%)
Estado de México	17 (21.5%)	47 (30.5%)
Michoacán	3 (3.8%)	4 (2.6%)
Morelos	6 (7.6%)	19 (12.3%)
Oaxaca	3 (3.8%)	5 (3.2%)
Puebla	4 (5.1%)	9 (5.8%)
San Luis Potosí	0 (0%)	1 (0.6%)
Tlaxcala	1 (1.3%)	9 (5.8%)
Veracruz	3 (3.8%)	7 (4.5%)
Zacatecas	0 (0%)	1 (0.6%)
Chiapas	3 (3.8%)	9 (5.8%)

Dentro de las características basales de ambos grupos, la mediana de edad para el grupo de gemcitabina fue de 60 años y para el grupo de cisplatino fue de 57 años, con una P de 0.742. Se determinó los valores de hemoglobina previos al inicio del tratamiento con radioterapia, para ambos grupos de tratamiento la media de hemoglobina fue de 12.8 g/dl, con una P de 0.680, para estas variables se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov asumiendo una distribución libre, se contrastó la mediana a través de una prueba de t-student para muestras independientes.

La Etapa clínica más frecuente para ambos grupos de tratamiento fue la etapa clínica IIB, en un 55.7%, y 57.1% respectivamente, con una P de 0.995. El tipo histológico más común en ambos grupos, fue el epidermoide en un 89.9% para el grupo de gemcitabina y en un 83.1% para el grupo de cisplatino, con una P de 0.346. Al analizar la vulnerabilidad, se encontró diferencia entre ambos grupos, en el grupo de gemcitabina las comorbilidades más frecuentes fueron Diabetes Mellitus tipo 2 y la combinación de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica, y para el grupo de cisplatino las vulnerabilidades más frecuentes fueron Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial sistémica con una P de 0.000. Para estas variables, se utilizó la prueba de Chi-cuadrada, encontrando homogeneidad entre ambos grupos, ya que el valor de P, en ninguna de las variables contrastadas fue estadísticamente significativo, a excepción de vulnerabilidad, donde la distribución fue heterogénea entre ambos grupos. Tabla 2.

**Tabla 2**

<b>CARACTERÍSTICAS BASALES</b>			
<b>Variable</b>	<b>Gemcitabina n=79</b>	<b>Cisplatino n=154</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Edad (años)</b> mediana / DE*	60 ± 11.8	57.61 ± 11.2	0.742 <sup>‡</sup>
<b>Etapa Clínica</b> <sup>^</sup> IB2	4 (5.1%)	8 (5.2%)	

IIA	2 (2.5%)	4 (2.6%)	0.995*
IIA1	1 (1.3%)	1 (0.6%)	
IIA2	1 (1.3%)	2 (1.3%)	
IIB	44 (55.7%)	88 (57.1%)	
IIIA	1 (1.3%)	2 (1.3%)	
IIIB	23 (29.1%)	46 (29.9%)	
IVB	3 (3.8%)	3 (1.9%)	
<b>Vulnerabilidad</b>			0.000*
DM2	18 (22.8%)	34 (22.1%)	
HAS	16 (20.3%)	58 (37.7%)	
Deterioro	8 (10.1%)	8 (5.2%)	
renal	5 (6.3%)	26 (16.9%)	
> 60 años	18 (22.8%)	18 (11.7%)	
DM2 + HAS	14 (17.7%)	3 (1.9%)	
Otras	0 (0%)	6 (3.9%)	
DM2 + HAS	0 (0%)	1 (0.6%)	
+ DR			
HAS + DR			
<b>Tipo Histológico</b>			0.346*
Epidermoide	71 (89.9%)	128 (83.1%)	
Adenocarcinoma	6 (7.6%)	17 (11%)	
Adenoescamoso	2 (2.5%)	9 (5.8%)	
<b>Hemoglobina pre Tratamiento (gr/dl) media / DE</b>	12.89 ± 2.05	12.89 ± 2.09	0.680‡

\*Prueba de Kolmogorov-Smirnov (Se asume normalidad)

‡ Prueba T de Student para muestras independientes

\* Prueba Chi cuadrada de tendencia

^Etapa Clínica de acuerdo a la última clasificación por FIGO

Abreviaturas: DE (desviación estándar), DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2), HAS (Hipertensión Arterial Sistémica), DR (deterioro renal).

En la tabla 3 se enlistan, las características de tratamiento entre ambos grupos, observando que se comportaron de forma homogénea, respecto al tratamiento recibido.

La mediana de ciclos recibidos por paciente fue de 5 ciclos (rango de 3 a 6 ciclos), para el grupo de gemcitabina y de 5 ciclos (rango de 3 a 7 ciclos), para el grupo de cisplatino.

Respecto al tratamiento con Radioterapia, se evaluaron la dosis total de radioterapia, el tiempo de Protracción y tipo de braquiterapia, la mediana de dosis para el grupo de Gemcitabina fue de 79.4 Gy vs 79.2 Gy para el grupo de cisplatino, sin diferencia significativa entre ambos grupos,  $p = 0.597$ . El tiempo de

Protracción se evaluó, de la fecha de la primera dosis de radioterapia recibida a la fecha en que terminó la última dosis de braquiterapia, en cualquiera de sus modalidades, para el grupo de Gemcitabina fue de 79.7 días y para el grupo de Cisplatino de 79.27 días, con una p = 0.135. Al evaluar el tipo de braquiterapia, ambos grupos de estudio se distribuyeron de forma homogénea.

**Tabla 3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE TRATAMIENTO**

<b>Características generales de tratamiento</b>			
<b>Tipo de Tratamiento</b>	<b>Gemcitabina n=79</b>	<b>Cisplatino n=154</b>	<b>Valor de P</b>
<b>No de ciclos de QT Recibidos</b>			
3 ciclos	8 (10.1%)	10 (6.5%)	0.870 <sup>‡</sup>
4 ciclos	28 (35.4%)	37 (24%)	
5 ciclos	28 (35.4%)	53 (34.4%)	
6 ciclos	15 (19%)	53 (34.4%)	
7 ciclos	0 (0%)	1 (0.6%)	
<b>Dosis Total de RT (Gy) mediana / DE</b>	79.74 ± 5.4	79.27 ± 5.88	0.597 <sup>‡</sup>
<b>Tiempo de Protracción (días) mediana / DE</b>	77.89 días	75.94 días	0.135 <sup>‡</sup>
<b>Tipo de braquiterapia</b>			
Alta Tasa	42 (53.2%)	73 (47.4%)	0.244 <sup>*</sup>
Baja Tasa	37 (46.8%)	81 (52.6%)	

‡ Prueba T de Student para muestras independientes

\*Prueba Chi cuadrada

Abreviaturas: QT (quimioterapia), RT (radioterapia), DE (desviación estándar), Gy (gray).

### **Evaluación de la Respuesta**

La evaluación de la respuesta, se examinó mediante, tomografía toracoabdominal, citología cervical y exploración ginecológica, a los 2 meses de haber concluido el tratamiento completo de la radioterapia, todas las pacientes cumplieron los criterios para evaluación de la respuesta. Se observó Respuesta Completa en el 87.3% para el grupo que recibió gemcitabina vs 87.7% para el grupo que recibió

Cisplatino (P = 0.274). Para la Respuesta parcial y progresión de la enfermedad no hubo diferencia significativa entre los dos grupos. Tabla 4.

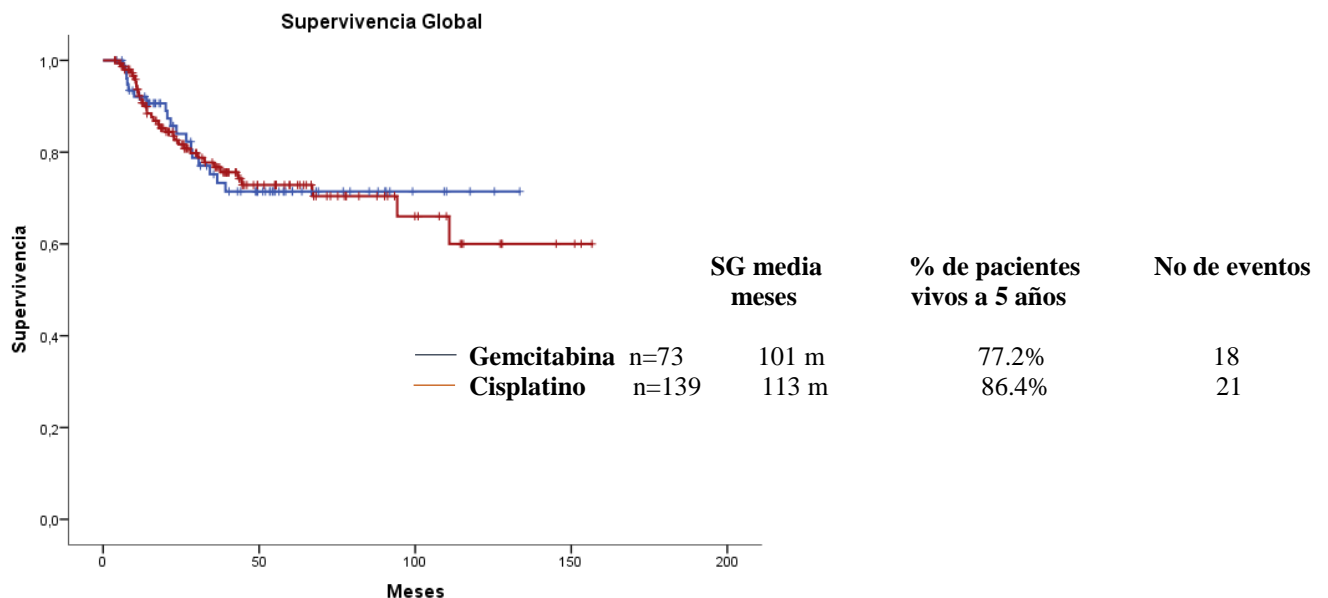
**Tabla 4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

Evaluación de la respuesta			
Tipo de Respuesta	Gemcitabina (n=79)	Cisplatino (n=154)	Valor de P*
Respuesta Completa	69 (87.3%)	135 (87.7%)	0.274
Respuesta Parcial	5 (6.3%)	4 (2.6%)	
Progresión de la Enfermedad	5 (6.3%)	15 (9.7%)	

\*Prueba Chi cuadrada

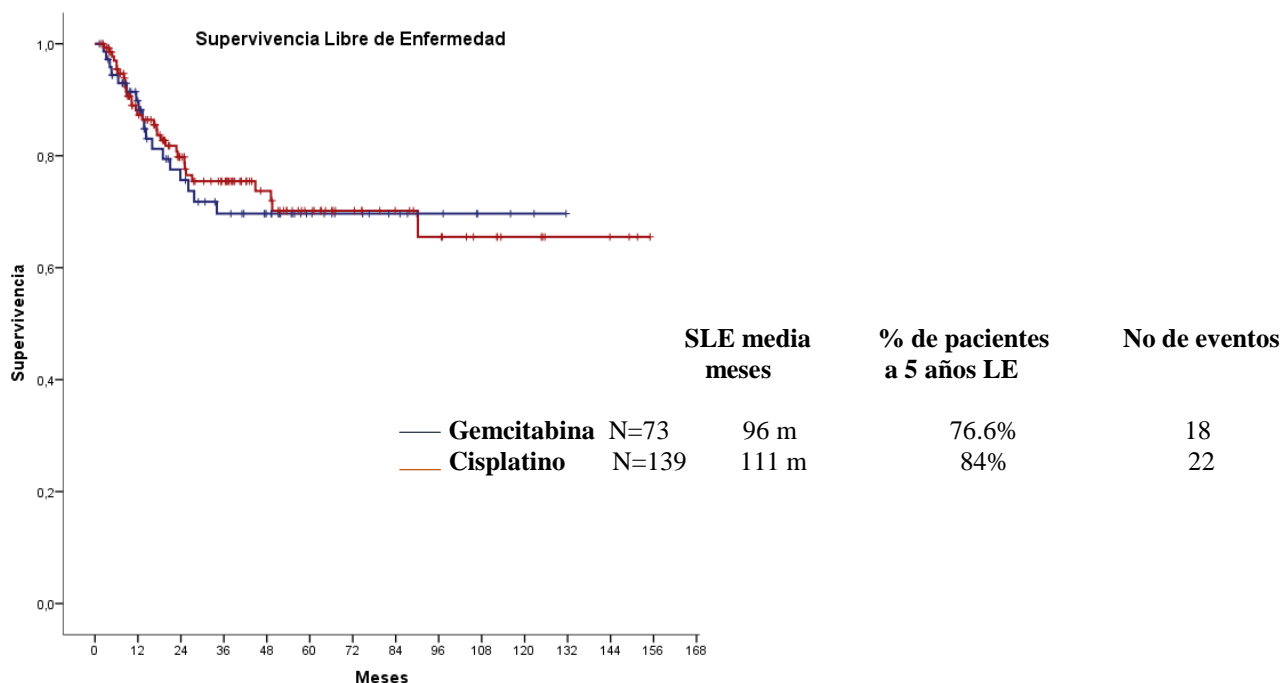
### Supervivencia Global y Supervivencia Libre de enfermedad

En relación a la supervivencia global, se documentaron un total de 53 muertes, un 22.8% para el grupo de gemcitabina y un 13.6% para el grupo de cisplatino, la Supervivencia Global a 5 años fue del 77.2% para el grupo de gemcitabina del 77.2% y del 86.4% para el grupo de cisplatino sin diferencia significativa (p = 0.15). Figura 1.



**Figura 1.** Gráfica de Kaplan-meier para estimar supervivencia global, entre los dos grupos de tratamiento; el 75% de los pacientes para gemcitabina a 5 años se encontraban vivos vs el 85% para el grupo de cisplatino.

La supervivencia Libre de Enfermedad, se documentaron 50 recaídas; para el grupo de gemcitabina fueron 18 eventos y para el grupo de cisplatino se documentaron 22 eventos. A los 5 años de seguimiento, la Supervivencia Libre de Enfermedad para el grupo de gemcitabina fue del 76.8% vs 84% para el grupo de cisplatino sin diferencia estadísticamente significativa (P 0.827) Figura 2.



**Figura 2.** Gráfica de Kaplan-meier para estimar supervivencia libre de enfermedad, entre los dos grupos de tratamiento; a 5 años de seguimiento el 75% de los pacientes en el grupo de gemcitabina se encontraban libres de enfermedad vs el 84% de los pacientes para el grupo de cisplatino.

### Eventos adversos

Los eventos adversos ocurrieron en 220 pacientes (94%). Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, diarrea, náusea y vómito (Tabla 4). Los efectos adversos Grado 3 o mayores se presentaron en 132 pacientes de 233 pacientes (56%). Se presentó mayor Neutropenia en el grupo de Cisplatino 50.5% vs 41.8% para el grupo de Gemcitabina  $p = 0.001$ ; para el resto de la toxicidad hematológica, leucopenia y linfopenia, se presentó mayor toxicidad de forma significativa para el grupo de cisplatino. En relación a la toxicidad gastrointestinal, la emesis grado 3 o mayor, se presentó más en el grupo de Cisplatino 3.9% vs 1.3% en el grupo de Gemcitabina ( $P = 0.009$ ). La diarrea Grado 3 o mayor, se presentó en mayor porcentaje en el grupo de Gemcitabina 13.9% vs 3.8% en el grupo de Cisplatino ( $P = 0.000$ ). La toxicidad relacionada a radioterapia fue muy similar para radioepitelitis y proctitis en ambos grupos; sin embargo en la toxicidad



asociada a cistitis, se presentó en mayor porcentaje para el grupo de Gemcitabina 45.6% vs 18.1% (P = 0.000). No se reportó ninguna muerte asociada al tratamiento.

**Tabla 4. Efectos Adversos en la Población Tratada**

Esquema de Tratamiento									
Efecto Adverso	Gemcitabina (n= 79 / %)				Cisplatino (n= 154 / %)				Valor de P <sup>‡</sup>
Grado	1	2	3	4	1	2	3	4	
<b>Neutropenia</b>	3 (3.8%)	27 (34.2%)	6 (7.6%)	0 (0%)	38 (24.7%)	33 (21.4%)	5 (3.2%)	2 (1.3%)	0.001
<b>Leucopenia</b>	10 (12.7%)	25 (31.6%)	6 (7.6%)	0 (0%)	65 (42.2%)	57 (37%)	12 (7.8%)	1 (0.6%)	0.000
<b>Linfopenia</b>	0 (0%)	9 (11.4%)	1 (1.3%)	0 (0%)	29 (18.8%)	57 (37%)	38 (24.7%)	0 (0%)	0.000
<b>Anemia</b>	8 (10.1%)	7 (8.9%)	2 (2.5%)	0 (0%)	17 (11%)	7 (7.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.123
<b>Trombocitopenia</b>	2 (2.5%)	4 (5.1%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.015
<b>Nausea</b>	29 (36.7%)	45 (57%)	1 (1.3%)	0 (0%)	70 (45.5%)	66 (42.9%)	9 (5.8%)	0 (0%)	0.126
<b>Emesis</b>	30 (38%)	31 (39.2%)	1 (1.3%)	0 (0%)	54 (35.1%)	34 (22.1%)	6 (3.9%)	0 (0%)	0.009
<b>Estreñimiento</b>	13 (16.5%)	9 (11.4%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (9.1%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.000
<b>Diarrea</b>	11 (13.9%)	44 (55.7%)	11 (13.9%)	0 (0%)	50 (32.5%)	28 (18.2%)	5 (3.2%)	1 (0.6%)	0.000
<b>Neuropatía</b>	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)	8 (5.2%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.83
<b>Fatiga</b>	9 (11.4%)	57 (72.2%)	2 (2.5%)	0 (0%)	32 (22.7%)	53 (34.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0.000
<b>Dolor abdominal</b>	31 (39.2%)	1 (1.3%)	2 (2.5%)	0 (0%)	35 (22.7%)	53 (34.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0.073
<b>Cistitis no infecciosa</b>	26 (32.9%)	10 (12.7%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (13%)	7 (4.5%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0.000
<b>Proctitis</b>	1 (1.3%)	7 (8.9%)	3 (3.8%)	0 (0%)	20 (13%)	7 (4.5%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0.154
<b>Radioepitelitis</b>	2 (2.5%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0 (0%)	11 (7.1%)	6 (3.9%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0.283

<sup>‡</sup> Prueba Chi cuadrada de tendencia

Como parte de la seguridad de ambos medicamentos, se valoró el cambio en las cifras de depuración de creatinina pre y post tratamiento, para el grupo de Gemcitabina la mediana de depuración de creatinina pre tratamiento fue de 86.7 ml/min, y la mediana de depuración post tratamiento fue de 85.8 ml/min, sin una diferencia significativa entre ambas cifras, P=0.781, mientras que para el grupo de

cisplatino la mediana de depuración pre tratamiento fue de 88.5 ml/min y la mediana de depuración post tratamiento fue de 89 ml/min con una P=0.146. Tabla 5.

**Tabla 5. Depuración de creatinina pre y post tratamiento**

<b>Cambios en los niveles de Depuración de creatinina</b>				
		<b>Gemcitabina n=79</b>	<b>Cisplatino n=154</b>	<b>Valor de P<sup>‡</sup></b>
<b>Depuración Pre tratamiento (mediana en ml/min)</b>		86.7 ml/min	85.8 ml/min	0.781
<b>Depuración Post tratamiento (mediana en ml/min)</b>		88.5 ml/min	89 ml/min	0.146

<sup>‡</sup> Prueba de Wilcoxon

## **DISCUSION**

En este estudio, encontramos que el tratamiento con Gemcitabina y Cisplatino, concomitante con radioterapia, tienen similares resultados en términos de toxicidad y eficacia; sin embargo Gemcitabina fue mejor tolerado que cisplatino. Estos resultados son importantes debido a que compara dos esquemas diferentes de tratamiento en pacientes con vulnerabilidades en cáncer cervicouterino que reciben tratamiento de QT-RT concomitante. Es el primer estudio de forma retrospectiva en comparar resultados de eficacia y seguridad en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado, que presentan algún tipo de vulnerabilidad.

Se han realizado estudios que han comparado distintos esquemas de quimioterapia concomitante con radioterapia en etapas localmente avanzadas, en pacientes que presentan algún tipo de vulnerabilidad. Corn y colaboradores evaluaron Carboplatino semanal concomitante con radioterapia a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> y mostraron tasas de respuesta del 43%; sin embargo, el estudio solo incluyó a 7 pacientes.<sup>51</sup> Cetina y colaboradores realizaron un estudio piloto que valoró el uso de Gemcitabina concomitante a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes con obstrucción ureteral asociado a insuficiencia renal, se obtuvieron 89% de respuestas completas.<sup>42</sup> En el 2008, se evaluó el uso de Carboplatino asociado a radioterapia en pacientes geriátricas y/o con comorbilidades; se documentaron un 83% de tasa de Respuesta Completa; con una supervivencia global a 3 años del 63%.<sup>47</sup> En el 2013 Coronel y colaboradores presentaron un estudio que comparó el uso de Vinorelbine a 60 mg/m<sup>2</sup> vs cisplatino a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> en pacientes en etapa localmente avanzada, mayores de 65 años o con alguna comorbilidad; no hubo diferencia en la supervivencia libre de progresión o supervivencia global.<sup>48</sup> Finalmente en el 2013, un estudio prospectivo valoró el uso de Carboplatino semanal vs cisplatino semanal en pacientes con comorbilidades o pobre estado

funcional; las pacientes recibieron Carboplatino a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> o cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> de forma semanal. Las tasas de respuesta completa para el grupo de Carboplatino fueron del 50% y del 62.5% para el grupo de cisplatino, y sin diferencia significativa en la supervivencia global entre ambos grupos.<sup>49</sup>

Las tasas de respuesta completa en este estudio para Gemcitabina y cisplatino fueron del 87.3% y 87.7%, respectivamente. Gemcitabina y cisplatino tuvieron tasas de respuesta completa similares en pacientes con vulnerabilidad; las mismas tasas que se han reportado en estudios previos.<sup>(52-54)</sup>

Los resultados de supervivencia también fueron alentadores. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global para el grupo de Gemcitabina fue similar a la del grupo de cisplatino. La proporción de pacientes a 5 años en términos de Supervivencia Libre de Enfermedad fue del 75% para Gemcitabina y del 84% para Cisplatino; estos resultados fueron consistentes con los datos de otros estudios.<sup>(12,13,15,16)</sup>

Una de las principales fortalezas de nuestro estudio es que se valoró los 2 esquemas en pacientes con algún tipo de vulnerabilidad, por lo que el análisis de toxicidad resulta importante para la toma de decisiones del tratamiento a elegir. La toxicidad más común en ambos grupos fue la toxicidad gastrointestinal aguda, caracterizada por náusea y emesis; sin embargo los eventos grados 3 se presentaron de forma principal en grupo de cisplatino  $P = 0.009$ . Dentro de la toxicidad hematológica, la neutropenia, leucopenia y linfopenia fueron estadísticamente significativas para el grupo de Cisplatino. Documentándose mayor toxicidad hematológica en este grupo.

Este estudio tiene algunas limitantes, inicialmente por su naturaleza retrospectiva, y la variabilidad de los pacientes que recibieron Gemcitabina vs Cisplatino para ello se decidió minimizar dicha variabilidad a través del pareo de variables como edad y estadio clínico, sin embargo, los grupos presentaban diferentes proporciones de las comorbilidades ( $P = 0.000$ ), los grupos fueron comparables en el resto de las características basales, otra debilidad es que el estudio no considera la administración de medicación concomitante esto debido a que los expedientes no contemplan la información necesaria para que pueda ser evaluada de forma objetiva y como influyo en coadyuvar la toxicidad.

Dentro de la búsqueda de un mejor tratamiento para pacientes con CaCu que tienen comorbilidades este representa el primer estudio que compara el tratamiento estándar basado en cisplatino contra un régimen alterno como lo es gemcitabina en pacientes con vulnerabilidad, debido a que la mayoría de los ensayos clínicos excluyen a este grupo poblacional, además nuestro estudio fue pareado para controlar y homogenizar las características basales de la muestra y haciendo que los resultados sean sólidos.

El potencial emetogénico, nefrotóxico, baja tolerabilidad y la necesidad de una adecuada hidratación para el cisplatino, nos obliga a buscar esquemas de

quimioterapia más prácticos en el uso concomitante con radioterapia, en pacientes que presenten alguna comorbilidad.<sup>54</sup>

## **CONCLUSIONES**

Gemcitabina y Cisplatino mostraron tasas de respuesta y supervivencia similares; sin embargo Gemcitabina fue mejor tolerado. Basado en los resultados de este estudio se constata que Gemcitabina concomitante con radioterapia es seguro e igual de eficaz que Cisplatino, por tanto puede representar una alternativa viable al Cisplatino para el tratamiento del cáncer cervical, en mujeres con comorbilidades. Los resultados de este estudio ponen de relieve la importancia de realizar un estudio aleatorizado con una muestra adecuada que compare Gemcitabina y Cisplatino concomitante con radioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino y con algún tipo de vulnerabilidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011;22(12):2675-2686.
2. 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>.
3. 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.
4. 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.
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. Rizo P, Sierra-Colindres M, Velázquez G, et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004 2007(2):203-287.
7. Siegel R, Miller K, Jemal A, et al. Cancer statics, 2015. *Ca Cancer J Clin*. 2015;65:5-29.
8. 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.
9. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-108.
10. 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.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(35):79-91.
12. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
13. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1337-1143.
14. Peters WA, Liu PY, Barret 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 30<sup>th</sup> Annual Meeting, San Francisco, CA, February 5-9, 1999.

15. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153.
16. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, 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.
17. 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.
18. Vale C, et al. 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.
19. Zahra M, Tan L.T. et al. Long-term Survival and Late Toxicity after Chemoradiotherapy for Cervical Cancer – The Addenbrooke’s Experience. *Clinical Oncology* 2008;20:358-364.
20. Grigsby P.W. et al. Cervical Cancer: combined modality therapy. *Cancer J.* 2001;7, Supple 1: S47-50.
21. Tanji N, Tetsuya F, Noriyoshi M, et al. Combined chemotherapy with gemcitabine and carboplatin for metastatic urothelial carcinomas in patients with high renal insufficiency. *International Journal of Clinical Oncology* 2013;18(5):910-915.
22. 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.
23. 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.
24. Stakisaitis D, Dudeniene G, Jankunas RJ, Grazeliene G, Didziapetriene J, Pundziene B. Cisplatin increases urinary sodium excretion in rats: gender-related differences. *Medicina (Kaunas)* 2010;46:45-50.
25. Cimino, James J., “Evaluation of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0: Lessons Learned and Recommendations for Vocabulary Criteria.” caBIG™. National Cancer Institute. 2007 <<http://gforge.nci.nih.gov/frs/download.php/1699/CTCAE-Report-3.pdf>>.
26. Hoek J, Bloemendal K, Van der Velden L, Van Diessen J, vanWerkhoven E, Klop W, Tesselaar M. Nephrotoxicity as a Dose-Limiting Factor in a High-Dose Cisplatin-Based Chemoradiotherapy Regimen for Head and Neck Carcinomas. *Cancers* 2016;8:21-29.
27. Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, Koike T, Kushida M, Miyagawa Y, Yamada K, Hirata S, Imai E, Noda Y. The Risk Factors of Severe Acute Kidney Injury Induced by Cisplatin. *Oncology* 2013; 85:364-369.

28. Mathé C, Bohács A, Duffek L, Luka'csovits J, Komlosi Z, Szondy K, Horváth I, Muller V, Losonczy G. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. *Eur Respir J.* 2011;37:888-894.
29. Jing-hong Park, Young-Seok Kim, Seung Do A, et al. Concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for locally advanced cervical cancer in elderly women. *Tumori*, 2010;96:959-965.
30. Queiroz de Souza I, Teixeira K, Vailati N, Andrade de Oliveria J, Barroso R, Caires R, Gehm Hoff M, Esteves M. Definitive chemoradiotherapy for advanced cervical cancer: should it be different in the elderly?. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2015:192:86-89.
31. Hui YF, Reitz J. Gemcitabine: a cytidine analogue active against solid tumors. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(2):162-170;quiz 97-98.
32. Csoka K, Liliemark J, Larsson R, Nygren P. Evaluation of the cytotoxic activity of gemcitabine in primary cultures of tumor cells from patients with hematologic or solid tumors. *Semin Oncol.* 1995;22:4 Suppl 11:47-53.
33. Pauwels B, Korst AE, Lardon F, Vermoken JB: Combined modality therapy of gemcitabine and radiation. *Oncologist* 2005;10:34-51.
34. Hernández P, Olivera P, Dueñas-González A, et al. Gemcitabine activity in cervical cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;48:488-492.
35. McCormack M, Thomas H: A phase Ib study of gemcitabine (GEM) and concurrent radiotherapy (RT) in carcinoma of the cervix. *Ann Oncol* 2000, 11:88-89.
36. 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.
37. 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.
38. Alvarez AM, Mickiewicz E, Roth B, et al. Feasibility of accelerated radiotherapy (RT) concurrent with low dose biweekly gemcitabine (G) and cisplatin (C) in locally advanced cervical carcinoma (LACC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:2150.
39. Alvarez MA, Mickiewicz E, Rodger J, et al. Radiotherapy (RT) with low dose biweekly gemcitabine (LDBG) and cisplatin in locally advanced cervical carcinoma (LACC): (stages IIa-IVa). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:892.
40. Zarbá J.J, Jaremtchuk A.v, Gonzalez Jazey P, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2003;14(8):1285-1290.
41. Candelaria M, García-Arias A, Cetina L, et al. Radiosensitizers in cervical cancer: Cisplatin and beyond. *Radiat Oncol.* 2006;1:15.

42. Dueñas-González A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: A randomized phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:817-823.
43. Yancik R. Cancer Burden in the Aged. *Cancer*. 1997;80:1273-1283.
44. Piccirillo J, Ryan M, Costas I, et al. Prognostic Importance of comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. *JAMA* 2004;291(20):2441-2447.
45. Asmis TR, Ding K, Seymour L, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trials. *J Clin Oncol* 2008;25(1):54-59.
46. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Duenas-Gonzalez A: Chemoradiation with gemcitabine for cervical cáncer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs*. 2004;15:761-766.
47. Cetina L, García-Arias A, Uribe MJ, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(6):608-612.
48. Coronel JA, Cetina L del C, Cantú D, et al. A randomized comparison of cisplatin and oral vinorelbine as radiosensitizers in aged or comorbid locally advanced cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):884-889.
49. Ji Nam E, Lee M, Won Yim G, et al. Comparison of Carboplatin and Cisplatin Based concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer Patients with Morbidity Risks. *The Oncologist* 2013;18:843-849.
50. Cuba M, Cetina L del C. (2015). Quimioradioterapia con gemcitabina en pacientes vulnerables con cáncer cervicouterino EC IB2-IVA. (Tesis de postgrado). Universidad Nacional Autónoma de México. México, Distrito Federal.
51. Corn BW, Hernández E, Anderson L et al. Phase I/II study of concomitant irradiation and carboplatin for locally advanced carcinoma of the uterine cervix: An Interim report. *Am J Clin Oncol* 1996;19:317-321.
52. Dueñas-Gonzalez A, Cetina L, Sánchez B et al. A phase I study of carboplatin concurrent with radiation in FIGO stage IIIB cervix uteri carcinoma. *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 2003; 56:1361-1365.
53. Higgins RV, Naumann WR, Hall J B et al. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:499-503.
54. Micheletti E, La Face B, Bianchi E et al. Continuous infusión of carboplatin during conventional radiotherapy treatment in advanced squamous carcinoma of the cervix uteri IIB-IIIB (UICC). A phase I/II and pharmacokinetic study. *Am J Clin Oncol* 1997;20:613-620.