



**Universidad Nacional Autónoma de México Programa de Maestría y  
Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud**

**Instituto Nacional de Cancerología**

Instituto Nacional de Cancerología Epidemiología clínica

## **TÍTULO**

“Ensayo clínico Fase II para Evaluar seguridad y respuesta clínica de la quimio-  
radioterapia concomitante con Gemcitabina en pacientes con carcinoma  
cervicouterino localmente avanzado y deterioro renal”

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

Dra. Silvia Eugenia Alarcón Barrios

**TUTORES:**

Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez, Instituto Nacional de Cancerología

**Ciudad de México, agosto 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# Contenido

## RESUMEN

1	Marco Teórico .....	1
1.1	Generalidades del cáncer cervicouterino.....	1
1.2	Cáncer cervicouterino y deterioro renal .....	2
1.3	Gemcitabina .....	4
1.4	Cisplatino vs gemcitabina en pacientes con deterioro renal .....	5
1.5	Nefropatía obstructiva renal y su etiología .....	8
1.6	Fisiopatología .....	8
1.7	Filtrado glomerular y flujo sanguíneo renal .....	8
1.8	Función tubular .....	9
1.9	Anatomía patológica .....	9
1.10	Cuadro clínico.....	10
1.11	Enfermedad Renal Crónica (ERC) .....	11
1.12	Diagnóstico.....	13
1.13	Tratamiento.....	14
1.14	Función renal pos-obstrucción .....	14
1.15	Lineamientos del colegio americano de radiología para la nefrostomía percutánea (ACR. 2002; ACR. Ameded 2014)(65).....	15
1.16	Indicaciones.....	15
1.17	Contraindicaciones relativas .....	16
1.18	Contraindicaciones absolutas.....	16
1.19	Personal calificado y responsable.....	16
2	Cuadros de Evidencia .....	17
3	Planteamiento del Problema.....	17
4	Pregunta de Investigación .....	22
5	Justificación .....	23
6	Objetivos de Investigación .....	23
7	Hipótesis.....	24
8	Metodología .....	24

8.1	Diseño del estudio .....	24
8.2	Tamaño de muestra .....	24
8.3	Criterios de inclusión.....	25
8.4	Criterios de exclusión .....	26
8.5	Criterios Interrupción del Tratamiento (Retiro de pacientes).....	27
9	Tratamiento .....	27
9.1	Justificación de la dosis .....	27
9.2	Gemcitabina .....	28
9.2.1	Ajuste de dosis para ciclos subsecuentes de Gemcitabina.....	28
9.2.2	Composición de medicamento del estudio .....	28
9.2.3	Códigos y etiquetado del medicamento.....	29
9.2.4	Almacenamiento, retención y resguardo del medicamento.....	29
9.2.5	Procedimientos ante reacciones adversas al tratamiento o sobredosis .....	29
9.2.6	Medicación concomitante .....	30
9.3	Radioterapia externa (irradiación de haz externo) .....	30
9.3.1	Delineación del volumen blanco clínico CTV (por sus siglas en inglés) (67–69) .....	31
9.3.2	Especificaciones de los equipos de tratamiento y sistema de cálculo .....	32
9.3.3	Dosis de tratamiento radioterapia externa .....	32
9.4	Braquiterapia.....	32
9.4.1	Anestesia .....	34
9.4.2	Inserción de los aplicadores .....	34
9.4.3	Imágenes .....	35
9.4.4	Prescripción .....	35
9.4.5	Plan de tratamiento.....	35
9.4.6	Especificación de la dosis al objetivo.....	35
9.4.7	Especificación de los órganos de riesgo en imágenes de radiografía.....	36
9.4.8	Reporte .....	36
10	Uso de métodos anticonceptivos .....	36
11	Obtención de muestras biológicas.....	37
12	Procedimientos del estudio (Figura 2) .....	37
12.1	Número de visitas: .....	37
12.2	Duración de cada periodo del estudio: .....	37
12.3	Previo a la Inclusión:.....	37
12.4	A la inclusión en el estudio.....	38
12.5	Durante tratamiento .....	38
12.6	Seguimiento .....	39

12.7	Cronograma de visitas .....	39
12.8	Medición .....	40
13	Eventos adversos .....	40
13.1	Reporte de eventos adversos .....	40
13.2	Eventos adversos serios .....	40
14	Análisis de seguridad y eficacia .....	41
14.1	Criterios de evaluación de la respuesta en Tumores sólidos (RECIST v1.1) .....	41
14.2	Escalas que medirán la factibilidad y complicaciones del tratamiento .....	42
14.4	Método de Recolección de la Información: .....	43
14.5	Medidas para comprobar el cumplimiento del tratamiento (APEGO) .....	43
14.6	Aseguramiento de Calidad .....	43
14.7	Procedimiento de monitoreo y auditorias durante el estudio .....	43
14.8	Descripción de los sujetos que serán incluidos en el estudio .....	44
15	Plan de análisis estadístico .....	44
15.1	Procedimiento para reportar cualquier desviación del plan estadístico original: .....	45
16	Consideraciones éticas .....	45
16.1	Consideraciones reguladoras .....	45
16.2	Justificación de la ausencia del grupo control .....	46
16.3	Proceso de obtención de muestras .....	46
16.4	Proceso de obtención del consentimiento informado .....	46
16.5	Acuerdos para indemnización a los pacientes participantes por daños potenciales derivados del estudio 47	
17	Resultados preliminares .....	49
18	Discusión .....	58
19	Conclusión .....	59
20	Limitaciones .....	59
21	Referencias .....	60
22	Anexos .....	67

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la seguridad nefrológica de la QT-RT concomitante con Gemcitabina en pacientes con CaCu localmente avanzado con EC IB2-IVA y deterioro renal.

**Métodos:** Se diseñó un ensayo clínico fase II, abierto, no aleatorizado, de un solo centro, para evaluar la seguridad y eficacia de la Gemcitabina en pacientes con CaCu con enfermedad localmente avanzada (EC IB2-IVA) y deterioro renal, referidas al Instituto Nacional de Cancerología. Se calculó un tamaño muestral de 22 pacientes, atendidas en el servicio de gineco-oncología y que recibieron quimio-radioterapia concomitante con gemcitabina a una dosis semanal de 300 mg/m<sup>2</sup>/SC y una dosis total (radioterapia externa + braquiterapia) de 85 Gy a 90 Gy al punto A (35 Gy a 40 Gy) con braquiterapia de alta tasa.

**Resultados:** El análisis interino incluyó trece pacientes. El promedio de edad fue 56.15 ± 12.5 años. El tipo histopatológico encontrado en el 100% (13 pacientes) de las pacientes fue el de Carcinoma epidermoide. El 61.6 % (8 pacientes) recibieron 5 ciclos o más de Gemcitabina en concomitancia con radioterapia externa + Boost de ± 63.26 Gy, seguida de braquiterapia. Se observó toxicidad hematológica grado 1 y 2 en el 69.3% (9 pacientes); y toxicidad grado 3 en el 7.7% (1 pacientes) y toxicidad grado 4 en el 23.1% (3 pacientes). Toxicidad gastrointestinal: náuseas grado 1 en el 38.5% (5 pacientes) y grado 2 y 3 en el 30.8% (4 pacientes) y diarrea grado 1 y 2 en el 30.8% (4 pacientes), la diarrea grado 3 sólo se presentó en el 15.4% (2 pacientes). La diferencia entre la media basal de la TFG basal (36,5 ml/min) versus la media de TFG al término del tratamiento (74.1 ml/min). La diferencia obtenida reportó una media de incremento de 37.2 ml/min, reflejado en el 84.6% (11 pacientes).

**Conclusiones:** La gemcitabina como radiosensibilizador es una alternativa para las pacientes con CaCu y deterioro renal donde el Cisplatino se encuentra contraindicado, La toxicidad asociada a Gemcitabina es bien tolerada, sin que se incremente el deterioro renal. En cuanto a la eficacia, la tasa de respuesta clínica es similar a la documentada por Cisplatino pero con un mejor perfil de seguridad nefrológica.

## 1 Marco Teórico

### 1.1 Generalidades del cáncer cervicouterino

El cáncer cervicouterino (CaCu) en México es el tercer cáncer más frecuente entre las mujeres en donde se estima que fallecen alrededor de 4000 mujeres al año a consecuencia de esta enfermedad (Globocan 2018)<sup>(1)</sup>. El CaCu sigue siendo un problema de salud pública en las regiones más desfavorecidas<sup>(2)</sup> y es considerada una enfermedad de la pobreza dado que afecta a las mujeres que viven con mayores desventajas<sup>(3)</sup>.

Desafortunadamente el 80% de las pacientes que acuden a nuestra Institución se diagnostican con enfermedad localmente avanzada (IB2 – IVA)<sup>(4)</sup> y requerirán de quimio-radioterapia concomitante (QT-RT) como tratamiento estándar a base de cisplatino, con tasas de curación del 80%.

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.

La estadificación del CaCu es fundamentalmente clínica y se realiza mediante los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). La FIGO restringe la incorporación de información obtenida de estudios de imagen modernos. Sin embargo, avala el uso de la tomografía axial computarizada (TAC), la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía por Emisión de Positrones en combinación con la Tomografía Axial Computarizada (PET-CT) permitiendo el uso de los hallazgos para guiar el tratamiento.

La mayoría de los ensayos clínicos utilizan estudios radiológicos, principalmente TAC, la cual, a pesar de su buena resolución y excelente descripción de la anatomía, tiene limitación para detectar lesiones pequeñas, así como para determinar hiperplasia<sup>(5)</sup>, siendo aún más limitado su uso, en pacientes con deterioro renal por el medio de contraste utilizado<sup>(6)</sup>. Por otro lado, en los últimos años se reconoce la utilidad de la resonancia magnética para el diagnóstico de las pacientes con CaCu, debido a que permite identificar mejor el volumen tumoral, ganglios retroperitoneales y lesiones en otros órganos<sup>(7,8)</sup>, es pertinente mencionar que el medio de contraste utilizado también podría afectar a este grupo de pacientes con deterioro renal<sup>(9)</sup>. Cada uno de los anteriores tiene su indicación específica. Sin embargo, ninguno de ellos es capaz de determinar la actividad metabólica de un tumor, ya sea en el diagnóstico inicial, en la respuesta a la terapia o en el seguimiento a largo plazo. Actualmente, dentro de las nuevas modalidades de imagen se encuentra la fusión de las imágenes metabólicas realizadas con la tomografía por emisión de positrones (PET), con las imágenes morfológicas, realizadas por la tomografía computarizada, esta fusión de imágenes en un equipo PET-CT es probablemente la respuesta a los problemas que tienen en radiología en definir el metabolismo de un tumor y de la medicina nuclear en determinar la morfología y localización una tumoración<sup>(10)</sup>. En etapas tempranas, el

PET-CT presenta una sensibilidad entre el 53% y 73%, así como una especificidad entre el 90% y 97%. En etapas avanzadas, la sensibilidad es del 75% y la especificidad del 95% para detectar afección para-aórtica. 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<sup>(11)</sup>. En la evaluación del método primario, la RM permanece como la mejor modalidad de imagen para la caracterización inicial del tumor debido a la mejor sensibilidad y especificidad demostrada, sin embargo, el PET-CT es una técnica más sensible y específica para detectar metástasis a ganglios linfáticos, comparado con la imagen morfológica de la RM y no hay reportes de daño renal por el material utilizado.

Por lo general, los carcinomas microinvasivos Estadio Clínico (EC) IA1, se tratan con cirugía, lo que prácticamente resuelve la totalidad de los casos. Los tumores en EC tempranos (IA2-IB1), se tratan habitualmente mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica lo que produce porcentajes de curación por arriba del 90%<sup>(12)</sup>. Las pacientes con EC localmente avanzados (IB2-IVA) se tratan con QT-RT concomitante. Tratamiento seguido después de los resultados obtenidos en 5 estudios clínicos aleatorizados<sup>(13-17)</sup>. Estos estudios demostraron beneficio clínico absoluto en supervivencia global y en supervivencia libre de enfermedad.

El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) emitió una alerta clínica, recomendado que las pacientes con CaCu localmente avanzado deben recibir QT-RT concomitante con cisplatino. Desde entonces, 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(18) 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(19). 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.

## **1.2 Cáncer cervicouterino y deterioro renal**

El CaCu en etapas clínicas IIIB, por definición, cursa con hidronefrosis unilateral o bilateral en un 44%(20), e incluso el 4% de las pacientes con CaCu EC IIB presentan datos de falla renal franca(21). Del 80% de los pacientes que se presentan al Instituto Nacional de Cancerología por año con CaCu localmente avanzado, aproximadamente el 20% de éstas, presentan datos de falla renal franca y aproximadamente el 10% de las pacientes cursa con datos de falla renal condicionado por otras enfermedades comórbidas tales como; la diabetes mellitus e hipertensión arterial(22).

Las características pronósticas para los pacientes con EC IIIB en algunos reportes, han demostrado que el estado de la pielografía es un factor de riesgo predictivo positivo ( $p=0.00001$ ) y cuando la pielografía se reporta normal, la supervivencia fue del 47%, mientras que, cuando se demostró obstrucción ureteral sin datos de falla renal la supervivencia se reportó del 29% y las pacientes que presentaron datos de falla renal franca, fallecieron a los 16 meses. Actualmente no hay duda de que la falla renal es de mal pronóstico, mientras que la obstrucción ureteral bilateral se correlacionó como un factor pronóstico negativo en las pacientes con CaCu (21,23,24). Sin embargo, Rose y colaboradores proponen; que la hidronefrosis es un factor pronóstico negativo significativo, que impacta en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, pero no como un factor pronóstico independiente.

Aún no está claro, cuál es el mejor momento para la derivación urinaria o la nefrostomía percutánea en el tratamiento del CaCu localmente avanzado. En una revisión de 4 ensayos clínicos del Gynecologic Oncology Group(20), propone aplicar el catéter de nefrostomía o derivación urinaria al inicio del tratamiento, con depuración de creatinina menor de 50 cc. Concluyendo que aplicar dicha derivación podría impactar en mejor pronóstico, ya que resuelve la obstrucción urinaria en un 88% y estas pacientes podrían recibir después el tratamiento oncológico. En un reporte reciente, con un tamaño de muestra limitado en pacientes con CaCu localmente avanzado y deterioro renal, reportó una mejoría de la creatinina sérica 7 días después de la nefrostomía percutánea(25). Sin embargo, pese a que tanto la nefrostomía como la derivación urinaria son procedimientos necesarios y se realizan con frecuencia, también existe mucha controversia por el rango de complicaciones reportado —hasta en un 44%— y el beneficio aportado (26,27).

En pacientes con EC IV la aplicación de Quimioterapia paliativa con múltiples drogas, requiere del tratamiento de la obstrucción ureteral para paliar otros síntomas. En estos casos, se ha considerado la nefrostomía percutánea descrita por Goodwin en 1955, considerada una buena técnica para derivar la vía urinaria rápidamente con una morbilidad baja. Sin embargo, se desconoce el impacto en la calidad de vida y en la supervivencia (28).

Aunque el 34% de los pacientes con tumores voluminosos cursan con obstrucción unilateral o bilateral(29), los niveles normales de creatinina en suero y los cambios subclínicos de la función renal secundarios a la obstrucción renal son poco conocidos. Por otro lado, pese al reporte reciente de Sánchez y colaboradores en el 2016, todavía es necesario investigar el mejor momento para la aplicación de catéteres o nefrostomías, el beneficio adicional que les aporta a las pacientes, el impacto en la calidad de vida, el mejor tratamiento para estas pacientes o la seguridad de los mismos. No obstante, estas pacientes son sometidas a los efectos tóxicos de los métodos diagnósticos tales como la pielografía, al medio de contraste de la tomografía, lo cual podría incrementar el deterioro renal(30). En este tenor, 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.

### 1.3 Gemcitabina

La Gemcitabina es un análogo de deoxicidina 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(31). 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 (32). 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(33).

La gran propiedad radiosensibilizadora de este antimetabolito lo llevó a ser probado 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 1B2-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 50mg/m<sup>2</sup> hasta 150 mg/m<sup>2</sup>. A estas dosis, la Gemcitabina fue bien tolerada; ningún paciente experimentó toxicidad severa, pero todas presentaron diarrea leve o moderada, y solo 3 presentaron mielosupresión moderada; por lo 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 (34). 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 por braquiterapia (tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino 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(35). 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/m<sup>2</sup> 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 (36). El beneficio clínico y la tolerancia de Gemcitabina durante la radioterapia también fue reportada por nuestro grupo tras

realizar un estudio piloto con 9 pacientes portadoras de tumores con obstrucción ureteral asociado a insuficiencia renal (4). En este estudio los datos de deterioro renal se corroboraron con la historia clínica, estudios de laboratorio, gammagrama 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 epidermide en 100%, con estudio funcional entre 1 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 la 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.

Verma y colaboradores realizaron un estudio observacional comparando cisplatino vs gemcitabina concomitante con RT convencional en pacientes con CaCu localmente avanzado.

Analizó 36 pacientes, divididas en 2 grupos; el primer grupo recibió cisplatino a dosis de 40 mgs/m<sup>2</sup>S.C. y el segundo con gemcitabina a dosis de 150 mgs/m<sup>2</sup>S.C. Concluyendo que las respuestas son similares en ambos grupos y que el de gemcitabina es una opción en pacientes con deterioro renal (37).

#### **1.4 Cisplatino vs gemcitabina en pacientes con deterioro 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 (38). 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 40mg/m<sup>2</sup> semanalmente (39). 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 (38). 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 (40). Pese a lo anteriormente mencionado, actualmente existen algunas recomendaciones para el uso de cisplatino en pacientes oncológicos con disfunción renal. En falla renal la vida media del cisplatino es prolongada y 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  $> 50$  ml/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 30ml/min. 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  $<45$  ml/min.

La gemcitabina se reconoce como un poderoso agente radiosensibilizante y fue estudiado por Venook y colaboradores, en un ensayo clínico fase I en pacientes con cáncer y leucemia con disfunción hepática o renal. 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, en contraste, los pacientes con niveles elevados de creatinina tuvieron toxicidad significativa inclusive a dosis reducidas de gemcitabina, incluyendo 2 eventos de toxicidad en piel 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 (41).

Delagogue y colaboradores llevaron a cabo un estudio Fase I, cuyo propósito fue determinar la farmacocinética y toxicidad del gemcitabina en paciente con tumores sólidos avanzados, recurrentes o metastásicos con deterioro renal. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos: con una depuración de creatinina en plasma  $\geq 80$ ;  $<80 - \geq 60$ ;  $<60 - \geq 30$  ;  $\geq 30 - <80$  seguido de insuficiencia renal por la quimioterapia. El gemcitabina fue administrado a dosis de 500 a 1000 mgs/m<sup>2</sup> S.C. intravenoso día 1,8,15 cada 4 semanas. La concentración en plasma fue analizada usando un programa de farmacocinética (NONME). Incluyeron 18 pacientes blancos ( 14 mujeres y 4 varones) con una mediana de edad de 55 años. El análisis de regresión lineal reveló que no hay relación significativa entre la depuración de creatinina y el daño renal. (P 0.79) y una B2 microglobulina ( P 0.153). La toxicidad hematológica y no hematológica fue moderada y tolerable(42), apoyando los datos de no deterioro renal con el uso del gemcitabina.

Por otro lado, *Gietema y colaboradores*, evaluó el efecto de Gemcitabina ( 1250 mg/m<sup>2</sup> S.C.) cada 3 ss, en la función renal en 11 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el filtrado glomerular y el flujo plasmático efectivo renal fue medido con I-iothalamato y I-hippuran, respectivamente. Se concluyó que después de la infusión de 6 ciclos de Gemcitabina no hubo cambios en la función renal. Sin embargo, después de múltiples ciclos de tratamiento en 3 pacientes hubo una disminución del FGR en 10%. Concluyendo que es seguro utilizar el gemcitabina en estos pacientes con deterioro renal con 6 ciclos de tratamiento (43).

En otro estudio Fase II se evaluó la dosis densa de Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>S.C.seguida de gemcitabina 2000 mgrs. /m<sup>2</sup> S.C. cada 3 ss por 5 ciclos seguido de paclitaxel 65 mgs./m<sup>2</sup> S.C. seguido de carboplatino AUC 1.7 intravenoso, semanalmente en pacientes con carcinoma urotelial avanzado y deterioro renal como primera línea de tratamiento: 1) creatinina sérica >1.5mg/dl, 2) Dep de creatinina calculada >30/ml/min./1.73m<sup>2</sup> y Dep de creatinina calculada <60/ml/min./1.73m<sup>2</sup>, 3) pacientes con nefrectomía previa, concluyendo que las dosis densas secuencial de quimioterapia es tolerable y activa en pacientes con carcinoma urotelial y deterioro renal (44).

Por otro lado, *Tomimaru y colaboradores*, evaluó en un estudio la seguridad de la QTRT preoperatoria con gemcitabina a dosis 800-1000 mg/m<sup>2</sup> S.C. en cáncer de páncreas en pacientes con función renal disminuida. Incluyó 12 pacientes con FG <60 ml/min. Todos los pacientes recibieron QTRT concomitante, d1,d8,d15 con RT con un total 50Gys concomitante, seguido de cirugía.

Los 12 pacientes completaron el tratamiento preoperatorio sin empeorar la función renal. 2 pacientes fueron irreseables en términos de imagen. En 10 fueron posible la cirugía y de éstos; 8 fueron realizadas exitosamente. Y de éstos; 5/8 terminaron el tratamiento adyuvante. La SG se reportó en 80.8% y 36.9 % al año y a los 3 años de la QTRT concomitante, respectivamente. El promedio de la depuración de creatinina antes del tratamiento fue de 37 ml/min. (27-57ml/min.), con una creatinina sérica 1.1± 0.2 mg/dl (rango 0.8 -1.3 ± 8 ml/min.) y después del tratamiento el promedio de la depuración de creatinina fue de 38 ml/min. (29-52ml/min.), con una creatinina sérica 1.0± 0.2 mg/dl (rango 0.7 -1.4 ml/min.), no siendo estadísticamente significativo.

Concluyendo que la QTRT con Gemcitabina es un tratamiento seguro y efectivo en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas con datos de falla renal (45).

Recientemente *Siefker y colaboradores* reportó un estudio Fase II en pacientes tratadas con Gemcitabina (900 mg/m<sup>2</sup>S.C.), paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>S.C.), y doxorubicina(40 mg/m<sup>2</sup>S.C.) d1, d14 de cada ciclo, para pacientes con cáncer urotelial metastásico e irreseables y pobre función renal incluyó a pacientes con FG <60 ml/ min. y los estratificó de acuerdo al FG: ≥50, de <50-40, y <40 ml/ min. incluyó a 40 pacientes, de los cuales, 39 fueron tratados reportando RC:7, RP;15; RR 56.4% (95%CI, 39.6-72.2). La toxicidad más frecuente reportada no hematológica fue fatiga y mucositis (10.3%, de cada una). Reportó 4 episodios de fiebre

neutropenia (4/198 ciclos: 2%, 4/39 pacientes: 10.3%, no relacionados a muerte. La mediana de S.G fue de 14.4 meses. Es importante señalar que en el análisis de la función renal antes y después del tratamiento se observó una mejoría de 8.5 ml / min (p 0.0027), para los 35 pacientes que completaron su tratamiento (46).

### **1.5 Nefropatía obstructiva renal y su etiología**

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 (47) Las causas más frecuentes de obstrucción se han clasificado según su localización y origen, sea congénito o adquirido. Estas causas, a su vez, pueden ser anatómicas o funcionales y tener un origen intrínseco o extrínseco. De acuerdo a la edad y el sexo, la frecuencia de las diferentes causas es distinta, siendo éste un dato a considerar en el estudio diagnóstico de un proceso obstructivo.

En los primeros años de la vida se observan, sobre todo, procesos congénitos como válvulas ureterales, atresia uretral o estenosis de la unión pieloureteral. En el varón joven, la litiasis, sobre todo de oxalato cálcico, es la causa más común de obstrucción, siendo 3 veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. En la mujer joven la causa más frecuente de obstrucción es el embarazo. En edades posteriores las causas más comunes suelen ser los procesos neoplásicos ginecológicos como el adenoma en la mujer o el carcinoma de próstata y los tumores de vejiga en el varón (47).

### **1.6 Fisiopatología**

Cuando la obstrucción se sitúa por debajo de la unión ureteropielíca se produce un aumento del número de contracciones ureterales, junto con un incremento de la presión intraureteral en cada contracción. Llega un momento en que la presión intraureteral, entre las contracciones, iguala la presión máxima de la contracción; con lo que desaparece el gradiente de presión y tanto la pelvis como el uréter se convierten en un conducto pasivo, produciéndose una dilatación progresiva y un descenso de la presión piélica y ureteral (47).

### **1.7 Filtrado glomerular y flujo sanguíneo renal**

En los EC iniciales de la obstrucción, se produce un significativo incremento de la presión intratubular por transmisión de la elevada presión ureteral, trayendo como consecuencia un descenso del FG. Si la obstrucción es unilateral durante las primeras horas, tanto el flujo sanguíneo como el flujo sanguíneo renal (FSR) en el riñón obstruido tiende a aumentar por dilatación de la arteriola aferente. Este efecto se ha atribuido a un incremento local de las prostaglandinas y aun efecto de relajación biogénica de dicha arteriola. Junto a este aumento del FSR se produce una redistribución del flujo hacia las neuronas corticales profundas y hacia la médula. A las pocas horas, tanto el FG como el FSR sufren una intensa reducción por vasoconstrucción de la arteriola aferente, consecuencia de la liberación local de tromboxano A2 y posiblemente de angiotensina II. Junto a ello se produce una disminución de la presión intratubular, con un mínimo a las 24 horas(47).

En la obstrucción bilateral, las primeras modificaciones (aumento del FSR y disminución del FG) tienen una dinámica similar. Si la obstrucción persiste, se produce una vasoconstricción posglomerular, con lo que el deterioro del FG es menos evidente que el del FSR. A diferencia de lo que ocurre en la obstrucción unilateral, la presión intratubular tarda más en descender. Así pues, durante las primeras 4 a 6 horas se produce un aumento del FSR que luego disminuye en forma progresiva hasta alcanzar niveles muy bajos, incluso del 10-15% de los valores normales, ocasionando una intensa isquemia renal con muchas neuronas funcionalmente anuladas (47).

### **1.8 Función tubular**

Una de las primeras alteraciones tubulares es el deterioro de la capacidad de concentración urinaria. En la fase inicial de la obstrucción se produce; aumento del flujo sanguíneo a través de la vasa recta renis de modo secundario al incremento de las prostaglandinas; menor transporte del cloruro sódico en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle así como menor llegada de aquél a esta zona tubular como consecuencia del menor FG. Todo ello determina una menor efectividad del mecanismo de concentración.

Para el caso de cronicidad se produce una fibrosis del intersticio medular, con pérdida de función de las asas de Henle más largas. Aunado a ello se desarrolla una falta de repuesta de las células del epitelio tubular, que al parecer tienen relación con el aumento de la prostaglandina. En los casos de obstrucción parcial, el incremento de urea sérica y la carga filtrada de urea, determinan la diuresis osmótica. Lo anterior disminuye el tiempo de contacto del fluido tubular con el epitelio en los túbulos colectores y por consiguiente se produce una menor reabsorción de agua. Todos estos cambios suponen, en definitiva, una menor capacidad del riñón para concentrar la orina (47).

En los EC iniciales se observa un aumento de reabsorción proximal del sodio. En etapas posteriores, la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle pierde la capacidad de reabsorción de cloruro sódico. Algo similar ocurre en los túbulos distal y colector. Estos cambios se presentan después una obstrucción unilateral como bilateral.

La obstrucción urinaria también se asocia a un defecto intracraneal en la acidificación, por lo que en la afección bilateral (o de riñón único) se produce acidosis metabólica debido a una menor capacidad renal para excretar hidrogeniones en el túbulo distal. La disminución de la excreción de potasio se considera secundaria a una concentración de aldosterona inferior; en relación con el incremento del espacio extracelular y a una menor llegada de cloruro sódico al túbulo distal.

### **1.9 Anatomía patológica**

Los cambios estructurales que se producen guardan relación con el grado de obstrucción, el tiempo de permanencia, la localización, el grado de progresión y la posible infección sobreañadida. En los primeros días de la obstrucción se observa una dilatación pélvica y ureteral, con aplanamiento papilar e incluso dilatación tubular. El riñón aumenta de peso a causa del edema intersticial y es posible hallar incluso zonas de infarto. Los túbulos colectores,

inicialmente dilatados, presentan una lenta pero progresiva atrofia de su epitelio. La dilatación, con posterior atrofia, se transmite también a los túbulos proximales. A las 4 semanas el grosor de la medula disminuye en un 50% y la corteza se estrecha de forma evidente. A las 8 semanas, el parénquima renal se vuelve aún más estrecho, con evidente fibrosis del intersticio. Se observa luego una fibrosis periglomerular progresiva y tendencia a la hialinización pero siempre como consecuencia de la fibrosis intersticial.

### **1.10 Cuadro clínico**

El síntoma principal de una obstrucción aguda es el dolor, causado por la distensión del uréter y de la cápsula renal. El dolor es a veces de tipo cólico y presenta la irradiación típica del trayecto ureteral. En otros casos es un dolor de predominio lumbar, con extensión hacia el flanco abdominal ipsilateral. En las obstrucciones bajas, cuando se desarrolla un reflujo vesicoureteral, el dolor lumbar se exagera durante la micción. Es importante señalar que la obstrucción crónica puede no acompañarse de dolor, incluso en la obstrucción crónica bilateral incompleta. La primera manifestación clínica puede ser una insuficiencia renal crónica.

La obstrucción suele manifestarse con cambios en el volumen de orina. La obstrucción completa bilateral, o unilateral en el caso de riñón único, se acompaña de anuria. En los casos de obstrucción parcial el volumen de orina puede ser normal, e incluso, cursar con poliuria (con frecuente nicturia). Otro dato a favor de un fenómeno obstructivo puede ser la presentación de fluctuaciones en el volumen urinario.

La orina retenida por la obstrucción se asocia a un riesgo aumentado de infección urinaria. Su aparición representa una complicación importante para el pronóstico del riñón obstruido e incluso del paciente. Por otra parte, una infección urinaria recurrente puede ser el dato clínico a través del cual se diagnostica una obstrucción. En los casos en los que la obstrucción es aguda, en ocasiones es posible la palpación dolorosa del riñón y la vejiga. Como todo proceso intra-abdominal, la obstrucción aguda suele acompañarse de íleo paralítico y de otras manifestaciones gastrointestinales inespecíficas.

Cuando la obstrucción es completa se produce una alteración evidente de la función renal, con aumento de la urea y la creatinina sérica. Es importante señalar que la urea aumenta proporcionalmente más que la creatinina, quizá por reabsorción tubular de la primera. Además, es frecuente hallar acidosis metabólica hiperclorémica con hiperkalemia acompañante. Cuando la obstrucción se acompaña de poliuria y la reposición hidroelectrolítica no es adecuada, se puede producir un déficit acuoso importante; con la consiguiente hipernatremia y disminución del volumen extracelular.

Si la obstrucción es crónica pero incompleta se presentan las manifestaciones propias de la insuficiencia renal crónica, con la posible excepción de la anemia, ya que se ha descrito la asociación de la policitemia e hidronefrosis en relación con incremento de la eritropoyetina. Con cierta frecuencia hay hipertensión arterial asociada a la obstrucción cuando ésta es bilateral. La hipertensión suele ser secundaria al aumento del sodio intercambiable y cuando es unilateral a

una hipereninemia. Si la obstrucción se debe a litiasis o a un tumor, la hematuria macroscópica suele ser frecuente.

Es importante mencionar que en las pacientes con CaCu y obstrucción ureteral, unilateral o bilateral, es difícil establecer el tiempo que llevan de obstrucción. No obstante, es muy importante determinar parámetros clínicos, de imagen y realizar cálculos matemáticos, si estamos frente a una enfermedad renal crónica.

El deterioro renal puede producirse lentamente en un período de meses o años, como producto de lesiones en el riñón. Estas lesiones generalmente no son detectadas y son de inicio asintomático; lo que condiciona el desarrollo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC). La ERC es considerada un problema de salud pública debido a la carga atribuible a esta enfermedad y su aumento en las últimas décadas. La ERC es una enfermedad incapacitante y su tratamiento — diálisis o el trasplante— es costoso <sup>(48)</sup>.

### 1.11 Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Se define como una disminución en la función renal, expresada por un FG 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 (48,49). Para establecer las causas y una detección precoz en el diagnóstico y tratamiento de la ERC, organismos internacionales como la National Kidney Foundation “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” (K/DOQI)2 (2005) y la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)7 (2005), han clasificado dicha entidad en los siguientes estadios <sup>(50-53)</sup>.

- **Estadio 1:** filtrado glomerular normal o aumentado ( $\text{FG} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), con existencia de lesión renal histológica y marcadores de daño renal o alteraciones estructurales en pruebas de imagen.

- **Estadio 2:** reducción leve del filtrado glomerular ( $\text{FG: } 60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), existencia de lesión renal histológica y presencia de marcadores de daño renal o alteraciones estructurales en pruebas de imagen.

- **Estadio 3:** reducción moderada del filtrado glomerular ( $\text{FG: } 30\text{-}59 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

- **Estadio 4:** reducción severa del filtrado glomerular ( $\text{FG: } 15\text{-}29 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

- **Estadio 5:** estadio final o de fallo renal ( $\text{FG} < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

El abordaje de la enfermedad renal debe estar sustentado en programas amplios, que cubran desde las etapas preclínicas o asintomáticas hasta las etapas evolutivas que preceden a la pérdida total de la función del riñón <sup>(54-56)</sup>. 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(50,56). En pacientes en situación estable, la eliminación de creatinina debe estar entre 20 y 25 mg/kg/día en varones y 15 a 20 mg/kg/día en mujeres <sup>(57)</sup>. Se han desarrollado ecuaciones, en función de los valores de la creatinina sérica, que intentan relacionar matemáticamente diversas variables sociodemográficas, analíticas y nutricionales para el cálculo de la función renal. Debido a la complejidad para recolectar la orina en 24 horas<sup>(58,59)</sup>. Las ecuaciones más recomendadas para el cálculo del FG son la de Cockcroft- Gault<sup>3</sup>; 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 <sup>(49,60)</sup>.

La definición de la ERC y su clasificación más actual, fue publicada en el año 2002 por la National Kidney Foundation (NKF). La unificación de criterios propuesta por la NKF, facilita la evaluación del paciente a nivel individual, así como comparar resultados de ensayos clínicos y estudios poblacionales. Además de señalar el tiempo mínimo para el diagnóstico, en las recomendaciones de la NKF se propone evaluar la presencia de proteinuria como marcador de daño orgánico y se sugiere estimar el Filtrado Glomerular (FG) con el Índice de Filtrado Glomerular (IFG), mediante el uso de ecuaciones y el nivel de la creatinina sérica. El IFG es el mejor marcador de FG, aun cuando en la práctica clínica la medición directa resulta cara y compleja. Las ecuaciones para estimar marcadores endógenos de FG, como la creatinina sérica, han extendido su uso clínico para el diagnóstico y estadificación de la ERC. El fin de establecer criterios es mejorar la relación existente entre creatinina sérica y FG; así como alertar a los médicos ante situaciones de afectación renal incipiente <sup>(57)</sup>.

La ecuación MDRD incorpora variables como la edad, sexo, etnia y creatinina sérica. Ésta es la ecuación más utilizada en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos. Originalmente se utilizó la información de pacientes con ERC y sus determinaciones de creatinina realizadas con el método de Jaffé cinético, sin estandarización. Sin embargo, el problema radica en la estandarización de las características de la población dada la variabilidad de las observaciones entre laboratorios y por lo tanto en el IFG estimado (IFGe).

Razón por la cual se estandarizó la creatinina con el método de referencia internacional, Dilución Isotópica y Espectrometría de Masa (DI-EM) (61). No obstante, la generalización de su uso, se ha cuestionado su validez cuando es utilizada en poblaciones distintas. Lo que ha dado origen a una sobreestimación sistemática del IFG, fundamentalmente para valores normales y altos de FG <sup>(53)</sup>.

El grupo de trabajo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), propuso una nueva ecuación para estimar el IFG con el fin de minimizar los errores de la ecuación anterior. Esta ecuación fue construida a partir de una población de 8254 individuos provenientes de 10 estudios diferentes, incluyendo el estudio MDRD. Contando con una medición directa del

FG mediante aclaramiento de iotalamato. Esta nueva ecuación (CKD-EPI) logró mejorar la precisión y exactitud frente a la medida directa de IFG; especialmente, para valores superiores a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Los autores sugieren que MDRD, podría ser sustituida por CKD-EPI en la práctica clínica<sup>(54)</sup>. Se considera que la ecuación con mejor comportamiento en el paciente renal crónico es CKD-EPI.

**Fórmula de Cockcroft:**  $(140 - \text{edad}) \times (\text{peso Kgs}) \times 0.85$

$72 \times \text{Cret sangre (mg/dl)}$

### **MDRD**

$\text{IFG} = 175 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ para sexo femenino}) \times (1.212 \text{ para "etnia negra"})$

### **CKD-EPI**

Fórmula para "etnia negra"

Sexo femenino y creatininemia  $\leq 0.7$  mg/ml;  $\text{IFG} = 166 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}}$   
y creatininemia  $> 0.7$  mg/ml;  $\text{IFG} = 166 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$

Masculino y creatininemia  $\leq 0.9$  mg/ml;  $\text{IFG} = 163 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}}$   
y creatininemia  $> 0.9$  mg/ml;  $\text{IFG} = 163 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$

### **Fórmula para "etnia blanca"**

Sexo femenino y creatininemia  $\leq 0.7$  IFG =  $144 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}}$   
y creatininemia  $> 0.7$  IFG =  $144 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$

Masculino y creatininemia  $\leq 0.9$  IFG =  $141 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}}$   
y creatininemia  $> 0.9$  IFG =  $141 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$

## **1.12 Diagnóstico**

Ante la sospecha de obstrucción, la ecografía es el primer procedimiento diagnóstico que debe realizarse. Esta técnica permite visualizar la dilatación de las vías y el grosor del parénquima renal, tienen como ventaja el que no depende de la función renal residual. Sin embargo, su principal desventaja es que generalmente no precisa con exactitud el lugar de la obstrucción. Entre los métodos radiológicos, hay que iniciar con la exploración, con una placa de abdomen en vacío. En segundo lugar, se recomienda realizar la urografía intravenosa, de gran utilidad cuando se incorporan variaciones a una exploración rutinaria, como la modificación de los tiempos o de la cantidad de contraste, y sobre todo, el empleo de los cortes tomográficos. Este

estudio actualmente no se utiliza con frecuencia por los efectos del contraste. Posteriormente, es conveniente considerar la tomografía computarizada, la pielografía anterógrada por administración de contraste a través de la punción percutánea de la pelvis renal. Sin embargo, por el uso del contraste en estos pacientes es limitado. Por último, una prueba de muy escasa utilización actual es la pielografía retrógrada con la que es difícil evitar la infección urinaria. Entre los métodos isotópicos destaca la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$  dimetilenetriamina (DTPA), que aunque proporciona pocos detalles anatómicos, tiene la ventaja de permitir valorar el flujo sanguíneo residual en un riñón obstruido <sup>(62)</sup>.

La albúmina en orina es un método de clasificación de gran importancia actualmente. En cuestión de desempeño, muestra valores altos de sensibilidad y especificidad, que puede aportar información sobre la cronicidad de enfermedad renal <sup>(63)</sup>. Cistatina C en plasma, es un método que puede ayudar a monitorear al paciente de manera efectiva. Las revisiones sistemáticas reportan una sensibilidad del 80.4% y una especificidad de hasta el 44.7% en hombres. Por lo que se considera que podría llegar a ser una alternativa para diagnosticar tempranamente el daño renal <sup>(64)</sup>.

### **1.13 Tratamiento**

En general, el tratamiento está dirigido a disminuir el dolor, eliminar la obstrucción controlar la infección. Para el dolor suele ser necesaria la inyección intramuscular de analgésicos narcóticos y en la actualidad de antiinflamatorios no esteroides en las primeras horas de la obstrucción. Si se trata de una obstrucción litiásica, la primera medida consiste en incrementar la ingesta diaria de agua de 1.5 a 2 litros. Si el cálculo no se moviliza enseguida, está indicado el tratamiento intervencionista. Si la obstrucción es parcial, la orina es estéril y el dolor es soportable, puede plantearse el seguimiento del enfermo durante un tiempo (incluso meses). Sin embargo, en caso de que exista una infección, rápidamente hay que intentar solucionar la obstrucción. La infección entraña un riesgo muy elevado de Sepsis. Las litiasis de más de un centímetro suelen requerir litotricia o cirugía. Si la litiasis es menor y se localiza en el tercio distal del uréter, se puede intentar la extracción endoscópica. Cuando la resolución de la obstrucción no implique la recuperación funcional y no exista infección, no parece necesaria la actuación quirúrgica. De cualquier manera, si no hay pruebas de que la recuperación funcional es imposible, está indicado intentar la desobstrucción de las vías urinarias. Para definir el grado de recuperación funcional, son de utilidad el cateterismo ureteral, la nefrostomía e incluso los estudios isotópicos <sup>(62)</sup>.

### **1.14 Función renal post-obstrucción**

Después de un episodio obstructivo, tanto el FG como el FSR, presentan valores disminuidos. La resolución de una obstrucción bilateral completa va seguida de una importante diuresis de características hipotónicas, aunque con un contenido en sodio relativamente elevado como consecuencia de la diuresis osmótica; secundaria a la retención de productos nitrogenados y de la expansión previa del espacio extracelular.

### **1.15 Lineamientos del colegio americano de radiología para la nefrostomía percutánea (ACR. 2002; ACR. Ameded 2014)<sup>(65)</sup>**

La nefrostomía percutánea (PCN) es una terapia urinaria bien establecida para el drenaje urinario en las pacientes con obstrucción del tracto urinario supravesical y para derivación urinaria en pacientes con fistulas, incontinencia urinaria persistente y cistitis hemorrágica.

*Definición:* acto de aplicar un catéter guiado por imagen hacia el sistema colector renal. *Utilidad del catéter de nefrostomía:* un catéter de un tamaño suficiente provee de un drenaje adecuado del sistema colector o permitirá la introducción del catéter que permita la dilación a través del tracto de nefrostomía. *Procedimiento endoscópico:* procedimiento realizado a través del tracto de nefrostomía bajo visualización directa, con el uso de nefroscopía rígida o flexible, usualmente realizados por médicos radiólogos intervencionista en conjunto con los urólogos. El endoscopio flexible requiere de un calibre de 12-16F, mientras que el nefroscopio rígido requiere de 24-30 F.

### **1.16 Indicaciones**

1. Obstrucción del tracto urinario causado por obstrucción intrínseca o extrínseca ureteral, relacionada a neoplasias, accidentes o iatrogénicas. La obstrucción urinaria puede ser la indicación de aproximadamente el 87% de las nefrostomías en la mayoría de las Instituciones.
2. Pionefrosis o hidronefrosis infectada. Los pacientes con estas condiciones son de alto riesgo para sepsis por gram-negativos y el drenaje urinario es de vital importancia.
3. En fistulas o ruptura accidental la nefrostomía percutánea puede ayudar a derivar en forma combinada la obstrucción urinaria.
4. Acceso para otros procedimientos intervencionistas en el tracto urinario y para procedimientos endoscópicos:
  - a. Remover cálculos renales muy seleccionados
  - b. En reflujo retrogrado
  - c. Para derivar medicamentos o quimioterapia hacia el sistema colector, para el tratamiento micótico, instalación de vacunas de Calmet Guérin, para carcinoma de células transicionales del tracto superior o destrucción química de cálculos renales o ureterales.
5. Derivación urinaria por cistitis hemorrágica. La nefrostomía percutánea puede ser realizada en cualquier paciente en base a una cuidadosa selección. Los pacientes que viven solos o en aquéllos en quienes el riesgo de complicaciones es muy alto (cálculos, hipertensión no corregida o coagulopatía), se recomienda reconsiderar otras alternativas donde sean mejor monitoreados. En pacientes con desequilibrio metabólico severo, tales como hiperkalemia o acidosis metabólica, la corrección de éstos puede ser necesaria antes de la nefrostomía percutánea para disminuir el riesgo de arritmias u otras alteraciones cardiacas debido a la anormalidad de electrolitos. Las indicaciones de nefrostomía percutánea pueden ser categorizadas hacia los siguientes grupos: obstrucción con infección, obstrucción sin infección, enfermedad por cálculos, preludio

endoscópico, fistulas urinarias, derivación urinaria, derivación de medicamentos de quimioterapia y derivación en cistitis hemorrágicas, éstas incluyen el 95% de la selección de los pacientes.

### 1.17 **Contraindicaciones relativas**

1. Coagulopatía severa incorregible (pacientes con falla hepática y falla multisistémica)
2. Enfermedades terminales; muerte inminente.

### 1.18 **Contraindicaciones absolutas**

No hay contraindicaciones absolutas. Como en todos los pacientes en los cuales se aplica un procedimiento invasivo, conlleva un riesgo. Los riesgos relativos del procedimiento pueden ser considerados cuidadosamente. Las complicaciones mayores y menores van de la mano, ocurren aproximadamente el 10% de los pacientes. Los rangos de complicaciones y el tipo de las mismas son altamente dependientes de la selección del paciente y de los casos.

### 1.19 **Personal calificado y responsable**

Es necesario contar con personal capacitado y calificado para realizar el procedimiento. Así mismo, personal de cuidado y que instruya a los pacientes sobre los cuidados del catéter de nefrostomía. Entre ellos se incluye:

1. Médico radiólogo intervencionista calificado
2. Personal que se encargue del mantenimiento (personal capacitado de enfermería)
3. Técnicos, que en conjunto con el médico y la enfermera se encargarán del mantenimiento, comodidad y seguridad del paciente
4. Otros médicos calificados son médicos oncólogos, radioncólogos, urólogos, nefrólogos, etc.

### ***ACR Criterios recomendados para la realización de nefrostomía percutánea en pacientes con cáncer cervicouterino, año 2014***

Tratamientos /procedimientos	Rangos recomendados	Comentarios
Terapia médica sin descompresión	1	
Cateterismo retrogrado ureteral	8	
Nefrostomía percutánea	8	
Cateterismo percutáneo anterógrado (con o sin nefrostomía)	8	
Nefrostomía Percutánea seguida de retraso quirúrgico	4	

--	--	--

### **Escala de Rangos**

**1 2 3 usualmente no apropiados**

**4 5 6 Podrían ser apropiados**

**7 8 9 usualmente apropiados**

### ***Efectos del cáncer cervicouterino e insuficiencia renal y su impacto en la calidad de vida***

El CaCu en etapas avanzadas produce dolor, flujo trasvaginal fétido y malestar general. Así mismo, provoca efectos colaterales, secundarios a datos de falla renal, como náusea, vómito, fatiga, anemia, etc. Estos efectos impactan de manera importantes la calidad de vida de las pacientes. El tratamiento del cáncer y sus efectos colaterales, así como las implicaciones de un catéter de nefrostomía o bolsa de ileostomía, condicionan el deterioro en la calidad de vida de la paciente, durante y en ocasiones, después del tratamiento<sup>(66)</sup>. En 1995 Bruner<sup>(67)</sup> y colaboradores enfatizaron la importancia de la calidad de vida (buen estado de salud mental, física y social) de las pacientes que sobreviven al cáncer. 118 pacientes con cáncer cervicouterino recibieron tratamiento y completaron un cuestionario acerca de calidad de vida y sus resultados fueron comparados con los de 236 controles que no recibieron tratamiento. Las pacientes tratadas con radioterapia no alcanzan la misma calidad de vida dos años después del tratamiento comparado con el grupo control. En otro estudio, 83 pacientes en EC IB tratadas con cirugía, radioterapia o la combinación de ambas, alcanzaron un estado premórbido del 40%, y disminuyó su nivel de actividad. Su estado psicológico, así como sus problemas físicos se correlacionó con su actividad sexual <sup>(68)</sup>.

## 2 Cuadro de evidencia

TITULO	AUTOR Y AÑO	OBJETIVO	METODOS	RESULTADO
Estudio de gemcitabine en pacientes con cáncer cervicouterino	Mc Cormack, Thomas H. y cols. 2000	Evaluar potencia sensibilizante de gemcitabine en pacientes con cáncer cervicouterino (CaCu)	n= 10 EC 1B2-III B RT externa 50.4 Gy Gemcitabina 50 a 150 mg/m <sup>2</sup> /SC	Ningún paciente presentó toxicidad severa. El 100% presentaron diarrea leve o moderada. 30% de las pacientes presentó mielosupresión moderada.
Estudio Fase II de Radioterapia concomitante con gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado	Pattaranutaporn y cols 2001	Determinar viabilidad, eficacia y seguridad de gemcitabina combinada con RT en pacientes con CaCu que habían recibido QT previamente.	n=19 EC III B Gemcitabina 300 mg/m <sup>2</sup> /SC + RT 50Gy	<b>Respuesta completa 89,5%</b> EA: G3 (diarrea y anemia) 1 año: 16 pacientes (84,2%) supervivencia libre de la enfermedad 2 (11%) casos con enf residual 1 (5.5) metástasis a distancia
Estudio Fase II de radioterapia concomitante con gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado	Boualga y cols 2002	Eficacia de tratamiento RT concomitante con Gemcitabina en px CaCu avanzado	n=19 RT + Gemcitabina 300 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8,15, 40 y 47	No toxicidad G3 -4 <b>respuesta completa en el 80% de pacientes</b>

<p>Fase I Farmacocinética de Gemcitabine en pacientes con Cáncer y Leucemia con Insuficiencia Hepática y Renal</p>	<p>Venook y cols 2000</p>	<p>Detectar si la gemcitabine aumenta la toxicidad e incremento del daño renal y hepático en pacientes con cáncer y leucemia con insuficiencia hepática o renal</p>	<p>n=43 Cohorte 2 años BT (Bilirrubina Total) 1.6 a 7.0 mg/dL AST (aspartato aminotransferasa) 37 a 530 U/L Creatinina sérica: 1.6 a 5.0 mg/dL. BUN 15-64 mg/dL Gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> semanal 600 mg/m<sup>2</sup> Toxicidad limitante de Dosis (DLT) (Creat ≥2,5 basal) Adultos, biopsias (+) tumores sólidos o linfomas, refractarios a la terapia estándar o sin terapia estándar existiera.</p>	<p>Niveles elevados BT, AST, riesgo de toxicidad hepática, por lo que se concluye que se debe ajustar dosis. En pacientes con deterioro renal la dosis de toxicidad limitante es de 650 mg/m<sup>2</sup>/SC Se reportó que el 7% de pacientes presentó toxicidad en piel (eritema difuso y decamación)</p>
<p>Tratamiento semanal de cisplatino o gemcitabina concomitante con la radioterapia en pacientes con carcinoma cervicouterino localmente avanzado: resultados de un estudio observacional</p>	<p>Verma y cols, 2009</p>	<p>Evaluar tratamiento de Cisplatino vs Gemcitabina concomitante con RT.</p>	<p>n=36 <i>Grupo 1:</i> Cisplatino (40 mgs/m<sup>2</sup>/SC) + RT <i>Grupo 2:</i> Gemcitabina (150mg/m<sup>2</sup>/SC) Función Renal limítrofe</p>	<p>Respuestas similares en ambos grupos Toxicidad GastroIntestinal: Cisplatino: 14/16 vs. Gemcitabina: 5/20 Gemcitabina: es una opción en pacientes con deterioro renal</p>
<p>Radioterapia concomitante con gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino avanzado y falla renal</p>	<p>Cetina y cols 2004</p>	<p>Evaluar tratamiento con QT-RT gemcitabina en pacientes con cáncer de cuello uterino no tratados, complicados con nefropatía obstructiva y falla renal.</p>	<p>n=9 8 EC IIIB y 1 EC IV creatinina sérica de 1.6-18.5 mg/100 ml Gemcitabina a dosis de 300mg/m<sup>2</sup> RT fraccionada 50Gys</p>	<p>8: respuesta completa Se reportó mejoría en la depuración de creatinina pre-tto, 22.78 vs 54.3 mg/ml/min <i>p</i>=0.0058 La toxicidad fue bien tolerada, ninguna paciente presentó toxicidad G3-4.</p>

## 2.1 Operacionalización de variables

VARIABLE	Definición Conceptual	Definición Operacional	ESCALA	Unidad de medición
Tasa de Filtrado Glomerular	Examen utilizado para verificar qué tan bien están funcionando los riñones, determinado por la fuerza física y neta que produce el transporte de agua y de solutos a través de la membrana glomerular.	Calculado por la fórmula CKD-EPI (la cual incluye valores de creatinina, edad y género del paciente) Se realizará de forma personalizada para cada paciente y se reporta en expediente clínico.	Cuantitativa continua	$\geq 15$ < 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (basal) mL/min/1,73m <sup>2</sup> (final)
Nefrostomía	Técnica quirúrgica en la que se realiza una incisión en el flanco, a cuyo través se puede introducir un catéter en la pelvis renal, con fines de drenaje, para tratamiento de obstrucción renal.	Se le realizará a toda paciente que lo amerite que curse con datos de obstrucción renal y que el Nefrólogo considere necesario en su valoración previa al inicio de tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Nefrostomía  1= Si  0= No
ECOG	Escala práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.	Se incluirán sólo a pacientes que tengan puntajes altos de score, es decir, aquellos que tengan 1,2 y3 (escala de 1-5)	Cualitativa nominal	1  2  3

Insuficiencia Renal	Trastorno parcial o completo de la función renal. Incapacidad de excretar los productos metabólicos residuales y agua.	Determinada directamente por la tasa de filtrado glomerular (TFG)  Normal FG $\geq$ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Cualitativa ordinal	G1  G2  G3 (Reducción moderada del FG 30-59 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )  G4 (Reducción severa de FG: 15-29 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )  G5
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día de la inclusión	Edad de la paciente de acuerdo a los datos de su credencial de lector.	Cuantitativa discreta	Números enteros 18 a 70 años
Peso	cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Medida será realizada cuando inicia el tamizaje y al momento de incluir la paciente al estudio	Cuantitativa continua	Será reportado en Kilogramos
Talla	Instrumento para medir la estatura	Medida será realizada cuando inicia el tamizaje y reportada en expediente clínico	Cuantitativa continua	Será reportado en metros

Estadio clínico	Clasificación clínica para definir la extensión anatómica del tumor	La reportada en el expediente electrónico INCaNet o expediente físico por el departamento de patología del INCan.	Cualitativa nominal	IB2 IIA IIB IIIA IIIB IVA
Diabetes mellitus	Condición en la que el páncreas ya no produce suficiente insulina o las células dejan de responder a la insulina que se produce, de modo que la glucosa en la sangre no puede ser absorbida en las células del cuerpo.	Pacientes diagnosticados con DM controlada y no cursen con retinopatía o albuminuria > 300 mg/dL	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 0= No
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias	Pacientes diagnosticados con HTA controlada y no cursen con retinopatía o albuminuria > 300 mg/dL	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 0= No

Figura 2. Operacionalización de variables

### 3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CaCu ocupa el cuarto lugar en tasas de incidencia a nivel mundial. Más del 85% de la carga global ocurre en países en desarrollo, donde representan el 13% de los cánceres femeninos. El CaCu es una entidad que puede ser prevenible si las lesiones pre malignas son detectadas y tratadas a tiempo. La detección oportuna de cáncer a través de la citología cervical ha impactado reduciendo la incidencia del CaCu, en países Europeos y en el Norte de América, sin embargo, en países en vías de desarrollo continúa siendo un problema de salud pública. En México ocupa el tercer lugar de incidencia y de mortalidad. El INCAN recibe al año aproximadamente 500 pacientes con CaCu de las cuales el 80% se diagnostica con enfermedad localmente avanzada, adicionalmente entre un 10 a 20 % de estas pacientes presentan deterioro renal.

El tratamiento estándar en enfermedad localmente avanzada consiste en QT-RT concomitante a base de cisplatino, seguido de braquiterapia. Sin embargo, la disfunción renal limita el tratamiento estándar, debido a la nefrotoxicidad ampliamente conocida del cisplatino, motivo por lo cual estas pacientes con disfunción renal en la mayoría de los centros de nuestro país, reciben únicamente radioterapia, que ha demostrado desde hace 2 décadas ser inferior a la QT-RT concomitante, limitando la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

#### **4 JUSTIFICACIÓN**

Nuestro grupo de investigación, en un estudio previo, ha explorado la seguridad de la Gemcitabina como una alternativa para este grupo de pacientes con resultados alentadores ya que incluso se documentó una mejoría en cuanto a la depuración de creatina después del tratamiento. En base al estudio previo, y apoyados en la literatura internacional, proponemos este ensayo clínico, fase II para evaluar la seguridad del tratamiento de forma general y específicamente sobre la función renal de las pacientes con datos de deterioro renal, así como la tasa de respuesta. Este ensayo clínico generará evidencia científica para tomar decisiones en el tratamiento de las pacientes con cáncer de cérvix y deterioro renal. De esta manera, las pacientes no se quedarán sin recibir un tratamiento.

#### **5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y deterioro renal tratadas con quimioradioterapia con Gemcitabina mejorarán la tasa de filtrado glomerular posterior al tratamiento con respecto al basal?

#### **6 HIPÓTESIS**

- Las pacientes con CaCu localmente avanzado con EC IB2-IVA y con deterioro renal que reciben quimio-radioterapia concomitante con Gemcitabina, tendrán una mejoría de al menos un 11.3 ml/min de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) con respecto al basal y con una tasa de respuesta de al menos 70%.

#### **7 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN**

##### **Objetivo general**

\*Evaluar la seguridad nefrológica de la QT-RT concomitante con Gemcitabina en pacientes con CaCu localmente avanzado con EC IB2-IVA y deterioro renal.

##### **Objetivos específicos**

-Evaluar la tasa de filtrado glomerular antes y después del tratamiento de QT-RT concomitante con Gemcitabina en pacientes con CaCu localmente avanzado con EC IB2-IVA y deterioro renal.

-Determinar la toxicidad asociada al tratamiento durante y después de la QT-RT concomitante con Gemcitabina en pacientes con CaCu localmente avanzado con EC IB2-IVA y deterioro renal.

### Objetivos exploratorio

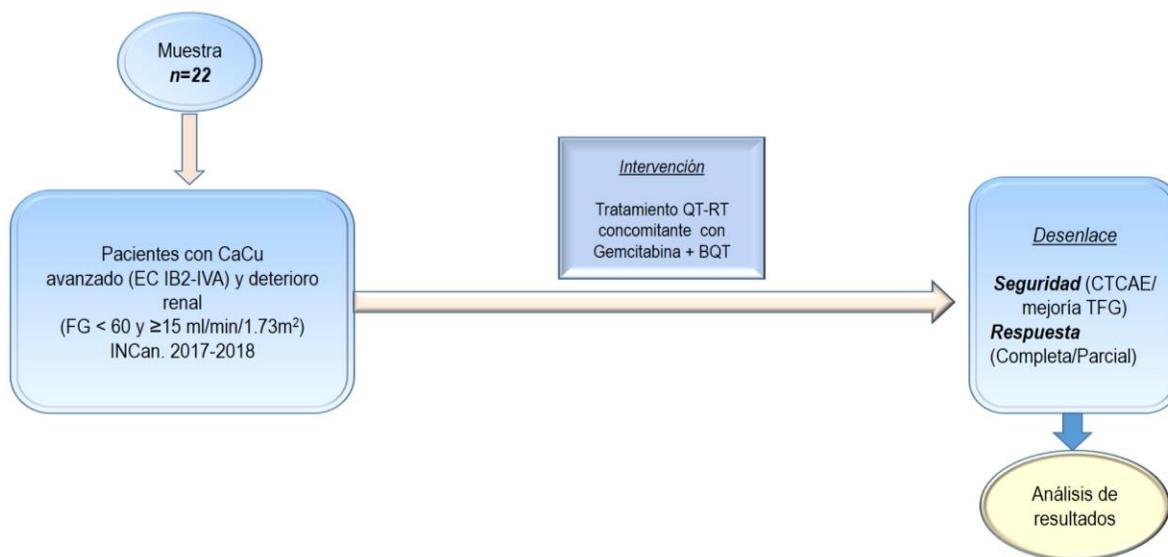
Determinar la tasa de respuesta clínica después del tratamiento de QT-RT concomitante con Gemcitabina en pacientes con CaCu localmente avanzado con EC IB2-IVA y deterioro renal.

## 8 . METODOLOGÍA

### 8.1 Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico fase II, abierto, no aleatorizado, nacional, en un solo centro, para evaluar la seguridad y eficacia de la Gemcitabina en pacientes con CaCu con enfermedad localmente avanzada (EC IB2-IVA) y deterioro renal, referidas al INCan (Figura 1). En este estudio la meta fue incluir a 22 pacientes con tumores malignos de origen epitelial de cuello de útero con deterioro renal, atendidas en el servicio de gineco-oncología, candidatas a quimio-radioterapia.

Figura 1



### 8.2 Tamaño de muestra

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

$$d = Z_{\alpha} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$d = \frac{1.96 \times 17.35}{\sqrt{9}}$$

$$d = 11.3$$

- $n$  = Tamaño de la muestra que se requiere.
- $\sigma$  = 17.35
- $d$  = 11.3
- $Z_{\alpha}$  = 1.96 (significancia de 0.05)
- $Z_{\beta}$  = 0.84 (si poder es de 80%)

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times (17.35)^2}{(11.3)^2}$$

$$n = 18 + 4 (20\%) = \mathbf{22}$$

Para definir el tamaño de la muestra se utilizó como referente teórico el estudio de Cetina y Cols, 2004, “*Chemoradiation with gemcitabine for cervical cáncer in patients with renal failure*”<sup>(4)</sup> donde se documentó mejoría en la TFG con un incremento de 11.3 ml/min ( $p=0.0058$ ) tras la administración de quimioterapia en pacientes con elevación de creatinina sérica con rangos de 1.6 a 18.5 mg/100 ml. Se consideró un  $Z$ -alfa de 0.05,  $Z$ -beta de 80% y pérdidas potenciales del 20%. Se utilizó la fórmula de comparación de dos medias repetidas (pareadas) en un solo grupo, de Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. *Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica*. De lo anterior concluimos que se requieren 18 pacientes y considerando el 20% de potenciales pérdidas una  $n$  de 22 pacientes.

### 8.3 Criterios de inclusión

1. Pacientes que otorgaron su consentimiento escrito para participar en el estudio.
2. Mujeres mayores 18 años de edad, considerando los siguientes criterios:
  - En mujeres en edad fértil se deberá documentar: a) prueba de embarazo negativa en suero al inicio del estudio (14 días previos del comienzo de la QT-RT); b) Aceptar la utilización de algún método de anticoncepción aprobado por su médico tratante durante el estudio y 12 semanas después de haber terminado el tratamiento.
  - En mujeres posmenopáusicas (menopausia quirúrgica o natural) se deberá cumplir con al menos uno de los siguientes parámetros para su inclusión.
    - Ooforectomía bilateral previa
    - Edad  $\geq$  60 años
    - Edad  $<$  60 años y amenorrea durante al menos 12 meses y niveles de la hormona folículo estimulante y estradiol dentro de parámetros de intervalo posmenopáusico.
3. Diagnosticadas con CaCu con EC IB2-IVA, con y sin ganglios retroperitoneales (para-aórticos) menores de 2 cm.

4. Con confirmación histológica de cáncer epidermoide, adenoescamoso, adenocarcinoma o carcinoma de células vidriosas
5. Sin tratamiento previo medicamente aptas para recibir gemcitabina.
6. Enfermedad medible por TAC de acuerdo a los criterios RECIST v1.1
7. Estado funcional de 0-3 de acuerdo a los criterios de la OMS.
8. Deterioro renal definido por TFG  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y  $\geq 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> calculado por la formula CKD-EPI, incluidas las pacientes que ameritaron derivación nefrológica con catéter doble “J” o con catéter de nefrostomía.
9. Que posean funcionamiento normal hematológico y hepático definido por los siguientes parámetros:
  - a. Hb igual o mayor de 10g/L. (*Se permite la transfusión previa al tratamiento para alcanzar este nivel de hemoglobina*).
  - b. Leucocitos mayores o igual a 4000/mm<sup>3</sup>.
  - c. Plaquetas igual o mayores a 100,000mm<sup>3</sup>.
  - d. Bilirrubina total  $\leq 1.5$  veces el límite superior de lo normal (LSN)
  - e. Transaminasas menores de 1.5 veces el LSN
10. Rx de tórax PA normal

#### **8.4 Criterios de exclusión**

1. Pacientes con malignidad previa o concomitante, excepto carcinoma de piel no melanoma.
2. Pacientes con Diabetes Mellitus (DM) y/o Hipertensión Arterial (HTA) con retinopatía o albuminuria  $> 300$  mg/dL.
3. Pacientes con evidencia de Tuberculosis (TB) activa
4. Pacientes con antecedente de infección de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)
5. Pacientes con historia de Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S) y otras enfermedades reumatológicas con afección renal.
6. Pacientes con fístulas vesico-vaginales o vesicorectal al diagnóstico
7. Pacientes portadoras de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas que contraindicaban la QT, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable, arritmia cardíaca, diabetes descompensada, hipertensión de difícil control, así como enfermedades psiquiátricas.
8. Tratamiento concomitante con otra droga experimental.
9. Condiciones sociales, familiares o geográficas que sugieran un apego pobre al estudio.

## 8.5 Criterios Interrupción del Tratamiento (Retiro de pacientes)

Se valoró que una paciente fuera descontinuada del estudio si presentaba:

1. Evidencia de progresión de la enfermedad.
2. Si médico tratante consideraba que un cambio de terapia puede beneficiar al paciente.
3. Si paciente retiraba su consentimiento informado
4. Por toxicidad no manejable
5. Por embarazo o si la paciente no deseaba continuar con la utilización de los métodos anticonceptivos indicados por el médico tratante.
6. Si durante el tratamiento la paciente ameritaba hemodiálisis

Después del retiro de la paciente del estudio, el investigador principal continuaría siendo el médico tratante de la paciente si está así lo desea. Se descontinuará el uso de Gemcitabina como radiosensibilizante. Programándose si aceptaba la paciente 3 visitas de seguridad para documentar los eventos adversos a los meses 1, 3 y 6 posterior a la última aplicación del producto en investigación. Los datos de las pacientes que interrumpieron el tratamiento fueron incluidos en el análisis estadístico para el informe final. Se realizó el análisis de los datos por intención de tratamiento y por cumplimiento del protocolo.

### Sustitución de pacientes

Se considerará sustituible, cualquier paciente que haya sido incluida, pero que por alguna circunstancia no haya recibido ninguna dosis de Gemcitabina, esta medida fue para no impactar la confianza y el poder la muestra.

### Violación de criterios de entrada

Los criterios fueron seguidos puntualmente. Ningún paciente se incluyó de manera inadecuada al estudio.

## 9 Tratamiento

### 9.1 Justificación de la dosis

En este ensayo clínico la dosis de gemcitabina empleada fue de 300 mg/m<sup>2</sup>/SC, semanal, durante 6 semanas. Esta dosis se planeó en base a la evidencia publicada en el ensayo clínico fase II de Pattaranutaporn y colaboradores en el año 2000<sup>(34)</sup>, en el cual evaluaron pacientes con adecuada función renal. Así mismo, se fundamentó en los resultados del estudio piloto realizado por nuestro grupo y publicado en el año 2004<sup>(4)</sup>, donde se administró gemcitabina a 300 mg/m<sup>2</sup>/SC en un grupo de pacientes con disfunción renal y se obtuvo buena tolerancia.

Se estableció un solo grupo de tratamiento a través de un muestreo no probabilístico y por conveniencia. Las pacientes recibieron quimioterapia con Gemcitabina a 300 mg/m<sup>2</sup>/SC semanalmente más radioterapia concomitante con haz externo 40-50.4Gy en 20-28 fracciones: 1.8 Gys/día por 5 días a la semana durante 4 a 6 semanas más braquiterapia intracavitaria para

alcanzar un total de dosis EQD2 ( $\alpha/\beta=10$ ) de 78-86 Gy. En caso de ganglios retroperitoneales o para-aórticos recibieron radioterapia a campos extendidos a dosis convencionales.

## 9.2 Gemcitabina

Gemcitabina: 300 mg/m<sup>2</sup>/SC preparado en 0.5 litro de cloruro de sodio al 0.9% administrado IV a pasar en 30 minutos, semanalmente por un máximo de seis semanas, comenzando en la primera semana de radioterapia o tan pronto como el conteo sanguíneo se haya recuperado tras la transfusión sanguínea. Se premedicó con Zofran 8 mg IV, más 8 mg de dexametasona en 100 ml Solución Fisiológica a pasar en 10 minutos. La infusión de la gemcitabina comenzó antes de la fracción diaria de radioterapia. El intervalo desde la última dosis de la quimioterapia de inducción al inicio de la gemcitabina fue de 7 días para permitir que se recupere el conteo sanguíneo. La gemcitabina no fue administrada el mismo día que la braquiterapia.

### 9.2.1 Ajuste de dosis para ciclos subsecuentes de Gemcitabina

La dosis se modificó al 75 % de la dosis total; en caso de leucopenia G3, neutropenia G3, plaquetopenia G3, radio-epitelitis G3 y diarrea G3 u otra toxicidad no hematológica G3., durante el tratamiento en la primera toxicidad presentada y el tratamiento se retrasará por una semana.

Ante la presentación de toxicidad G3, durante el tratamiento, la dosis se retrasó una semana, tanto con toxicidad hematológica o no, grados 3 y 4, excepto náusea, vómito y alopecia (**Grado 3 es: Leucocitos 1000-2000, neutrófilos 500-1000 y plaquetas 25-50 000**). Ante la persistencia de la toxicidad de esos grados, se suspendieron las dosis subsecuentes y el paciente solo recibirá la radioterapia, como lo estipulado por protocolo. La toxicidad aguda se evaluó de acuerdo a los criterios de toxicidad CTCAE versión 4.03. Cuando la radioterapia fue suspendida por menos de 1 semana por razones técnicas no se modificó la secuencia de aplicación de quimioterapia; sin embargo con más de una semana suspendida, se retrasó la aplicación de quimioterapia hasta el reinicio de radioterapia. Cuando la radioterapia había concluido antes de la quinta o sexta aplicación de quimioterapia se aplicó la última dosis de quimioterapia en un periodo de una semana, no más, de terminada la radioterapia. En caso de deshidratación G3, las pacientes fueron rehidratadas por vía intravenosa. El uso de factor estimulante de colonias fue empleado a discreción del investigador, el cual no fue administrado dentro de las 24 horas previas o posteriores al tratamiento con quimioterapia. Durante cada ciclo se evaluó la tasa de filtrado glomerular, en todos los casos.

### 9.2.2 Composición de medicamento del estudio

Gemzar ®

La formulación clínica se suministra en una forma estéril sólo para uso intravenoso. Los frascos de clorhidrato de gemcitabina contienen 200 mg o 1 g. de gemcitabina (expresada en base libre) en forma de un material estéril liofilizado. En adición al ingrediente activo el frasco de **Gemzar** ® contiene los siguientes ingredientes inactivos: manitol y acetato de sodio. Se pueden haber agregado ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH.

El único diluyente aprobado para la reconstitución del clorhidrato de gemcitabina estéril en polvo, es el cloruro de sodio al 0.9% para inyección, sin preservativos. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de gemcitabina una vez reconstituida es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores de 40 mg/ml puede producir disolución incompleta y debe evitarse.

Para su reconstitución, se deben añadir por lo menos 5 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% para inyección al frasco de 200 mg o por lo menos 25 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% al frasco de 1 g. Agite para disolver. La cantidad apropiada de la droga puede ser administrada en la forma anterior o diluida aún más, con solución de cloruro de sodio al 0.9%.

### **9.2.3 Códigos y etiquetado del medicamento.**

El etiquetado de las cajas del medicamento en estudio presenta en la parte frontal externa la siguiente información:

Razón social y dirección del fabricante

Número de lote.

Forma Farmacéutica: Gemzar ®

Fecha de caducidad.

Condiciones de almacenamiento.

### **9.2.4 Almacenamiento, retención y resguardo del medicamento.**

Los frascos de gemcitabina fueron almacenados a temperatura ambiente a no más de 25°C. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas son estables por 24 horas a temperatura ambiente. Las soluciones de gemcitabina reconstituida no fueron refrigeradas, ya que pueden cristalizarse. El medicamento del estudio fue resguardado a temperatura ambiente en un área seca, libre de filtraciones o calor excesivo. Se corroboró la entrega del medicamento por el coordinador del estudio y se documentó la recepción del mismo. Una vez administrado el medicamento se solicitaron los frascos vacíos a las pacientes para contabilizar el número de frascos y garantizar un adecuado apego.

### **9.2.5 Procedimientos ante reacciones adversas al tratamiento o sobredosis**

*Ante la sospecha de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia se tenía contemplado el siguiente accionar:*

-Interrumpir la infusión inmediatamente y reemplazarla por solución salina al 0.9 % (1000 ml) a 80 gotas/minuto.

-Signos vitales y examen físico cada 15 min. Hasta que la condición de la paciente mejore.

-Mantener libres las vías aéreas: posición adecuada de la cabeza, intubación si es necesario; traqueotomía si es necesaria (en casos extremos).

*En caso de reacción local (urticaria y edema angioneurótico):*

- Epinefrina 0.5 mg (solución 1:1000), vía subcutánea (SC). Una dosis cada 15 min, hasta 3 dosis
- Difenhidramina 20 mg vía intramuscular (IM) o intravenosa (IV)

*En caso de broncoespasmo:*

- Epinefrina: 1 mg (solución de 1:1000) IV cada 5 min, hasta 3 dosis, en bolo de 30 segundos.
- Difenhidramina: 50 mg IV administrados en bolos de 5 minutos.
- Hidrocortisona: 100-200 mg IV en bolo
- Metilprednisolona: 60-120 mg IV en bolo
- Oxígeno a 10 l/min con máscara o a 5 l/min por catéter nasal

*En caso de fiebre:*

- Medidas antitérmicas

*En caso de temblores:*

- Dipirona 600 mg (1 amp) más difenhidramina 20 mg (1 amp) IM

Se evaluó individualmente el tratamiento de cada paciente en urgencias, por el médico de atención inmediata y se administró el manejo que él consideró pertinente para estabilizar a la paciente.

### **9.2.6 Medicación concomitante**

Se administraron otros medicamentos concomitantes a criterio del médico. Sin embargo, ninguna paciente recibió otra terapia anticancerígena u otros medicamentos, en investigación, mientras se encontraban participando en este estudio.

## **9.3 Radioterapia externa (irradiación de haz externo)**

El diseño de los volúmenes de radiación se basaron en planeaciones con TAC, lo que permitió mejorar claramente la habilidad de definir la extensión macroscópica tumoral <sup>(69)</sup>, teniendo siempre en cuenta la importancia del examen pélvico detallado en el diseño del plan de tratamiento.

Para determinar los volúmenes de tratamiento para este estudio fase II, todas las pacientes fueron planeadas con técnica conformada 3-D ya que el papel de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés) se considera actualmente emergente en el CaCu ya que permite una alta conformación de la distribución de la dosis con la consiguiente evasión de las estructuras normales circundantes (vejiga, recto, intestino delgado, etc) y la intensificación de la dosis al volumen tumoral macroscópico GTV (por sus siglas en inglés) <sup>(70)</sup>.

### 9.3.1 Delineación del volumen blanco clínico CTV (por sus siglas en inglés) (71-73)

La exploración física, fue parte del proceso de planeación y se realizó en la consulta de primera vez de radioterapia, sobre la mesa ginecológica, con la paciente consciente, con dispositivos de exploración ginecológica. La única excepción tomada en cuenta en la exploración ginecológica fue el sangrado activo que pudiera empeorar tras la exploración, poniendo en riesgo la vida de la paciente.

Para la simulación: se realizó una tomografía computarizada simple abdomino-pélvica con cortes de 3-5 mm. con la paciente en posición de decúbito supino, con brazos al pecho o a la cabeza, piernas extendidas con/sin soporte en piernas, con/sin colchón al vacío, según el método de inmovilización preferido por el radio oncólogo. Se utilizó la fusión de imágenes de PET-CT. Se mantuvo vacía la vejiga en la simulación y en toda la duración del tratamiento con radioterapia externa.

Componentes del CTV: el CTV incluyó el volumen tumoral macroscópico (GTV por sus siglas en inglés), cérvix (si no ha sido abarcando por el GTV), útero, parametrios, ovarios y tejido vaginal.

\* GTV: es el tumor macroscópico definido por imagen (TAC, PET-CT, RM) y la exploración física ginecológica. En RM ponderada en T2 la señal mediana/alta.

\* Útero: fue incluido el útero completo en el CTV.

\* Parametrios: el límite superior es el borde superior de las Trompas de Falopio; inferiormente el tejido parametrial termina en los músculos del piso pélvico; anteriormente el límite parametrial se halla en la pared posterior de la vejiga o en el borde posterior de los vasos ilíacos externos; posteriormente se une a la fascia mesorectal y a los ligamentos uterosacros, teniendo cuidado al incluir los ligamentos uterosacros por completo cuando se encontraban clínica o radiológicamente involucrados; lateralmente el volumen parametrial se extendió a la pared lateral pélvica (excluyendo hueso y músculo), aquí podrá existir una sobreposición con en CTV ganglionar.

\* FIGO 3B: en las pacientes con estadio FIGO 3B o mayor y aquellas con enfermedades ganglionar extensa se incluyó el mesorecto completo en el volumen parametrial.

\* Vagina: en tumores en extensión o extensión mínima a los fondos de saco vaginales, el tercio superior de la vagina fue incluido en el CTV. En aquellos con involucro vaginal superior, los dos tercios superiores de la vagina deben ser tratados. Aquellos con involucro extenso se estipuló tratar la vagina completa.

Componentes del CTV ganglionar: incluía los ganglios involucrados y los grupos de drenaje ganglionar relevantes (iliacos comunes, iliacos internos, iliacos externos)<sup>(74)</sup>. La inclusión de los ganglios linfáticos para-aórticos dependía de la extensión de la enfermedad y debía *extenderse un cuerpo vertebral por encima del ganglio macroscópico más superior* <sup>(75)</sup>. Los vasos sanguíneos con un margen de 7 mm ofrecen un buen blanco para los ganglios pélvicos. Los ganglios inguinales podían incluirse en aquellas paciente FIGO 3A <sup>(76)</sup>.

Órganos de riesgo: médula ósea pélvica, cabezas femorales, vejiga, recto, intestino.

Márgenes de Planificación del Volumen Blanco (PTV por sus siglas en inglés): márgenes recomendados de 1.5-2.0 cm alrededor del CTV.

Se realizaron verificaciones de la colocación del paciente cada semana.

### **9.3.2 Especificaciones de los equipos de tratamiento y sistema de cálculo**

Se utilizaron aceleradores lineales con energía mínima de 6 MV que permiten el tratamiento conformado 3-D

Se utilizó el sistema ECLIPSE versión mínima 11.0 para el cálculo de la distribución de la dosis con sistema pencil beam

### **9.3.3 Dosis de tratamiento radioterapia externa**

La dosis de tratamiento empleada fue de 45 a 50.4 Gy en fraccionamiento convencional de 1.8 a 2.0 Gy con/sin Boost de 10 Gy en caso de persistencia voluminosa de la enfermedad <sup>(77)</sup>.

## **9.4 Braquiterapia**

Para este protocolo se utilizó el sistema de aplicadores Fletcher-Suit-Delclos.

Las pacientes con enfermedad voluminosa central y anatomía favorable fueron tratadas con una dosis total (radioterapia externa + braquiterapia) de 85 Gy a 90 Gy al punto A (35 Gy a 40 Gy con Braquiterapia LDR (Low Dose Rate) o con la misma equivalencia radio-biológica para Braquiterapia HDR (High Dose Rate), utilizando el modelo cuadrático lineal para convertir dosis HDR en LDR según la recomendación de la ABS (American Brachytherapy Society). En tanto, dosis totales menores, de 75 a 85 Gy, serían utilizadas para tumores menores (IA-IB1). El  $a/\beta$  tumoral tendrían un valor de 10, mientras que los órganos en riesgo tendrán un  $a/\beta=3$ . Para Braquiterapia HDR distintos fraccionamientos son utilizados, con variaciones de acuerdo a cada hospital, el fraccionamiento más utilizado en este instituto es de 6 Gy por fracción en 4 aplicaciones. Sin embargo, en este fraccionamiento se consideró su modificación de acuerdo al estadio clínico, la dosis y a los órganos en riesgo (vejiga, recto) <sup>(74)</sup>.

La Braquiterapia se inició cerca de terminar o lo más cercano de finalizada la radioterapia externa, con una prostración no mayor a 8 semanas. Se realizaron dos aplicaciones semanales de Braquiterapia HDR.

Previo al primer procedimiento de Braquiterapia la paciente tuvo un examen ginecológico completo durante el cual el médico radioncólogo valoró la anatomía, tumor remanente y factores médicos, y decidió cual aplicador de Braquiterapia es mejor para la anatomía de la paciente.

La paciente contó con un asesoramiento preanestésico adecuado, para lo que requirió una valoración previa por el anesthesiólogo.

Las pacientes encamadas por periodos prolongados contaron con profilaxis tromboembólica.

Checklist del procedimiento:

- Historia clínica y exploración física.
- Examen ginecológico documentado
- Exámenes de laboratorio
- Estudios de etapificación diagnóstica
- Evaluación anestésica
- Evaluación de medicamentos (interrogando sobre anticoagulantes)
- Información sobre la preparación intestinal
- Instrucciones brindadas a la paciente un día previo
- Consentimientos presentes en el expediente
- Adquisición de un acceso intravenoso
- Administración de anestesia
- Examen bajo anestesia al momento de la Braquiterapia
- Documentar la extensión de la enfermedad
- Dilatación del orificio cervical
- Colocación del aplicador
- Precaución de no deslizar el aplicador
- Empaquetamiento
- Imágenes (radiografías)
- Prescripción
- Plan de tratamiento
- Documentar las dosis de los órganos en riesgo (recto, vejiga)
- Verificación de la calidad
- Tratamiento
- Registro del tratamiento administrado
- Remoción del aplicador
- Cuidados post tratamiento

- Agendar seguimiento

Para pacientes con valores de neutrófilos menores a  $500 \text{ mm}^3$  no se aplicó Braquiterapia hasta que estos se recuperaron. La estimulación de la médula ósea se facilitará con la administración de factores crecimiento para prevenir retardos en el tratamiento.

Al tratarse de pacientes con útero intacto, todas las pacientes tuvieron colocación de sonda uterina con ovoides, únicamente sonda uterina, o sonda uterina y cilindro dependiendo de la anatomía pélvica de la paciente (estenosis vaginal superior) así como dependiente de la etapa clínica (en caso de EC IIIA). La combinación de sonda-ovoides es ideal para cérvix en barril.

Fueron ser utilizados los ovoides más grandes, colocados cómodamente. Se utilizó histerómetro para confirmar la profundidad de la sonda uterina. De preferencia, los ovoides se encontraban laterales al orificio pegados cómodamente a los fondos de saco.

#### **9.4.1 Anestesia**

Fue importante la adecuada anestesia para optimizar la colocación, así como para evitar estrés psicológico a la paciente derivado de dolor o sensación no placentera. Los tipos de analgesia administrados para CaCu incluyen general, espinal, sedación consiente intravenosa y/o medicación oral contra el dolor<sup>(75)</sup>.

#### **9.4.2 Inserción de los aplicadores**

La paciente fue colocada en posición dorsal de litotomía con pierneras. Se realizó exploración bimanual poniendo atención en la nodularidad residual, tamaño de cérvix, tamaño de los fondos de saco y posición del útero.

Una sonda urinaria de Foley se colocó dentro de la vejiga y se infló el balón con 7 ml de material de contraste diluido según la recomendación es ICRU<sup>(76)</sup>. Se colocó una sonda rectal al finalizar el procedimiento. Un espejo vaginal estéril se colocó para una adecuada visualización del cérvix.

El proceso de inserción de los aplicadores comenzó con la colocación de la sonda uterina. Es válido colocar un tentáculo para controlar la posición del cérvix. Se midió la longitud al fondo uterino con una sonda de histerometría, reproduciendo dicha medida en la sonda uterina y delimitándola con la arandela.

Para las aplicaciones con sonda uterina/ovoides, ovoides o sonda uterina, la vejiga y el recto fueron desplazados lejos de la fuente.

El movimiento del paciente fue minimizado durante la transferencia con el uso de dispositivos de deslizamiento apropiados.

### **9.4.3 Imágenes**

Se utilizó equipo radiográfico con alta precisión geométrica según las recomendaciones de la ABS. En el caso de este protocolo, se utilizó un simulador de radioterapia con arco en C para obtención de radiografías, las cuales se obtuvieron durante el procedimiento verificando la adecuada colocación del aplicador, basándonos en los siguientes criterios:

- La sonda uterina bisecara los ovoides en la imagen AP y lateral.
- En la imagen lateral, los ovoides debieron ser simétricos como sea posible, sobreponiéndose uno al otro.
- La sonda uterina se colocó aproximadamente 1/2 a 1/3 de la distancia entre la sínfisis y el promontorio del sacro, aproximadamente equidistante entre el globo de la sonda vesical y la sonda rectal.
- El límite superior de la sonda uterina permaneció por debajo del promontorio del sacro, dentro de la pelvis.

### **9.4.4 Prescripción**

Contenía la suficiente información para generar el plan de tratamiento. Al menos debía incluir lo siguiente:

- El objetivo, dosis objetivo, dosis por fracción, y el fraccionamiento del plan
- El tipo de isótopo y la fuente utilizada para el tratamiento
- El plan de tratamiento incluyó:

La distribución de la dosis al objetivo

Los órganos en riesgo con límite de dosis

- Tipo de aplicador y características del tamaño

### **9.4.5 Plan de tratamiento**

El plan de tratamiento y la dosimetría se realizaron cada vez que se insertaron los aplicadores, con el objetivo de evaluar la dosis al objetivo y los órganos en riesgo.

### **9.4.6 Especificación de la dosis al objetivo**

El tratamiento estuvo basado en radiografías especificando la dosis al punto A, como lo define el Sistema Manchester <sup>(77)</sup> modificado por recomendación de la American Brachytherapy Society (ABS) en 2011<sup>(78)</sup>, en donde en el plan de tratamiento computarizado, se conectó un alinea a través del centro de cada ovoide, desde el punto de la sonda en donde la línea cruza, se extendió por encima del radio de los ovoides y se desplaza 2 cm a lo largo de la sonda uterina.

Se definió el punto A a cada lado como 2 cm laterales sobre una línea perpendicular desde este punto.

#### **9.4.7 Especificación de los órganos de riesgo en imágenes de radiografía**

El reporte 38 de la International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) <sup>(79)</sup> define que el punto vesical se encuentra sobre la superficie de un balón de Foley llenado con 7 cc de contraste radiográfico iodado (diluido sin llegar a oscurecer la marca en la radiografía AP) situado en el triángulo vesical.

La definición de punto rectal para el Reporte 38 de la ICRU es 0.5 cms posterior a la pared vaginal, directamente posterior al centro de los ovoides. En el caso de este protocolo se utilizó un método alternativo que consiste en la colocación de una sonda rectal con marcas radio-opacas para la identificación del recto en las radiografías.

#### **9.4.8 Reporte**

El reporte incluyó las recomendaciones de la ABS para inserciones intracavitarias, los cuales son:

- El tipo de aplicador
- La prescripción, incluida una descripción de la dosis por fracción y la dosis total a los puntos designados.
- La dosis al punto A
- La referencia total de kerma utilizado para el radionúclido utilizado (<sup>192</sup>Iridio o <sup>137</sup>Cesio)
- Patrones de carga (patrón de permanencia y patrón de tiempo)
- Las dosis a los puntos rectal y vesical.
- Distribución de la isodosis siguiendo los siguientes planos:
  1. Sagitario incluyendo la sonda uterina
  2. Oblicuo frontal coronal a través del punto A y el Centro de las fuentes vaginales.

\* La dosis a la mucosa vaginal lateral y a 0.5 cm de profundidad de la superficie vaginal. El punto vaginal para sonda y ovoides debe estar a lo largo del plano del centro del colpostato y deberá estar limitado a 120%-150% del punto A.

### **10 Uso de métodos anticonceptivos**

- Uso establecido de métodos anticonceptivos hormonales orales, inyectados o implantados.
- Abstinencia absoluta y continua: cuando esto está en línea con el estilo de vida preferido y acostumbrado de la paciente. Tomando en cuenta que la abstinencia periódica (como los

métodos calendario, ovulación, sintotérmico, postovulación) y la eyaculación fuera no son métodos anticonceptivos aceptables.

Nota: los sistemas/dispositivos intrauterinos no fueron utilizados ya que deben ser retirados antes de la QT-RT.

El (los) método(s) anticonceptivos utilizados fueron estar documentados en las notas médicas de las pacientes y en los cuadernos de recolección de datos. Si una paciente queda embarazada durante el estudio, debe informarse de inmediato al Comité de ética en Investigación y excluida de estudio. Las pacientes fueron incluidas en el ensayo luego de la firma del consentimiento informado y una vez que el investigador principal comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión.

## **11 Obtención de muestras biológicas**

Se obtuvieron muestras de sangre en cada visita previa a la aplicación de quimioterapia para asegurar el buen estado del paciente. Por medio de estas muestras se determinó biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, electrolitos séricos. Las muestras y el análisis de las mismas se realizaron en el Instituto Nacional de Cancerología.

Adicionalmente se tomó al inicio del estudio una muestra de sangre para evaluar prueba de embarazo.

En este estudio no se recolectaron y por ende no se analizaron muestras de tumores.

## **12 . Procedimientos del estudio (Figura 2)**

### **12.1 Número de visitas:**

Después de firmar la carta de consentimiento informado, las pacientes fueron citadas para determinar su entrada al estudio (visita de screening).

Cuando la paciente ser consideraba candidata y cumplía los criterios de inclusión, se programaban un total de 12 visitas, durante el tratamiento (una visita inicial, 6 para aplicación de quimioterapia y radioterapia concomitante de 2 a 5 visitas para la braquiterapia). Las pacientes fueron atendidas en el servicio de gineco-oncología del INCan en el turno matutino de lunes a viernes.

### **12.2 Duración de cada periodo del estudio:**

El estudio fue dividido en tres fases, la primera de QT/RT concomitante con gemcitabina con una duración aproximada de 6 semanas con una visita semanal, la segunda fase fue de braquiterapia la cual tiene una duración de 2 a 7 días, y por último la fase de evaluación de tratamiento en la semana 12, después de iniciado el tratamiento.

### **12.3 Previo a la Inclusión:**

Los siguientes procedimientos fueron necesarios para evaluar la inclusión de las pacientes en el estudio. El tamizaje de las pacientes tuvo una duración máxima de 28 días después de la firma de consentimiento informado.

#### Estudios de laboratorio clínico:

Se realizaron BH, QS, ES, PFH, EGO, urocultivo, así como prueba de embarazo por razón necesaria de hasta 14 días previos a la inclusión

#### Estudio de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad:

Se realizó imagen de TAC para la evaluación del tumor, dentro de los 21 días que anteceden a la inclusión en el estudio.

#### Evaluación Nefrológica:

Se le realizó creatinina sérica, previo al inicio de tratamiento y previo a la administración de quimioterapia con gemcitabina, y al término de tratamiento. Además, se le realizó ultrasonido renal bilateral y gammagrama renal para valorar la función renal, dentro de los 28 días previos a la inclusión en el estudio. En caso de hidronefrosis G3-4 se derivará con catéter doble J o catéter percutáneo de nefrostomía, los pacientes que mejoraron su TFG  $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  a los 7 días de la derivación, no fueron incluidos al estudio.

#### Evaluación basal:

Se realizó historia clínica, examen físico completo incluyendo signos vitales, peso y estado general (escala ECOG). Durante los primeros siete días previos a la inclusión de la paciente en el estudio.

### **12.4 A la inclusión en el estudio**

Las pacientes que cumplían con los criterios de selección fueron incluidas en el estudio para iniciar tratamiento.

### **12.5 Durante tratamiento**

Se realizó examen físico incluyendo signos vitales, peso y estado general previo a cada administración de quimioterapia. Los exámenes de laboratorio clínico (BH, QS, ES y PFH) se realizaron al inicio de cada ciclo de quimioterapia y se calculó la tasa de filtrado glomerular con la ecuación CKD-EPI. También se calculó la tasa de filtrado glomerular previo al inicio de la braquiterapia. En la semana 3 adicionalmente se incluyeron los laboratorios EGO y urocultivo. El estudio de TAC se realizó 4 semanas después de concluida la braquiterapia (semana 13 de tratamiento) para valorar respuesta tumoral y USG renal bilateral y gammagrama renal para evaluar el retiro de catéter doble JJ o de nefrostomía en pacientes con respuesta, a las cuales se les haya aplicado nefrostomía percutánea. Sí, durante el estudio alguna paciente hubiera presentado criterios para hemodiálisis, que no fue el caso, hubiera sido descontinuada del estudio y seguida fuera de protocolo, en caso de requerir hemodiálisis sería enviada al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCIH) y sería evaluada por intención a tratar.

Los eventos adversos se evaluaron en cada visita. La dosis fue redondeada al 10% hacia abajo o hacia arriba, para optimizar recursos. Durante la QT/RT se registraron las transfusiones sanguíneas (si fueron necesarias) así como la toxicidad semanal presentada.

## 12.6 Seguimiento

Las visitas de seguimiento post QT-RT se realizarán cada 3 meses durante un año, y deberán incluir la toma de estudios de laboratorios (BH, QS, ES, PFH y EGO), las mismas se realizarán fuera por el médico oncólogo, pero dichas evaluaciones serán realizadas fuera de éste protocolo.

### Procedimientos del estudio

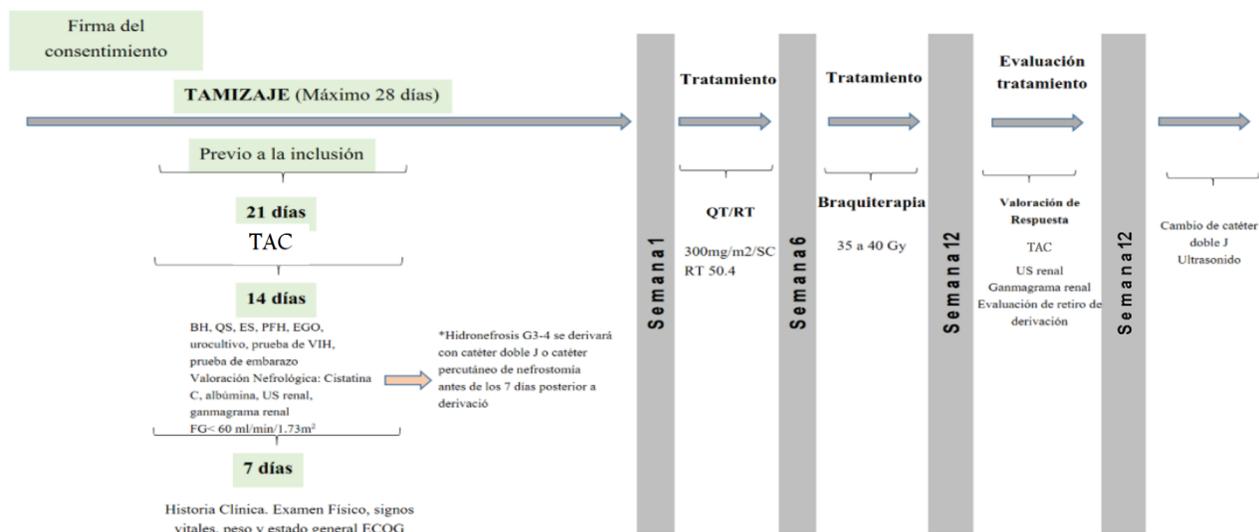


Figura 2. Procedimientos del estudio.

## 12.7 Cronograma de visitas

Procedimientos	Tamizaje	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Descanso	Semana	Respuesta clínica
Semana/mes	-4	1	2	3	4	5	6	De 7 a 9	De 10 a 12	17
Consentimiento informado	X									
Criterios de elegibilidad	X									
Historia médica	X									
Examen físico y signos vitales	X	X	X	X	X	X	X			X
Peso corporal y talla	X	X	X	X	X	X	X			X
Evaluación ECOG	X	X	X	X	X	X	X			X
Prueba de embarazo	X									
Prueba VIH	X									
BH, QS, ES, PFH	X	X	X	X	X	X	X			X
Calculo de depuración de creatinina	X	X	X	X	X	X	X			X
EGO, urocultivo	X			X						
Determinación de Cistatina C en plasma y albumina en										
Evaluación de la toxicidad		X	X	X	X	X	X			X
TAC	X									X
Ultrasonido renal	X									
Gammagrama renal	X									
Radioterapia		X	X	X	X	X	X			
Braquiterapia									X	
Administración de QT (gemcitabina)		X	X	X	X	X	X			
Cuestionarios de calidad de vida		X			X				X	
Eventos adversos		X	X	X	X	X	X		X	
Salida del estudio										

## 12.8 Medición

### *Criterios de seguridad*

Los investigadores fueron los responsables de monitorizar la seguridad de los pacientes y mantener informados sobre esto a las autoridades regulatorias de este estudio en el INCAN. El investigador actuó como responsable del cuidado médico del paciente una vez terminado el tratamiento, aun cuando el paciente haya sido descontinuado del estudio.

## 13 Eventos adversos

Un efecto adverso es cualquier efecto colateral que ocurre después de que el paciente ha firmado la carta de consentimiento para entrar el estudio independientemente de la relación que guarde con la medicación en estudio aún sin que se haya administrado el (los) medicamentos en estudio. La falta de eficacia no se considera un evento adverso ya que el propósito del estudio es investigar la eficacia de la droga.

### 13.1 Reporte de eventos adversos

Todos los eventos adversos fueron consignados y comunicados a las autoridades regulatorias Institucionales. Así mismo, la reducción de dosis, omisión de ciclos, anormalidades de laboratorio, respuesta inadecuada o discontinuación del paciente para el estudio fueron registrados apropiadamente.

### 13.2 Eventos adversos serios

Los eventos adversos serios fueron registrados y comunicados a las autoridades regulatorias de la Institución. Un efecto adverso serio incluye lo siguiente:

- Muerte

- hospitalización debido a toxicidad
- efecto que ponga en riesgo la vida
- daño crónico o secuela
- alteraciones congénitas
- grave o significativa (no incluida en puntos previos) de acuerdo al criterio del investigador.

#### 14 Análisis de seguridad y eficacia

- a. La seguridad se evaluó en todos los pacientes que hayan recibido por lo menos una aplicación de quimioterapia. Para determinar la seguridad de la Gemcitabina se evaluará:
- Los eventos adversos clínicos, incluyendo anormalidades de laboratorio, así como la toxicidad aguda y crónica producida por la radioterapia, clasificados de acuerdo a los Criterios Comunes de Toxicidad (CTCAE v.4.03)
  - Las complicaciones presentadas.
  - Se analizarán los cambios en la TFG antes y después de la QTRT concomitante con Gemcitabina.

b. La eficacia (respuesta clínica) de la Gemcitabina se evaluó en las pacientes que calificaron para ser incluidos en el análisis por protocolo y por intención de tratamiento, entre las semanas 6 a 8 posterior a la culminación del tratamiento. Para evaluar la eficacia se obtuvieron proporciones de respuesta clínica y objetiva por protocolo de la siguiente forma:

$$\text{Respuesta clínica} = \frac{\text{Número de pacientes sin tumor palpable}}{\text{Número de pacientes a las que se realizó tacto vaginal}}$$

Para el análisis por intención de tratamiento se consideraron los mismos parámetros en el numerador tanto para la respuesta clínica y objetiva, pero el denominador será el total de la muestra incluida en el estudio.

Además, se realizó la evaluación de la respuesta objetiva por medio de TAC con los criterios RECIST v1.1 que se describen a continuación:

##### 14.1 Criterios de evaluación de la respuesta en Tumores sólidos (RECIST v1.1)

###### Evaluación de lesiones diana

*Respuesta completa (RC):* Desaparición de todas las lesiones diana

*Respuesta parcial (RP):* Por lo menos 30% de disminución en la suma de los DM (diámetro mayor) de las lesiones diana, tomando como referencia la suma basal de los DM.

*Progresión de la enfermedad (PE):* Por lo menos un 20% de aumento en la suma de los DM de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más baja de los DM registrada desde el inicio del tratamiento.

*Enfermedad estable (EE):* Ni suficiente disminución como para calificarla RP ni suficiente aumento como para clasificarla PE, tomando como referencia la suma más baja de los DM desde el inicio del tratamiento.

Evaluación de las lesiones no diana

*Respuesta completa (RC):* Desaparición de todas las lesiones no diana y normalización del nivel de marcadores tumorales.

*Respuesta incompleta/enfermedad estable (EE):* Persistencia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento del nivel de marcadores tumorales por encima de los límites normales.

*Progresión de la enfermedad (PE):* Aparición de una o más lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de lesiones no diana existentes.

Evaluación de la mejor respuesta global

La mejor respuesta global es la mejor respuesta registrada desde el inicio del tratamiento hasta la progresión/recidiva de la enfermedad (tomando como referencia para la PE las mediciones más bajas registradas desde el inicio del tratamiento).

<b>Lesiones diana</b>	<b>Lesiones no diana</b>	<b>Lesiones nuevas</b>	<b>Respuesta Global</b>
RC	RC	No	RC
RC	Respuesta incompleta/EE	No	RP
RP	Sin PE	No	RP
EE	Sin PE	No	EE
PE	Cualquiera	Si o No	PE
Cualquiera	PE	Si o No	PE
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PE

**14.2 Escalas que medirán la factibilidad y complicaciones del tratamiento**

- 1) Transfusiones durante todo el tratamiento
- 2) Complicaciones secundarias al problema renal
- 3) Complicaciones y eventos derivados de la aplicación del catéter de doble “J” o de nefrostomía
- 4) Tiempo de hospitalización
- 5) Apoyo de terapia intensiva

### **14.3 Método de Recolección de la Información:**

El proceso de registro de datos fue organizado de manera que se aseguró que los datos colectados tienen la calidad en la precisión, interpretación y verificación necesaria para el análisis estadístico. El investigador debe garantizar que los datos registrados en la Forma de Reporte de Caso - (FRC) y en todas las formas/registros que se requieran son precisos, veraces y están completos y en el tiempo especificado.

Sólo el personal autorizado (nombres en la Forma de Autorización de Firmas) tuvo permiso de registrar datos en las FRC de papel y en las formas/registros del estudio.

El investigador y/o el personal designado, generalmente el coordinador de estudio, colectó la información médica de los documentos fuente y registró los datos que se requieren en los FRC. Los resultados de las evaluaciones fueron transcritos de los documentos fuente. Los datos registrados en la FRC son consistentes con los documentos fuente. El registro de los datos fueron elaborados regularmente y los datos fueron registrados de manera completa, consistente y precisa.

Sólo el investigador y el personal autorizado hicieron las correcciones en las FRC. Las correcciones en las FRC y formatos/registros de papel no cubren registro original. Todos las FRC y otros formatos /registros del estudio fueron validados por el investigador principal.

### **14.4 Medidas para comprobar el cumplimiento del tratamiento (APEGO)**

El tratamiento experimental fue vigilado estrechamente por el Investigador Principal y su coordinador de estudio. El cumplimiento de la terapia experimental (Gemcitabina) fue asegurada por conteo semanal de los frascos vacíos que fueron entregados por los pacientes al coordinador del estudio, y registrado en el formato de apego al tratamiento. También se dejó constancia escrita de las dosis administradas en el FRC de cada paciente.

### **14.5 Aseguramiento de Calidad**

Los procesos del estudio podrán ser auditables y trazables por cualquier instancia que lo requiera, para asegurar la calidad del estudio el Investigador Principal verificará desde los documentos regulatorios hasta el llenado de las FRC, así como de vigilar el apego al protocolo y el reporte de los Eventos Adversos Serios (EAS).

### **14.6 Procedimiento de monitoreo y auditorías durante el estudio**

Debido a que es un estudio de iniciativa del investigador principal, no se cuenta con la factibilidad para la contratación de una Clinical Research Associate (CRA) para el monitoreo del estudio. Por lo anterior se diseñó una estrategia de monitoreo y de auditorías internas de forma periódicas.

En este ensayo clínico se utilizaron FRC en papel diseñados para el estudio. Se realizaron auditorías internas por el Investigador principal para verificar documentos fuente y realizar

demás actividades de monitoreo al grupo de trabajo cada 3 semanas. El Investigador principal verificó las formas de reporte de caso y resolvió las dudas relacionadas con el desarrollo del estudio al staff de investigación. Cuando se encontró alguna desviación de los procedimientos de operación para la ejecución del proyecto; se implementaron medidas correctivas necesarias para garantizar que no vuelva a ocurrir dicha desviación al protocolo y se documentó por escrito.

El equipo de investigadores monitorizó que la información obtenida en el estudio, (incluyendo la hoja de consentimiento informado), fuera correcta y completa. Así mismo, se verificó que toda información relacionada al proyecto constaba en el expediente clínico.

#### **14.7 Descripción de los sujetos que fueron incluidos en el estudio**

Todos los pacientes que recibieron por lo menos una aplicación semanal de quimioterapia fueron evaluados. El análisis se realizó por intención de tratamiento independientemente del número de aplicaciones de quimioterapia.

#### **15 Plan de análisis estadístico**

El procesamiento y análisis de la base de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0 ® para Microsoft.

- Se realizó un *análisis descriptivo* de los datos. Para la descripción de las variables Cualitativas (estadio clínico, grado de insuficiencia renal, escala ECOG, comorbilidades como HTA, DM2, HTA+DM2., catéter de nefrostomía, toxicidad: hematológica, gastrointestinal y nefrológica respectivamente, respuesta al tratamiento) realizamos estadísticos descriptivos presentados como frecuencias y porcentajes.

- Para la descripción de variables cuantitativas (edad, peso, talla, TFG) realizamos prueba de normalidad: Shapiro-Wilk, por contar con una población de 22; para conocer si los datos presentan distribución normal o libre distribución. Se reportaron en media y desviación estándar las variables con distribución normal (edad, peso, TFG, urea, BUN, Hb, albúmina), y en mediana y rango intercuartílico, para variables con libre-distribución (talla, glucosa, creatinina).

- Todos los intervalos de confianza se construyeron con un nivel de confianza del 95% ( $\alpha=0.05$ ).

#### *Análisis bivariado:*

- Para la evaluación de la función renal a través de la depuración de creatinina antes y después del tratamiento se utilizó T pareada para muestras relacionadas por la distribución normal de los datos.

•Para evaluar la respuesta al tratamiento: se realizó estadística descriptiva en las siete pacientes que concluyeron el tratamiento y contaban con tomografía de control, basal y posterior a la conclusión del mismo.

### **15.1 Procedimiento para reportar cualquier desviación del plan estadístico original:**

Cualquier desviación del plan de análisis planteado a priori será reportado al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, de igual forma será actualizado del registro de los Institutos Nacionales de Salud de los EU a través de su portal: <https://clinicaltrials.gov/> y será declarado de igual forma en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos de la COFEPRIS a través de su portal: [http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Clínicos/Registro%20Nacional%20de%20Ensayos%20Clínicos%20\(RNEC\)/Registro-Nacional-de-Ensayos-Clínicos-\(RNEC\).aspx](http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Clínicos/Registro%20Nacional%20de%20Ensayos%20Clínicos%20(RNEC)/Registro-Nacional-de-Ensayos-Clínicos-(RNEC).aspx)

## **16 Consideraciones éticas**

El Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del INCAN aprobó el protocolo y el documento de informe de consentimiento, los cuales fueron evaluados desde el punto de vista científico, metodológico y ético, así como vigilar la conducta del estudio y revisarlo periódicamente. Dicha aprobación tiene una vigencia de un año y para su re aprobación se reportaron los avances y desviaciones y modificaciones del estudio. A ambos comités se les mantuvo informados sobre los eventos adversos presentados durante el estudio. Una vez obtenida la aprobación del estudio, se pidió autorización para el inicio del estudio a la autoridad regulatoria nacional Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Las pacientes participantes en el estudio fueron informados, a través del proceso de consentimiento informado, de todos los detalles relacionados con el ensayo. Las pacientes participantes expresaron su voluntariedad con la firma del documento de consentimiento informado, quedando aclarado que podrá salir del ensayo cuando lo desee.

El tamaño de la muestra del ensayo fue calculado con el objetivo de asegurar el poder estadístico que permita detectar el efecto de la intervención en estudio. Esto nos permitirá recoger datos válidos para el análisis de la eficacia del tratamiento propuesto y permitirá incluir el número mínimo necesario de pacientes evitando someter a riesgos innecesarios al resto de la población.

La realización de este ensayo se justificó éticamente porque el tratamiento propuesto podría proporcionarles a las pacientes una nueva alternativa terapéutica, cuando existe una limitación para el uso de Cisplatino.

### **16.1 Consideraciones regulatoras**

Este estudio fue conducido de acuerdo con los principios éticos establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en seres humanos. Este ensayo clínico se realizó conforme a lo promulgado en las Buenas Prácticas Clínicas, el Código de Nüremberg, 1947 (<http://usafsg.satx.disa.mil>), la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, 1964 y enmendada por las 29ª, 35ª, 41ª, 48ª, 52ª y 59ª Asamblea

Médica Mundial de Tokio, Japón, 1975; Venecia, Italia, 1983; Hong Kong, 1989; Somerset West, Sudáfrica, 1996; Edimburgo, Escocia, 2000 y Seúl, Corea, 2008, respectivamente) (<http://www.wma.net>), así como en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E-6) y cualquiera que represente la mayor protección al individuo. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo sobre los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, párrafo III, se considera como una investigación de riesgo mayor al mínimo.

### **16.2 Justificación de la ausencia del grupo control**

En este estudio No se utilizó grupo control con el mejor tratamiento disponible debido a que no existe ningún tratamiento probado que se considere estándar en pacientes con CaCu y con deterioro renal, este estudio permitirá establecer la seguridad y eficacia de la Gemcitabina en un grupo pequeño de pacientes y permitirá si los resultados son positivos continuar con la escalada en las fases de evaluación de un ensayo clínico.

### **16.3 Proceso de obtención de muestras**

En los procesos de este estudio, no se obtuvieron muestras de tejido ni sangre. Las muestras de sangre obtenidas son parte de los análisis clínicos de rutina.

### **16.4 Proceso de obtención del consentimiento informado**

El documento de informe de consentimiento se utilizó para explicar en términos simples, antes de que el paciente sea incorporado al estudio, los riesgos y beneficios al paciente. El documento de informe de consentimiento contiene una declaración de que el consentimiento sea dado libremente, que el paciente está consciente de los riesgos y beneficios de entrar al estudio y que el paciente es libre de salir del estudio en cualquier momento.

Durante la primera visita, se les explicó el consentimiento, aclarando los riesgos y beneficios que implica el estudio, esto se hará de forma verbal y escrita, de manera clara y concisa. El paciente tenía la opción de no participar en el estudio en todo momento, sin que su decisión altere su calidad de atención que otorgará el médico y el servicio tratante; se incluyeron 2 testigos ajenos al personal participante en el protocolo de estudio.

El investigador principal del sitio fue el responsable del proceso de obtención del consentimiento informado y de que este sea obtenido en cada paciente o representante legal y así como de las firmas y fechas adecuadas en el documento de informe de consentimiento antes de llevar a cabo

cualquier procedimiento del protocolo y antes de administrar el fármaco en estudio. El Investigador se regió por los principios éticos establecidos en la Reunión de Helsinki.

Se le explicó a cada paciente que la información relacionada con su identidad sería tratada de manera confidencial, mediante códigos de identificación asignados al inicio del estudio.

En la información oral y escrita no se consideró un lenguaje que cause la impresión de que el sujeto renuncia a cualquier derecho legal, o que parezca liberar al investigador, a la institución, o al productor, de sus obligaciones ni de sus responsabilidades en caso de producirse negligencia por alguna de estas partes. No se consideró un lenguaje técnico, sino práctico y comprensible para el sujeto en la información brindada acerca del ensayo.

El investigador no coaccionó, ni influyó al sujeto para participar o continuar participando en el estudio en caso de que este decida abandonarlo. Se dió al sujeto el tiempo suficiente y la oportunidad de preguntar acerca de los detalles del ensayo para decidir si participa o no en él. Se respondieron de forma satisfactoria todas las cuestiones de interés para el sujeto.

El sujeto conservó un ejemplar del Formato de Consentimiento Informado con su firma y la del investigador. Ningún sujeto fue obligado a participar en el estudio y la negativa a participar en el ensayo o el abandono del mismo en cualquier momento, no afectaría los cuidados posteriores que recibiría la paciente.

#### **16.5 Acuerdos para indemnización a los pacientes participantes por daños potenciales derivados del estudio**

En caso de que alguna paciente hubiera sufrido algún daño o lesión relacionado directamente con la investigación el Instituto Nacional de Cancerología, se consideró que se le proporcionaría la atención médica que pudiera requerir y si fuera el caso se le indemnizara conforme le corresponda legalmente. Si durante el desarrollo de la investigación el deterioro renal y el médico nefrólogo del estudio consideran que requiere de hemodiálisis. El costo de la hemodiálisis le sería cubierta inicialmente y para las subsecuentes se le ayudará a realizar el trámite correspondiente para ser tratada por una Institución que cuente con el servicio de hemodiálisis de forma gratuita o con un costo mínimo.

#### **Ingresos para investigadores**

**a) Los ingresos serán distribuidos de acuerdo con la normatividad vigente en el Instituto.**

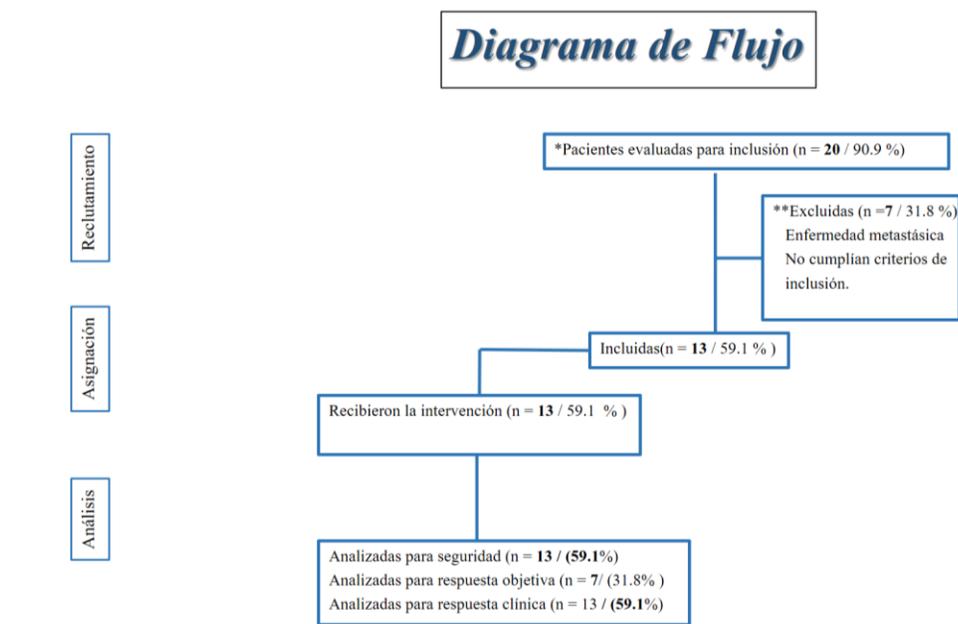
**b) No existen ingresos, es un protocolo de iniciativa de los investigadores**

5. El estudio se conducirá de acuerdo con lo señalado en:

	SI	NO	NO APLICA.
<u>Declaración de Helsinki</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Buenas Prácticas Clínicas</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Normas establecidas en la Ley General de Salud</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 17 Resultados

A continuación se presenta el análisis interino con el 59.1% del total de la muestra planteada inicialmente. De enero a mayo del 2018, posterior a la aprobación del proyecto por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), se invitaron a participar a 20 pacientes que firmaron el consentimiento informado, de las que se excluyeron 7 pacientes por no cumplir todos los criterios de selección, al término de los estudios de imagen, ya que se confirmó enfermedad metastásica, por lo que se incluyeron un total de 13 pacientes (59.1 % de la muestra total), las cuales recibieron tratamiento quimioradioterapia concomitante con gemcitabina. Todas las pacientes que recibieron la intervención fueron analizadas para seguridad del tratamiento. Para el análisis de eficacia se incluyeron 13 pacientes para la respuesta clínica, sin embargo, solo se incluyeron 7 pacientes para la respuesta objetiva las cuales contaban con estudio de tomografía axial computarizada (TAC), basal y de control posterior a la conclusión de tratamiento, el resto de las pacientes no fueron analizadas ya que el acierre de la base de datos aún se encontraban pendientes de realizarse estudio de imagen.



Las características basales de la población de estudio se reportan en la **Tabla 1**, sin embargo, a continuación, describimos los datos más sobresalientes de la misma.

El promedio de edad fue  $56.15 \pm 12.5$  años. En cuanto a las comorbilidades las asociadas fueron:

hipertensión en el 15.4% (2 pacientes), diabetes mellitus en el 7.7% (1 paciente), DM+HTA en el 7.7% (1 paciente), artritis reumatoidea en el 7.7% (1 paciente) y sin comorbilidades asociadas en el 61.5% (8 pacientes).

En la escala de funcionalidad ECOG, se encontró que el 84.6% (11 pacientes), presentaban un ECOG 1, mientras que el restante 15.4% (2 pacientes) presentaban ECOG 0.

En cuanto al tipo histopatológico encontrado en el 100% (13 pacientes) de las pacientes fue el de Carcinoma epidermoide.

La mediana de creatinina basal fue de 1.44 (1.18 – 2.63); la media de la tasa de filtrado glomerular al inicio del estudio fue de  $32.0 \pm 15.5$ .

**Tabla 1. Características basales de la población**

<b>Característica</b>	<b>n= 13</b>
Edad (años)	56.15 ± 12.5
Peso (kg)	56.68 ± 9.4
Talla (cm)	150 ( 147 - 151.5)
<b>Estadio clínico, n(%)</b>	
IIA1	1 (7.7)
IIB	1 (7.7)
IIIB	7 (53.8)
IVA	3 (23.1)
No Etapificable	1 (7.7)

**Grado Histopatológico, n(%)**

GX: Grado que no puede ser evaluado	--
G1: Bien diferenciado	--
G2: Moderadamente diferenciado	12 (92.3)
G3: Pobremente diferenciado	1 (7.7)
G4: Indiferenciado	--

**Tipo Histopatológico, n (%)**

Carcinoma epidermoide	13 (100)
Adenocarcinoma	--
Carcinoma adenoescamoso	--
Carcinoma de células claras	--

**ECOG escala, n(%)**

0	2 (15.4)
1	11(84.6)

**Comorbilidades, n(%)**

Sin comorbilidades	8 (61.5)
Hipertensión	2 (15.4)
Diabetes Mellitus	1 (7.7)
DM + HTA	1 (7.7)
Artritis reumatoidea	1 (7.7)

**Derivación Nefrológica, n (%)**

Nefrostomía bilateral	3 (23.1)
Nefrostomía unilateral	2 (15.4)
Catéter doble j bilateral	1 (7.7)
Catéter doble j unilateral	1 (7.7)
Catéter doble j + nefrostomía	2 (15.4)
Sin derivación	4 (30.8)

### **Estudios de Laboratorio**

<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.44 (1.18 – 2.63)
<b>TFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	32.0 ± 15.5
Glucosa (mg/dL)	98 (90 – 116)
Urea (mg/dL)	51 ± 21.0
Nitrógeno ureico (mg/dL)	23.8 ± 9.8
Hemoglobina (g/dL)	11.2 ± 1.5
Albúmina (G/DL)	3.71 ± 0.32

*Se realizó Prueba de normalidad: Shapiro-Wilk. Cuantitativas: Media y desviación estándar: variables con distribución normal. Mediana y rango intercuartílico: variables con libre distribución. Variables cualitativas: Frecuencias relativas y absolutas.*

Las características del tratamiento de radioterapia, en cuanto al tipo de radioterapia recibido, fracciones y dosis total en expresados en Gy se detallan en la **tabla 2**. Se documentó que la dosis recibida en radioterapia externa + Boost fue de  $\pm 63.26$  Gy, y los pacientes que recibieron BT de alta dosis alcanzaron entre 2.19 y 29 Gys.

***Tabla 2. Características del Tratamiento con Radioterapia***

<b>Radioterapia</b> <i>n=13</i>	<b>n (%)</b>	<b>Número de Fracciones</b>	<b>Dosis recibida Gy</b>
Radioterapia externa	13 (100)	25 (25-30.5)	53.26 ± 10.29
Boost	6 (46.2)	5	10.0 (10 – 12.5)
Braquiterapia *AD	10 (76.9)	4 (2 – 4)	17.33 ± 15.14

Se realizó Prueba de normalidad: Shapiro-Wilk. Cuantitativas: Media y desviación estándar: variables con distribución normal. Mediana y rango intercuartílico: variables con libre distribución. Variables cualitativas: Frecuencias relativas y absolutas. \*AD=alta dosis.

Las características del tratamiento, en cuanto al número de ciclos recibido por las pacientes se detallan en la **tabla 3**, Se documentó que el 61.6 % (8 pacientes) recibieron 5 ciclos o más de Gemcitabina.

**Tabla 3. Características del Tratamiento con Gemcitabina**

<b>Ciclos QT</b>	<b>n (%)</b>	<b>n=13</b>
3	2 (15.4)	
4	3 (23.1)	
5	5 (38.5)	
6	3 (23.1)	

Número de ciclos presentados en frecuencias absolutas y relativas.

La proporción de pacientes que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento de quimioradioterapia concomitante se reporta en la **tabla 4**. Se observó toxicidad hematológica grado 1 y 2 en el 69.3% (9 pacientes); y toxicidad grado 3 en el 7.7% (1 pacientes) y toxicidad grado 4 en el 23.1% (3 pacientes). Dentro del grupo de toxicidad gastrointestinal, la más frecuentes fueron: náuseas grado 1 en el 38.5% (5 pacientes) y grado 2 y 3 en el 30.8% (4 pacientes) y diarrea grado 1 y 2 en el 30.8% (4 pacientes), la diarrea grado 3 sólo se presentó en

el 15.4% (2 pacientes). En cuanto a toxicidad nefrológica, sólo se reportó elevación de la creatinina grado 3 en el 7.7% (1 paciente).

**Tabla 4. Toxicidad asociada a Gemcitabina durante el tratamiento**

<b>Tipo de toxicidad</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<i>n=13</i>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
<b>Hematológica:</b>				
Anemia	2 (15.4)	5 (38.5)	--	--
Neutropenia	--	2 (15.4)	--	2 (15.4)
Leucopenia	--	--	1 (7.7)	1 (7.7)
<b>Gastrointestinales:</b>				
Diarrea	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	--
Náuseas	5 (38.5)	3 (23.1)	1 (7.7)	--
Estreñimiento	1 (7.7)	1 (7.7)	--	--
Vómito	3 (23.1)	3 (23.1)	--	--
Dolor abdominal	2 (15.4)	--	2 (15.4)	--
<b>Metabólico y Nutricional:</b>				
Deshidratación	1 (7.7)	--	--	--
Fatiga	--	5 (38.5)	1 (7.7)	--
<b>Nefrológico:</b>				
Elevación de creatinina	--	--	1 (7.7)	--

**Otros:**

Dermatitis post-RT	2(15.4)	--	--	--
--------------------	---------	----	----	----

*Número de eventos adversos presentados en frecuencias absolutas y relativas . -- No se presentó el evento.*

Fueron evaluables 13 pacientes para respuesta clínica entre las 6 a 8 semanas posterior a culminación de tratamiento, de los cuales el 85% (11 pacientes) fueron respondedoras, sin datos de enfermedad al momento de la evaluación clínica y el 14.3% (1 paciente) se catalogó como no respondedora a aquellas pacientes con datos de persistencia o progresión de la enfermedad. Para respuesta objetiva se incluyeron 7 pacientes, dicha evaluación se realizó por medio de los criterios RECIST 1.1, reportando que el 57.1% (4 pacientes) de las pacientes obtuvo Respuesta Parcial y el 42.9% (3 pacientes) tenían enfermedad estable. Ninguna de las pacientes presentaba Progresión de la enfermedad al momento del análisis.

**Tabla 5. Respuesta objetiva al tratamiento concomitante con Gemcitabina**

<b>n=7</b>	<b>Respuesta, n (%)</b>
Respuesta Completa (RC)	--
Respuesta Parcial (RP)	4 ( 57.1 )
Enfermedad Estable (EE)	3 ( 42.9 )
Progresión de enfermedad (PE)	--

*Respuesta clínica presentada en frecuencias absolutas y relativas. -- Sin dato.*

### **Análisis de la función renal**

El seguimiento de la función renal, se evaluó a través de la tasa de filtrado glomerular posterior al tratamiento con gemcitabina, calculado por la fórmula de CKD-EPI, en este análisis se incluyeron 13 pacientes, los hallazgos se encuentran reportados en la **tabla 6**. Las pacientes de forma global postratamiento reportaron una media de incremento en su TFG de 37.2 ml/min, se

documentó que la diferencia entre la media basal de la TFG basal (36,5 ml/min) versus la media de TFG al término del tratamiento (74.1 ml/min) fue estadísticamente significativa.

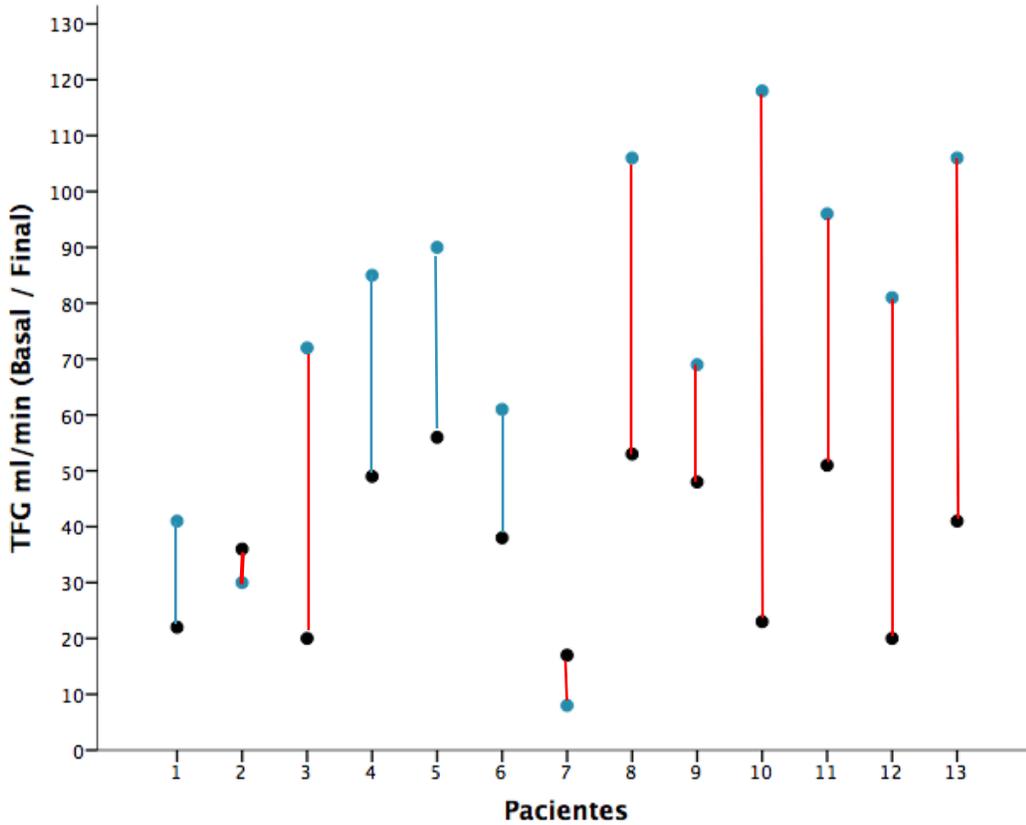
**Tabla 6. Cambio de la tasa de filtrado glomerular antes y después del tratamiento**

	TFG (ml/min)		p	Media de Incremento de la TFG (ml/min)
	Basal	Post-tratamiento		
<b>Media</b>	36.5 ± 14.4	74.1 ± 32.2	0.001	37.2

*Se realizó la prueba de T pareada para muestras relacionadas para la significancia estadística de la media basal vs post-tratamiento. Se calculó la media de la diferencia entre TFG basal y final.*

Se analizó el incremento de la TFG, a partir de la diferencia obtenida en cada uno de los casos (antes y después del tratamiento, señalado en el **Gráfico 1**), que reportó una media de incremento de 37.2 ml/min, el incremento se vio reflejado en 11 pacientes.

**Gráfico 1. Cambio en la Tasa de filtrado glomerular basal y final (antes y después del tratamiento)**



Se evaluó el impacto en la tasa de filtrado glomerular de las pacientes con derivación nefrológica (nefrostomía o catéter doble j uni o bilateral) versus las pacientes que no fueron sometidas a este procedimiento nefrológico, encontrándose una media de 26.75 en las pacientes sin derivación, y una media de 41.89 en pacientes del grupo con derivación nefrológica, con una  $p=0.057$ , con tendencia a diferencia estadísticamente significativa, que reflejado en la **tabla 7**.

**Tabla 7. Impacto de la tasa de filtrado glomerular en pacientes con y sin derivación nefrológica**

Derivación nefrológica	Diferencia de TFG en pacientes con catéter	Diferencia de TFG en pacientes sin catéter	p
media	41.89	26.75	0.057

Se realizó la prueba de T pareada para muestras independientes para la significancia estadística de la media de TFG basal vs post-tratamiento. Se calculó la media de la diferencia entre TFG basal y final.

## 18 Discusión

El cáncer cervicouterino en México es el tercer cáncer más frecuente entre las mujeres y continúa siendo un gran desafío de tratamiento en aquellas pacientes que cursan además con deterioro renal, lo cual limita su tratamiento a base de cisplatino, considerado el estándar en pacientes con estadio localmente avanzado desde 1999.

La hidronefrosis es un hallazgo frecuente en pacientes con CaCu con estadio clínico IIIB. Se ha documentado que las pacientes en este estadio clínico pueden llegar a cursar con hidronefrosis unilateral o bilateral en un 23- 44% <sup>20</sup>, en nuestro estudio se reportó que el 30.8% de las pacientes con CaCu y EC IIIB presentaron hidronefrosis unilateral o bilateral, lo cual es consistente con la literatura.

La TFG post tratamiento con Gemcitabina tiene un incremento clínicamente y estadísticamente significativo. En nuestro estudio se reportó una media de incremento en la TFG al término del tratamiento de 32.7 ml/min ( $p=0.001$ ) este resultado es consistente con lo reportado por Cetina y Colaboradores quienes documentaron una mejoría clínica en pacientes con CaCu tratado con Gemcitabina con una mediana de 31.5 ml/min ( $p=0.0058$ ). Así mismo, *Siefker y colaboradores* en el 2016, también refuerza la tendencia encontrada en nuestro estudio, ya que en su análisis de la función renal antes y después del tratamiento con un triplete de quimioterapia basado en Gemcitabina en pacientes con Cáncer Urotelial observaron una mejoría de la TFG con una media de 8.5 ml/min ( $p=0.0027$ ).

La toxicidad más común por Gemcitabina es la hematológica y la gastrointestinal. Registramos que la toxicidad gastrointestinal más frecuente fue la náusea G2 en el 69.3%, seguida de la diarrea G2 en el 46.2% de las pacientes. La toxicidad reportada en la literatura como esperada en náusea es del 42% y diarrea en el 58% <sup>4,35</sup>. En cuanto a la Toxicidad hematológica reportamos leucopenia G3 y 4 en el 15.4% de las pacientes evaluadas, dato que concuerda con lo reportado por *Verma et al.* 2009 quienes documentaron leucopenia G3 y 4 en el 10% de sus pacientes, en el caso de neutropenia para nuestra población de estudio se evidencio en G4 en el 15.4% mientras que *Delagoge y cols* en el 2009 reportaron 33% de neutropenia grado 3. En nuestra experiencia la Gemcitabina fue fácilmente administrada, bien tolerada de forma concomitante con la radioterapia.

Como señala Chavaro y cols, 2009, la respuesta clínica completa está determinada por una desaparición total de evidencia del tumor, tanto en la exploración física como en los hallazgos citopatológicos; aunque actualmente los hallazgos por imagen deben integrarse a los hallazgos clínicos para la óptima valoración y manejo de los pacientes con CaCu, así como para desarrollar un plan terapéutico individualizado. Los estudios de imagen convencionales (tele de tórax, enema baritado, urografía, linfangiografía) han sido reemplazados por estudios de cortes seccionales (Ultrasonido, Tomografía Computarizada (TAC), Resonancia Magnética, Tomografía por Emisión de Positrones), cada cual con indicaciones específicas que deben ser conocidas para optimizar su beneficio. Es por ello, que en nuestro estudio, se analizaron tanto la respuesta clínica, como la guiada por imagen.

Las tasas de respuesta completa reportadas para CaCu con QTRT concomitante a base de Gemcitabina varían desde el 70 hasta el 91%<sup>4,35,36,37</sup>, en nuestro estudio se documentaron RC al cierre de la base de datos para este análisis interino, tomando en cuenta la evaluación clínica global posterior al tratamiento que es de 85.7% en el grupo analizado información consistente con lo reportado en estudios previos. Cuando el análisis de las pacientes se baso en el estudio de imagen (TAC) a través de los criterios de RECIST v.1.1, para evaluar la respuesta objetiva se documento que el 57.1% de las pacientes fueron respondedoras (respuesta parcial), la baja tasa de respuesta objetiva al tratamiento podría deberse a que el 77% de las pacientes incluidas se encontraban en estadios clínicos más avanzados (IIIB y IVA), que aunado de la disfunción renal, empeora su pronostico a corto plazo.

## **19 Conclusión**

La gemcitabina como radiosensibilizador es una alternativa para las pacientes con CaCu y deterioro renal donde el Cisplatino se encuentra contraindicado, La toxicidad asociada a Gemcitabina es bien tolerada, sin que se incremente el deterioro renal. En cuanto a la eficacia la tasa de respuesta clínica es similar a la documentada por Cisplatino pero con un mejor perfil de seguridad nefrológica.

Al momento del análisis no se contó con la totalidad de la muestra propuesta para este estudio y algunas pacientes no contaban con los estudios tomográficos, para poder evaluar la respuesta a tratamiento, lo que limito la evaluación de los resultados.

## 21 Referencias

1. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Cervical cancer [Internet]. The Global Cancer Observatory (GCO) is an interactive web-based platform presenting global cancer statistics to inform cancer control and research. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr>
2. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2010 Dec;52(6):544–59.
3. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2009;51:s208–19.
4. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-González A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2004 Sep;15(8):761–6.
5. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2003 Oct 1;91(1):59–66.
6. Zuluaga, M. M. A., Arias, J. K. B., Barrera, M. E. G., & Sánchez LMM. Factores de riesgo para nefropatía inducida por agentes de contraste radiológico en pacientes sometidos a tomografía axial computarizada contrastada . *Clínica Universitaria Bolivariana* 2008. 2009;28(2):129–34.
7. Nicolet V, Carignan L, Bourdon F, Prosmanne O. MR Imaging of Cervical Carcinoma: A Practical Staging Approach. *RadioGraphics* [Internet]. 2000 Nov 1;20(6):1539–49.
8. NARAYAN K. Arguments for a magnetic resonance imaging-assisted FIGO staging system for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2005 Jul;15(4):573–82.
9. Carmelo Albillos Merino J, Mitjavila Casanovas M, Espino Hernández M. LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES NEFRÓLOGICAS.
10. Vega-González, I. F., Graef-Sánchez, A., García-Reyna, J. C., & Ornelas-Arrieta M. Artículo de revisión.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. *CADTH Technol Overv* [Internet]. 2010;1(4):e0128.
12. Lanciano R, Lucci JA, Moore Franciscan St Francis Health DH, Calkins A, Bundy BN, Parham G, 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 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. *Artic J Clin Oncol J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23:8289–95.

13. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Apr 15;340(15):1154–61.
14. 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* [Internet]. 1999 Apr 15;340(15):1144–53.
15. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan E V, Fowler WC, 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* [Internet].;17:1339–48.
16. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Apr 8;18(8):1606–13.
17. 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* [Internet]. 1999 Apr 15;340(15):1137–43.
18. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2001 Sep 8;358(9284):781–6.
19. Vale CL, Tierney JF, Davidson SE, Drinkwater KJ, Symonds P. Substantial Improvement in UK Cervical Cancer Survival with Chemoradiotherapy: Results of a Royal College of Radiologists' Audit. *Clin Oncol* [Internet]. 2010;22:590–601.
20. Rose PG, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, Stehman FB. 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* [Internet]. 2010 May 1;117(2):270–5.
21. Goklu MR, Seckin KD, Togrul C, Goklu Y, Tahaoglu AE, Oz M, et al. Effect of hydronephrosis on survival in advanced stage cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2015;16(10):4219–22.
22. Cetina L, Garcia-Arias A, Uribe M de J, Candelaria M, Rivera L, Oñate-Ocaña L, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* [Internet]. 2008;29(6):608–12.

23. Bosch A, Frias Z, de Valda GC. Prognostic Significance of Ureteral Obstruction in Carcinoma of the Cervix Uteri. *Acta Radiol Ther Phys Biol* [Internet]. 1973 Jan 8;12(1):47–56.
24. Hopkins MP, Morley GW. Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* [Internet]. 1993 Oct 15;72(8):2389–93.
25. Sanchez-Periut E, Muro-Toledo G, Losada-Guerra J, Reyes-Almeida L. La nefrostomía percutánea en el carcinoma cérvico-uterino avanzado con uropatía obstructiva. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2016 Jul 1;76(4):207–12.
26. Romero FR, Broglio M, Pires SR, Roca RF, Guibu IA, Perez MD. Indications for percutaneous nephrostomy in patients with obstructive uropathy due to malignant urogenital neoplasias. *Int braz j urol* [Internet]. 2005 Apr;31(2):117–24.
27. Wilson JR, Urwin GH, Stower MJ. The role of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2005 Jan;87(1):21–4.
28. Coddington CC, Thomas JR, Hoskins WJ. Percutaneous nephrostomy for ureteral obstruction in patients with gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1984 Jul;18(3):339–48.
29. Horan G, McArdle O, Martin J, Collins CD, Faul C. Pelvic radiotherapy in patients with hydronephrosis in stage IIIB cancer of the cervix: renal effects and the optimal timing for urinary diversion? *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006 Jun 1;101(3):441–4.
30. Duan SB, Wu HW, Luo JA, Liu FY. Assessment of renal function in the early stages of nephrotoxicity induced by iodinated contrast media. *Nephron* [Internet]. 1999;83(2):122–5.
31. Hui Y, Reitz J. Gemcitabine: a cytidine analogue active against solid tumors. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 1997;54(2).
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* [Internet]. 1995 Aug;22(4 Suppl 11):47–53.
33. Hernández P, Olivera P, Dueñas-Gonzalez A, Pérez-Pastenes M, Zárate A, Maldonado V, et al. Gemcitabine activity in cervical cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2001 Dec 1;48(6):488–92.
34. McCormack M, Thomas H. A phase Ib study of gemcitabine (gem) and concurrent radiotherapy (rt) in carcinoma of the cervix. *Clin Med* [Internet]. 2000; Available from: <https://insights.ovid.com/annals-oncology/anonc/2000/00/004/phase-ib-study-gemcitabine-gem-concurrent/401/00002352>
35. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Jeumwananontachai N, Thephamongkhol K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 Jun;81(3):404–7.
36. 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;100:378.

37. Verma AK, Arya AK, Kumar M, Kumar A, Gupta S, Sharma D, et al. Weekly cisplatin or gemcitabine concomitant with radiation in the management of locally advanced carcinoma cervix: results from an observational study. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 Dec 1;20(4):221.
38. Zahra MA, Taylor A, Mould G, Coles C, Crawford R, Tan LT. Concurrent Weekly Cisplatin Chemotherapy and Radiotherapy in a Haemodialysis Patient with Locally Advanced Cervix Cancer. *Clin Oncol* [Internet]. 2008 Feb 1;20(1):6–11.
39. Grigsby PW. Cervical cancer: combined modality therapy. *Cancer J* [Internet]. 2001;7 Suppl 1:S47-50.
40. Tanji N, Fukumoto T, Miura N, Yanagihara Y, Shirato A, Azuma K, et al. Combined chemotherapy with gemcitabine and carboplatin for metastatic urothelial carcinomas in patients with high renal insufficiency. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Oct 31;18(5):910–5.
41. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, Hollis D, Mani S, Hawkins M, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Jul 14;18(14):2780–7.
42. Delaloge S, Llombart A, Di Palma M, Tourani J-M, Turpin F, Ni L, et al. Gemcitabine in Patients With Solid Tumors and Renal Impairment. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jun;27(3):289–93.
43. Gietema J., Groen HJ., Meijer S, Smit E. Effects of Gemcitabine on renal function in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 1998 Jan 1;34(1):199–202.
44. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, Scattergood J, Boyle MG, Bajorin DF. Phase II trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. *Cancer* [Internet]. 2007 Feb 1;109(3):549–55.
45. Tomimaru Y, Eguchi H, Satoh T, Tomokuni A, Asaoka T, Wada H, et al. Feasibility of pre-operative chemoradiotherapy with gemcitabine to treat pancreatic cancer in patients with impaired renal function. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Apr 1;45(4):343–8.
46. Siefker-Radtke AO, Campbell MT, Munsell MF, Harris DR, Carolla RL, Pagliaro LC. Front-line Treatment with Gemcitabine, Paclitaxel, and Doxorubicin for Patients With Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer and Poor Renal Function: Final Results from a Phase II Study. *Urology* [Internet]. 2016 Mar 1;89:83–9.
47. Brenner BM, Rector FC. Brenner & Rector's the kidney / [edited by] Barry M. Brenner. [Internet]. Saunders; 2004. 2870 p.
48. Farías R. Tasa de filtración glomerular mediante depuración de creatinina y fórmula MDRD en la enfermedad renal crónica. [Internet]. Vol. 16, *Salus*. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud; 2012 . 5-12 p. 49. Rosa-Diez GJ, 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)* [Internet]. 2011;71(4):323–30.
50. Bailie GR, Uhlig K, Levey AS. *Clinical Practice Guidelines in Nephrology: Evaluation,*

Classification, and Stratification of Chronic Kidney Disease. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2005 Apr;25(4):491–502.

51. Koppole JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001 Jan 1;37(1):S66–70.
52. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Surribas DP, Castelao AM, Sanjuán JB. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. 2011;31(3):331–45.
53. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* [Internet]. 2005;67:2089–100.
54. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009 May 5 [;150(9):604.
55. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual Model of CKD: Applications and Implications. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 Mar 1;53(3):S4–16.
56. Stevens LA, Levey AS. Current Status and Future Perspectives for CKD Testing. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 Mar 1;53(3):S17–26.
57. Nissenson AR, Berns JS, Lerma E V. Current diagnosis & treatment. *Nephrology & hypertension* [Internet]. McGraw-Hill Medical; 2009. 149-54 p.
58. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun 8;354(23):2473–83.
59. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2007 May;16(3):242–9.
60. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* [Internet]. 1976;16(1):31–41.
61. Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Rogers, N., & Roth D. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. 2000;11:155A.
62. Thanos L, Mylona S, Stroumpouli E, Kalioras V, Pomoni M, Batakis N. Percutaneous CT-Guided Nephrostomy: A Safe and Quick Alternative Method in Management of Obstructive and Nonobstructive Uropathy. *J Endourol* [Internet]. 2006 Jul 21;20(7):486–90.
63. Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria* [Internet]. 2014;46(9):501–19.
64. Cepeda FJ, Fernández E, Pobes A, Baños LM. Utility of cystatin-C in hospitalized patients. Comparing with different methods of assessing renal function. 2007;168–74.
65. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria ® 2 Management of Urinary

Tract Obstruction Clinical Condition: Radiologic Management of Urinary Tract Obstruction.

66. Ramchandani P, Cardella JF, Grassi CJ, Roberts AC, Sacks D, Schwartzberg MS, et al. Percutaneous Nephrostomy. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2003;14:277–81.
67. Bruner DW, Wasserman T. The impact on quality of life by radiation late effects. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1995 Mar 30;31(5):1353–5. A
68. Klee M, Thranov I, Machin D. Life after Radiotherapy: The Psychological and Social Effects Experienced by Women Treated for Advanced Stages of Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2000 Jan 1;76(1):5–13.
69. Russell AH, Walter JP, Anderson MW, Zukowski CL. Sagittal magnetic resonance imaging in the design of lateral radiation treatment portals for patients with locally advanced squamous cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1992 Jan 1;23(2):449–55.
70. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001 Sep 1;51(1):261–6.
71. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Feb 1;79(2):348–55.
72. Lee LJ, Das IJ, Higgins SA, Jhingran A, Small W, Thomadsen B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: Low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* [Internet]. 2012 Jan;11(1):53–7.
73. Eminowicz G, Hall-Craggs M, Diez P, McCormack M. Improving target volume delineation in intact cervical carcinoma: Literature review and step-by-step pictorial atlas to aid contouring. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2016 Sep 1;6(5):e203-13.
74. Taylor A, Rockall AG, Reznik RH, Powell MEB. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2005 Dec 1;63(5):1604–12.
75. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 Jul 15;65(4):1170–6.
76. Beriwal S, Heron DE, Kim H, King G, Shogan J, Bahri S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of vulvar carcinoma: a comparative dosimetric study with early clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 Apr 1;64(5):1395–400.
77. Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, et al. NCCN Guidelines Version 1.2017 Panel Members Cervical Cancer Emily Wyse Patient Advocate. 2017
78. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al.

American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* [Internet]. 2012 Jan;11(1):47–52.

79. Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, McCormack M, Toita T, Narayan K, et al. International Brachytherapy Practice Patterns: A Survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2012 Jan 1;82(1):250–5.
80. Kubo HD, Glasgow GP, Pethel TD, Thomadsen BR, Williamson JF. High dose-rate brachytherapy treatment delivery: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59. *Med Phys* [Internet]. 1998 Apr;25(4):375–403.
81. Tod M, Meredith WJ. Treatment of Cancer of the Cervix Uteri—A Revised “Manchester Method.” *Br J Radiol* [Internet]. 1953 May 28;26(305):252–7.
82. Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee, American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles. *Brachytherapy* [Internet]. 2012 Jan;11(1):33–46.
83. Chassagne, D., Dutreix A, Almond P, Burgers JM V., Busch M, Joslin CA. Report 38 Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. *J Int Comm Radiat Units Meas* [Internet]. 1985 Mar 1;os20(1):NP-NP.

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cancerología



**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

No. Ref. INCAN/CI/293/16

Mayo 12' 2016

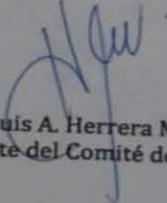
**Dra. Lucely del C. Cetina Pérez**  
Investigador Principal  
**Presente.**

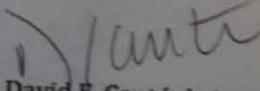
En su oficio recibido el 09 de Mayo del 2016, se presentó en la Sexta Sesión Ordinaria del Comité de Investigación:

- Protocolo v.1.3 en español del 25 de Abril del 2016.
- Forma de Consentimiento Informado para la paciente en español v.1.2 del 22 de Marzo de 2016.
- Cuestionario QLQ\_Cx24. Versión en español validada para México.
- Cuestionario QLQ-C 30. Versión en español validada para México.
- Folleto del Investigador en español v.1.0 de 19 de Enero de 2016.

Correspondientes al Protocolo: "ENSAYO CLÍNICO FASE II PARA EVALUAR EL POTENCIAL DE LA QUIMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE CON GEMCITABINA EN PACIENTES CON CARCINOMA CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO Y FALLA RENAL", (016/009/ICI) (CEI/1004/16), los cuales se revisaron y se aprobaron por los integrantes del Comité de Investigación.

**Atentamente**

  
**Dr. Luis A. Herrera Montalvo**  
Presidente del Comité de Investigación  
LAHM/DFCL/asr

  
**Dr. David F. Cantú de León**  
Secretario del Comité de Investigación

Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI Tlalpa C. P. 14080 México, D. F. Tel. 56 28 04 00  
[www.incan.edu.mx](http://www.incan.edu.mx)



CEI: Dom. Av. San Fernando 2, Puerta 1  
Col. Barrio del Niño Jesús,  
Tlalpan, D.F. C.P. 14080

Comité de Ética en Investigación  
Gestión 2016-2019  
Registrado ante COFEPRIS 12 CEI-09-014-11  
Registrado ante CONBIOÉTICA 09CEI0162013042  
Office For Human Research Protections (OHRP)  
IORG0006100  
IRB00007348  
FWA00019235

Ref. INCAN/ Of. CEI 356/16  
12 Mayo 2016  
CEI/873

**Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez.**  
Investigador Principal  
**Presente**

Estimada Dra. Cetina:

En relación con el oficio del 02 de Mayo del 2016 recibido el 09 de Mayo del 2016, este comité revisó la documentación relacionada con el Protocolo: **Ensayo Clínico Fase II Para Evaluar El Potencial De La Quimioterapia Concomitante Con Gemcitabina En Pacientes Con Carcinoma Cervicouterino Localmente Avanzado Y Falla Renal (016/009/ICI)(CEI/1004/16).**

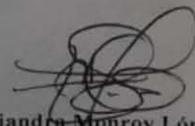
- 1.- Formato Único de Protocolo v.1.3 en español del 25 de Abril del 2016.\*
- 2.- Forma de Consentimiento Informado para la paciente en español v.1.2 del 22 de Marzo de 2016.\*
- 3.- Cuestionario QLQ Cx24. Versión en español validada para México.\*
- 4.- Cuestionario QLQ-C 30, Versión en español validada para México.\*
- 5.- Folleto del Investigador en español v.1.0 de 19 de Enero de 2016.\*

El contenido de dichos documentos cumple con los requisitos establecidos por lo que el comité decidió: **"Aprobar"** la documentación arriba señalada.

Esta aprobación tiene vigencia hasta el **12 de Mayo del 2017**, por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter su renovación anual antes de esta fecha, junto con un informe de los resultados obtenidos. También será necesario informar al comité cualquier información derivada del estudio que deba ser informada a los participantes. De acuerdo a los lineamientos de regulación interno, buenas prácticas clínicas y políticas de operación del Comité de Ética en Investigación del INCAN, es indispensable hacer de su conocimiento que cualquier miembro de los comités que participa en un proyecto de investigación **NO** tiene VOZ ni Voto en las resoluciones acerca del estudio. (Se requiere informas de los avances "status" de eventos adversos y enmiendas de manera semestral).

Atentamente

  
**Dra. Myrna G. Candelaria Hernández**  
Presidente del Comité de Ética  
en Investigación.  
MGCH/AMI.\*ser

  
**Dra. Alejandra Monroy López**  
Secretario Técnico

Instituto Nacional de Cancerología  
San Fernando No. 22, Col. Sección XVI,  
C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México.

17330410A0101/2017

Ciudad de México, México, a 14 de septiembre de 2017

En respuesta a la solicitud con número de ingreso 17330410A0101 de fecha 22 de junio de 2017, recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo tercero, 8º, 14º y 16º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 17º, 36º fracciones XV, XXII y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, 1º, 2º, 3º, 15º de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4º fracción II, 13º Apartado A fracciones U y X, 17º de fracción V, 102º, 104º último párrafo, 194º bis, 204º, 202º, 310º, 318º, 317º, 317º bis, 317º bis, 318º y 319º del Título Decimo Cuarto, 363º y 371º de la Ley General de Salud, 1º, 2º inciso C fracción X y 36º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 18º, 21º, 22º, 62º, 64º, 67º, 73º, 98º y 115º fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1º, 130º, 136º y 184º del Reglamento de Insurción para la Salud, 1, 3 fracciones inciso b, VI, VII y XII, 4º fracción II inciso c y 14º fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7º, 8º, 9º, 10º y 11º de Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 01 de Julio de 2013.

Se autoriza la conducción del protocolo de investigación:

Título: "Ensayo clínico de fase II para evaluar el potencial de la Quirio-Radioterapia concomitante con Gemfibatán en pacientes con Carcinoma Cervicouterino localmente avanzado y Falla Riana"  
Patrocinador: Instituto Nacional de Cancerología  
No. de protocolo: 019/009/Ci CEI/1004/16

Centro(s) de investigación participante(s):

- Instituto Nacional de Cancerología  
Dirección: San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México.  
Urgencias médicas: Organismo Público Descentralizado Hospital Juárez de México  
Dirección: San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México.  
Investigador principal: Dra. Lucely del Carmen Casas Pérez.  
Comité de Ética en Investigación (CEI) de: Instituto Nacional de Cancerología  
Dirección: San Fernando No. 2, planta 1, Col. Barrio del Niño Jesús, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México.  
Avalado por: Dra. Myrna G. Candelaria Hernández, Presidenta del Comité.  
Fecha: 27 de abril de 2017.  
Comité de Investigación (CI) de: Instituto Nacional de Cancerología  
Dirección: San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México.  
Avalado por: Dr. F. César de León, vocal Secretario del Comité.  
Fecha: 27 de abril de 2017.

Documento(s) aprobado(s) para el (os) centro(s) arriba citado(s), de acuerdo al dictamen del Comité Evaluador:

- Protocolo v 2.0 en español del 22 de Marzo del 2017
- Folleto del Investigador en español v 2.0 del 20 de abril de 2017
- Forma de Consentimiento informado para el paciente en español v 2.0 del 20 de abril de 2017

Cofepris-2017-09-14-F-02  
1 de 3

Calles de la Salud No. 14, Col. Nicolás Bravo Adm., Ciudad de México, México, C.P. 06010

COF 133518

Se reitera el compromiso de enviar los reportes de sospechas de eventos y reacciones adversas al Centro Nacional de Farmovigilancia.

Deberá notificar a esta Comisión de Autorización Sanitaria la conclusión del estudio, anexando los datos sobresalientes y conclusiones.

Deberá registrar la información complementaria de su investigación a través del portal del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) en la sección de "protocolos de investigación en seres humanos" disponible en la página web de COFEPRIS, en un plazo no mayor a 5 días hábiles a partir de la recepción del presente.

Para efectos de validez de la autorización, si se señaló "D.F." o "Distrito Federal", deberá entenderse como "Ciudad de México".

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes, ni inmortalizadas.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN  
COMISIONADO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

JUAN CARLOS ORTEGA SOLÓRZANO