



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

### **“ENSAYO CLINICO ABIERTO ALEATORIZADO PARA COMPARAR TOXICIDAD AGUDA EN PACIENTES CON CÁNCER GINECOLÓGICO, TRATADAS CON RADIOTERAPIA ADYUVANTE, CONVENCIONAL VS VMAT”**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

BERNARDINO GABRIEL SANTIAGO CONCHA

DIRECTOR DE TESIS

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN  
Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ TUTORIAL:

DRA. NANCY REYNOSO NOVERÓN Instituto Nacional de Cancerología  
DR. ALFREDO ULLOA AGUIRRE Red de Apoyo a la Investigación

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Agosto 2020



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.



## INDICE

CONTENIDO	PAG.
1. SÍNTESIS DEL PROYECTO.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
a. Uso de la radioterapia posoperatoria en cáncer ginecológico.....	3
b. Toxicidad por radioterapia.....	5
c. Técnicas actuales de tratamiento con radioterapia.....	6
d. Evaluación de la toxicidad por radioterapia .....	9
e. Calidad de vida en pacientes con cáncer ginecológico y radioterapia.....	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
4. JUSTIFICACIÓN.....	14
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
6. HIPÓTESIS.....	14
7. OBJETIVOS.....	15
a. Objetivo general.....	15
b. Objetivos particulares.....	15
8. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
a. Diseño del estudio .....	15
b. Población de estudio.....	15
c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	15
d. Aleatorización y grupos de estudio .....	17

e.	Tamaño de la muestra.....	17
9.	TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE.....	18
10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	20
11.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	21
12.	RESULTADOS.....	22
a.	Perfil de toxicidad durante el tratamiento con radioterapia.....	25
b.	Calidad de vida de las pacientes durante la radioterapia .....	27
13.	DISCUSIÓN.....	34
14.	CONCLUSIÓN.....	40
15.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE ESTE ESTUDIO .....	41
16.	REFERENCIAS.....	42
17.	ANEXOS.....	47
a.	ANEXO 1. ESCALAS DE TOXICIDAD POR RADIOTERAPIA DE LA RTOG/EORTC.....	47
b.	ANEXO 2. Cuestionario de calidad de vida QLQ-C30.....	54
c.	ANEXO 3. Carta de aceptación del Comité de Investigación.....	56
d.	ANEXO 4. Carta de aceptación del Comité de Ética.....	58



## **1. SÍNTESIS DEL PROYECTO**

### **1.1 ANTECEDENTES**

El tratamiento estándar para pacientes con tumores ginecológicos, tratadas con cirugía inicial y con factores de alto riesgo de recurrencia es la radioterapia externa adyuvante (RTE) a pelvis, con o sin quimioterapia concomitante, especialmente en cáncer cervicouterino y cáncer de endometrio. Esta modalidad de tratamiento ofrece mejores resultados en términos de control local, con la subsecuente mejora en supervivencia global. Los efectos tóxicos como cistitis, enteritis y proctitis asociados a tratamiento con radioterapia externa a pelvis, pueden complicar el curso normal del tratamiento, ocasionando retrasos o interrupción del mismo, este aspecto afecta la calidad de vida de las pacientes y la eficacia del tratamiento. Se están implementando nuevas técnicas de radioterapia con el objetivo de disminuir la dosis de radiación a órganos sanos disminuyendo la incidencia de eventos adversos. No existen registros sistemáticos de la toxicidad aguda por RTE en nuestra población.

El objetivo de este estudio es evaluar la toxicidad aguda del tratamiento con radioterapia externa adyuvante a pelvis con técnica convencional/3D comparada con VMAT, en pacientes posoperadas por cáncer ginecológico.

### **1.2 METODOLOGÍA**

Ensayo clínico fase II, abierto y aleatorizado. Las evaluaciones de los efectos tóxicos por radioterapia se realizan según las escalas de la RTOG/EORTC para toxicidad gastrointestinal y genitourinaria, los cuales se aplican al inicio de la radioterapia, a las 2, 3, 4 y 5 semanas del tratamiento con radioterapia, posteriormente al mes y a los 3 y 6 meses del término del mismo. La evaluación de la calidad de vida (CV) se realiza con el cuestionario European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30 (EORTC QLQ-C30) versión 3.0, validado al español mexicano y se aplica

en los mismos tiempos que la evaluación de las escalas de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria de la RTOG/EORTC.

### **1.3 RESULTADOS**

En el momento actual se han aleatorizado 80 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, para fines de este reporte se evaluarán 45 pacientes que son las que han completado el tratamiento con radioterapia, de éstas 22 han sido tratadas con técnica convencional y 23 con técnica VMAT. El tratamiento con VMAT estuvo asociado a menor toxicidad grado 2 durante la administración de la radioterapia a nivel genitourinario 30.8 vs 0% ( $p=0.008$ ) y a nivel gastrointestinal 42.9 vs 7.1% ( $p=0.009$ ). En el análisis de calidad de vida, se observó mejor calidad de vida, en el ítem del estado de salud global en la quinta semana de tratamiento con radioterapia 70.0 vs 83.3 ( $p=0.03$ ) a favor de la técnica VMAT.

### **1.4 CONCLUSIONES**

El tratamiento con radioterapia posoperatoria con técnica VMAT en cáncer ginecológico, está asociada a menor toxicidad aguda. El seguimiento a largo plazo es necesario para evaluar la toxicidad tardía y los desenlaces oncológicos. Estos son resultados preliminares para fines de reporte de tesis.



## **2. ANTECEDENTES**

El cáncer cervicouterino (CACU) es la cuarta neoplasia más frecuente en el mundo, se reportan alrededor de 530 000 nuevos casos anuales y 270 000 muertes [1]. Aproximadamente 85% de los fallecimientos por CACU se producen en países menos desarrollados [2]. En el 2003, en México ocupó el primer lugar de incidencia con 24 094 casos nuevos (43 casos por cada 100 000 mujeres), lo que representa el 23.5% de total de los tumores malignos en la mujer. Y se registraron 4 326 defunciones para una tasa de mortalidad de 8.7 por cada 100 000 mujeres [3].

Con respecto al cáncer de endometrio se reportan 527 600 casos nuevos mundialmente, y representa el cáncer ginecológico número uno en los países desarrollados. En México en el 2002 se ubicó en sexto lugar, con 1583 casos notificados con una tasa de mortalidad de 0.5 por cien mil habitantes y una letalidad del 16% [4].

### **2.1 USO DE LA RADIOTERAPIA POSOPERATORIA EN EL CÁNCER GINECOLÓGICO**

#### **2.1.1 CANCER CERVICOUTERINO**

El CACU en etapa temprana es susceptible de tratamiento quirúrgico, si adicionalmente se identifican factores predictores de alto riesgo de recurrencia locorregional (diámetro del tumor  $\geq 4$  cm, invasión al estroma de más de un tercio, y permeación linfovascular), se incrementa el riesgo de recurrencia hasta 31% a 3 años de seguimiento, tal como fue observado en un estudio de la GOG 49, de 575 mujeres, en el que hasta el 25% de las pacientes con CACU IB presentaron dichos factores [5].

Rotman y cols. realizaron un ensayo clínico adicionando radioterapia externa a pelvis a aquellas pacientes con factores de alto riesgo de recurrencia, los resultados mostraron que el grupo tratado con radioterapia, tuvo menor recurrencia (HR = 0.54; 90% CI = 0.35 to 0.81; p = 0.007), tanto las recurrencias locales como a distancia fueron menores en el grupo tratado con radiación (13.9% vs. 20.7% y 2.9% vs. 8.6%), incrementando significativamente la supervivencia libre de progresión y disminuyendo en un 30% la probabilidad de morir a

causar de cáncer (HR = 0.70; 90% CI = 0.46 to 1.05; p = 0.074) [6].

Se han identificado otros factores en los que la adición de radioterapia no es suficiente para obtener tasas de control aceptables por lo que este tratamiento se ha otorgado en combinación con quimioterapia. Tales factores de alto riesgo de recurrencia son ganglios positivos, márgenes positivos y parametrios positivos. Peters y cols. estudiaron a 243 pacientes con CACU tratadas con histerectomía radical que tenían factores de alto riesgo, fueron aleatorizadas para ser tratadas con radioterapia a pelvis como brazo control y el brazo experimental con quimio-radioterapia concomitante (fraccionamiento convencional de radioterapia en ambos brazos y quimioterapia a base de cisplatino). El tratamiento experimental resultó en una mejora de la supervivencia libre de progresión a 4 años del 80 vs 63%, y en la supervivencia global del 81% contra el 71% en el mismo periodo de tiempo, la recurrencia local reportada fue de 50 y 30% respectivamente. El grupo experimental presentó mayor toxicidad sin que se hiciera un análisis al respecto, reportando toxicidad grado 4 en 27 pacientes vs 4 pacientes tratadas solo con radioterapia, en esta publicación no se analizó la calidad de vida de las pacientes [7].

### **2.1.2 CANCER ENDOMETRIO**

La RTE a pelvis también es parte del tratamiento del cáncer de endometrio, diversos estudios han demostrado su utilidad al mejorar el control local que puede traducirse un aumento de la supervivencia global, en etapas clínicas I, II y III [8][9].

En el estudio PORTEC 3, se analizó el efecto de la radioterapia concomitante con quimioterapia comparada contra radioterapia como modalidad única, en pacientes con cáncer de endometrio con factores de alto riesgo de recurrencia, definiendo así a las mujeres con cáncer ECI (FIGO 2009) tipo endometriode grado 3 con invasión miometrial o permeación linfovascular o ambos, tipo endometriode estadio II o III, o estadio I a III con histología serosa y de células claras. A 5 años de seguimiento las pacientes tratadas con radioterapia como modalidad única tuvieron una supervivencia global de 76.7% contra

81.8% de las pacientes tratadas con la modalidad combinada de radioterapia /quimioterapia (RT/QT) sin ser estadísticamente significativo [HR] 0.76, 95% CI 0.54–1.06; p=0.11) , y la supervivencia libre de falla local fue de 75.5 % vs 68.6% (63.1–73.4; HR 0.71, 95% CI 0.53–0.95; p=0.022). Los efectos tóxicos grado 3 y superiores se presentaron más en el brazo combinado 60% vs 12% (p:<0.0001). Estos resultados apoyan el uso de la radioterapia posoperatoria con quimioterapia (concomitante y adyuvante) en pacientes con cáncer de endometrio [10].

Por lo anterior la radioterapia es un estándar de tratamiento en el cáncer ginecológico, llegando a requerir radioterapia posoperatoria hasta en el 60% de los casos, particularmente en estos dos sitios (cérvix y endometrio).

## **2.2 TOXICIDAD POR RADIOTERAPIA**

La radiación impide el crecimiento y división de las células y puede destruirlas, cuando se irradia una parte del organismo se producirá una pérdida de células tanto tumorales como sanas, lo que conlleva a efectos secundarios que siempre estarán en relación con el volumen irradiado, con la dosis recibida y su fraccionamiento, el daño depende también de la susceptibilidad individual [11].

De acuerdo con el momento de aparición de los eventos adversos, la toxicidad asociada a radioterapia se divide en aguda y crónica. La toxicidad aguda aparece durante la radioterapia, habitualmente entre la primera y segunda semana del inicio del tratamiento y desaparece a las dos o tres semanas de finalizado el mismo. Se observa normalmente en aquellos tejidos con alto recambio celular (piel, mucosa digestiva y genital). La radiación producirá la muerte inmediata de las células que se encuentren en división, que suele ser autolimitada ya que se trata de tejidos con una gran capacidad regenerativa. Sin embargo,

se ha comprobado que una proporción de la toxicidad tardía tienen relación directa con el grado y duración de la toxicidad aguda.

Se denomina toxicidad tardía a la que ocurre a partir de los 6 meses del tratamiento y comprende un proceso más complejo, que involucra a las células parenquimatosas, mesenquimatosas, fibroblastos y células endoteliales. Si la dosis recibida es suficiente se producirán fenómenos de edema, fibrosis y apoptosis celular. La reducción de capilares ocasionará atrofia e hipoplasia en el tejido conectivo. Todo ello conlleva cambios tisulares irreversibles que ocasionan un daño permanente. Al realizar un tratamiento con radioterapia en el área abdominal y pélvica puede producirse toxicidad en cualquiera de los órganos presentes de dicha región como los del sistema gastrointestinal, los del sistema reproductor y urinario [12].

### **2.3 TÉCNICAS ACTUALES DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA**

Las técnicas modernas de radioterapia permiten disminuir la dosis de radiación a los tejidos sanos también llamados órganos de riesgo (OR) y por lo tanto reducen los efectos colaterales.

Los avances en las técnicas de radioterapia, como VMAT por sus siglas en inglés (Tratamiento con Arcos Volumétricos Modulados) o IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada), y tratamiento con protones, han demostrado una cobertura adecuada de la dosis al volumen objetivo (PTV), restringiendo la dosis de radiación a los órganos sanos [13][14][15], inclusive ha permitido incrementar la dosis de radioterapia para otras neoplasias como cáncer de próstata sin comprometer la integridad de los tejidos sanos, lo que puede mejorar los resultados oncológicos tales como control local [16].

La técnica de radioterapia de VMAT es una modalidad eficiente de radioterapia la cual puede administrarse en un tiempo equivalente al tratamiento convencional (técnica

conformada/3D), por lo que la implementación de esta técnica es factible en los centros en los que la tecnología esté disponible, sin que esto repercuta en el retraso en los tiempos de espera de otros pacientes, como ocurre en técnicas como IMRT.

### **2.3.1 EVIDENCIA DEL USO DE VMAT EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER**

A pesar de que no existen estudios que comparen técnicas convencionales (3D) contra VMAT en tumores ginecológicos, se han descrito para otros tumores pélvicos, como tumores rectales y de próstata, mostrando un beneficio clínico, por lo que estas nuevas técnicas han ido reemplazando paulatinamente a las técnicas convencionales desde el año 2009.

Un estudio previo del Dr Richetti [13] analizó la técnica de VMAT en pacientes con cáncer rectal reportando mayor respuesta patológica (downstaging) con VMAT vs pacientes tratados con técnica convencional/3D, además señalan que al tener menos efectos tóxicos a nivel intestinal existen menores interrupciones en el tratamiento con VMAT y por lo tanto mejores resultados oncológicos [17][18].

El estudio alemán del Dr Dröge demuestra el beneficio de la técnica de VMAT en pacientes con cáncer rectal al reducir sustancialmente la toxicidad aguda, mostrando una diferencia de 20 vs 5% con respecto a órganos específicos, siendo menores en pacientes tratados con VMAT, los efectos tóxicos en la piel fueron del 7 vs 0 %, y la proporción de proctitis de 12 vs 2% siendo estadísticamente diferentes. En estos pacientes tratados con VMAT no se documentaron enteritis, estenosis uretral o ureteral en un seguimiento a 2 años, mientras que el grupo control desarrolló este tipo de complicaciones en un 10%, los autores no realizaron un análisis estadístico a este seguimiento de 2 años, para evaluar si esta diferencia es significativa debido al número limitado de pacientes con estas complicaciones [19].

En el estudio italiano del Dr Alongi y cols, se evaluaron a 50 pacientes con cáncer de endometrio tratadas con VMAT en un solo brazo, buscando sustituir la braquiterapia por radioterapia externa como BOOST (dosis adicional de radioterapia). Los resultados en supervivencia global reportados son del 90 % a 48 meses y con un control local del 87% en el mismo periodo, lo que hace evidente la seguridad de esta técnica en cuanto a resultados oncológicos. En esta misma publicación se reportó toxicidad gastrointestinal grado 2 del 36% y toxicidad genitourinaria del 48% también grado 2, y no se observó toxicidad grado 3. Estos porcentajes de efectos tóxicos por radioterapia, son menores en comparación a los reportados con técnicas convencionales/3D en la actualidad, por ejemplo en el estudio PORTEC 3, en donde se utilizaron estas técnicas convencionales /3D, los porcentajes de toxicidad grado 2 son del 43 hasta 93% y de toxicidad grado 3 del 12 al 60% [10][20].

En la publicación del Dr Ishii y cols. se evaluaron a pacientes con cáncer de próstata, tratados con VMAT, la toxicidad grado 1 gastrointestinal y genitourinaria reportada es de 47% y 79% respectivamente y toxicidad grado 2 del 16% y 13 %, no se reportó toxicidad grado 3 (cero por ciento). En una comparación que se realiza en esta publicación con otros estudios previos que utilizan IMRT, se observa que el porcentaje de efectos tóxicos con VMAT es menor, como se describe en la tabla 1 [21].

**Tabla 1.** Comparación de toxicidad aguda entre estudios usando IMRT y VMAT para tratamiento de radioterapia a pelvis en cáncer de próstata

ESTUDIO	TÉCNICA	N	DOSIS (GY)	TOXICIDAD		TOXICIDAD	
				GASTROINTESTINAL		GENITOURINARIA	
				Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)
<b>Sanguineti y Cols 2008</b>	IMRT	87	76	43.7	5.7	43.7	8
<b>Bayley y Cols 2010</b>	IMRT	103	79.8	31.1	1.9	43.7	2.9
<b>Deville y Cols 2010</b>	IMRT	30	79.2	50	0	50	3
<b>Ishii y Cols 2015</b>	VMAT	100	78	16	0	13	0

La capacidad de la técnica de VMAT de reducir la dosis de radiación en órganos sanos, se traduce en menores efectos tóxicos, lo que ya ha sido demostrado por los estudios comentados.

#### **2.4 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD POR RADIOTERAPIA**

Las pacientes con cáncer cervicouterino operables, al tratarse de etapas clínicas tempranas, tienen una probabilidad de supervivencias a 5 años de hasta el 85% (etapa clínica IB1) [22]. Los eventos adversos de la radioterapia son aquellos efectos indeseables sobre los órganos sanos, que ocurren desde el inicio del tratamiento con radioterapia y que pueden persistir meses y años después del término de este. Tales efectos cobran cada vez mayor importancia, desde que las pacientes con cáncer ginecológico han incrementado la supervivencia. La magnitud de los efectos tóxicos no ha sido bien documentada en los estudios y menos de una manera prospectiva, y pueden estar subreportados [23]. La toxicidad gastrointestinal es el evento adverso más frecuente por radioterapia pélvica, entre el 50 al 90 % de los pacientes experimentarán algún grado de ella [24][25][10]. Es esencial que los médicos evalúen de manera estricta y detallada en la historia clínica, la semiología

de los síntomas. La toxicidad por radioterapia puede obligar al médico a interrumpir transitoriamente el curso de radioterapia, lo que repercute negativamente en el desenlace oncológico, ya que está demostrado por ejemplo en CACU que la extensión del tiempo de prostración tiene impacto negativo en el control local, y en la supervivencia global [26] .

Actualmente está aumentando el interés por la evaluación del impacto de la enfermedad a nivel de la salud física, psicológica y social del sujeto. Se ha dado una importancia especial a la calidad de vida desde que la reunión de los Institutos Nacionales de Cáncer en Europa recomendó que los recursos económicos se distribuyeran en relación a tres variables: la supervivencia, la morbilidad y la calidad de vida [27]. La calidad de vida también es un parámetro de medida para la comparación de los tratamientos, y reflejan el impacto de la enfermedad y de los tratamientos sobre el paciente y su sensación sobre el estado general de la salud, y está estrechamente relacionada con los efectos tóxicos de la radioterapia [28].

## **2.5 CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER GINECOLÓGICO Y RADIOTERAPIA**

La calidad de vida (CV) es un parámetro adecuado para evaluar los efectos tóxicos de la RTE, ya que los médicos sobre estiman las mejorías y subestiman los efectos secundarios de los tratamientos reportados por los pacientes. La CV está mas ampliamente estudiada en pacientes con cáncer de mama, y poco se ha estudiado en las pacientes con cáncer ginecológico, aunque se sabe que los efectos secundarios de los tratamientos tienen un impacto negativo [27].

## **ESCALAS DE TOXICIDAD POR RADIOTERAPIA DE LA RTOG/EORTC**

Los efectos tóxicos son susceptibles de ser medidos, lo cual nos permite comparar diversos tratamientos y su evolución a través del tiempo, para lo cual se utiliza la escala desarrollada



por la RTOG y EORTC, que diferencian entre toxicidad aguda y toxicidad crónica y son los más utilizados en la práctica clínica en Radio-Oncología.

La medición se realiza desde el grado cero hasta el grado 5, en el que la no toxicidad se considera grado 0 y la muerte directamente relacionada con la toxicidad por radioterapia se considera grado 5 (Ver anexo 1). Estos criterios no se basan en un cuestionario aplicado al paciente, si no que son decisiones terapéuticas del médico como prescripción de tratamiento sintomático o interrupción del tratamiento de radioterapia, por lo que se este instrumento de medición se utiliza sin requerir un proceso de validación al idioma español, y es de uso cotidiano en el equipo médico [29].

## **EVALUACION DE LA CALIDAD DE VIDA**

El cuestionario QLQ-C30 de la EORTC se emplea actualmente en estudios clínicos y en la práctica clínica diaria, este es el cuestionario de calidad de vida más empleado en ensayos clínicos en países de habla hispana, y es también ampliamente utilizado en el resto del mundo. El cuestionario QLQ-C30 es un cuestionario específico para cáncer, se encuentra validado en más de 80 idiomas dentro de ellas el español mexicano y está compuesto por 30 preguntas que valoran la CV en relación con aspectos físicos, emocionales, sociales y a nivel de funcionalidad de los pacientes con cáncer.

El cuestionario se encuentra estructurado en 5 escalas funcionales (funcionamiento físico, actividades cotidianas, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo y funcionamiento social), 3 escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas, vomito), 1 escala de estado global de salud y, por último, 6 apartados independientes (disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico). A cada una de las preguntas del cuestionario QLQ-C30 se asignan valores entre 1 y 4 (1: ninguno, 2: poco, 3: bastante, 4: mucho) según las respuestas del paciente, solo en los apartados 29 y 30 se evalúan con puntaje de 1 a 7 (1: pésima, 7: excelente). Las puntuaciones obtenidas se estandarizan

siguiendo las instrucciones del manual de la EORTC QLQ-C30, como a continuación se describe.

En primer lugar se obtiene el puntaje crudo con los ítems que son incluidos en cada escala con la siguiente fórmula:  $RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$ . Posteriormente se realiza la transformación lineal de 0 a 100 para obtener el SCORE S, con las fórmulas siguientes dependiendo de las escalas:

Escalas funcionales:  $S = \{ 1 - (RS-1) / rango^* \} \times 100$

Escalas de síntomas:  $S = \{ (RS-1) / rango \} \times 100$

Estado global de salud:  $S = \{ (RS-1) / rango \} \times 100$

\* Rango es la diferencia entre el valor máximo posible y el valor mínimo posible del puntaje crudo.

Con este procedimiento se obtiene una calificación entre 0 y 100, que determina el nivel de impacto del cáncer en el paciente en cada una de las escalas. Los valores altos en las escalas de salud global y estado de la función indican una mejor CV, mientras que en la escala de síntomas indicaría disminución de CV ya que refleja los síntomas asociados al cáncer[30][27] (Ver anexo 2). Los cuestionarios CX-24 y EN-24, los cuales son específicos para las pacientes de cáncer cervicouterino y de endometrio respectivamente, para propósitos de este reporte no se incluyeron ya que el objetivo de este trabajo es la evaluación de la calidad de vida en general mediante los ítems de escala de salud global y los ítems de diarrea y de náusea y vómito, los cuales se evalúan únicamente con el cuestionario QLQ-C30, sin embargo es importante mencionar que se están aplicando a las pacientes y que los datos serán evaluados para futuros reportes.

En conclusión, en el cáncer cervicouterino y de endometrio, la radioterapia posoperatoria es uno de los tratamientos principales, pero esta modalidad está asociado a efectos tóxicos como cistitis y proctitis. Nuevas técnicas de radioterapia como VMAT permiten disminuir la dosis de radioterapia en estos órganos sanos, disminuyendo así los efectos tóxicos, y no

existe un estudio en donde se demuestre el impacto en la calidad de vida de las pacientes con estas neoplasias.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), las pacientes son tratadas con radioterapia utilizando técnicas convencionales/3D, sin un protocolo de evaluación de los eventos adversos, para medir la toxicidad. Nuevas técnicas como VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) se ha asociado a menores efectos colaterales, este proyecto permitirá estimar la toxicidad aguda en esta población para ofrecer un tratamiento menos tóxico e igual de efectivo a las pacientes que lo ameriten.

### 4. JUSTIFICACIÓN

La radioterapia posoperatoria es administrada a pacientes operadas con cáncer ginecológico de alto riesgo, este tratamiento está asociado a efectos tóxicos. En el INCAN tenemos la infraestructura para administrar la radioterapia con técnica VMAT que ha demostrado ser igual de efectiva, pero con menor toxicidad que la técnica convencional/3D. No existe en la literatura un estudio donde se comparen estas dos técnicas de radioterapia en este tipo de población con cáncer ginecológico.

### 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las pacientes posoperadas con tumores ginecológicos de alto riesgo tratadas con la técnica de VMAT, tendrán menor toxicidad aguda en comparación a las tratadas con la técnica convencional?

### 6. HIPÓTESIS

**Hipótesis nula:** la toxicidad aguda por radioterapia en pacientes con cáncer ginecológico operadas no está asociada a la técnica de radioterapia usada (convencional/3D vs VMAT).

**Hipótesis alterna:** la toxicidad aguda por radioterapia en pacientes con cáncer ginecológico operadas será menor en un 27% a favor de la técnica de VMAT, en relación a la técnica convencional/3D.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo General:**

- Evaluar la toxicidad aguda del tratamiento con radioterapia externa adyuvante a pelvis con técnica convencional/3D y VMAT, en pacientes posoperadas por cáncer ginecológico.

### **7.2 Objetivos particulares:**

- Evaluar y gradificar los eventos adversos agudos asociados con a RT.
- Describir la toxicidad aguda del tratamiento con radioterapia externa adyuvante a pelvis con técnica convencional/3D y VMAT, en pacientes con cáncer ginecológico.
- Evaluar la calidad de vida asociado a radioterapia externa a pelvis con técnica convencional/3D y VMAT en pacientes con cáncer ginecológico operados.

## **8. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **8.1 DISEÑO**

Ensayo clínico fase II, abierto, aleatorizado.

### **8.2 POBLACION DE ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio y cervicouterino tratadas con cirugía en el INCAN o fuera de él, que tengan indicación para RT adyuvante

#### **8.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Mujeres mayores de 18 años
- Pacientes con cáncer cervicouterino operados en el INCAN o fuera de él y que acudan a recibir el tratamiento con radioterapia, con las siguientes características:
  - permeación linfovascular, invasión de 1/3 del estroma, tumor  $\geq$  4cm
  - ganglios positivos, márgenes positivos, parametrios positivos
- Pacientes con cáncer de endometrio operados en el INCAN o fuera de él y que acudan a recibir el tratamiento con radioterapia, con las siguientes características:
  - EC II-III tipo endometriode

- EC I, II y III histología serosa o con cáncer de células claras
- ECOG 0-2
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

### **8.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con discapacidad neurológica o enfermedades psiquiátricas que impidan la correcta evaluación de los eventos adversos.
- Pacientes con antecedentes de ingesta crónica de alcohol o drogas.
- Antecedente de irradiación a pelvis.
- Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa u otra contraindicación para recibir radioterapia.

### **8.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Retiro del consentimiento informado.
- Progresión de enfermedad, después de la firma de consentimiento y aleatorización, pero antes de iniciar la RT.
- Falta de apego al tratamiento, el cual es definido como ausentarse del tratamiento por 7 días.

### 8.4.1 ALEATORIZACIÓN

La aleatorización de pacientes se realizó por bloques, utilizando el programa Sealed Envelope Ltd. 2016. Create a blocked randomization list. [Accessed 09 May 2018].

La asignación se realizó inmediatamente después de que la paciente firmó el consentimiento informado, el investigador principal o alguno de sus colaboradores se comunicó vía electrónica o vía telefónica, con el encargado de aleatorización del comité de investigación quien tiene la información de la asignación al tratamiento.

### 8.4.2 GRUPOS DE ESTUDIO

**Grupo 1:** Pacientes tratadas con radioterapia con técnica convencional/3D

**Grupo 2:** Pacientes tratadas con radioterapia con técnica VMAT

### 8.5 CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante la fórmula de 2 proporciones con un alfa de 95%, un poder estadístico del 80%, con una delta de 27%.

$$N = \frac{[Z\alpha\sqrt{2 \cdot P \cdot (1-P)} + Z\beta\sqrt{P1 \cdot (1-P1) + P2 \cdot (1-P2)}]^2}{(P1 - P2)^2}$$

Za<sup>2</sup> 1.96 Valor de Z correspondiente al riesgo alfa fijado

Zb<sup>2</sup> 0.842 Valor de Z correspondiente al riesgo beta fijado

P1 0.437 Valor de la proporción que se supone que existe en el grupo de referencia

P2 0.16 Valor de la proporción que se supone que existe en el grupo de estudio

P2-P1 0.27 Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (variable cualitativa)

P2-P1<sup>2</sup> 0.0729 Diferencia al cuadrado

P: 0.295 Promedio de p1 y p2

El resultado fue de treinta y cuatro pacientes por grupo, a este le agregamos un 20% de probables pérdidas, quedando un total de 80 pacientes (40 pacientes por grupo), basado en el estudio del Dr Ishii, Whole-pelvic volumetric-modulated arc therapy for high-risk prostate cancer: treatment planning and acute toxicity (21).

## **9. TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE LAS PACIENTES**

### **9.1 TÉCNICA DE IRRADIACIÓN A PELVIS Y FRACCIONAMIENTO**

Todas las pacientes se simulan para planeación con tomografía axial computarizada de pelvis sin contraste y soporte para piernas. Se utiliza el sistema ECLIPSE versión 13.7 VARIAN Medical Systems. El volumen de tratamiento es estándar de acuerdo con la región a tratar (cérvix o endometrio), se utiliza la técnica convencional/3D o técnica de VMAT según el brazo de tratamiento.

Los órganos considerados en riesgo para este tratamiento son vejiga, recto, intestino delgado y cabezas femorales; las pacientes son tratadas en un equipo acelerador lineal monoenergético UNIQUE 2038. El fraccionamiento utilizado para el tratamiento a pelvis es de 45-50 Gy en 25 fracciones otorgado en un lapso de 5 semanas.

### **9.2 EVALUACION DE LAS PACIENTES**

#### **9.2.1 EVALUACION DE LOS EFECTOS TÓXICOS POR RADIOTERAPIA**

En este estudio se evaluó únicamente la toxicidad aguda durante el curso de tratamiento con radioterapia, es decir la que se presenta desde el inicio hasta el término de la radioterapia y hasta un mes de finalizado el tratamiento.

Se aplicaron las escalas de toxicidad de la RTOG/EORTC:

- Al inicio del tratamiento



- A las 2 semanas del inicio del tratamiento y de manera semanal durante el tratamiento con radioterapia
- Cuatro semanas al término del tratamiento

### **9.2.2 EVALUACION DE LA CALIDAD DE VIDA**

Se aplicó el siguiente cuestionario en el mismo tiempo que se evaluó la toxicidad con las escalas de la RTOG/EORTC:

- EORTC QLQ-C30 versión 3.0 en español para calidad de vida.

### **9.2.3 CRITERIOS PARA LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN ESTUDIO**

- Progresión de la enfermedad.
- Eventos adversos que requieren la interrupción del tratamiento con radioterapia.

La decisión de proceder con el tratamiento o suspenderlo es a criterio del médico tratante. En caso de interrupción de el tratamiento de radioterapia, se continuó el seguimiento y la recolección de datos como se especifica en el protocolo.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión de los datos de acuerdo con la distribución de estos. La distribución de las variables se analizó con la prueba de Shapiro-Wilk. En el caso de las variables categóricas se utilizó frecuencias absolutas y frecuencias relativas. En el caso de las variables continuas con distribución no normal se usó mediana y valor intercuartilar y para las distribuciones continuas con distribución normal se usó media y desviación estándar. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con  $X^2$  de Pearson o exacta de Fisher en caso de distribución normal o con prueba de U de Mann-Whitney cuando la distribución no fue normal.

Para la comparación inicial, semana 2, 3, 4 y 5 si la variable fue continua con distribución normal, se utilizó un ANOVA de muestras repetidas. Si la distribución fue no normal se utilizó Kruskal Wallis para variables cualitativas ordinales.

También se utilizó ANOVA DE UNA VÍA o Kruskal Wallis para la evaluación de las puntuaciones de la calidad de vida, que para su obtención se realizó la transformación lineal de los datos para obtener valores en una escala de 0 a 100, que consistió en obtener el puntaje crudo (RS) de los valores de los ítems que componen la escala. Posteriormente se realizó la transformación lineal de acuerdo a las instrucciones del manual de calidad de vida, utilizando las siguientes fórmulas:

- a. Para las escalas funcionales  $\text{score} = (1 - ((RS - 1)/\text{rango})) \times 100$
- b. Para las escalas de síntomas  $\text{score} = ((RS - 1)/\text{rango}) \times 100$
- c. Para el estado global de salud  $\text{score} = ((RS - 1)/\text{rango}) \times 100$

## 11. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidad de medición	Tipo de variable
<b>Dependiente</b>				
Toxicidad	Alteración del funcionamiento normal de un órgano o tejido por la exposición a la radioterapia	Escala de toxicidad RTOG/EORTC  Gastrointestinal bajo  Y genitourinario	Puntaje en la escala:  0-5	Cuantitativa intervalar
Calidad de vida	Percepción que el individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. (OMS)	QLQ-C30:  Estado de salud global.  Dominio de síntomas generales: nausea/vómito  Dominio de síntomas específicos: diarrea	Puntaje en el cuestionario  0-100	Cuantitativa continua
<b>Independiente</b>				
(Técnica de Radioterapia)				
Convencional/3D	Tratamiento de radioterapia dirigido a un volumen objetivo que no permite restringir la dosis de radioterapia a órganos sanos	Radioterapia externa con técnica convencional 50 Gy/ 25 Fracciones	Presente  Ausente	Cualitativa
VMAT	Tratamiento de radioterapia dirigido a un volumen objetivo que permite restringir la dosis de radioterapia a órganos sanos, mediante la modulación de la fluencia del haz.	Radioterapia externa con técnica VMAT 50 Gy/ 25 Fracciones	Presente  Ausente	Cualitativa

## **12. RESULTADOS**

Para fines de este reporte se analizó un grupo de 45 pacientes (56.2 % de la muestra calculada para este estudio) que concluyeron su tratamiento con radioterapia de septiembre 2018 a noviembre 2019. Veintidós corresponden al grupo asignado a tratamiento de radioterapia con técnica convencional/3D y 23 al grupo de tratamiento con técnica de VMAT, como se describe en el diagrama 1. Existen además 30 pacientes que no han iniciado el tratamiento con radioterapia, que en su mayoría corresponden mujeres con cáncer de endometrio, en estas pacientes el tratamiento posoperatorio consiste en iniciar con quimioterapia sistémica por 4 a 6 ciclos, lo cual hace que se posponga la radioterapia hasta 4 meses, más un mes posterior para recuperación de las pacientes. Esto hace que el inicio del tratamiento con radioterapia sea pospuesto. En el momento actual se han aleatorizado 80 individuos y ya que la mayoría son pacientes con cáncer de endometrio, se encuentran incluidas en el grupo de individuos que inician con quimioterapia, tal como se mencionó anteriormente.

## Diagrama 1. Diagrama de flujo

### Reclutamiento

Pacientes evaluadas (n=95)

Excluidas (n=15)  
- Rechazan participar

Aleatorizadas (n=80)

### Asignación

Brazo de tratamiento con técnica convencional/3D (n=40)

- ◆ Completaron el tratamiento (n=22)  
En tratamiento (n=2)

Brazo de tratamiento con técnica VMAT (n=40)

- ◆ Completaron el tratamiento (n=23)  
En tratamiento (n=3)

### Seguimiento

No han iniciado tratamiento (n=16)

No han iniciado tratamiento (n=14)

### Análisis

Analizadas (n=22)

- ◆ Excluidas del análisis (n=0)

Analizadas (n=23)

- ◆ Excluidas del análisis (n=0)

Las características generales de estas pacientes se describen en la tabla 2. No se observaron diferencias respecto a la edad, índice de masa corporal (IMC), ni en la proporción de quimioterapia utilizada entre uno y otro grupo, que son factores que pueden influir en el perfil de toxicidad por radioterapia. Del brazo estándar, 15 pacientes han recibido además tratamiento con quimioterapia y 9 pacientes recibieron braquiterapia. Del brazo de tratamiento con VMAT 16 pacientes han recibido quimioterapia y 14 recibieron braquiterapia.

**Tabla 2. Características Generales de la Población de Estudio**

	<b>Grupo convencional/3D</b> <i>n 22 (48.8%)</i>	<b>Grupo VMAT</b> <i>n 23 (51.2%)</i>	<b>Total</b> <i>n 45 (100%)</i>	<b>p</b>
<b>Edad (min-máx)</b>	51.7 (31-74)	54.4 (38-77)	53.1 (31-77)	0.47
<b>IMC (rango)</b>	26.0 (15.61-38.2)	25.7 (19.5-31.5)	25.9 (15.6-38.2)	0.83
<b>Tipo de cáncer</b>				
<b>Endometrio</b>	12 (26.6%)	12 (26.6%)	24 (53.2%)	
<b>Cervicouterino</b>	10 (22.2%)	11 (24.4%)	21 (46.6%)	
<b>Tratamiento adicional</b>				
<b>Braquiterapia</b>	9 (20%)	14 (31%)	23 (51%)	
<b>Quimioterapia</b>	15 (33.3%)	16 (35.5 %)	28 (56%)	

## 12.1 PERFIL DE TOXICIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La evaluación de la toxicidad se dividió en dos rubros, en toxicidad genitourinaria y toxicidad gastrointestinal. En la tabla 3 se muestra un resumen de los eventos adversos por radioterapia a nivel genitourinario registrados durante las semanas de administración de este tratamiento y a 1 mes del término del mismo, las diferencias empiezan a ser estadísticamente significativas a partir de la semana 3, y estas diferencias se mantienen durante las semanas 4 y 5. En la tercera semana de tratamiento, las pacientes tratadas con VMAT, la toxicidad grado 2 se presentó en el 4.3% en comparación con el grupo tratado con técnica conformada/3D en la que fue del 33.3% ( $p=0.03$ ), hacia la semana 4 la toxicidad grado 2 fue de 0% en comparación con el 38.1% ( $p=0.0008$ ) y hacia la quinta semana de tratamiento fue del 4.3 % vs 31.8% ( $p=0.013$ ). Hacia el mes del término del tratamiento las pacientes tratadas con la técnica VMAT no presentaron toxicidad grado 2 (0%), mientras que el grupo estándar reportó el 26.7%. No se identificaron eventos adversos grado 3 o mayores.

**Tabla 3.- Toxicidad genitourinaria durante las semanas 2 a 5 del tratamiento con radioterapia**

<i>Semanas de tratamiento</i>	<i>Genitourinaria (grado)</i>	<i>3D (22)</i>	<i>VMAT (23)</i>	<i>p</i>
<i>Semana número 2</i>	0	45%	86.4%	
	1	30%	0%	
	2	25%	16.7%	0.18
<i>Semana número 3</i>	0	42.9%	91.3%	
	1	23.8%	4.3%	
	2	33.3%	4.3%	0.001
<i>Semana número 4</i>	0	33.3%	82.6%	
	1	28.6%	17.4%	
	2	38.1%	0%	0.0008
<i>Semana número 5</i>	0	50%	82.6%	
	1	18.2%	13%	
	2	31.8%	4.3%	0.013
<i>4 semanas posteriores al término de la radioterapia</i>	0	73.3%	100%	
	1	0%	0%	
	2	26.7%	0%	0.04

En la tabla 4 se muestran los porcentajes de toxicidad gastrointestinal durante la administración de radioterapia, mismos que son diferentes estadísticamente desde la segunda semana de tratamiento; en la semana 2 la toxicidad grado 2 es del 40 vs 4.5% (p=0.007), en la semana 3 del 38.1 vs 4.5% (p: 0.0008), en la semana 4 del 28.6% vs 0 % (p=0.001 ), y en la semana numero 5 del 36.4 vs 0 % (p: 0.002), técnica convencional/3D vs técnica VMAT. Hacia el mes del término del tratamiento esta diferencia deja de ser estadísticamente significativa, lo cual coincide con la recuperación habitual de las pacientes, siendo del 13.3% vs 0% (p:0.5). Es importante destacar que únicamente una paciente presentó un episodio gastrointestinal grado 3, la cual remitió y continuó con el tratamiento, el resto de los efectos tóxicos, son grado 1 y 2.



**Tabla 4 – Toxicidad gastrointestinal durante las semanas 2 a 5 del tratamiento con radioterapia.**

Semanas de tratamiento	gastrointestinal (grado)	3D (22)	VMAT (23)	p
Semana número 2	0	55%	90.9%	
	1	5%	4.5%	
	2	40%	4.5%	0.007
	3	0%	0%	
Semana número 3	0	38.1%	90.9%	
	1	19%	4.5%	
	2	38.1%	4.5%	0.005
	3	4.8%	0%	
Semana número 4	0	52.4%	95.7%	
	1	19%	4.3%	
	2	28.6%	0%	0.001
	3	0%	0%	
Semana número 5	0	59.1%	95.7%	
	1	4.5%	4.3%	
	2	36.4%	0%	0.002
	3	0%	0%	
4 semanas posteriores al término de la radioterapia	0	86.7%	92.9%	
	1	0%	7.1%	
	2	13.3%	0%	0.5
	3	0%	0%	

## **12.2 CALIDAD DE VIDA DE LAS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA**

En este ensayo clínico abierto, se realizó también evaluación de calidad de vida, la cual es un método para evaluar la toxicidad desde el punto de vista del paciente, sin ser influenciado por la subjetividad del médico evaluador. La medición de la calidad de vida se realizó mediante la aplicación del cuestionario de calidad de vida QLQ-C30, al inicio de la radioterapia y posteriormente de manera semanal durante el curso de tratamiento de radioterapia y a 1 mes del término.

En la tabla 5 se presentan las características basales del cuestionario QLQ-C30 el cual fue el instrumento utilizado para dicho fin. Se observó diferencia en los ítems de función emocional y función cognitiva, del cuestionario de calidad de vida. La función emocional es el ítem conformado por preguntas que describen nerviosismo, preocupación, depresión y sensación de irritabilidad, mientras que el ítem de función cognitiva es analizado con las preguntas que evalúan concentración al leer el periódico o ver la televisión, más otra pregunta sobre la capacidad para recordar cosas. Se observa que en estos dos ítems de función emocional y función cognitiva el puntaje absoluto es mejor en aquellas pacientes que serán tratadas con radioterapia convencional/3D en comparación con el grupo tratado con técnica VMAT, ya que esta medición que se realiza previo al inicio de la RT no es atribuida a la modalidad de tratamiento. Para propósitos de este trabajo no se les dio seguimiento a los ítems de función emocional y función cognitiva, ya que el objetivo en este reporte es evaluar los ítems de estado de salud global, náusea y vómito, y diarrea, ya que son los directamente relacionados con la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria por radioterapia. En futuras evaluaciones se analizarán todos los rubros del cuestionario de calidad de vida.

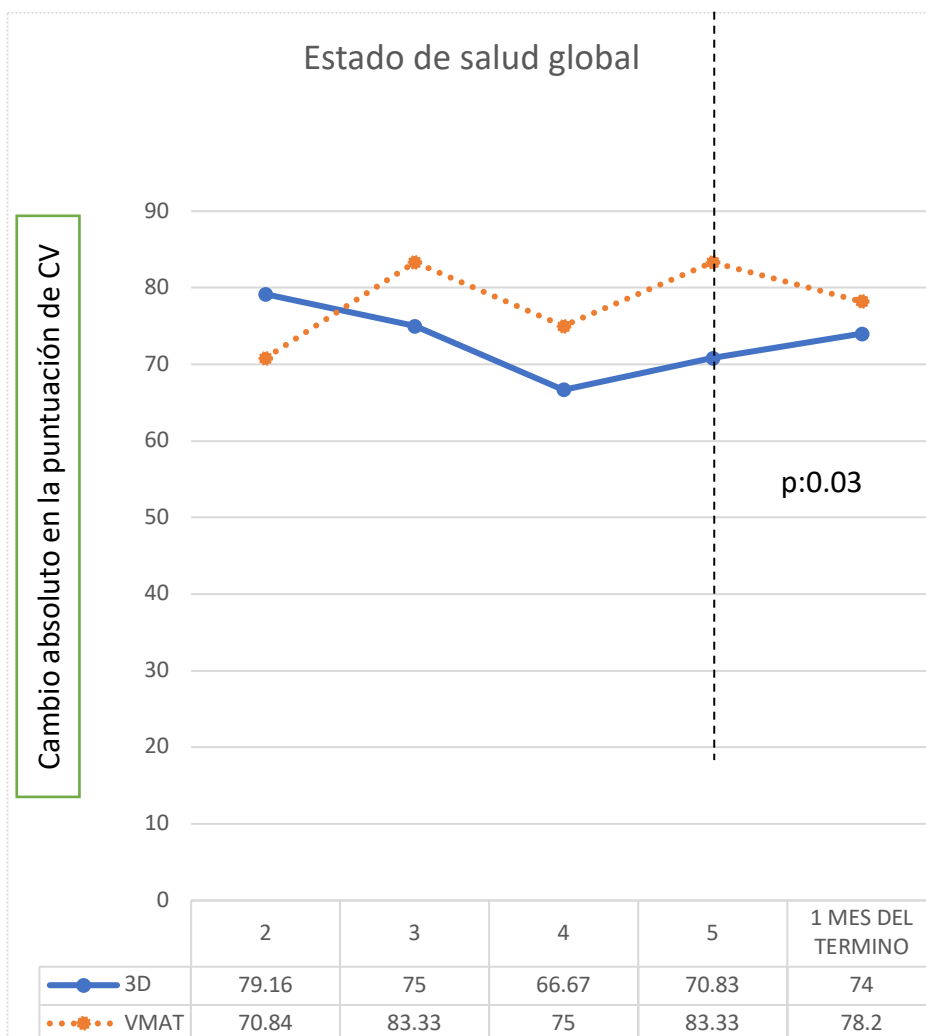
**Tabla 5. Características Basales Del Cuestionario QLQ C30**

	<b>3D</b>	<b>VMAT</b>	<b>p</b>
<b>ESTADO DE SALUD GLOBAL</b>	74 ± (18.6)	78.2 ± (19.7)	0.2
<b>ESCALAS FUNCIONALES</b>			
<i>función física</i>	86.1 ± (10.0)	82.9 ± (17.1)	0.2
<i>función en el rol</i>	81.8 ± (18.7)	73.8 ± (28.1)	0.08
<i>función emocional</i>	81.1 ± (14.7)	72.8 ± (22.7)	0.02
<i>función cognitiva</i>	85.1 ± (16.4)	74.5 ± (22.9)	0.007
<i>función social</i>	80.2 ± (21)	74.5 ± (27.9)	0.2
<b>ESCALAS DE SÍNTOMAS</b>			
<i>fatiga</i>	27.8 ± (19.8)	28 ± (24)	0.9
<i>náusea y vómito</i>	17.2 ± (21.9)	14 ± (18.2)	0.4
<i>dolor</i>	20.1 ± (25.4)	27.6 ± (29.6)	0.1
<i>disnea</i>	10.9 ± (17)	9.8 ± (19.1)	0.7
<i>insomnio</i>	18.4 ± (16.7)	25.6 ± (30.6)	0.1
<i>pérdida de apetito</i>	23.8 ± (23.8)	25.4 ± (29.5)	0.7
<i>constipación</i>	24.6 ± (24.3)	15.6 ± (26.1)	0.07
<i>diarrea</i>	24.6 ± (25.2)	30.7 ± (31.8)	0.2
<i>dificultades financieras</i>	43.8 ± (28.8)	44 ± (36.5)	0.9

Como se observa en la gráfica 2, el estatus del estado de salud global fue mejor a favor de las pacientes tratadas con la técnica de VMAT a partir de la tercera semana de tratamiento, alcanzando en la quinta semana de tratamiento la significancia estadística, que característicamente es la semana con mayor prevalencia de toxicidad por tratamiento con radioterapia.

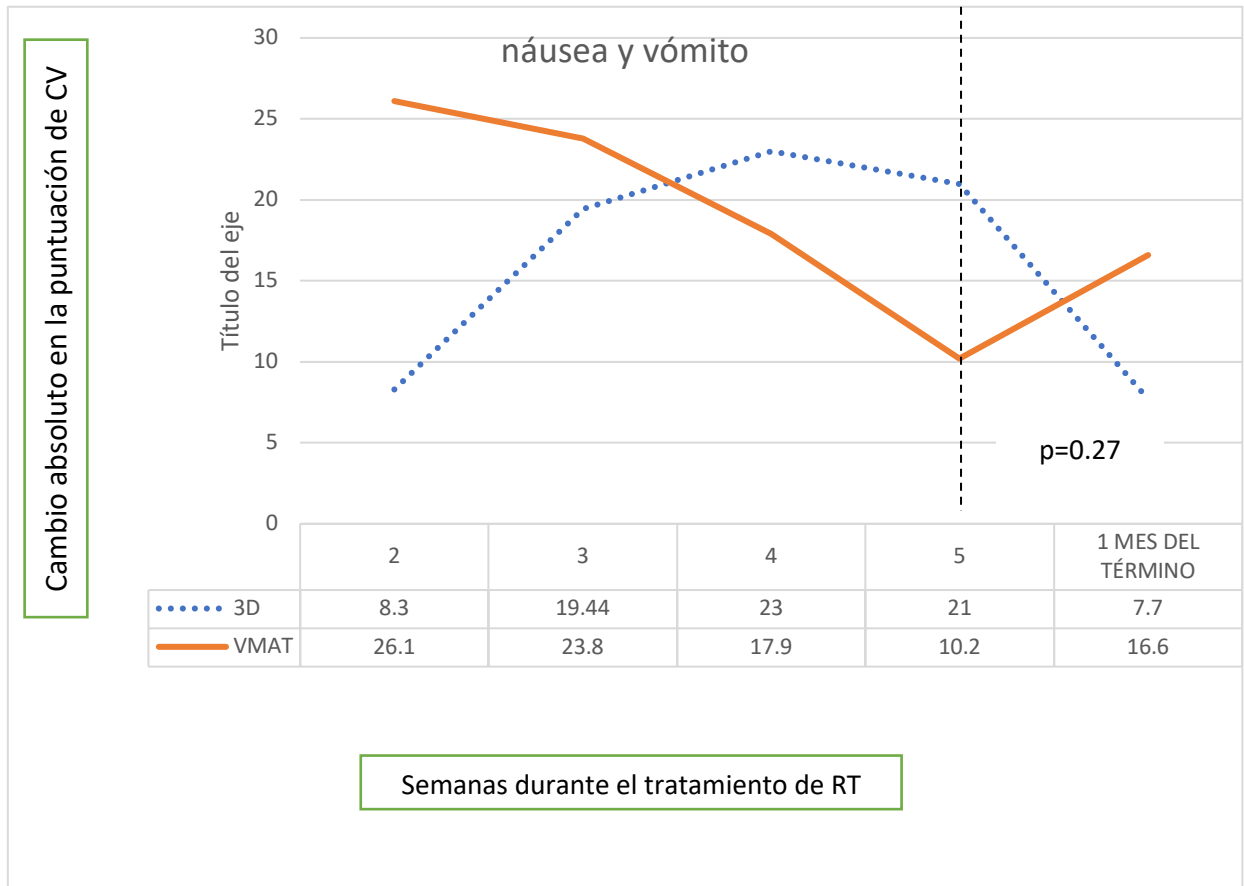
Los ítems de náusea y vómito, y diarrea no fueron estadísticamente diferentes durante el curso con radioterapia entre uno y otro grupo. Probablemente la falta de significancia durante las semanas 2, 3 y 4, es debida al número de pacientes evaluadas (se evaluaron 45 pacientes para fines de esta tesis, mientras que la muestra calculada es de 80), sin embargo es posible ver en el rubro de náusea y vómito, que las pacientes tratadas con técnica VMAT tienen mejoría conforme avanzan las semanas de tratamiento, a pesar de empezar en un puntaje mayor (el puntaje mayor traduce más náusea y vómito) que las pacientes tratadas con técnica convencional/3D, las cuales tienen incremento del síntoma conforme avanza la radioterapia. En el ítem de diarrea, las pacientes tratadas con técnica de VMAT, no tienen incremento del síntoma, a diferencia de las pacientes tratadas con la técnica convencional/3D en las que se observa un incremento de hasta 13 puntos sobre la basal hacia en la quinta semana de tratamiento, probablemente al completar la muestra podamos ver una diferencia estadísticamente significativa en estos ítems.

Gráfica 2. Estado de salud global de la calidad de vida durante el tratamiento con radioterapia

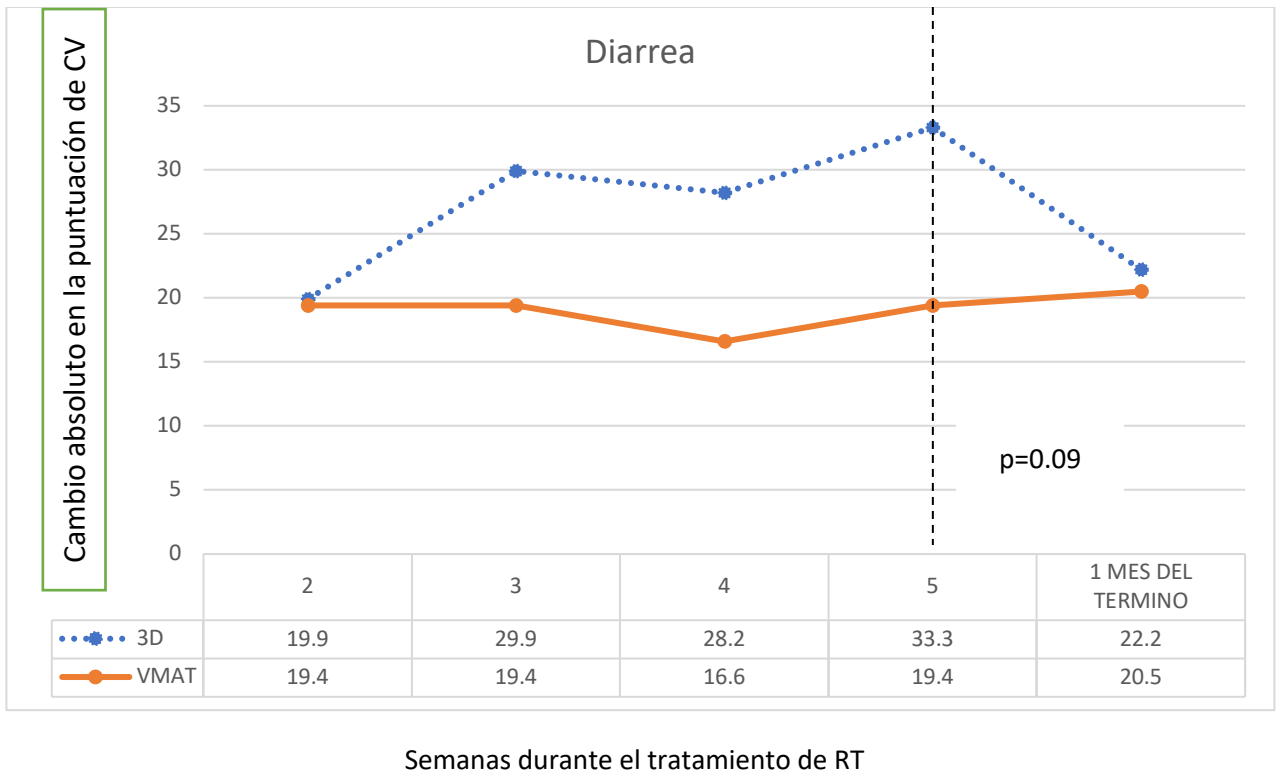


Semanas durante el tratamiento de RT

Gráfica 3. Náusea y vómito como indicador de la calidad de vida durante el tratamiento con radioterapia



Gráfica 4. Diarrea como indicador de la calidad de vida durante el tratamiento con radioterapia



### **13. DISCUSION**

Por décadas, el tratamiento estándar con radioterapia posterior a la cirugía en pacientes con cáncer ginecológico ha sido con la técnica convencional/3D. En pacientes con cáncer ginecológico el tratamiento con VMAT es una modalidad nueva de radioterapia en la que la distribución de la dosis de radiación en los tejidos sanos disminuye, por lo que los efectos tóxicos son menores. Estudios en neoplasias distintas al cáncer ginecológico han evaluado estas modalidades de tratamiento con radioterapia, por ejemplo, en cáncer rectal, encontrando menor toxicidad aguda en aquellos pacientes tratados con la técnica de VMAT en comparación con técnicas convencionales. Pero el uso de la técnica VMAT en el escenario posoperatorio del cáncer ginecológico aún no es una práctica común, mucho menos en nuestro medio, este ensayo clínico demuestra que su uso está asociado a un menor perfil de toxicidad en comparación con la técnica convencional/3D, lo cual es consistente con los estudios que han evaluado esta técnica en otras neoplasias, y también fue consistente con los resultados observados en la evaluación de la calidad de vida de las pacientes, teniendo un impacto positivo en aquellas pacientes tratadas con la técnica VMAT.

Referente a las características de la población del presente estudio, pudimos observar que la edad y el índice de masa corporal no son diferentes entre uno y otro grupo de tratamiento, conocer esto es relevante ya que las pacientes con mayor índice de masa corporal generalmente presentan mayores eventos adversos asociados a radioterapia, así también las pacientes geriátricas en general pueden presentar mayor susceptibilidad a la toxicidad por RT. En los pacientes obesos la mayor toxicidad por radioterapia, al parecer es explicado por la mayor masa corporal que la radiación debe atravesar para llegar al objetivo de tratamiento, incrementándose así el tiempo de exposición a la radioterapia y por lo tanto incrementando la dosis de radioterapia en los tejidos sanos; por otro lado los pacientes



geriátricos son más susceptibles a los efectos tóxicos por que la capacidad de la regeneración de los tejidos está mermado en este grupo de edad, y la toxicidad se presenta en un grado mayor y por más tiempo [31]. Otros factores que pueden influir en el perfil de toxicidad por radioterapia es el tratamiento adicional con quimioterapia, ya sea de manera concomitante, o antes de la RT (modalidad conocida como secuencial). Los diversos reportes han demostrado que las pacientes que ameritan este tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, han presentado mayor toxicidad, por ejemplo en el análisis de la RTOG 90-01 en el que se estudiaron pacientes con CACU IB-IVA, las cuales fueron tratadas con radioterapia externa en un brazo comparadas con otro brazo tratado con radioterapia externa + quimioterapia concomitante con cisplatino /5FU, la toxicidad grado 3 fue del 33% en aquellas pacientes que recibieron la modalidad combinada de tratamiento en comparación con solo 3% de las pacientes que recibieron radioterapia como modalidad única (los autores no realizaron un análisis estadístico de esta diferencia, probablemente porque no era el objetivo de estudio); el beneficio en supervivencia global de la modalidad combinada en este estudio también fue evidente del 73 vs 58% a 5 años, ( $p= 0.004$ ) [32]. Por lo anterior, es importante determinar que la modalidad de tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia fuera homogénea en ambos grupos de tratamiento como se observa en la tabla 2.

Los estudios que reportan la toxicidad de la radioterapia en cáncer ginecológico en el escenario posoperatorio son limitados, y a pesar de que derivado de otras neoplasias el perfil de toxicidad de pacientes tratados con VMAT es menor, no se cuenta con estudios que reporten la toxicidad en pacientes con cáncer ginecológico tratadas con esta modalidad, en el estudio que el Dr. Dröge realizó en cáncer colorectal, los pacientes eran tratados con radioterapia neoadyuvante, es decir antes de la cirugía, esto tiene algunas

implicaciones, ya que los pacientes que no tienen cirugía, el mismo desplazamiento de los tejidos sanos por el tumor, puede alejarlos del campo de radioterapia con lo que el perfil de toxicidad puede ser menor en comparación con aquellos que ya están operados, en los que además las adherencias y proceso de cicatrización pueden estar asociados a un mayor perfil de toxicidad por RT [19].

Nuestros resultados son consistentes con los pocos estudios que existen que evalúan los efectos secundarios de este tipo de tratamiento, en general la toxicidad grado 2 genitourinario (GU) fue del 30% vs 16 % y gastrointestinal del 42.9 vs 7.1% (convencional/3D vs VMAT), también estas cifras concuerdan con las series que utilizaron radioterapia con técnica de VMAT, como fue descrito en el estudio del Dr Alongi [20], reportando toxicidad grado 2 del 36 y 48%, genitourinario y gastrointestinal respectivamente, como se puede observar en la tabla 8. La toxicidad aguda durante el tratamiento con radioterapia puede ser causa de la interrupción de este tratamiento, un tratamiento no continuo puede dar lugar a un menor control local, en este reporte solo se tuvo registro de un caso, con toxicidad gastrointestinal grado 3, el cual ameritó suspensión del tratamiento con radioterapia por 2 días, posterior a lo cual presentó mejoría de los síntomas, por lo que pudo continuar con el tratamiento.

En algunas series, la toxicidad aguda es predictor de toxicidad crónica, esta toxicidad tardía es manifestada por hematuria y hematoquezia que puede ameritar desde tratamiento local, hasta hemotransfusiones y procedimientos mayores como colostomías, y puede ser también causa de muerte en el paciente [33], [34], La toxicidad tardía es otro aspecto que se evaluará en este ensayo para futuros reportes, que de guardar relación con la toxicidad aguda, esperamos sea en un bajo porcentaje.

**Tabla 8. Comparación de toxicidad aguda entre estudios usando IMRT y VMAT para tratamiento de radioterapia a pelvis en cáncer de próstata y el estudio actual**

ESTUDIO	TÉCNICA	TIPO DE NEOPLASIA	TOXICIDAD G2		TOXICIDAD G3	
			GU	GI	GU*	GI*
Dröge et al	VMAT vs 3D	RECTAL	2 %vs 7 %	40%vs 42%	2% vs 1%	12% vs 2%
Ishii K. Et al	VMAT	PRÓSTATA	16%	0%	13%	0%
Alongi F et al	VMAT	ENDOMETRIO	36%	48%	0%	0%
Análisis actual	VMAT vs 3D	GINECOLÓGICO	13.6% vs 31.8%	7.1% vs 42.9%	7.1 % vs 0%	0%vs 0%

GU: genitourinario, GI: gastrointestinal

### 13.1 ASPECTOS DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER GINECOLÓGICO Y RADIOTERAPIA

La concordancia entre el reporte de los médicos y el reporte de los pacientes, debe ser considerada para el reporte de los resultados de ensayos clínicos de este tipo, ya que provee información sólida y actualmente forma parte del método de reporte de este tipo de ensayos [28].

La calidad de vida es un parámetro adecuado para evaluar los efectos tóxicos de la radioterapia, ya que los médicos sobreestiman las mejorías y subestiman los efectos secundarios de los tratamientos reportados por los pacientes. Al ser un ensayo clínico abierto, con el fin de reducir la subjetividad de los médicos evaluadores se decidió medir la calidad de vida en las pacientes del presente estudio.

En el grupo tratado con radioterapia convencional/3D, en el ítem de estado de salud global observamos deterioro temporal a través de las semanas de tratamiento con radioterapia, el cual es más acentuado en la cuarta semana de radioterapia, a diferencia de la mejoría observada en el grupo tratado con VMAT, en la que dicha mejoría se observa a partir de la tercera semana, para de ahí mantenerse siempre por encima del puntaje del primer grupo. Esta mejoría en la calidad de vida es explicado por los cambios observados en los ítems de náusea y vómito, en el grupo tratado con radioterapia convencional/3D parte de 8,3 puntos y a partir de ahí incrementa conforme pasan las semanas de tratamiento para un punto máximo de 23 y 21 puntos, a diferencia de las pacientes tratadas con técnica VMAT, en las cuales se observa mejoría de 16.1 puntos iniciales a 10.2 puntos en la semana 5 de tratamiento. También se observa un cambio similar en el ítem de diarrea, en el que ambos grupos inician en 19 puntos y para la quinta semana de tratamiento aquellas pacientes tratadas con técnica convencional/3D tienen un incremento en la diarrea reportándose hasta 33.3 puntos, a diferencia de las pacientes tratadas con VMAT en las que este ítem de diarrea se mantiene prácticamente estable durante todo el tratamiento, presentando el nivel mas bajo en la semana 4 con 16.6 puntos. Es decir que las pacientes tratadas con técnica de VMAT, presentan mejoría en el ítem de náusea y vómito, y no tienen incremento en el ítem de diarrea. Observamos correlación en este rubro, específicamente en el estado de salud global, la cual fue significativamente mejor en las pacientes tratadas con técnica de VMAT hacia la quinta semana de tratamiento, la falta de diferencia significativa en las demás semanas, puede deberse a que este reporte es preliminar en una muestra de 45 pacientes.

Un estudio similar fue publicado el año 2018 en donde compararon dos técnicas de tratamiento de radioterapia, convencional/3D vs IMRT (Radioterapia de intensidad modulada por sus siglas en inglés), en pacientes con cáncer ginecológico operadas. en estas pacientes el puntaje basal de calidad de vida fue de 69 y 65.9 respectivamente y al

término del tratamiento la medición fue de 57.6 y 68.9 para las técnicas convencional/3D e IMRT respectivamente, encontrando una diferencia estadísticamente significativa a favor de la técnica de IMRT [35], similar a nuestro estudio en la que el puntaje basal es de 74 y 78.2 y al término de la radioterapia los puntajes fueron de 75 y 83.3, con mejor calidad de vida en aquellas pacientes tratadas con VMAT. Es de suma importancia hacer hincapié de que, hasta el momento, no existen más estudios que evalúen calidad de vida, comparando estas dos técnicas de radioterapia en pacientes con cáncer ginecológico.

Finalmente hay que enfatizar que estos resultados son preliminares y es necesario el seguimiento por al menos 6 meses con la muestra completa. Pero este análisis demuestra el potencial de la técnica de VMAT para reducir los efectos adversos agudos durante el tratamiento con radioterapia, en comparación con la técnica convencional/3D. Además, optimizar el tratamiento multimodal en el cáncer ginecológico operado, requiere una adecuada recolección y registro de los datos de toxicidad con nuestras técnicas de tratamiento con radioterapia, en nuestros pacientes.

#### 14. **CONCLUSION**

El tratamiento adyuvante con VMAT, está asociado a menor toxicidad aguda durante la administración de la radioterapia, lo cual está asociado a mejor calidad de vida al término del tratamiento. El seguimiento a largo plazo es necesario para evaluar si la toxicidad aguda tiene relación con el desarrollo de toxicidad tardía, además de evaluar los resultados oncológicos.

La técnica de VMAT es una técnica factible cuando se cuenta con la infraestructura necesaria. Además de no incrementar el costo por el tratamiento ni ocupar un mayor tiempo de uso de los equipos de radioterapia cuando se aplica esta técnica.

## **15. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE ESTE ESTUDIO**

Este estudio tiene algunas limitaciones, por ejemplo, que la prescripción de braquiterapia y quimioterapia no es uniforme por la naturaleza del estudio (se incluye diversas etapas clínicas y cáncer de endometrio y de cérvix). Además de que este es un análisis intermedio, por lo que es necesario completar la muestra, además de realizar el seguimiento al menos a 6 meses, para demostrar si el beneficio de la técnica de VMAT se mantiene a través del tiempo.

La fortaleza más importante de este estudio es que se trata de un ensayo clínico aleatorizado y prospectivo en un grupo de pacientes homogéneo. Al ser un centro de referencia donde se cuenta con la tecnología necesaria, es posible hacer la recomendación de utilizar VMAT en un mayor número de individuos con la finalidad de beneficiarlos, esperando que la mejoría se mantenga a largo plazo.

## 16. REFERENCIAS

- [1] T. J. Eifel PJ, Berek JS, "Cancer: Principles & Practice of Oncology," 6th ed., T. J. Eifel PJ, Berek JS, Ed. 2001, pp. 1519–1525.
- [2] R. Schoell, W. M., Janicek, M. F., & Mirhashemi, "Epidemiology and biology of cervical cancer," *Semin. Surg. Oncol.*, vol. 16, no. 3, pp. 203–211, 1999.
- [3] A. Meneses-García, A., Ruiz-Godoy, L. M., Beltrán-Ortega, A., Sánchez-Cervantes, F., Tapia-Conyer, R., & Mohar, "Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002)," *Rev. Investig. Clínica*, vol. 64, no. 4, pp. 322–329, 2012.
- [4] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal, "Global cancer statistics, 2012 - Torre - 2015 - CA\_ A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library," *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015.
- [5] G. Delgado, B. Bundy, R. Zaino, B. U. Sevin, W. T. Creasman, and F. Major, "C GOG 49: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study.," *Gynecol Oncol*, vol. 38, no. 3, pp. 352–357, 1990.
- [6] M. Rotman *et al.*, "A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 65, no. 1, pp. 169–176, 2006.
- [7] W. A. Peters *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.*, vol. 18, no.



8, pp. 1606–1613, 2000.

- [8] H. M. Keys *et al.*, “A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 92, no. 3, pp. 744–751, 2004.
- [9] A. N. Scholten *et al.*, “Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 63, no. 3, pp. 834–838, 2005.
- [10] S. M. de Boer *et al.*, “Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 19, no. 3, pp. 295–309, 2018.
- [11] R. Yahyapour *et al.*, “Reduction–oxidation (redox) system in radiation-induced normal tissue injury: molecular mechanisms and implications in radiation therapeutics,” *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 20, no. 8, pp. 975–988, 2018.
- [12] M. Hoseini, G. Peyman, and A. Elahe, *Targets for protection and mitigation of radiation injury*, no. 0123456789. Springer International Publishing, 2020.
- [13] A. Richetti *et al.*, “Neo-adjuvant chemo-radiation of rectal cancer with volumetric modulated arc therapy: summary of technical and dosimetric features and early clinical experience.,” *Radiat. Oncol.*, vol. 5, p. 14, 2010.
- [14] H. A. Wolff *et al.*, “Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: A planning study with clinical implications,”

*Radiother. Oncol.*, vol. 102, no. 1, pp. 30–37, 2012.

- [15] S. Cilla *et al.*, “Volumetric Modulated Arc Therapy with Simultaneous Integrated Boost for Locally Advanced Rectal Cancer,” *Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 4, pp. 261–268, 2012.
- [16] N. Xu, P. J. Rossi, and A. B. Jani, “Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 Gy to 81.0 Gy in prostate cancer,” *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials*, vol. 34, no. 1, pp. 11–15, 2011.
- [17] J. M. Samuelian, M. D. Callister, J. B. Ashman, T. M. Young-Fadok, M. J. Borad, and L. L. Gunderson, “Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 82, no. 5, pp. 1981–1987, 2012.
- [18] S. K. Jabbour *et al.*, “Intensity-modulated radiation therapy for rectal carcinoma can reduce treatment breaks and emergency department visits,” *Int. J. Surg. Oncol.*, vol. 2012, pp. 1–8, 2012.
- [19] L. H. Dröge *et al.*, “Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: A comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy,” *BMC Cancer*, vol. 15, no. 1, pp. 1–8, 2015.
- [20] F. Alongi *et al.*, “Volumetric-modulated arc therapy with vaginal cuff simultaneous integrated boost as an alternative to brachytherapy in adjuvant irradiation for endometrial cancer: A prospective study,” *Anticancer Res.*, vol. 35, no. 4, pp. 2149–2155, 2015.
- [21] K. Ishii *et al.*, “Whole-pelvic volumetric-modulated arc therapy for high-risk prostate cancer: Treatment planning and acute toxicity,” *J. Radiat. Res.*, vol. 56, no. 1, pp.

141–150, 2014.

- [22] J. Monés, “¿Se puede medir la calidad de vida? ¿Cuál es su importancia?,” *Cirugía Española*, vol. 76, no. 2, pp. 71–77, 2004.
- [23] M. Van Le, L., & McCormack, “Enhancing Care of the Survivor of Gynecologic Cancer: Managing the Menopause and Radiation Toxicity,” in *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2016, pp. e270-2275.
- [24] V. S. Theis, R. Sripadam, V. Ramani, and S. Lal, “Chronic Radiation Enteritis,” *Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 1, pp. 70–83, 2010.
- [25] J. Andreyev, “Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients,” *Lancet Oncol.*, vol. 8, no. 11, pp. 1007–1017, 2007.
- [26] C. A. Perez, P. W. Grigsby, H. Castro-Vita, and M. A. Lockett, “Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 32, no. 5, pp. 1275–1288, 1995.
- [27] F. Porzsolt, P. W. Christine, R. Kosa, and G. Buchele, “Comparison of Three Instruments ( Qlq-C30 , Quali ?’ Y of Life / Quality of Well-Being,” vol. 5, no. June 1995, pp. 103–117, 1996.
- [28] F. Efficace *et al.*, “Quality of patient-reported outcome reporting across cancer randomized controlled trials according to the CONSORT patient-reported outcome extension: A pooled analysis of 557 trials,” *Cancer*, vol. 121, no. 18, pp. 3335–3342, 2015.
- [29] J. D. Cox, J. Stetz, and T. F. Pajak, “Toxicity criteria of the Radiation Therapy

Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC),” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 31, no. 5, pp. 1341–1346, 1995.

- [30] S. Kiebert, G. M., & Kaasa, “Quality of life in clinical cancer trials: experience and perspective of the European Organization for Research and Treatment of Cancer,” *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, vol. 20, pp. 91–95, 1996.
- [31] J. Zhao, M. Zhang, F. Zhai, H. Wang, and X. Li, “Setup errors in radiation therapy for thoracic tumor patients of different body mass index,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 19, no. 3, pp. 27–31, 2018.
- [32] M. Morris *et al.*, “Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 15, pp. 1137–1143, 2002.
- [33] C. Vargas *et al.*, “Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 62, no. 5, pp. 1297–1308, 2005.
- [34] J. M. Michalski *et al.*, “Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 87, no. 5, pp. 932–938, 2013.
- [35] S. Mohanty, “A comparative analysis of quality of life after postoperative intensity-modulated radiotherapy or three-dimensional conformal radiotherapy for cervical cancer,” *Indian J. Cancer*, pp. 514–518, 2018.

## **17. ANEXOS**

### **17.1 TOXICITY CRITERIA OF THE RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) AND THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC)**















## 17.2 CUESTIONARIO EORTC QLQ - C30 (VERSION 3)



### 17.3 CARTA DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



17.4 CARTA DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



