



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA



**“ESTUDIO FASE II ABIERTO ALEATORIZADO QUE COMPARA
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDA DE QUIMIO-RADIOTERAPIA
EXTERNA CAMPO EXTENDIDO SEGUIDA DE BRAQUITERAPIA CONTRA QUIMIO-
RADIOTERAPIA EXTERNA CAMPO EXTENDIDO SEGUIDA DE BRAQUITERAPIA
EN PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICOUTERINO EN ETAPA CLÍNICA IIIC2”.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Presenta:

DR. GUILLERMO MORENO FLORES

DRA. LENNY NADIA GALLARDO ALVARADO

Médico Especialista, Adscrito de la subdirección de investigación clínica y director de
tesis.

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Profesor adjunto de la especialidad en ginecología oncológica y asesor metodológico.

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2022



AUTORIZACIÓN DE TESIS

TITULO DE LA TESIS

**“ESTUDIO FASE II ABIERTO ALEATORIZADO QUE COMPARA QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE SEGUIDA DE QUIMIO-RADIOTERAPIA EXTERNA CAMPO
EXTENDIDO SEGUIDA DE BRAQUITERAPIA CONTRA QUIMIO-RADIOTERAPIA
EXTERNA CAMPO EXTENDIDO SEGUIDA DE BRAQUITERAPIA EN PACIENTES
CON CÁNCER CÉRVICOUTERINO EN ETAPA CLÍNICA IIIC2”.**


DRA. LENNY NADIA GALLARDO ALVARADO

Médico Especialista, Adscrito de la subdirección de investigación clínica y director de

tesis,

Instituto Nacional de Cancerología.

**ESTUDIO FASE II ABIERTO ALEATORIZADO QUE COMPARA QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE SEGUIDA DE QUIMIO-RADIOTERAPIA EXTERNA CAMPO
EXTENDIDO SEGUIDA DE BRAQUITERAPIA CONTRA QUIMIO-RADIOTERAPIA
EXTERNA CAMPO EXTENDIDO SEGUIDA DE BRAQUITERAPIA EN PACIENTES
CON CÁNCER CÉRVICOUTERINO EN ETAPA CLÍNICA IIIC2.**

Moreno Flores G.¹ Gallardo Alvarado L. N.² Cantú De León D. F.³

¹ Residente de ginecología oncológica, Instituto Nacional de Cancerología.

² Médico Especialista, Adscrito de la subdirección de investigación clínica, Instituto
Nacional de Cancerología.

³ Director de Investigación y profesor adjunto de la especialidad en ginecología
oncológica, Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia:

Guillermo Moreno Flores

Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando No. 22, Col. Sección VXI

Delegación Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México, México

Correo electrónico: gmorenof27@gmail.com

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
Marco Teórico	7
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Pregunta de investigación	17
Hipótesis	17
Objetivos	17
Material y Métodos	16
Análisis Estadístico	46
Consideraciones Éticas	49
Resultados	51
Discusión	55
Conclusiones	56
Bibliografía	57
Apéndice	68

RESUMEN

Antecedentes: Las pacientes con cáncer cérvicouterino y metástasis a ganglios retroperitoneales para-aórticos tienen un riesgo significativo de progresión con el tratamiento estándar (quimio-radioterapia concomitantes con campo extendido) la administración de quimioterapia sistémica previa al tratamiento estándar puede mejorar los resultados.

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la quimioterapia neoadyuvante seguida de quimioradioterapia concomitante campo extendido seguida de braquiterapia en cáncer cérvicouterino etapa clínica IIIC2.

La hipótesis del estudio es que el uso de la quimioterapia neoadyuvante mejorará la tasa de respuesta con toxicidad tolerable en comparación con el tratamiento estándar.

Metodología: Ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto, dos brazos, se realizará un análisis por protocolo en aquellas pacientes que completen al menos 3 ciclos de quimioterapia (antes de la administración de la concomitancia). Se evaluará la toxicidad aguda relacionada a la quimioterapia neoadyuvante mediante los criterios de la CTCAE v5.0. Los eventos adversos serán resumidos en cada grupo del estudio, y se compararán mediante las pruebas de chi-cuadrada, con especial atención en los eventos de grado 3 o 4. La respuesta clínica será resumida en cada grupo del estudio y se compararán mediante la prueba de chi-cuadrada. Los análisis de subgrupos para la SG y la SLP serán realizadas mediante con la prueba de Kaplan-Meier.

Resultados: se incluyeron a 17 pacientes, 10 aleatorizadas al brazo experimental, y 7 en el brazo estándar. En el grupo experimental todas recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. La mediana de edad de ambos grupos fue de 46 años. El IMC es de 30.7, la media de hemoglobina fue de 13 g/dl. Las etapas clínicas más representativas, previo al PET CT fue en el grupo control (estándar) corresponde a IIB en 5 pacientes (71.4%), en el grupo experimental 5 pacientes (50%). En el 94.1% fue histología epidermoide. Respecto al tamaño tumoral la media en ambos grupos fue de 6 cm (2cm-10 cm). La toxicidad grado 3 en el grupo experimental fue leucopenia 20%, anemia en 30%, linfopenia 10%, neutropenia 30% y trombocitopenia 20%. Todas (100%) recuperaron la función posterior al tratamiento oncológico.

Discusión: Nuestro estudio concuerda con Shimoji el 86.5% completaron el tratamiento, nuestros resultados son mejores ya que no se documentó toxicidad grado 4.

Conclusiones: Podemos asumir en este ensayo clínico que es lo suficientemente seguro para continuar con el reclutamiento de pacientes y poder llegar al tamaño de muestra necesario para demostrar un efecto terapéutico.

Palabras claves: cáncer cérvico uterino, quimioterapia neoadyuvante, quimioradioterapia, ganglios paraaórticos, etapa clínica IIIC2.

ABSTRACT

Background: Patients with cervical cancer and metastases to para-aortic retroperitoneal lymph nodes have a significant risk of progression with standard treatment (concomitant chemo-radiotherapy with extended field). The administration of systemic chemotherapy prior to standard treatment can improve results.

The objective of this study is to evaluate the safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by concomitant extended-field chemoradiotherapy followed by brachytherapy in clinical stage IIC2 cervical cancer.

The study hypothesis is that the use of neoadjuvant chemotherapy will improve the response rate with tolerable toxicity compared to standard treatment.

Methodology: Phase II clinical trial, randomized, open, two arms, an analysis per protocol will be performed in those patients who complete at least 3 cycles of chemotherapy (before the administration of concomitance). Acute toxicity related to neoadjuvant chemotherapy will be evaluated using the CTCAE v5.0 criteria. Adverse events will be summarized in each study group and compared using chi-square tests, with special attention to grade 3 or 4 events. Clinical response will be summarized in each study group and compared using the chi-square test. of chi-square. Subgroup analyzes for OS and PFS will be performed using the Kaplan-Meier test.

Results: 17 patients were included, 10 randomized to the experimental arm, and 7 to the standard arm. In the experimental group, all received 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy. The median age of both groups was 46 years. The BMI is 30.7, the mean hemoglobin was 13 g/dl. The most representative clinical stages, prior to PET CT, were in the control group (standard) corresponding to IIB in 5 patients (71.4%), in the experimental group 5 patients (50%). In 94.1% it was epidermoid histology. Regarding tumor size, the mean in both groups was 6 cm (2cm-10 cm). Grade 3 toxicity in the experimental group was leukopenia 20%, anemia 30%, lymphopenia 10%, neutropenia 30%, and thrombocytopenia 20%. All (100%) recovered function after cancer treatment.

Discussion: Our study agrees with Shimoji, 86.5% completed the treatment, our results are better since grade 4 toxicity was not documented.

Conclusions: We can assume in this clinical trial that it is safe enough to continue with the recruitment of patients and to be able to reach the necessary sample size to demonstrate a therapeutic effect.

Keywords: cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, para-aortic lymph nodes, clinical stage IIC2.

I. MARCO TEORICO

I.1 INTRODUCCION: ANTECEDENTES DEL PROYECTO.

El cáncer cérvicouterino (CaCu) es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres, con una incidencia estimada para el 2018 de 570.000 casos y 311.000 muertes en el mundo. Alrededor del 90% de los fallecimientos por CaCu se producen en países de bajos a medianos ingresos (PIMB), con una tasa de mortalidad 18 veces mayor comparados con los países de ingresos altos. Las tasas de incidencia más elevadas ocurren en África Subsahariana, el sur de Asia, América Central y el Caribe y Sudamérica. En el 2018, más de 72.000 mujeres fueron diagnosticadas de CaCu y casi 34.000 fallecieron por esta enfermedad en la Región de las Américas. En México el CaCu ocupa el tercer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad en mujeres de 20 a 84 años(1–8).

I.1.1 Etapas clínicas del cáncer cérvico uterino

La clasificación en etapas clínicas propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es el estándar aceptado a nivel mundial, se basa en la exploración física de la paciente, evaluando tamaño del tumor y afección de estructuras tanto adyacentes como distantes(9,10). En el 2018, la FIGO ha revisado y actualizado el sistema de estadificación, incorporando criterios de imagen y ajustando la evaluación patológica, para generar una clasificación más precisa(9,11,12). (tabla 1) Los cambios más significativos de esta nueva versión comparada con la previa (2014) es que la etapa 1B incluye ahora 3 subgrupos (antes eran 2) y se incorpora el compromiso de ganglios linfáticos en una nueva etapa denominada IIIC. Los casos con ganglios pélvicos positivos se clasifican en IIIC1 y los que presentan ganglios paraaórticos en IIIC2, estas últimas eran

consideradas por el Comité Estadounidense Conjunto en Cancer (AJCC) como enfermedad con metástasis a distancia (4,13).

Tabla 1. Etapas Clínicas del Cáncer Cérvico Uterino FIGO 2018(10)

ETAPA	DESCRIPCIÓN
I	Carcinoma que se limita estrictamente al cuello uterino (no tomar en cuenta la extensión al cuerpo uterino)
IA	Carcinoma invasor que se diagnostica solo mediante microscopía, con una profundidad máxima de invasión <5 mm
IA1	Invasión del estroma <3 mm de profundidad
IA2	Invasión del estroma entre ≥3 mm y <5 mm de profundidad
IB	Carcinoma invasor con profundidad ≥5 mm (mayor que en la etapa IA), lesión limitada al cuello uterino
IB1	Carcinoma invasor ≥5 mm de profundidad de invasión del estroma y <2 cm en su mayor dimensión
IB2	Carcinoma invasor ≥2 cm y <4 cm en su dimensión mayor
IB3	Carcinoma invasor ≥ 4 cm en su mayor dimensión
II	Carcinoma que invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica
IIA	Afección limitada a los dos tercios superiores de la vagina sin afectación parametrial
IIA1	Carcinoma invasor <4 cm en su mayor dimensión.
IIA2	Carcinoma invasor ≥ 4 cm en su mayor dimensión.
IIB	Con afección parametrial, pero no hasta la pared pélvica
III	Carcinoma que afecta al tercio inferior de la vagina y/o se extiende hasta la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o disfunción renal y/o involucra ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos
IIIA	Carcinoma que afecta al tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que se sepa que se deba a otra causa)

IIC	Afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor
IIC1	Metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos solamente
IIC2	Metástasis de los ganglios linfáticos paraaórticos
IV	Carcinoma que se extiende más allá de la pelvis verdadera o afecta (con biopsia comprobada) la mucosa de la vejiga o el recto. (El edema buloso, como tal, no permite que un caso sea asignado a la Etapa IV)
IVA	Diseminación a los órganos pélvicos adyacentes
IVB	Diseminación a órganos distantes

La etapa clínica es la variable pronóstica más importante, de acuerdo a esta se eligen los tratamientos para pacientes con CaCu, cirugía para las etapas tempranas (IA-IB2), quimioradioterapia concomitante (QT/RT) para las etapas localmente avanzadas (IB3-IVA) y quimioterapia sistémica ± control local con QT/RT en enfermedad metastásica o recurrente.(14)

I.2 Cáncer Cérvicouterino, Etapa Clínica IIC2

Esta etapa se refiere a la presencia de metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos (MGPA), independientemente del tamaño y la extensión del tumor. Las MGPA se asocian con mal pronóstico y eran considerados anteriormente por el AJCC como etapa IVB, se reporta una El impacto de las metástasis en los ganglios linfáticos en la supervivencia fue analizado en muchos estudios, McComas et al reporta un HR 2.14 y una supervivencia global a 5 años de 36.8%, en un análisis multivariado en 869 pacientes con MGPA.(15) supervivencia global a 3 años de entre el 25 al 50% cuando se tratan con diferentes modalidades.(4,16) La supervivencia global a 3 años reportada en pacientes con MGPA en un estudio de GOG fue del 50% para etapas I, 39% para etapas II y 38% para etapas

III/IVA.(17) La proporción de metástasis en ganglios paraaórticos es de aproximadamente 5-19% en etapa I, del 17-25% en etapa II y 25-38% en etapa III. (13,18–21)

I.2.1 Diagnóstico

Antes de las técnicas de imagen modernas la evaluación estándar de los ganglios linfáticos se realizaba mediante cirugía, obteniendo muestras de los ganglios linfáticos por laparotomía utilizando un acceso transperitoneal o extraperitoneal, en las últimas décadas cobraron importancia las técnicas de mínima invasión como la laparoscopia que demostró superioridad, reduciendo el sangrado transoperatorio, los días de estancia hospitalaria y la formación de adherencias. (13) sin embargo se abandonó el pre tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos en CaCu luego de que un meta-análisis en el 2014 demostrara que no existía beneficio del pretratamiento y sugería que hasta podría ser perjudicial porque retrasaba el inicio del tratamiento.(20)

La mayoría de las MGPA son asintomáticas, pero si el diagnóstico o tratamiento se retrasa el aumento de tamaño de estas se puede ocasionar signos o síntomas como dolor lumbar, hidronefrosis u otros atribuidos a la presión de las estructuras retroperitoneales adyacentes. (13) Actualmente el diagnóstico se realiza mediante estudios de imagen TAC, RM y/o PET.

I.2.2 Tratamiento

El tratamiento actual para MGPA consiste en quimioradioterapia (QT/RT) de campo extendido, con dosis total de 45-50Gy, repartidos en 25 fracciones de 1.8 a 2Gy seguida de Braquiterapia (dosis total punto A >85Gy).(22–25) La Braquiterapia puede ser de alta o baja tasa, de acuerdo a la disponibilidad de equipos, está asociada con una mejor supervivencia específica (RR 0.64 IC95% 0.57-0.71) y supervivencia global (RR0.66 IC95% 0.60-0.74) (11,14) . El uso de QT/RT de campo extendido ofrece un control de la enfermedad cuando

los ganglios son menores de 2cm, esta eficacia se reduce con MGPA más grandes. Las recurrencias en esta etapa son predominantemente a distancia.

II.3 Quimioterapia Neoadyuvante en CaCu

La quimioterapia neoadyuvante puede reducir el tamaño del tumor primario, aumenta la vascularización, destruyendo la fracción de células hipóxicas que puede brindar mayor radiosensibilidad al tumor remanente y erradica la enfermedad micrometastásica (26–28).

La quimioterapia sistémica como tratamiento inicial en CaCu está indicada en la etapa clínica IVB o cuando se presenta recurrencia sistémica. Las combinaciones sugeridas para la primera línea es platinos (carbo o cisplatino) /paclitaxel/bevacizumab, otros tratamientos recomendados cisplatino paclitaxel, carboplatino paclitaxel, topotecan/paclitaxel/bevacizumab, topotecan/paclitaxel, cisplatino/topotecan (14,29–32). El carboplatino en combinación con paclitaxel una de las opciones de tratamiento de primera línea para CaCu EC IVB. La quimioterapia se administra durante un total de 6 a 8 ciclos. La respuesta completa se alcanza aproximadamente en el 26% de las pacientes, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de alrededor de 18 meses (33).

Datos publicados de un ensayo clínico fase III (JCOC0505) sugieren que carboplatino/paclitaxel no es inferior a la combinación de cisplatino/paclitaxel, los resultados muestran una mediana de supervivencia global de 18.3 vs 17.5 con un HR para el brazo de carboplatino de 0.994 (IC90% 0.79-1.25) $p=0.032$ en este estudio se demostró también que se redujo significativamente la tasa de hospitalización en este brazo de tratamiento. Sin embargo, también se demostró una menor supervivencia global para pacientes con carboplatino que no habían recibido antes terapia con cisplatino por lo que se sugiere utilizar carboplatino solamente si el paciente ya recibió con anterioridad cisplatino (34). Un análisis sistemático analizó los datos de cisplatino/paclitaxel vs Carboplatino/paclitaxel sugiere que

el brazo de carboplatino tiene menor toxicidad y es igual de efectivo que el brazo de cisplatino, en enfermedad metastásica o recurrente.(35) Debido a que la QT/RT de campo extendido tiene elevada toxicidad, el esquema de carboplatino/paclitaxel puede ser una opción prudente porque reporta menor frecuencia de eventos adversos que el cisplatino y su administración es más fácil (36–41).

II.3.1 Quimioterapia Neoadyuvante en CaCu localmente avanzado

Las pacientes con ganglios retroperitoneales positivos tienen un riesgo significativo de progresión sistémica a pesar del tratamiento con QT/RT de campo extendido (estándar), esto justifica la realización de algunos estudios que combinan la administración de quimioterapia sistémica antes del tratamiento estándar en un intento de mostrar que puede mejorar los resultados en términos de supervivencia.

Es importante agregar que la estadificación ha cambiado hace muy poco tiempo, por lo que la información disponible acerca de la subclasificación de enfermedad ganglionar es limitada, de ahí la importancia de continuar con el estudio de diferentes opciones de tratamiento en este grupo de pacientes.

Boardman et al publicó en 2018 un estudio fase 1 que evaluaba la seguridad de la adición de quimioterapia sistémica (carboplatino/paclitaxel) previa al tratamiento de QT/RT de campo extendido, se incluyeron 11 mujeres y 9 fueron evaluables para el análisis de dosis máxima limitada por toxicidad, concluyendo que la dosis de paclitaxel 135 mg/m² y carboplatino AUC 5 es factible en mujeres con ganglios para-aórticos positivos (42). McCormanck et al reportaron toxicidad aceptable (20% grado 3/4) durante la neoadyuvancia con dosis densas de carboplatino y paclitaxel un estudio fase 2 de un brazo de QT neoadyuvante seguida de QT/RT concomitante, donde se incluyeron 46 pacientes

con CCLA, de estas, 11% tuvieron MGPA. Reportan una supervivencia global de 67% en el (41). Shimoji et al publicó a principios del 2020 los resultados de un estudio fase 2 de un brazo de quimioterapia neoadyuvante en base a cisplatino y paclitaxel seguida de QT/RT concomitante de campo extendido, la supervivencia global a tres años fue de 70.1% y la supervivencia libre enfermedad de 48.5%. El 86.5% completaron el tratamiento planeado, en la fase de neoadyuvancia se presentó neutropenia grado 3 y 4 en el 10.8% y 5.4% respectivamente (43).

II.3.2 Seguridad

La toxicidad de la combinación de Carboplatino y paclitaxel ha sido ampliamente estudiada y se describe que la misma es aceptable. Las toxicidades grado 4/3 más comunes incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, artralgia, mialgia y neuropatía.(40,44–46)

II.4 Toxicidad por radioterapia de campos extendidos en pacientes con CaCu IIIC2

Diferentes estudios describen que la toxicidad en pacientes tratadas con QT/RT concomitante de campos extendidos es mucho mayor que la reportada en que la QT/RT estándar (sin extensión de campo) principalmente por el sitio irradiado. En general se describe una proporción del 35% de pacientes que presentaran toxicidad aguda grado 3 o mayor y 17.6% de toxicidad tardía (después de 6 meses de haber concluido el tratamiento). El evento adverso agudo grado 3 mayor más frecuente es la toxicidad hematológica que puede presentarse entre el 26 al 45% de las pacientes. Se describe también toxicidad grado 3 de tipo gastrointestinal (nausea, diarrea y dolor abdominal) en un porcentaje menor al 10%. La toxicidad tardía grado 3 o mayor más frecuentemente reportada es la gastrointestinal y genitourinaria que se presenta en entre el 9 al 12%.(13,47–50)

II.4.1 Escalas de toxicidad de radioterapia de la RTOG

Los efectos tóxicos son susceptibles de ser medidos, y la RTOG (Radiation therapy oncology Group) proponen una serie de criterios para evaluar y gradificar los efectos secundarios de la RT. Esta diferencia entre toxicidad aguda y toxicidad crónica y son los más utilizados en la práctica clínica en Radio-Oncología, considerando al grado 0 como ausencia de toxicidad y la muerte de la paciente directamente relacionada con la toxicidad se considera grado 5.(51–53)

II.5 Calidad de vida en Pacientes con cáncer ginecológico

La evaluación de la calidad de vida (QOL) es importante para medir el impacto total de los tratamientos en el bienestar de los pacientes. La inclusión de la calidad de vida como resultado en los ensayos clínicos permite a los investigadores comparar diferentes tratamientos para más allá de los objetivos tradicionales de tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia general. Esto es especialmente importante en etapas avanzadas de la enfermedad cuando un tratamiento ofrece un modesto beneficio en supervivencia sobre otro a expensas de una mayor toxicidad. En los últimos años, el interés en la calidad de vida del paciente ha aumentado y dichos objetivos se están integrando en los ensayos clínicos, brindando posibilidades de ampliar las decisiones de tratamiento basadas en los datos de calidad de vida. La calidad de vida en pacientes con CaCu en etapas avanzadas se reporta como pobre y generalmente durante el tratamiento las pacientes presentan menores puntajes generales menores, especialmente en las escalas de función física. (54)

Para fines de este proyecto utilizaremos los siguientes cuestionarios para medir Calidad de vida:

II.5.1 Cuestionario QLQ-C30 de la EORTC

Se emplea en varios estudios oncológicos y en la práctica clínica diaria, este es el cuestionario de calidad de vida más utilizado en ensayos clínicos en países de habla hispana, y es también ampliamente utilizado en el resto del mundo. 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 calidad de vida en relación a aspectos físicos, emocionales, sociales y a nivel de funcionalidad de los pacientes con cáncer.

Cuestionario QLQ-CX24 de la EORTC para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer Cérvicouterino

Se emplea en estudios oncológicos y en la práctica clínica, está validado para población mexicana y consta de 14 preguntas que evalúan la calidad de vida en relación a síntomas físicos (gastrointestinales y genitourinarios); función vaginal y sexual; imagen corporal. Además de la evaluación de síntomas vasculares, neuropáticos, menopáusicos y de actividad sexual. Las últimas 5 preguntas son sólo para pacientes con actividad sexual.

Para cada pregunta la respuesta única posible se elige al igual que en las escalas funcionales del QLQ-C30. La cuantificación del puntaje se realiza de acuerdo a las normas de la EORTC para cada cuestionario, QLQ-C30 versión 3.0 y QLQ-CX24.(55–57)

Ya que la enfermedad localmente avanzada y particularmente la enfermedad ganglionar paraaórtica en CACU continúa siendo un problema debido a que la enfermedad podría catalogarse como enfermedad sistémica, es necesario buscar alternativas de tratamiento en este grupo particular de pacientes, que si bien, no es muy grande ya que representa cerca del 15% de los casos vistos en nuestro instituto, requiere atención especial y en considerar una modalidad más agresiva en su tratamiento. Haciendo una revisión en el

registro clinicaltrials.gov fue posible localizar un solo estudio enfocado a este grupo particular de pacientes, lo cual hace que el INCAN sea una institución que debido a su característica deba enfocarse también en este particular grupo de pacientes.

Debido a que las pacientes con ganglios retroperitoneales para-aórticos positivos tienen un riesgo significativo de progresión a distancia a pesar del tratamiento estándar actual que es la QT/RT concomitantes con campo extendido, la administración de quimioterapia sistémica aunado a tratamiento estándar puede mejorar los resultados.

Es importante agregar que la estadificación ha cambiado hace muy poco tiempo, por lo que la información disponible acerca de la subclasificación de enfermedad ganglionar es limitada, de ahí la importancia de continuar con el estudio de diferentes opciones de tratamiento en este grupo de pacientes.

El objetivo del presente estudio es evaluar la seguridad y tasa de respuesta de la quimioterapia neoadyuvante seguida de QT/RT con campo extendido seguida de braquiterapia en pacientes con CACU ECIIIC2, en comparación con el tratamiento estándar actual.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CaCu es un problema de salud pública en los países de ingresos medios y bajos (PIMB) siendo relativamente frecuente el tener pacientes con enfermedad ganglionar para-aortica, la quimioradioterapia concomitante de campo extendido y braquiterapia es el tratamiento habitual, sin embargo, es necesario evaluar opciones de tratamiento que mejoren la tasa de control local y al mismo tiempo no tengan un incremento importante en la toxicidad por los mismos.

Es importante agregar que la estadificación ha cambiado hace muy poco tiempo, por lo que

la información disponible acerca de la subclasificación de enfermedad ganglionar es limitada, de ahí la importancia de continuar con el estudio de diferentes opciones de tratamiento en este grupo de pacientes.

4. JUSTIFICACION

Debido a que las pacientes con ganglios retroperitoneales para-aórticos positivos tienen un riesgo significativo de progresión a distancia a pesar del tratamiento estándar actual que es la quimio-radioterapia concomitantes con campo extendido, la administración de quimioterapia sistémica aunado a tratamiento estándar puede mejorar los resultados.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La quimioterapia neoadyuvante seguida del tratamiento estándar añadirá mayor tasa de respuesta con toxicidad aceptable en comparación con el tratamiento estandar en pacientes con CACU ECIIIC2?

6. HIPÓTESIS

El uso de la quimioterapia neoadyuvante seguida del tratamiento con quimioradioterapia concomitante campo extendido seguido de braquiterapia añadirá mayor tasa de respuesta y no incrementará la toxicidad por el tratamiento en comparación con la quimioradioterapia concomitante campo extendido seguido de braquiterapia en pacientes con CACU ECIIIC2.

7. OBJETIVOS

- Primario
 - Determinar la seguridad y eficacia de la quimioterapia neoadyuvante seguida de quimioradioterapia concomitante campo extendido seguida de

braquiterapia en comparación con quimiorradioterapia concomitante campo extendido seguida de braquiterapia en CaCu EC IIC2.

- Secundarios
 - Determinar el perfil de seguridad
 - Evaluar la supervivencia libre de enfermedad a los dos años
 - Evaluar la supervivencia global a los tres años
 - Evaluar la calidad de vida

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 Diseño

Estudio Fase II abierto aleatorizado de quimioterapia neoadyuvante seguida del tratamiento con quimiorradioterapia concomitante campo extendido seguido de braquiterapia comparado con quimiorradioterapia concomitante campo extendido seguido de braquiterapia en pacientes con CaCu EC IIC2.

8.2 Pacientes y muestras

Pacientes evaluadas en la consulta externa del departamento de gineco-oncología del Instituto Nacional de Cancerología de México con CaCu, etapa clínica IIC2 escamoso, adenoescamoso o adenocarcinoma sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia.

Se utilizará una muestra por conveniencia debido a la frecuencia de la condición a la que se pretende realizar el estudio. Se incluirán 25 pacientes por brazo de tratamiento diagnosticadas con CaCu EC IIC2. En total 50 pacientes participaran en el estudio.

8.2.1 Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años.
- CaCu etapa clínica (FIGO 2018) IIIC2
- Histología: escamoso, adenoescamoso o adenocarcinoma.
- Sin tratamiento previo.
- Sin metástasis a distancia descartada mediante PET/CT.
- Estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativo del Este ECOG 0-2
- Biometría Hemática obtenida al menos 14 días antes del ingreso al estudio con adecuada función de la médula ósea definida como:
 - Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,500$ células/mm³
 - Plaquetas $\geq 100,000$ células/mm³
 - Hemoglobina ≥ 10.0 g/dl
 - Hemoglobina < 10 g/dl solo en caso de corresponder al brazo experimental, sin presentar síndrome anémico definido como:
 - Conjunto de signos y síntomas causados por el descenso de eritrocitos.
 - Recuento de leucocitos ≥ 4000 células/mm³
- Función renal adecuada definida como:
 - Creatinina sérica ≤ 1.5 mg/dl o depuración de creatinina calculada ≥ 55 ml/min (Cockcroft-Gault).
- Función Hepática adecuada definida como:
 - Aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) ≤ 3 veces el límite superior normal. Fosfatasa Alcalina ≤ 2.5 veces el límite superior normal. Y bilirrubina total ≤ 1.5 veces el límite superior normal.

- Las pacientes portadoras de VIH (virus de inmunodeficiencia humana) deben tener un recuento de linfocitos CD4 \geq 350 células/mm³ medidos dentro de los 14 días previos al ingreso en estudio (no es necesaria una prueba del VIH para ingresar a este protocolo).
- La paciente debe tener la capacidad de entender el protocolo y proporcionar el consentimiento informado específico del estudio antes del ingreso al mismo.
- Prueba de embarazo negativa

8.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que tuvieron tratamiento quimioterapéutico, quirúrgico y/o radioterapia para patologías del tracto reproductor femenino.
- Neoplasia invasora previa (excepto cáncer de piel no melanoma o cáncer papilar de tiroides) dentro de los 5 años previos a la inclusión a este protocolo.
- Enfermedad ganglionar voluminosa que requiera iniciar tratamiento con quimioterapia neoadyuvante de acuerdo con el criterio médico, en el momento de la evaluación de la paciente.
- Quimioterapia sistémica previa para el CaCu actual, tener en cuenta que la quimioterapia previa para un cáncer diferente es aceptada, siempre y cuando hayan pasado al menos 5 años.
- Radioterapia previa a la pelvis que podría resultar en la sobreposición de campos de radioterapia.
- Comorbilidades activas severas o no controlada, definida como:
 - Angina inestable y/o insuficiencia cardiaca congestiva que requirió hospitalización en los últimos 6 meses.
 - Infarto de miocardio transmural en los últimos 6 meses.

- Infección bacteriana o micótica aguda que requiera antibióticos intravenosos en el momento del ingreso al estudio.
- Exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otra enfermedad respiratoria que requiera hospitalización o que contraindique la terapia del estudio en el momento del ingreso al mismo.
- Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.
- Reacción alérgica conocida a cisplatino u otros fármacos en base a platinos.
- Otros factores que contraindiquen la terapia experimental.
- Embarazo o lactancia en el momento del diagnóstico.

8.2.3 Criterios de eliminación

- Decisión del paciente de retirar el consentimiento informado.
- Falta de apego al tratamiento, definido como la falta de dos o más citas programadas sin justificación que amerite el retraso, que la paciente no acuda a la quimioterapia, que no asista al tratamiento de braquiterapia.
- Progresión de la enfermedad antes del inicio del tratamiento y después de haber firmado el consentimiento informado.
- Reacción alérgica durante el tratamiento a platinos, que impida el uso de los mismos.
- Tener dos neoplasias primarias diagnosticadas antes del inicio tratamiento con excepción del carcinoma papilar que se encuentre confinado a la tiroides.
- Embarazo durante el tratamiento.

Las definiciones de las variables se observan en la tabla 2.

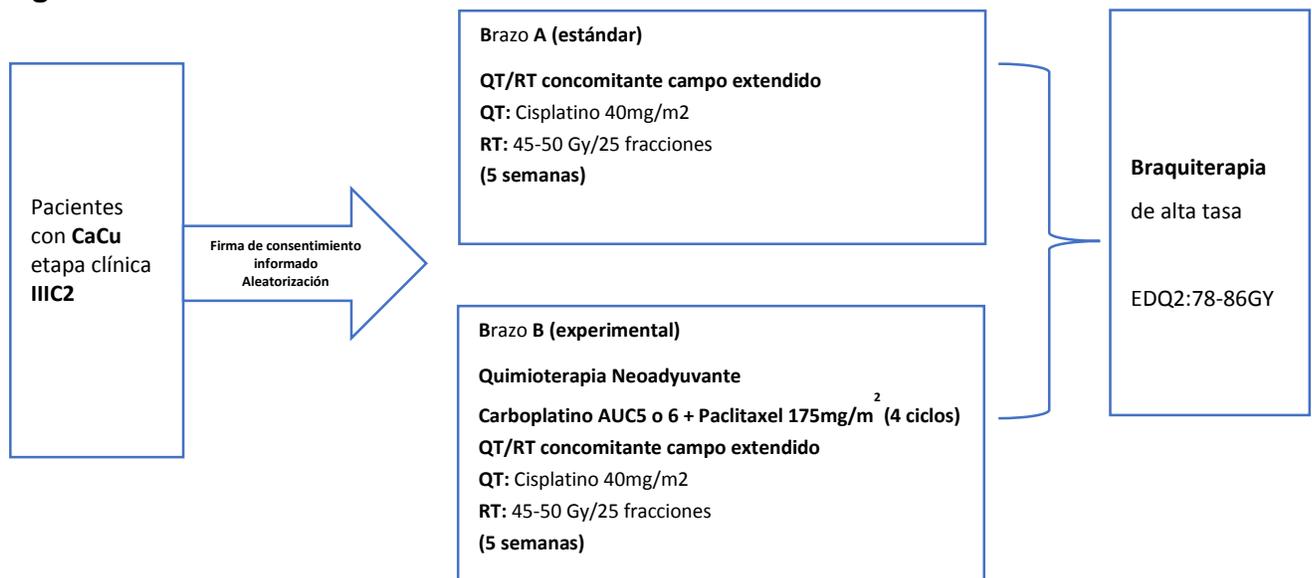
Tabla 2: Definición de variables*

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Edad cronológica en años al someterse al tratamiento quirúrgico	Cuantitativa discreta	Número de años
Diagnóstico Patológico	Reporte histopatológico de biopsia cervical con diagnóstico compatible a cáncer cérvico uterino	Cualitativa Dicotómica	0. No 1. Sí
Sangrado	Pérdida estimada reportada durante el tratamiento	Cuantitativa discreta	En mililitros (ml)
Toxicidad	Grado 1,2,3 o 4	Cualitativa Dicotómica	0. No 1. Sí
Plan de Seguimiento	Se consideró el plan de seguimiento de acuerdo con normas internacionales	Cualitativa Nominal	0. Vigilancia 1. Imagen 2. Biopsia

Variables recolectadas para los datos clínicos del estudio

*Datos obtenidos en expediente electrónico INCAnet.

Figura 1.- Características del estudio



8.3 Métodos

8.3.1 Aleatorización

La aleatorización de pacientes será realizada de manera electrónica utilizando el programa Sealed Envelope Ltd. 2016. Create a blocked randomisation list. [Online] Available from: Sealed Envelope Ltd. 2016. Create a blocked randomisation list. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> [Accessed 19-abr-2020].

La asignación del tratamiento será realizada por el equipo del comité de investigación del INCan, después de que la paciente firme el consentimiento informado, el investigador principal o alguno de sus colaboradores se comunicará vía electrónica o telefónica (según convenga) con el personal del comité de investigación encargado de la asignación según la lista que se ha proporcionado previamente y con la finalidad de no crear un sesgo en el momento de la asignación.

8.3.2 Grupos de estudio.

Brazo 1 (Experimental)

- **Quimioterapia neoadyuvante**

La fase de quimioterapia neoadyuvante será en base a **paclitaxel** 175 mg/m² y **carboplatino** AUC 5 o 6, por 4 ciclos (cada ciclo tiene una duración de 21 días)

- **QT/RT concomitante**

Esta fase tiene una duración de 5 semanas y empieza 7 días después del último ciclo de quimioterapia administrada o tan pronto como se recuperen los valores de la biometría hemática a valores que según CTCAE v5 no sean consideradas como de riesgo (58).

Cisplatino 40mg/m² (semanal durante 5 semanas) en concomitancia con **radioterapia** 45-50Gy en 25 fracciones campo extendido seguido de braquiterapia 28Gy a punto A.

Brazo 2 (Estándar)

- **QT/RT concomitante**

Cisplatino 40mg/m² (semanal durante 5 semanas) en concomitancia con **radioterapia**

45-50Gy en 25 fracciones campo extendido seguido de braquiterapia 28Gy a punto A.

Una vez completados los esquemas terapéuticos ambos grupos iniciaran seguimiento trimestral hasta cumplir los 2 años y posteriormente semestral hasta completar los 5 años.

8.3.3 Población de estudio

Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor de cérvix y linfadenopatía paraaórtica determinada por una tomografía por emisión de positrones (PET) con 2-desoxi-2- [flúor-18] fluoro-D-glucosa integrada con tomografía computarizada o si el PET es negativo basada en examen histológico de disección de ganglios linfáticos paraaórticos.

8.3.4 Factibilidad del estudio:

En la Unidad Funcional de Ginecología se reciben al año 400 de pacientes con CaCu invasor de las cuales entre 20 y 30 presentan EC IIIC2.

Las maniobras del proyecto están incluidas en el programa de gastos catastróficos en el INCan por lo que los gastos del estudio serán cubiertos por este programa.

8.3.5 Tamaño de muestra requerido

Por el tipo de estudio se ha considerado un tamaño muestral de 25 individuos por brazo de tratamiento con los cuales podrá ser factible identificar la eficacia y seguridad del tratamiento. Este tipo de estudio se ha definido de esta manera por factibilidad.

8.3.6 Procedimientos del estudio

DIAGNÓSTICO

Todas las pacientes tendrán dos estudios de imagen iniciales, TAC de tórax abdomen y pelvis (estudio de rutina) y una vez que ingresen al protocolo se les realizará un PET. En ambos casos se medirá el eje corto de cada ganglio sospechoso, se clasificarán como positivos si pierden morfología y miden >10mm y como sospechosos aquellos que midan entre 5-10mm, y SUVmax >5, establecido para apoyar la enfermedad metastásicas.(19)

TRATAMIENTOS

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: Carboplatino y Paclitaxel (4 ciclos, duración de cada ciclo de 21 días).

Premedicación para la Administración de Quimioterapia

La premedicación se realizará de acuerdo a los procedimientos locales y a criterio del médico tratante.

- **Paclitaxel** 175mg/m² en 250 ml de dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9% IV durante 3 horas (o preparado según la ficha técnica de la marca utilizada en el sitio o de acuerdo a los procedimientos locales si es diferente; seguidos de carboplatino. Este tratamiento se administra el día 1 de cada ciclo por 4 ciclos. Para pacientes con superficie corporal (calculado usando el peso corporal actual) > de 2.0m², la dosis de paclitaxel debe calcularse usando una superficie corporal = 2.0m² (dosis total máxima = 160 mg). Debe recalcularse la superficie corporal si el peso cambia en > 10%. Paclitaxel debe administrarse utilizando tubos sin PVC y filtros en línea (consulte las pautas de fabricante) y administrarse antes de la infusión de carboplatino. Se aceptan una variación de la dosis de +/- 5% para ambos fármacos.

• **Carboplatino** Se administra calculando AUC 5 o 6 en 250-500 ml de dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9% IV durante 1 hora, después de completar la infusión de paclitaxel el día 1 de cada ciclo de estudio de 3 semanas. La dosis de carboplatino se debe calcular de acuerdo con la fórmula de Calvert de la siguiente manera:

Dosis de carboplatino = AUC objetivo x (tasa de filtrado glomerular TFG + 25).

Dosis máxima de carboplatino (mg) = AUC objetivo (mg-min/ml) x (150 ml/min)

La dosis máxima se basa en una estimación de TFG que se limita a 125 ml/min para pacientes con función renal normal. No deben usarse valores estimados de TFG más altos.

Para un AUC objetivo = 6, la dosis máxima es $6 \times 150 = 900$ mg.

Para un AUC objetivo = 5, la dosis máxima es $5 \times 150 = 750$ mg.

Para un AUC objetivo = 4, la dosis máxima es $4 \times 150 = 600$ mg.

A fines de este estudio, la TFG se considera equivalente al aclaramiento de creatinina. La dosis exacta de carboplatino depende de la TFG y el método de cálculo de la TFG también afectará la misma. El FG se calculará utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault o Jellife o por la fórmula de Wright, u orina de 24 horas.

Si usa la fórmula Cockcroft-Gault / Jellife, use AUC6

Si usa la fórmula de Wright, use AUC5

Si usa orina de 24 horas, use AUC6.

Las fórmulas, como la de Cockcroft-Gault, son inexactas en los extremos de edad y peso.

La TFG calculada puede ser falsamente alta en mujeres obesas jóvenes y falsamente baja en mujeres delgadas de edad avanzada. Es importante que el oncólogo médico tenga en cuenta estas imprecisiones.

Si, antes del Ciclo 1, la creatinina sérica es baja (≤ 0.6 mg/mL o ≤ 53 μmol/L) o hay evidencia de falla renal (TFG <60 ml/minuto), se requiere una medición formal de la TFG, utilizando una recolección de orina de 24 horas.

La dosis de carboplatino debe recalcularse antes de cada infusión, la dosis debe recalcularse si la creatinina se eleva por encima de 1,5 X ULN.

La dosis total de carboplatino se limitará a 270 mg (correspondiente a un FG de 110 ml/min).

Se debe indicar la misma dosis de carboplatino cada semana a menos que la creatinina aumente en un 10%.

Consideraciones Generales de la Quimioterapia Neoadyuvante

La quimioterapia de inducción debe administrarse el día 1 de cada ciclo. Se permiten desviaciones menores por razones logísticas, o toxicidad como un intervalo de 8 o 9 días seguido de un intervalo de 6 días, pero deben evitarse en lo posible. El intervalo desde la última dosis de quimioterapia de inducción hasta el inicio de cisplatino debe ser de un **mínimo de 7 días** para permitir la recuperación hematológica.

Modificaciones de dosis recomendadas

En lo posible se deberá administrar el tratamiento del estudio en la dosis planificada y el calendario. En caso de toxicidad significativa, la dosificación puede retrasarse y/o reducirse la dosis. En caso de múltiples toxicidades, la modificación de la dosis debe basarse en la peor toxicidad observada. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a los investigadores cualquier síntoma adverso. Además de las modificaciones de dosis, se alienta a los investigadores a emplear la mejor atención de apoyo de acuerdo con las prácticas clínicas institucionales locales y de acuerdo con la guía para eventos adversos seleccionados que se describe a continuación.

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendada

Medicamento	Dosis de inicio	Dosis nivel 1	Dosis nivel 2
Paclitaxel	175 mg/m ²	135 mg/m ²	110 mg/m ²
Carboplatino	AUC 6	AUC 5	AUC 4
Carboplatino	AUC 5	AUC 4	AUC 3

Para mantener la eficacia de la dosis y la administración de dosis acumulada de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, se deben realizar esfuerzos razonables para minimizar la reducción de la dosis y los retrasos en el tratamiento. Los pacientes cuyo tratamiento se retrasa debido a eventos adversos deben evaluarse a intervalos semanales (o menos) hasta que se haya producido una recuperación adecuada.

Las dosis deben ajustarse independientemente para cada medicamento. Los pacientes que no toleran dos reducciones de dosis de carboplatino y/o paclitaxel deben interrumpir el tratamiento. La modificación de la dosis (demoras de dosis y cambio de dosis) para carboplatino/paclitaxel debido a reacciones adversas debe realizarse de acuerdo con la guía proporcionada a continuación, el etiquetado del producto y las pautas institucionales.

Pautas generales para toxicidad hematológica

Las decisiones de tratamiento se basarán en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en lugar del recuento total de glóbulos blancos (LEU). El día 1 de cada ciclo de quimioterapia citotóxica no se administrará hasta que el RAN sea $\geq 1,500$ células/uL y el recuento de plaquetas sea $\geq 100,000$ / uL. La quimioterapia se puede retrasar por un máximo de 3 semanas. Los pacientes que no logran recuperar el RAN adecuado a pesar de un retraso de 3 semanas deben interrumpir la quimioterapia.

Uso de factores de crecimiento hematopoyéticos

La mielosupresión puede ser un efecto secundario significativo de la quimioterapia. Se pueden usar factores de crecimiento mieloide (ya sea filgrastim o pegfilgrastim). Los pacientes pueden recibir eritropoyetina (EPO), suplementos de hierro y/o transfusiones según esté clínicamente indicado para el tratamiento de la anemia.

Modificaciones para toxicidades hematológicas

No habrá reducciones de dosis de paclitaxel basadas en la toxicidad hematológica. La aparición inicial de neutropenia limitante de la dosis o trombocitopenia limitante de la dosis se tratará de acuerdo a lo siguiente.

Tabla 4. Modificaciones de toxicidades hematológicas

Neutropenia Limitante de dosis	trombocitopenia limitante de dosis	Primera ocurrencia	Segunda ocurrencia	Tercera ocurrencia
Si	No	Reducción de carboplatino una AUC (unidad)	Agregar factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener las dosis actuales de la QT.	Discontinuar la QT
Si	Si	Reducción de carboplatino una AUC (unidad)	Agregar factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener las dosis actuales de la QT.	Discontinuar la QT
No	Si	Reducción de carboplatino una AUC (unidad)	Reducción de carboplatino una AUC (unidad)	Discontinuar la QT

La neutropenia limitante de la dosis se define por la aparición de neutropenia febril (como se define dentro del CTCAE), neutropenia prolongada de Grado 4 persiste ≥ 7 días, el retraso del tratamiento durante más de 7 días debido a la neutropenia, RAN <1000 células / uL el día 1, u omisión del día 8 o día 15 paclitaxel debido a la neutropenia.

La trombocitopenia limitante de la dosis se define por cualquier aparición de trombocitopenia de Grado 4 ($\geq 25,000/uL$) o sangrado asociado con Grado 3 trombocitopenia (25,000 a 50,000/uL), retraso del tratamiento en el día 1 de un ciclo por más de 7 días debido a trombocitopenia, recuento de plaquetas de $<75,000/uL$ en el día 1.

Modificaciones de dosis y retrasos de la quimioterapia: otras toxicidades no hematológicas y anomalías de laboratorio

Toxicidad renal: No se espera que la combinación de carboplatino y paclitaxel, cause directamente toxicidad renal. Por lo tanto, no hay modificaciones de dosis específicas para la toxicidad renal. Sin embargo, debido a la etapa clínica de las pacientes estas pueden desarrollar falla renal por compresión de los conglomerados ganglionares a las estructuras vecinas, causando hidronefrosis y falla renal aguda. Por lo que se debe tener cuidado y evaluar la función renal. La dosis de carboplatino debe recalcularse en cada ciclo en cualquier paciente que desarrolle insuficiencia renal definida por creatinina sérica mayor de 1.5 veces el ULN.

Toxicidad hepática: No se espera toxicidad hepática como complicación directa de la quimioterapia, en el caso de elevación de Grado 3 (o mayor) en AST, ALT, fosfatasa alcalina o bilirrubina total, el paclitaxel debe reducirse en 1 nivel de dosis y la quimioterapia debe retrasarse hasta recuperarse al Grado 1.

Neuropatía: La neuropatía sensorial o motora de grado ≥ 2 requiere que se interrumpa el tratamiento con paclitaxel hasta que la neuropatía se haya resuelto a un máximo de grado 1. Al recuperarse, el paclitaxel debe reducirse en 1 nivel de dosis. Si esto requiere un retraso de más de 3 semanas, se debe omitir el paclitaxel de los ciclos posteriores y continuar el tratamiento con un solo agente carboplatino en el mismo AUC utilizado en combinación con paclitaxel. La neuropatía sensorial o motora de grado ≥ 3 requiere que se omita el paclitaxel de los ciclos posteriores, y el tratamiento continuó con carboplatino de un solo agente a la misma dosis que la utilizada previamente.

Mucositis: Para la mucositis de Grado ≥ 3 , la quimioterapia se debe retrasar hasta que la mucositis se haya resuelto a Grado ≤ 1 . El paclitaxel puede reducirse en un nivel de dosis en ciclos posteriores según el criterio médico del investigador.

Hipersensibilidad a Paclitaxel.

Una reacción de hipersensibilidad al paclitaxel no es una toxicidad limitante de la dosis. El manejo agudo debe ocurrir según la práctica local. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden volver a tratarse con paclitaxel a la dosis completa de acuerdo con los protocolos locales. Es probable que esto incluya un aumento de los medicamentos profilácticos y/ o una disminución de la velocidad de infusión inicial con un aumento gradual de la velocidad en ausencia de reacciones de hipersensibilidad adicionales.

En el caso de reacciones de hipersensibilidad recurrentes, a pesar de una premedicación adecuada, el paclitaxel puede suspenderse a discreción del médico tratante, y el paciente puede continuar el tratamiento con carboplatino.

Hipersensibilidad al carboplatino

Si hay una reacción de hipersensibilidad al carboplatino, entonces esto debe manejarse de acuerdo a los protocolos institucionales locales. En el caso de reacciones de hipersensibilidad recurrentes, a pesar de la premedicación adecuada, el carboplatino puede suspenderse a discreción del médico tratante, y el paciente puede continuar el tratamiento con un agente único paclitaxel.

Otras toxicidades de la quimioterapia

No se modificarán las dosis planeadas por eventos adversos como alopecia, náuseas, diarrea o estreñimiento. Estos efectos secundarios deben tratarse con terapia médica de apoyo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden usarse profiláctica o sintomáticamente, según la práctica local para el tratamiento de la artromialgia inducida por paclitaxel. Para cualquier otro evento adverso Grado 4 de gravedad (CTCAE v4.03) considerado al menos posiblemente relacionado con el tratamiento de quimioterapia, se debe suspender la quimioterapia. Para cualquier otro evento adverso de la gravedad Grado 3 (CTCAE v4.03) considerado al menos posiblemente relacionado con el tratamiento de quimioterapia, el tratamiento debe suspenderse hasta la recuperación al Grado 1 y el tratamiento posterior debe reducirse en un nivel de dosis.

Medicamentos concomitantes

Los pacientes no deben recibir ninguna otra terapia contra el cáncer u otros medicamentos en investigación mientras estén en el ensayo. Se debe tener precaución al elegir medicamentos de apoyo y antibióticos para minimizar el riesgo de aumento de la toxicidad del fármaco, en particular los medicamentos que inhiben el CYP3A4 y podrían aumentar la

toxicidad del paclitaxel. Los medicamentos tradicionales y herbolarios pueden causar interacciones desfavorables y deben discutirse con el paciente.

QT/RT CONCOMITANTE: Se deben administrar 5 dosis semanales de cisplatino (mínimo 3)

RADIOTERAPIA

El tratamiento con radioterapia (RT) para este estudio, está compuesta de dos fases, la primera es la administración de la radioterapia externa y la segunda es la administración de braquiterapia.

RADIOTERAPIA EXTERNA

Las pacientes serán tratadas en acelerador lineal con megavoltaje (6-20 MV). Recibirán el tratamiento con RT externa de lunes a viernes o 5 días consecutivos por semana. Idealmente recibirán una sesión de radioterapia al día o podrán recibir dos sesiones al día, siempre y cuando exista un lapso de 6 horas entre ambas fracciones con el objetivo de lograr un adecuado tiempo de prostración. Las pacientes no recibirán radioterapia externa y braquiterapia el mismo día. La planeación de radioterapia externa será con técnica conformal/3D, se utilizará IMRT o VMAT de acuerdo con la disponibilidad del recurso.

PLANEACIÓN DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA:

TOMOGRAFÍA DE SIMULACIÓN

La simulación se realizará con el paciente en decúbito dorsal, como inmovilizador se permite el uso de soporte para piernas. La paciente se simulará con el recto: vacío y con la vejiga llena (posterior al vaciado vesical, se indica a la paciente la ingesta de 500 cc de agua con un tiempo de espera de 30 minutos). La tomografía de simulación será adquirida

desde T6, y hasta 5 cm por debajo de las tuberosidades isquiáticas, los cortes serán de 3 a 5 mm, se utilizarán 3 marcas en la piel a nivel de las crestas iliacas (dos laterales y una anterior), mismos que funcionarán como puntos de localización.

DELINEACIÓN DEL VOLUMEN

Los siguientes volúmenes serán delineados en los cortes axiales de la tomografía de simulación:

VOLUMEN OBJETIVO

CTV1: El volumen objetivo clínico 1 óoCTV1, mismo que incluirá el tumor del cérvix (GTV), el útero, ambos parametrios, los ovarios de ser visibles, y 3 cm de canal vaginal por debajo del tumor macroscópico del cérvix (GTV).

CTV2: El volumen objetivo clínico o CTV2, incluyen los ganglios iliacos comunes, iliacos internos y externos, los de la cadena obturatriz y los de la región presacra. Los ganglios macroscópicos visibles serán delimitados como GTV ganglionar.

CTV3: El límite superior del CTV3 será el hilio renal, será delimitado creando un margen de 7 mm alrededor de la aorta, vena cava y ganglios macroscópicos, siendo el límite inferior la bifurcación de la aorta. El CTV3 será editado para excluir hueso y músculos, y para incluir el área paraaórtica. Los ganglios macroscópicos visibles serán delimitados como GTV ganglionar.

PTV1: Añadir un margen de 12 a 15 mm al CTV1, de manera anterior/posterior/superior e inferior, y añadir un margen de 7 a 10 mm de manera lateral.

PTV2: Añadir un margen de 5 a 7 mm al CTV2 de manera isotrópica.

PTV3: Añadir un margen de 5 a 7 mm al CTV3 de manera isotrópica.

PTV TOTAL: Será la suma del PTV1 + PTV2 + PTV3.

ÓRGANOS DE RIESGO

VEJIGA: Se delimitará la pared externa de toda la vejiga.

RECTO: Se delimitará la pared externa del recto, desde el margen anal hasta el sigmoides.

RIÑONES: Se delimitará la pared externa de cada riñón individualmente, izquierdo y derecho.

CABEZAS FEMORALES: Se delimitarán las cabezas femorales teniendo como límite inferior el trocánter menor, se delimitarán de manera individual la derecha e izquierda.

CANAL MEDULAR (MÉDULA): Se delimitará el canal medular, tomándose como límite superior 2 cm por arriba del PTV3, y el límite inferior será el borde inferior de L2.

INTESTINO: Podrá ser delimitado con técnica de asa por asa o bolsa intestinal, de acuerdo a los lineamientos del servicio. La bolsa intestinal será delimitada como el área de la cavidad abdominal que incluye el espacio retroperitoneal. El límite superior será 2 cm por encima del PTV3, el límite inferior será hasta el último corte inferior en donde se visualizan las asas intestinales; mediante operaciones Booleanas, deberá sustraerse el volumen de la vejiga, recto y CTV2 y CTV3.

ADMINISTRACIÓN DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA

VERIFICACIÓN: Se realizará al inicio del tratamiento, y de manera ideal cada semana, mediante radiografías portales o mediante tomografía de haz de cono.

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO: La dosis de radioterapia externa será de 45 a 50 Gy divididos en 25 fracciones de 1.8 a 2 Gy por fracción, prescritos al PTV total, con al menos una cobertura del 95% de la dosis al 98% del volumen, y 98% de la dosis al 95% del volumen, con un punto caliente no mayor al 7%. El tratamiento será administrado 5 días a

la semana y el tiempo de tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia no deberá exceder los 56 días.

TÉCNICA: Las planeación y administración de la radioterapia, será de acuerdo a las recomendaciones descritas a la Comisión Internacional de Unidades de Radiación y Medidas en su reporte número 83 (ICRU por sus siglas en inglés)(59).

ARREGLO DE CAMPOS:

Una técnica de 4 campos isocéntricos es recomendable para la técnica conformal/3D, con protección personalizada en cada campo, y con técnica de “campo en campo”, la dosis y parámetros de homogeneidad deberá ser administrada conforme a la recomendación de la ICRU 50 y 62.(60,61)

Tabla 5. Parámetros de prescripción de dosis al PTV

VOLUMEN	OBJETIVO	RESTRICCIÓN
PTV D98%		≥ 95%
PTV D95%	≥ 97%	≥ 95%
D2%		≤ 107%

Tabla 6. Parámetros de restricciones de dosis para órganos de riesgo

ÓRGANO DE RIESGO	Restricción dosis/volumen
Vejiga	D2cc ≤ 107%
	V51Gy ≤ 40%
Recto	D2cc ≤ 107%
	V51Gy ≤ 30%

Riñón	V15 Gy ≤ 25%, dosis media ≤ 18 Gy (2)
Médula espinal	Dmax ≤ 50 Gy
Cabeza femoral	V50 Gy ≤ 50%
Médula espinal	Dmax ≤ 50 Gy
Cabeza femoral	V50 Gy ≤ 50%
Intestino	V45Gy ≤ 195 cc (2)
	V52 Gy ≤ 20 cc
	V55 Gy ≤ 5 cc

BRAQUITERAPIA

El tratamiento con braquiterapia es parte integral del tratamiento con radioterapia, será administrada siguiendo el protocolo local del servicio. La dosis total equivalente a 2 Gy (EQD2) de la radioterapia externa y la braquiterapia deberá ser de 78 -86 Gy en un tiempo de administración de 56 días como máximo.

BRAQUITERAPIA CON PLANEACIÓN EN IMAGEN 2D

Será administrada mediante la colocación de sonda vaginal y ovoides, la aplicación se realizará bajo sedación o anestesia, con la paciente en decúbito dorsal en posición de litotomía, en la medida de lo posible se recomienda la verificación de la colocación con ultrasonido. Se colocará sonda Foley en la vejiga y se administraran en el balón de la sonda 7 cc de medio de contraste diluido (1:10), la vejiga será llenada con 200 a 500 cc de solución fisiológica. Posterior a la colocación de los aplicadores, se adquieren imágenes ortogonales, en el cual se marcará el punto "A", que se encuentra a 2 cm craneal y lateral al cérvix. El punto A será el objetivo de prescripción en la braquiterapia.(62)

Punto vesical: El punto vesical será marcado en la cara posterior del balón de la sonda vesical de la radiografía lateral y en el punto central del balón en la radiografía anterior.

Los puntos rectales se delimitan 5 mm posterior a las gasas radiopacas que se utilizan para fijar el equipo de braquiterapia, o con sonda rectal de acuerdo con la preferencia del radiooncólogo.(62)

LIMITACIONES DE DOSIS

PUNTO VESICAL: < 70% de la dosis prescrita al punto A

PUNTO RECTAL: < 70% de la dosis prescrita al punto A

BRAQUITERAPIA CON PLANEACIÓN EN IMAGEN 3D

Al igual que en la planeación en imagen 2D, la planeación de la braquiterapia en imagen 3D será administrada mediante la colocación de sonda vaginal y ovoides, la aplicación se realiza bajo sedación o anestesia, con la paciente en decúbito dorsal en posición de litotomía, en la medida de lo posible se recomienda la verificación de la colocación con ultrasonido.

Para la braquiterapia con planeación en 3D, se recomienda seguir las guías de delineación de la GEC-ESTRO y restricciones para órganos de riesgo del mismo grupo.(63,64)

Se recomienda la delineación de las siguientes estructuras:

Tabla 7. Delineación de estructuras

GTV	Volumen tumoral grueso
CTV – IR	CTV de riesgo intermedio
CTV - HR	CTV de alto riesgo
Vejiga	Se delimitará la pared externa de toda la vejiga

Recto	Se delimitará la pared externa del recto, desde el margen anal hasta el sigmoides.
Intestino	Se delimitarán las asas cercanas a la región de alta dosis de radioterapia

Tabla 8. Recomendaciones de restricción

Vejiga D2 CC	90-95 Gy EQD2 (RTE + BQT)
Recto D2 CC	75 Gy (RTE + BQT)
Intestino D2 CC	75 Gy (RTE + BQT)

Interrupción de la radioterapia

Si se produce una interrupción de 7 días consecutivos o menos, la radioterapia debe completarse hasta la dosis total prescrita.

Cuando se produzca una interrupción de más de 7 días consecutivos, la reanudación de la terapia será a criterio del radioncólogo, pero se considerará una desviación inaceptable. El seguimiento debe continuar independientemente del tratamiento radioterapéutico recibido.

Criterios de cumplimiento para la radioterapia estándar

Variación aceptable

- Interrupción de la RT externa menor a 7 días consecutivos.
 - La dosis mínima al punto de especificación de la dosis es mayor o igual a 48 Gy para los pacientes para quienes la dosis planeada fue de 50 Gy o inferior a 36 Gy para los pacientes cuya dosis planeada fue de 37,5 Gy.
 - La dosis máxima a un volumen de $\geq 0,03$ cc de tejido dentro de la convergencia de los campos de tratamiento no debe exceder el 107% de la dosis prescrita.
- Desviación inaceptable
- El campo de RT no es el que se describe en el protocolo.

- La dosis mínima para el punto de especificación de la dosis es inferior a 48 Gy para los pacientes cuya dosis planeada es de 50 Gy o inferior a 36 Gy para los pacientes cuya dosis planeada es de 37,5 Gy.
- La dosis máxima a un volumen de $\geq 0,03$ cc de tejido dentro de la convergencia de los campos de tratamiento excede el 107% de la dosis prescrita.
- Criterios de cumplimiento para la radioterapia estándar
 - Variación aceptable
 - La dosis mínima al punto A debe ser del 100% de la dosis planeada (>85Gy)

Efectos Adversos

- Comunes: Náusea, dolor abdominal, disminución en la consistencia de las evacuaciones, sangre en heces, urgencia rectal, leucopenia, diarrea, urgencia urinaria, cistitis, irritación vaginal, sangrado vaginal, secreción vaginal, estrechamiento vaginal, resequedad vaginal, dispareunia, sangrado vaginal post coito, eritema en la piel, irritación de la piel, sensibilidad, dolor, edema, pérdida de cabello púbico y fatiga.
- Menos comunes:
 - Gastrointestinales: sangrado rectal, úlcera rectal, fístula rectal (requiere tratamiento quirúrgico), obstrucción intestinal (requiere tratamiento quirúrgico u hospitalización).
 - Genitourinarios: estenosis ureteral, riesgo de infección de la vejiga, inflamación vesical, disminución de la capacidad vesical, urgencia urinaria, hematuria, estenosis uretral, incontinencia urinaria, cistitis hemorrágica, fístula que requiera tratamiento quirúrgico.
 - Ginecológicos: necrosis del tejido vaginal, ulceración vaginal, fístula vaginal (requiere tratamiento quirúrgico).

- Musculoesqueléticos: neuropatía lumbosacra, insuficiencia pélvica, fracturas, linfedema.

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

Cisplatino 40mg/m² semanal (dosis máxima 70mg) en 1 litro de cloruro de sodio al 0.9% IV durante una hora (o preparado de acuerdo con la ficha técnica de la marca utilizada en el sitio o según los procedimientos locales si es diferente; si la preparación se basa en procedimientos locales, semanalmente durante un máximo de cinco semanas, comenzando en la primera semana de radioterapia o tomando en cuenta la recuperación hematológica de la quimioterapia de inducción. No se requiere hidratación post-IV para cisplatino, siempre que el paciente pueda beber aproximadamente 8 vasos de agua. Si un paciente no puede beber esta cantidad, se debe administrar 1 litro de cloruro de sodio al 0.9% con suplementos de potasio y magnesio. Se aceptan una variación de la dosis de +/- 5%.

La premedicación se realizará de acuerdo a los procedimientos locales y a criterio del médico tratante.

Forma farmacéutica:

Formulación: El cisplatino está disponible como un polvo seco suministrado en solución acuosa en viales de 50 mg y 100 mg con 100 mg de manitol y 90 mg de cloruro de sodio.

Preparación: Los viales de 10 mg y 50 mg deben reconstituirse con 10 ml o 50 ml de cisplatino estéril. La reconstitución (como se recomienda) da como resultado una solución incolora clara. NOTA: El aluminio reacciona con cisplatino, causando la formación de precipitados y la pérdida de potencia; por lo tanto, las agujas o los sistemas intravenosos que contienen partes de aluminio que estén en contacto con el medicamento NO deben ser utilizados para la preparación o administración de cisplatino.

Almacenamiento: Los viales de polvo seco sin abrir son estables hasta la fecha de vencimiento del lote (indicado en el envase) cuando se almacenan a temperatura ambiente. La solución acuosa debe ser almacenada a temperatura ambiente y protegida de la luz. La solución reconstituida es estable durante 20 horas a temperatura ambiente. Los envases sin abrir no deben refrigerarse; Y deben almacenarse a 15-20°C; y deben protegerse de la luz. NOTA: Una vez reconstituido el fármaco, la solución debe mantenerse a temperatura ambiente. Si la solución reconstituida se refrigera, se formará un precipitado.

Efectos adversos: Las tasas de incidencia de eventos adversos asociados con cisplatino se proporcionan en el prospecto del producto. Se esperan los siguientes eventos con la administración de cisplatino:

Nefrotoxicidad: Insuficiencia renal relacionada a la dosis y acumulativa. Se ha observado toxicidad renal en 28-36% de los pacientes tratados con una sola dosis de 50 mg/m². Se observa por primera vez en la segunda semana después de una dosis y se manifiesta como BUN, creatinina y ácido úrico en suero elevados, o como una disminución en la depuración de creatinina. Debido a que la toxicidad renal se vuelve más prolongada y severa con los ciclos repetidos de cisplatino, la función renal debe volver a la normalidad antes de que pueda administrarse otra dosis. La toxicidad renal grave se puede evitar mediante la inducción de diuresis antes, durante y después del tratamiento.

Ototoxicidad: Se ha observado en hasta un 31% de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino a 50 mg/m². Se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en el rango de alta frecuencia. La sordera se ha informado ocasionalmente.

Toxicidad hematológica: La mielosupresión se produce en el 25-30% de los pacientes tratados con cisplatino. El nadir en plaquetas circulantes y leucocitos ocurre entre los días

18 y 23 con una recuperación en la mayoría de los pacientes al día 39. Trombocitopenia, anemia, neutropenia y fiebre son también posibles eventos adversos.

Toxicidad gastrointestinal: Casi todos los pacientes tratados con cisplatino presentan náuseas y vómitos importantes. También se han reportado diarrea y anorexia.

Neurotoxicidad: Caracterizada por neuropatía periférica. La neuropatía ocurre generalmente después de la terapia prolongada (4 a 7 meses); Sin embargo, se han reportado síntomas después de una sola dosis. También se han reportado calambres musculares, pérdida del gusto, convulsiones, neuropatía autonómica, mielopatía de la columna dorsal y signo de Lhermitte.

Proveedor: Disponible comercialmente.

Administración: Las pacientes recibirán Cisplatino 40 mg/m² IV comenzando un lunes o un martes durante 5 semanas simultáneamente con la radioterapia externa. Los pacientes serán premedicados según las guías/políticas institucionales. El cisplatino se administra durante 30-60 minutos en 500 ml de solución fisiológica seguido por 1 L de solución fisiológica. La modificación del régimen de infusión por razones específicas y el régimen antiemético para esta combinación debe determinarse por el médico tratante y documentarse en el registro de tratamiento de los pacientes. La dosis total máxima de cisplatino es de 70 mg. Se debe prestar mucha atención a los niveles de potasio y magnesio y sustituirlos cuando sea necesario.

IV.3.7 Evaluación de la paciente

Antes del tratamiento

Historia clínica (antecedentes médicos, historia del tumor)

Exploración física (signos, síntomas, ECOG)

PET/CT

Biometría Hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y depuración de creatinina, se obtendrán antes de cada ciclo de quimioterapia

Cuestionarios de calidad de vida: EORTC QLQ-CX24 y EORTC QLQ-C30.

Evaluación durante el tratamiento

Exploración física, (signos, síntomas, ECOG)

Biometría Hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y depuración de creatinina, (cada semana, antes de la quimioterapia)

Cuestionarios de calidad de vida: EORTC QLQ-CX24 y EORTC QLQ-C30 en cada ciclo de la quimioterapia neoadyuvante, al inicio de la QT/RT, al final de la tercera semana de QT/RT, antes del BT y al finalizar esta.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Examen físico: signos, síntomas, ECOG.

PET/CT: antes de iniciar QT/RT concomitante, 4 a 5 semanas posteriores al final de la quimioterapia neoadyuvante y 12 semanas después de finalizar braquiterapia.

Evaluación después del tratamiento.

Examen físico; (signos, síntomas, ECOG) cada tres meses por dos años, posteriormente cada 6 meses por tres años.

Estudios de imagen en forma adicional serán realizados solo en caso de ser clínicamente necesarios

Cuestionarios de calidad de vida: EORTC QLQ-CX24 y EORTC QLQ-C30: 4-6 semanas después de la braquiterapia, cada 6 meses después de iniciada la RT.

Definición de Progresión/Recurrencia

Se definirá progresión como la presencia la aparición de nuevas lesiones (metástasis) durante el tratamiento o antes de los 6 meses de haber concluido el tratamiento.

Se definirá recurrencia como la presencia de enfermedad después de 6 meses de terminado el tratamiento. La recurrencia local se define como enfermedad en el campo del tratamiento de radiación. Puede incluir recaída local cervical o linfática. La recurrencia para-aórtica se define como nuevas linfadenopatías en la región para-aórtica. Metástasis distante se define como el compromiso de otro órgano o enfermedad peritoneal. La evidencia de metástasis a distancia o nuevas linfadenopatías en imágenes de vigilancia se debe tomar una biopsia si es posible para documentar la recurrencia de la enfermedad.

Se evaluarán los patrones de la primera recaída (local y/o sistémica). Los patrones de recaída serán recolectados. En la recaída a todos los pacientes se realizará PET para documentar el sitio/s de recaída. Esto permitirá la recopilación de datos precisos sobre los patrones de recaída, tanto en los brazos estándar y de investigación del estudio.

Criterios para la discontinuación del tratamiento en estudio

- Progresión de la enfermedad
- Eventos adversos que requieren la interrupción del tratamiento en estudio. La decisión de proceder con el tratamiento o suspender el tratamiento se dejará a criterio del médico tratante. Si se interrumpe el tratamiento del protocolo, se continuará el seguimiento y la recolección de datos como se especifica en el protocolo.

Los eventos adversos serán clasificados de acuerdo con las directrices CTCAE versión 4.03. El grado CTCAE más alto será obtenido para cada tipo de evento, para cada paciente

y se aplicará la escala de RTOG para evaluar los eventos relacionados con la radioterapia convencional, así como la braquiterapia.

Se evaluarán los patrones de la primera recaída (local y/o sistémica). Los patrones de recaída serán recolectados. En la recaída a todos los pacientes se realizará PET para documentar el sitio/s de recaída. Esto permitirá la recopilación de datos precisos sobre los patrones de recaída, tanto en los brazos estándar y de investigación del estudio.

SEGUIMIENTO

Una vez completado el tratamiento las pacientes tendrán una visita inicial de seguimiento al mes, posteriormente serán evaluadas cada 3 meses hasta completar los dos años y después cada 6 meses hasta completar 3 años. En cada visita de seguimiento se recolectarán datos de eventos adversos, signos o síntomas de recurrencia de la enfermedad, se tomará un Papanicolau y llenarán los cuestionarios de calidad de vida. Los estudios complementarios durante el seguimiento se realizarán a los 3 meses, al año y a los dos años y consistirá en PET-CT y laboratorios que incluyan al menos (biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea).

8.3.8 Análisis de datos

Todos los análisis serán realizados por protocolo en aquellos pacientes que completen al menos 3 ciclos de quimioterapia (antes de la administración de la concomitancia).

Con propósitos descriptivos, las variables continuas se resumirán en medias aritméticas, medianas, desviaciones estándar y rango intercuartilar (error) y las variables categóricas como proporciones.

Análisis intermedio de Seguridad

El análisis intermedio de seguridad se realizará en cuando alcancemos el 50% de la muestra, después de que cada paciente haya completado el tratamiento y un periodo mínimo de 4 semanas de observación, se evaluarán todos los datos de seguridad disponibles, si no existen complicaciones que contraindiquen la continuidad del protocolo, se reiniciará el reclutamiento.

En caso reportes inusuales de toxicidad se suspenderá el protocolo y se realizarán análisis de seguridad las veces que sean necesarias para asegurar la protección del sujeto de investigación.

Clínica

Los eventos adversos serán resumidos en cada grupo del estudio, y se compararán mediante las pruebas de chi-cuadrada. La atención se centrará en aquellos con eventos de grado 3 o 4.

La respuesta clínica será resumida en cada grupo del estudio y se compararán mediante la prueba de chi-cuadrada. Los análisis de subgrupos para la SG y la SLP serán realizadas mediante con la prueba de Kaplan-Meier.

Calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud utilizando EORTC QLQ-C30 y el módulo específico de cáncer cérvico uterino (QLQ CX-24). Para la **calidad de vida** se realizará la transformación lineal de los datos para obtener valores en una escala de 0 a 100, que consiste en:

1. Obtener el puntaje bruto (RS) de los valores de los ítems que componen la escala. Entendiéndose como el promedio de los ítems que forman la escala.

2. Transformación lineal

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 $\text{score} = ((RS - 1)/\text{rango}) \times 100$

En el caso de datos perdidos, el cálculo del puntaje bruto tanto en el numerador como en el denominador, se realizó tomando en cuenta solo los ítems con respuesta. Evitando de esta forma que los valores se vean afectados por los extremos.

La calidad de vida (QoL) será comparada entre los dos grupos del estudio. Se realizará ANOVA de medidas repetidas. Para analizar los datos se utilizará el manual establecido por EORTC.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Describa de manera explícita las consideraciones éticas del estudio:

Antes de realizar cualquier procedimiento del estudio, el investigador o su personal designado obtendrán la forma del consentimiento informado por escrito de la paciente. Después de leerle la información a la paciente y habiéndole sido respondidas todas sus preguntas, si la paciente elige dar el consentimiento, debe ser obtenido por escrito. Todos los consentimientos deben ser confirmados por una firma fechada de la paciente y por la persona que conduce el dialogo del consentimiento informado. Se le debe dar a la paciente una copia del documento del consentimiento informado firmado. El investigador guardará el original en las notas clínicas del paciente o los documentos fuente cuando aplique (de acuerdo con los procedimientos locales del sitio), una copia también deberá ser mantenida en el Expediente del Estudio en el Sitio del Estudio. Los pacientes que han cumplido de forma adecuada y siguen cumpliendo con todos los Criterios de Inclusión y no cuentan con ningún criterio de exclusión, serán considerados para la aleatorización.

En la realización del Estudio los sitios también deberán cumplir con todas las leyes y estatutos, en su versión modificada de vez en cuando, aplicables a la realización de estudios clínicos, incluyendo, pero no limitado a:

- Los principios de la Guía ICH para la Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95) y todas las leyes locales o regulaciones BPC en el país en cuestión (es)
- Los derechos humanos de 1998
- La Ley de Protección de Datos de 1998
- La Libertad de Información de 2000
- Medicamentos de Uso Humano (Ensayos Clínicos) Reglamentos del Reino Unido SI 2004/1031, y las modificaciones posteriores

- Marco de Investigación de Gobierno para el Cuidado de la Salud y Sociales, emitido por el Departamento de Salud (Segunda Edición 2005) o el Marco de Gobierno del Departamento de Investigación para el Cuidado de la Salud y la Comunidad (Segunda Edición 2006)

Aprobación ética

El estudio será realizado de acuerdo con la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki titulada “Principios éticos para la Investigación Médica que involucra Sujetos Humanos” (versión 1996) y conforme a los términos y condiciones de la autorización ética dada en el estudio.

Confidencialidad de la paciente y Protección de datos

Los datos de identificación de la paciente, incluyendo nombre completo, fecha de nacimiento serán necesarios para el proceso de aleatorización y se proporcionarán al INCAN, el cual preservará la confidencialidad de la paciente y no revelará o reproducirá cualquier información por la cual los pacientes pudieran ser identificados. Los datos serán almacenados de forma segura y serán registrados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de 1998, con el Oficial de Protección de Datos en el INCAN.

1.- PROCESO DE OBTENCION DE MUESTRAS

No aplica

2. PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le invitará a participar en el protocolo de investigación. En caso de ser de su interés, se solicitará la presencia de un testigo. A cada individuo se le ofrecerá información oral y

escrita acerca de los procedimientos a los que será sometida durante el protocolo, sus riesgos y complicaciones, respondiendo a cualquier duda de la misma. Se llenará una encuesta con datos epidemiológicos, datos clínicos, antecedentes familiares de cáncer, hábitos y factores ambientales, cuestionarios de calidad de Vida, entre otros

3. ACUERDOS PARA INDEMNIZACIÓN A LOS PACIENTES PARTICIPANTES POR DAÑOS POTENCIALES DERIVADOS DEL ESTUDIO

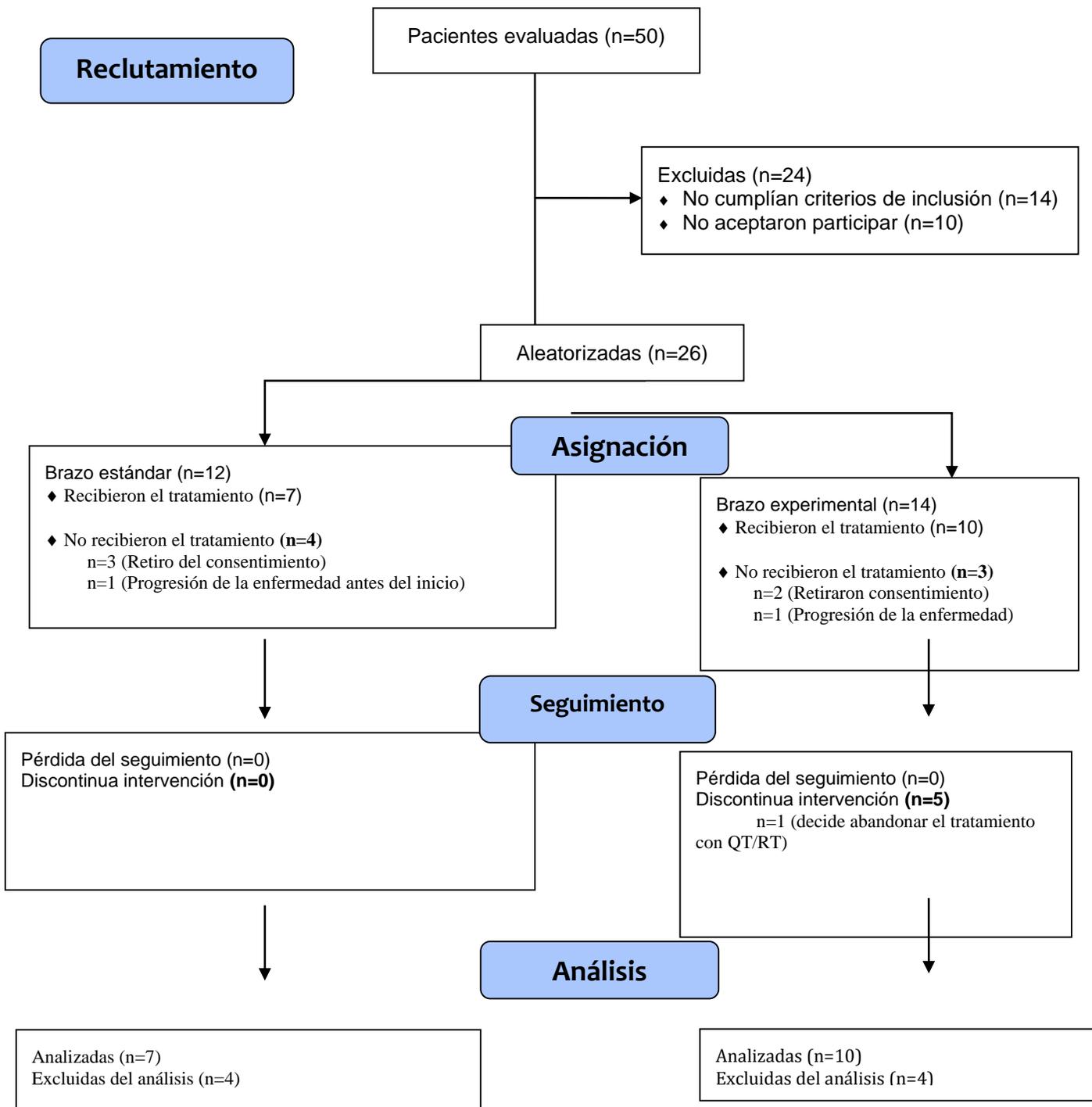
Ya que se trata de un estudio académico no se tiene contemplado un esquema de indemnización para el participante, sin embargo, las complicaciones que se presenten relacionadas con la aplicación de los esquemas de tratamiento administrado recibirán el tratamiento médico que amerite de acuerdo a la regulación local y prácticas institucionales en el caso de los estudios de origen de los investigadores y con finalidad académica.

9. RESULTADOS

Para fines de esta tesis se realizó el primer análisis de seguridad, Se tamizaron 28 pacientes desde el 17 de febrero 2021 al 28 de junio de 2022, (análisis preliminar hasta el 24 de agosto de 2022), se eliminaron 11 pacientes por reclasificación de la etapa clínica inicial.

Gráfica 1

CONSORT 2010 Flow Diagram



Para la primera parte del análisis intermedio se seguridad se evaluaron a las 10 pacientes aleatorizadas al brazo experimental, todas recibieron 4 ciclos cada 3 semanas de carboplatino y paclitaxel.

La edad mediana de edad de ambos grupos fue de 46 años (min de 28 y máximo de 67 años).

Tabla 9. Características Generales de la Población de Estudio

	Grupo control <i>n 7</i>	Grupo experimental <i>n 10</i>	Total <i>n 17</i>	p
Edad media (min-máx)	42 (33-66)	49 (28-67)	46 (28-67)	0.235
IMC media (min-máx)	31.8 (26-33)	26.4 (23-34)	30.7 (23-34)	0.627
Comorbilidades				0.418
<i>Diabetes mellitus</i>	1 (14.3)	0	1 (5.9)	NS
<i>Hipertensión Arterial Esencial</i>	2 (28.6)	0	2 (11.8)	NS
Estudios de laboratorio basales				
<i>Hemoglobina</i>	13.4 (9.4-15)	12.6 (6.6-14.1)	13 (6.6-15)	0.808
<i>Creatinina</i>	0.67 (0.5-1.1)	0.7 (0.5-1.29)	0.7 (0.5-1.3)	0.476
<i>Glucemia</i>	108 (82-182)	101 (79-113)	104 (79-182)	0.691
<i>Leucocitos</i>	7.6 (6.5-16.6)	9.3 (7.2-32.2)	9 (6.5-32.2)	0.244
<i>Linfocitos</i>	2.4 (1.6-2.9)	2.1 (1.6-3.1)	2.3 (1.6-3.1)	0.885
<i>Neutrófilos</i>	4.7 (3.6-11.7)	5.3 (4.9-27.6)	5.1 (3.6-27.6)	0.236
<i>Plaquetas</i>	300 (169-563)	291 (177-493)	297 (169-593)	0.944
<i>Albúmina</i>	4.1 (3.7-4.3)	3.9 (3.2-4.5)	4.1 (3.2-4.5)	0.906

Tabla 10. Etapa clínica y Características histopatológicas*

	Grupo control n 7	Grupo experimental n 10	Total n 17	p
Etapa Clínica FIGO				0.098
IB1-IIA	1 (14.35%)	1 (10.0%)	2 (11.8%)	
IIB	5 (71.4)	4 (40.0)	9 (52.9)	
IIIA-IIIB	1 (14.3)	5 (50.0)	6 (25.3)	
Tipo Histológico				0.388
Carcinoma epidermoide	7 (100)	9 (90.0)	16 (94.1)	
Adenocarcinoma	0	1 (10)	1 (5.9)	
Grado				0.585
G2: Moderadamente Diferenciado	4 (57.1)	7 (70.0)	11 (64.7)	
G3: Poco diferenciado	3 (42.9)	3 (30.0)	6 (35.3)	
Tamaño del tumor en cm (rango)	6 (5-8)	5.5 (2-10)	6 (2-10)	0.737
Invasión Linfovascular	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (17.6)	0.672

* Clasificación previa de IIIC2 por PET-CT

Tabla 11. Eventos adversos agudos grado 3-4 asociados a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

COMPLICACIONES	GRUPO EXPERIMENTAL n=10 (%)
GRADO 3-4	23 (95.8)
<i>Leucopenia</i>	2 (20.0)
<i>Anemia</i>	3 (30.0)
<i>Linfopenia</i>	1 (10)
<i>Neutropenia</i>	3 (30)
<i>Trombocitopenia</i>	2 (20)

El IMC es de 30.7, la media de hemoglobina fue de 13 g/dl. Las etapas clínicas más representativas, previo al PET CT fue en el grupo control (estándar) corresponde a IIB en 5 pacientes (71.4%), en el grupo experimental 5 pacientes (50%). En el 94.1% fue histología epidermoide. Respecto al tamaño tumoral la media en ambos grupos fue de 6 cm (2cm-10 cm). La toxicidad grado 3 en el grupo experimental fue leucopenia 20%, anemia en 30%, linfopenia 10%, neutropenia 30% y trombocitopenia 20%. Todas (100%) recuperaron la función posterior al tratamiento oncológico.

10. DISCUSION

Nuestro proyecto concuerda con Boardman et al que evaluaba la seguridad de la adición de quimioterapia sistémica (carboplatino/paclitaxel) previa al tratamiento de QT/RT de campo extendido, se incluyeron 11 mujeres y 9 fueron evaluables para el análisis de dosis máxima limitada por toxicidad, concluyendo que la dosis de paclitaxel 135 mg/m² y carboplatino AUC 5 es factible en mujeres con ganglios para-aórticos positivos (42).

Respecto a la toxicidad tenemos un caso grado 3, menor que McCormanck et al reportaron toxicidad aceptable (20% grado 3/4) durante la neoadyuvancia con dosis densas de carboplatino y paclitaxel un estudio fase 2 de un brazo de QT neoadyuvante seguida de QT/RT concomitante, donde se incluyeron 46 pacientes con CCLA, de estas, 11% tuvieron Metástasis a GPA.

La toxicidad de la combinación de Carboplatino y paclitaxel ha sido ampliamente estudiada y se describe que la misma es aceptable. Las toxicidades grado 4/3 más comunes incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, artralgia, mialgia y neuropatía. (40,44–46) en nuestro estudio documentamos que el 5.5 % de nuestras

pacientes al compararlos en ambos tratamientos corresponden a toxicidad grado 3, menores que lo reportado. Por lo que podemos asumir que la quimioterapia neoadyuvante no incrementa la toxicidad y si puede proporcionar mejor control local y sistémico con las micrometástasis, pudiendo mejorar la supervivencia global y calidad de vida de las pacientes.

Nuestra fortaleza radica en ser un estudio prospectivo, fase 2, el cual se encuentra en curso y se requieren más información y estudios clínicos que respalden esta conducta para poder ser una opción de tratamiento. Nuestras debilidades en este momento es que contamos con un numero bajo de pacientes (18/50) para poder realizar predicciones. Este es un análisis preliminar de nuestro proyecto.

11. CONCLUSIONES

Este proyecto busca una alternativa terapéutica segura y eficaz en pacientes con CACU Etapa Clínica IIIC2, con la ventaja de mejorar la tasa de control de la enfermedad con toxicidad aceptable en comparación con el tratamiento estándar actual. Las 10 pacientes del grupo experimental con toxicidad grado 3, el 100% recuperaron la función. Por lo que podemos asumir que es lo suficientemente seguro para continuar con el reclutamiento de pacientes y poder llegar al tamaño de muestra necesario para demostrar un efecto terapéutico.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Vol. 144, *International Journal of Cancer*. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 1941–53.
2. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 16: 1–17 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607614160>. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003 [cited 2018 May 31];16(1):1–17. Available from: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
3. Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Frederiksen K, Iftner A, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2018 Apr 26];137(12):2927–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29673>
4. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. Vol. 393, *The Lancet*. 2019. p. 169–82.
5. Antoni S, Soerjomataram I, Møller B, Bray F, Ferlay J. Évaluation des méthodes GLOBOCAN pour établir des estimations nationales de l'incidence du cancer. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2018 Dec 27];94(3):174–84. Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/94/3/15-164384.pdf>
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Jan

12];68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>

7. OPS. OPS/OMS | Cáncer Cervicouterino [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 24]. p. 1. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es
8. IARC. Fact Sheets by Population [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 9]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
9. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 Oct [cited 2018 Dec 26];143:22–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijgo.12611>
10. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2014 May [cited 2018 Jun 13];125(2):97–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2014.02.003>
11. Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, et al. NCCN Cervical Cancer Guidelines Version 1.2018. 2018 [cited 2018 May 30]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
12. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* [Internet]. 2016 Oct 23 [cited 2018 May 31];2(5):311–40. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.2016.003954>
13. Hwang L, Bailey A, Lea J, Albuquerque K. Para-aortic nodal metastases in cervical cancer: A blind spot in the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system: Current diagnosis and management. Vol. 11, *Future Oncology*. Future Medicine Ltd.; 2015. p. 309–22.

14. Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, et al. NCCN Guidelines Version 1.2017 Cervical Cancer. Natl Compr Cancer Netw [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 15];1(1):5–60. Available from:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
15. McComas KN, Torgeson AM, Ager BJ, Hellekson C, Burt LM, Maurer KA, et al. The variable impact of positive lymph nodes in cervical cancer: Implications of the new FIGO staging system. Gynecol Oncol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 May 8];156(1):85–92. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825819316099>
16. Stryker JA, Mortel R. Survival Following Extended Field Irradiation in Carcinoma of Cervix Metastatic to Para-aortic Lymph Nodes. Gynecol Oncol [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2020 May 8];79(3):399–405. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825800959778>
17. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1998 Dec 1 [cited 2020 Jun 27];42(5):1015–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869224>
18. Du R, Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: Incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations. Asia Pac J Clin Oncol. 2018 Oct 1;14(5):e380–5.
19. Liu Z, Hu K, Liu A, Shen J, Hou X, Lian X, et al. Patterns of lymph node metastasis in locally advanced cervical cancer. Med (United States). 2016;95(39).
20. Smits RM, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: A review. Vol. 24, International

Journal of Gynecological Cancer. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 973–83.

21. Berman ML, Keys H, Creasman W, DiSaia P, Bundy B, Blessing J. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1984 Sep 1 [cited 2020 May 8];19(1):8–16. Available from: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/0090-8258\(84\)90151-3/pdf](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/0090-8258(84)90151-3/pdf)
22. Leath CA, Monk BJ. Twenty-first century cervical cancer management: A historical perspective of the gynecologic oncology group/NRG oncology over the past twenty years [Internet]. Vol. 150, *Gynecologic Oncology*. Academic Press; 2018 [cited 2018 Oct 29]. p. 391–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825818310059?via%3Dihub>
23. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2003;68(3):217–26.
24. Nicole McMillian N, Jillian Scavone M, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, George S, et al. NCCN Guidelines in Oncology Cervical Cancer Version 4.2019-March29,2019 [Internet]. 2019 [cited 2018 Dec 27]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
25. 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 [cited 2016 Oct 8];340(15):1137–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199904153401501>
26. Lapresa M, Parma G, Portuesi R, Colombo N. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2015 Oct 3 [cited

2019 Jun 24];15(10):1171–81. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402247>

27. Serkies K, Jassem J. Systemic therapy for cervical carcinoma – current status. *Chinese J Cancer Res* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Jun 20];30(2):209–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861606>
28. Lontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos M-A, Bamias A. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Apr 20];137:9–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842818303408>
29. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non–Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 Apr 20];27(6):1237–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448304>
30. Perkins V, Moore K, Vesely S, Matsuo K, Mostofizadeh S, Sims TT, et al. Incorporation of whole pelvic radiation into treatment of stage IVB cervical cancer: A novel treatment strategy. *Gynecol Oncol*. 2020 Jan 1;156(1):100–6.
31. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2020 May 8];22(15):3113–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.04.170>
32. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of

the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Jul 20 [cited 2020 May 8];23(21):4626–33. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.10.021>

33. Huang AJ, Huang KE. Overall survival trends for cervical cancer in the modern era: A U.S.A. population based analysis. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15_suppl):e17024–e17024.
34. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Apr 17];33(19):2129–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732161>
35. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. Vol. 133, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2014. p. 117–23.
36. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2020 Apr 20];105(2):299–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303230>
37. Pectasides D, Fountzilias G, Papaxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykiotis C, et al. Carboplatin and Paclitaxel in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2020 May 8];19(4):777–81. Available from: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1111/IGC.0b013e3181a40a8b>
38. Kitagawa R, Katsumata N, Ando M, Shimizu C, Fujiwara Y, Yoshikawa H, et al. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of

- advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 May 1;125(2):307–11.
39. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Apr 20];33(19):2129–35. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.58.4391>
40. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N, Sistema IAL, Usuario DE, Brady LW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Oct 26];26(2):1. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=71960838>
41. McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;108(12):2464–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.230>
42. Boardman CH, Brady WE, Dizon DS, Kunos CA, Moore KN, Zanotti KM, et al. A Phase I Evaluation of Extended Field Radiation Therapy With Concomitant Cisplatin Chemotherapy Followed by Paclitaxel and Carboplatin Chemotherapy in Women With Cervical Carcinoma Metastatic to the Para-aortic Lymph Nodes: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 May 8];151(2):202–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825818310953>
43. Shimoji Y, Nagai Y, Toita T, Ariga T, Heianna J, Nakasone T, et al. A Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Extended Field Concurrent Chemoradiotherapy for Para-aortic Lymph Node Positive Cervical Cancer.

Anticancer Res. 2020 Jun 1;40(6):3565–70.

44. Jonska-Gmyrek J, Zolciak-Siwinska A, Gmyrek L, Michalski W, Poniatowska G, Fuksiewicz M, et al. Serous Carcinoma of the Uterine Cervix, an Extremely Rare Aggressive Entity: A Literature Review [Internet]. Vol. 83, Gynecologic and Obstetric Investigation. Karger Publishers; 2018 [cited 2019 May 24]. p. 220–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29393245>
45. Elies A, Rivière S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadiou A, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer [Internet]. Vol. 18, Expert Review of Anticancer Therapy. 2018 [cited 2019 Feb 11]. p. 555–66. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737140.2018.1458614>
46. McCarthy AJ, Rouzbahman M, Thiryayi SA, Chapman WB, Clarke BA. Neoadjuvant therapy in gynaecological malignancies: What pathologists need to know [Internet]. Vol. 72, Journal of Clinical Pathology. BMJ Publishing Group; 2019 [cited 2019 Feb 11]. p. 102–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30670562>
47. Yan K, Ramirez E, Xie XJ, Gu X, Xi Y, Albuquerque K. Predicting severe hematologic toxicity from extended-field chemoradiation of para-aortic nodal metastases from cervical cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2018 Jan 1;8(1):13–9.
48. Kim YS, Kim JH, Ahn S Do, Lee S wook, Shin SS, Nam JH, et al. High-dose Extended-Field Irradiation and High-Dose-Rate Brachytherapy With Concurrent Chemotherapy for Cervical Cancer With Positive Para-Aortic Lymph Nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1522–8.
49. Hata M, Miyagi E, Koike I, Numazaki R, Asai-Sato M, Kasuya T, et al. Radiation Therapy for Para-Aortic Lymph Node Metastasis from Uterine Cervical Cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Apr 17];35(9):4849–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254377>

50. Thamronganantasakul K, Supakalin N, Kietpeerakool C, Pattanittum P, Lumbiganon P. Extended-field radiotherapy for locally advanced cervical cancer. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
51. Izmajłowicz B, Rusiecka M, Sztuder A, Stępień M, Ignatowicz - Pacyna A, Słocka - Romaniuk B, et al. Tolerance of combined radiochemotherapy in cervical cancer patients. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2017 Jun 26 [cited 2018 May 30];26(4):587–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28691425>
52. Guidance for routine Adverse Event reporting. [cited 2017 Oct 16]; Available from: <https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=o00EpkxH8gU%3D&tabid=140>
53. Rotti ANDYT, Yhardt ROB, Tetz JOS, Wede CLG, Orn BEC, Aren KFU, et al. Common Toxicity Criteria : Version 2.0 . An Improved Reference For Grading The Acute Effects Of Cancer Treatment : Impact On Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2016 Oct 8];47(1):13–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758303>
54. McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2020 May 8];101(2):296–304. Available from: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(05\)00934-0/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(05)00934-0/fulltext)
55. Leppert W, Gottwald L, Forycka M. Clinical practice recommendations for quality of life assessment in patients with gynecological cancer. *Prz Menopauzalny* [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Nov 12];14(4):271–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848300>
56. Xiao M, Gao H, Bai H, Zhang Z. Quality of life and sexuality in disease-free survivors of cervical cancer after radical hysterectomy alone: A comparison between total

- laparoscopy and laparotomy. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 May 3];95(36):e4787. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603383>
57. Gargiulo P, Arenare L, Pisano C, Cecere SC, Falivene S, Greggi S, et al. Long-Term Toxicity and Quality of Life in Patients Treated for Locally Advanced Cervical Cancer. *Oncology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2018 May 3];90(1):29–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473609>
58. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2020 Jun 27]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
59. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy. ICRU Report 83 [Internet]. Oxford University Press; 2010 [cited 2020 Apr 24]. Available from: <https://doi.org/10.1093/jicru/10.1.Report83>
60. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. Report 50. *J Int Comm Radiat Units Meas* [Internet]. 1993 Sep 1 [cited 2020 Apr 24];os26(1):NP-NP. Available from: <https://academic.oup.com/jicru/article/2923876/Report>
61. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard J-P, Hanks G, Horiot J-C, et al. Report 62. *J Int Comm Radiat Units Meas* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2020 Apr 24];os32(1):NP-NP. Available from: <https://academic.oup.com/jicru/article/2924047/Report>
62. Chassagne D, Dutreix A, Almond P, Burgers JM V., Busch M, Joslin CA. Report 38. *J Int Comm Radiat Units Meas* [Internet]. 1985 Mar 1 [cited 2020 Apr 24];os20(1):NP-NP. Available from: <https://academic.oup.com/jicru/article/2923724/Report>

63. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2020 Apr 24];74(3):235–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763303>
64. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen E Van, Barillot I, Brabandere M De, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2020 Apr 24];78(1):67–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814005005463>

X. APENDICE

Toxicidad	Parámetro	Modificación
Creatinina sérica y depuración de creatinina	> 2.0 mg/dl y/o depuración de creatinina ≤ 50 cc/min	Detener la quimioterapia, repetir la química sanguínea en una semana; si está dentro de parámetros normales, reanudar a 40 mg/m ² ; Si no está dentro de parámetros normales, suspender una semana más, si todavía no está dentro de los parámetros interrumpir por completo la quimioterapia.
RAN recuento de neutrófilos	<1000 mm ³	Suspender por una semana y usar filgrastim x3 si está disponible, repita el recuento diferencial de leucocitos en una semana, si está por arriba del parámetro anterior, reanudar con 40 mg / m ² , de lo contrario no reiniciar y usar filgrastim x3 nuevamente, repetir el estudio en una semana y si todavía no está dentro de los parámetros Suspender la quimioterapia. Si no disponible filgrastim, repetir el recuento diferencial de leucocitos en una semana, si está dentro de los parámetros tratar con 40 mg/m ² y si no interrumpir la quimioterapia.
Plaquetas	<100.000 mm ³	Suspender por una semana, repetir recuento de plaquetas, si está por arriba del parámetro anterior, tratar con 40 mg/m ² , de lo contrario repetir el recuento de plaquetas la próxima semana, si todavía no alcanza los parámetros discontinuar la quimioterapia
Bilirrubina	≥ 2 mg/dl	Suspender por una semana y repetir la química; tratar con 40 mg/m ² solo si está dentro de parámetros normales; si se suspende más de 2 tratamientos, discontinuar la quimioterapia.
AST	≥ 3 x LSN	Suspender por una semana y repetir la química sanguínea la próxima semana; tratar con 40 mg/m ² solo si está dentro de parámetros normales; si se suspende más de 2 tratamientos, discontinuar la quimioterapia.

Neuropatía relacionada con platino	≥ grado 2	Interrumpir la quimioterapia
Ototoxicidad	≥ grado 2	Discontinuar la quimioterapia

Apéndice A

Apéndice B

RTOG/EORTC

ORGANO O TEJIDO	Grado 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<i>Piel</i>	No cambio o	Eritema folicular, débil/depilación / descamación reseca/ disminución de la sudoración	Eritema brillante, en parches húmedo descamación / edema moderado	descamación Confluente, húmeda. excepto los pliegues de la piel, picaduras edema	Ulceración, hemorragia, necrosis
<i>Gastrointestinal I bajo, incluye pelvis</i>	No cambio o	Mayor frecuencia o cambio en los hábitos intestinales que no requieren medicación / rectal	Diarrea que requiere fármacos parasimpáticos . descarga mucosa no Necesita almohadillas sanitarias/ dolor	Diarrea que requiere soporte parenteral / descarga severa de mucosidad o sangre que requiere	obstrucción Aguda o subaguda, fístula o perforación; Sangrado gastrointestinal que

		incomodidad que no requiere analgésicos	abdominal o rectal que requiere analgésicos	toallas sanitarias / distensión abdominal (RX muestra asas intestinales distendidas)	requiere transfusión; dolor abdominal o tenesmo que requiere tratamiento de descompresión o desviación intestinal.
<i>Genitourinario</i>	No cambio	Micción frecuente o nicturia, disuria que no requiere tratamiento medico	Micción frecuente o nicturia, menor a cada hora. Disuria urgencia, espasmos vesicales que requieren analgesia local.	Micción frecuente o nicturia, al menos cada hora. Disuria dolor pélvico o espasmos vesicales que requieren analgesia. Hematuria con o sin coágulos.	Hematuria que requiere transfusión, obstrucción vesical aguda no secundaria a coágulos, ulceración o necrosis.