



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud

Estudio Fase II Aleatorizado de Quimioterapia y Radioterapia Externa Concomitante con Fraccionamiento Estándar Comparado con Hipofraccionamiento Seguido de Cirugía para Pacientes con Cáncer Cérvicouterino Localmente Avanzado

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

LENNY NADIA GALLARDO ALVARADO

DIRECTOR DE TESIS

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ TUTOR

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT Instituto Nacional de Cancerología

DR. ALFREDO ULLOA AGUIRRE

Red de Apoyo a la Investigación


DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN
TUTOR


DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN
RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADEMICA


LENNY NADIA GALLARDO ALVARADO
ALUMNA

Ciudad Universitaria, Ciudad de México.

Noviembre, 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud

**Estudio Fase II Aleatorizado de Quimioterapia y Radioterapia Externa
Concomitante con Fraccionamiento Estándar Comparado con
Hipofraccionamiento Seguido de Cirugía para Pacientes con Cáncer
Cervicouterino Localmente Avanzado**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
PRESENTA:**

LENNY NADIA GALLARDO ALVARADO

DIRECTOR DE TESIS

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ TUTOR

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT Instituto Nacional de Cancerología

DR. ALFREDO ULLOA AGUIRRE Red de Apoyo a la Investigación

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Noviembre 2022

ÍNDICE

1. SÍNTESIS DEL PROYECTO	6
1.1 Antecedentes	7
1.2 Metodología	7
1.3 Resultados	7
1.4 Conclusiones	8
2. ANTECEDENTES	9
2.1 Etapas clínicas del cáncer cervicouterino	9
2.2 Supervivencia Global	10
2.3 Tratamiento del CaCu	11
2.4 Limitantes para el tratamiento estándar	12
2.5 Hipofraccionamiento en cáncer	14
2.6 Hipofraccionamiento en Cáncer Cervicouterino	14
2.7 Toxicidad por radioterapia en pacientes con CaCu	18
2.8 Cirugía en CCLA	20
2.9 Calidad de vida en Pacientes con cáncer ginecológico y radioterapia	21
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
4. JUSTIFICACION	23
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
6. HIPÓTESIS	24
7. OBJETIVOS	24
7.1 Objetivo General	24
7.2 Objetivos Particulares	24
8. ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN	25
8.1 Diseño	25
8.2 Población de estudio	25
8.3 Criterios de inclusión	25
8.4 Criterios de exclusión	26
8.5 Criterios de eliminación	28
8.6 Características del Estudio	28

8.7 Aleatorización	29
8.8 Grupos de estudio	29
8.9 Factibilidad del estudio	29
8.10 Tamaño de muestra	29
9. TRATAMIENTOS	30
9.1 Radioterapia	30
9.1.1 Fraccionamiento estándar	30
9.1.2 Hipofraccionamiento	30
9.1.3 Interrupción de la radioterapia	30
9.1.4 Aspectos técnicos	31
9.1.5 Criterios de cumplimiento para la radioterapia estándar	32
9.1.6 Evaluación de toxicidad atribuida a Radioterapia	33
9.2 Quimioterapia	33
9.2.1 Cisplatino	33
9.2.1 Efectos adversos	34
9.3 Cirugía	37
9.3.1 Seguridad de la Cirugía	38
9.3.2 Estrategias para mitigar el riesgo de complicaciones en pacientes post-operadas	39
10. EVALUACIÓN DE Y SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE	40
10.1 Material y datos de patología requeridos	40
10.2 Evaluaciones generales de la paciente	40
10.3 Evaluación durante el tratamiento	40
10.3 Evaluación después del tratamiento	41
10.4 Medición/Definición de Progresión/Recurrencia	41
10.5 Criterios para la discontinuación del tratamiento en estudio	41
11. ANÁLISIS DE DATOS	42
12. RESULTADOS	44
13. DISCUSION	59
14. CONCLUSION	65

15. REFERENCIAS	67
16. APÉNDICES	76
APENDICE 1. CONSIDERACIONES ÉTICAS	
APENDICE 2. CARTA DE APROBACION Y REAPROBACIONES ANUALES POR LOS COMITES LOCALES	
APENDICE 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	

TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Etapas Clínicas del Cáncer Cervicouterino FIGO 2018

Tabla 2. supervivencia global de CaCu de acuerdo a la etapa clínica

Tabla 3. Eventos adversos en hipofraccionamiento en diferentes tipos de neoplasias

Tabla 4. Escala de toxicidad RTOG/EORTC

Tabla 5. Cirugía vs Braquiterapia en CCLA

Tabla 6. Complicaciones asociadas a Histerectomía radical en pacientes con CCLA

Tabla 7. Modificaciones de la dosis por toxicidad

Tabla 8. Clasificación de CLAVIEN DINDO para complicaciones quirúrgicas

Tabla 9. Características Generales de la Población de Estudio

Tabla 10. Etapa clínica y Características histopatológicas

Tabla 11. Eventos adversos agudos grado 2 asociados a tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante

Tabla 12. Eventos adversos agudos grado 3 asociados a tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante

Tabla 13. Complicaciones agudas asociadas de QT/RT que atención hospitalaria

Tabla 14. Complicaciones Transquirúrgicas

Tabla 15. Complicaciones Postoperatorias

Tabla 16. Evaluación de respuesta al tratamiento

Tabla 17. Eventos adversos agudos asociados a radioterapia hipofraccionada en CCLA

Tabla 18. Complicaciones asociadas a Histerectomía radical en pacientes con CCLA previamente radiadas

Grafica 1. Diagrama Consort

Gráfica 2. Calidad De Vida Global

1. SÍNTESIS DEL PROYECTO

1.1 Antecedentes

El Cáncer Cervicouterino (CaCu) es la cuarta neoplasia más común en mujeres a nivel mundial, con marcadas diferencias en incidencia y mortalidad entre países. En México, el CaCu es la tercera causa de cáncer y la segunda causa de mortalidad atribuida a cáncer en mujeres entre 20 a 84 años, la mayoría de los casos se diagnostican en etapas localmente avanzadas, factor fundamental para el pronóstico. El tratamiento estándar para Cáncer Cervicouterino Localmente Avanzado (CCLA) consiste en quimioterapia en base a platinos y radioterapia externa concomitante (QT/RT) seguida de braquiterapia. La principal limitante para el tratamiento estándar es el tiempo de espera para recibir radioterapia que oscilan entre 3 meses hasta 1 año en países de ingresos medios a bajos (PIMB), debido principalmente a la insuficiencia de equipos y personal capacitado en servicios de radioterapia. El hipofraccionamiento es una opción que podría acortar la cantidad de días que un paciente utilizará el equipo de radioterapia. Esta opción de tratamiento, está ampliamente estudiada en tumores de mama y próstata, sin embargo, no se ha determinado la seguridad de esta maniobra mediante estudios prospectivos en CaCu. **El objetivo** de este estudio es evaluar la seguridad y tasa de respuesta de la QT/RT hipofraccionada seguida cirugía en el tratamiento de CCLA. Las pacientes se aleatorizaron en dos grupos: QT/RT con fraccionamiento estándar (45-50Gy en 25 fracciones) o QT/RT hipofraccionada (37.5Gy en 15 fracciones) seguida en ambos casos de histerectomía radical.

1.2 Metodología

Ensayo Clínico Fase II, abierto, aleatorizado, de dos brazos. Se realizó un análisis por protocolo en pacientes que completaron el tratamiento y llevan al menos 3 meses de seguimiento.

1.3 Resultados

En total, **47 pacientes** concluyeron el tratamiento y llevan al menos 3 meses de seguimiento, se evaluó la seguridad de la quimio-radioterapia externa concomitante (toxicidad aguda), la seguridad del procedimiento quirúrgico (complicaciones trans y post quirúrgicas), la respuesta patológica al tratamiento y la calidad de vida entre los grupos. La mediana de edad fue de 42 años (rango 27-76 años), 12.8% de nuestras pacientes eran analfabetas y solo una paciente (2.1%) tenía estudios universitarios. Las complicaciones grado 3 o 4 se dividieron en hematológicas y no hematológicas. Tres pacientes del brazo control (13%) presentaron eventos adversos grado 3, y una paciente del brazo experimental. El evento adverso hematológico más frecuente grado 3 y 4 fue la linfopenia que se presentó en 18 pacientes de cada brazo 78.2% del estándar y 75% de brazo experimental. Once pacientes (23.4%) presentaron toxicidad genitourinaria grado dos, de estas 9 pacientes del grupo control y 2 pacientes del grupo experimental, la presencia de disuria y cistitis fue mucho más frecuente en las pacientes del grupo control, con diferencias estadísticamente significativas $p=0.005$. Veinte pacientes (42.5%) presentaron otros eventos adversos asociados al tratamiento como fatiga y dolor. La fatiga fue más frecuente al finalizar el tratamiento y se encontró una mayor frecuencia de este síntoma en las mujeres del brazo control, $p=0.054$. Diecinueve (40.4%) pacientes requirieron algún tipo de atención hospitalaria durante el tratamiento con QT/RT concomitante. El 29.8% de las pacientes requirieron atención

en el servicio de urgencias para resolución de los eventos adversos y 5 pacientes (10.6%) requirieron hospitalización. La causa principal por lo que las pacientes requirieron atención hospitalaria eran eventos gastrointestinales. respecto a la seguridad de la cirugía, ninguna paciente requirió cuidados intensivos posteriores al procedimiento quirúrgico, y no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones transquirúrgicas y las postquirúrgicas evaluadas hasta los 3 meses de concluir el tratamiento. Respecto a la respuesta 20 pacientes (42.6%) tuvieron respuesta patológica completa y 20 (42.6%) focos microscópicos que no requerían tratamiento adicional, en total 85.2% de las pacientes no requirieron tratamiento adicional. Seis pacientes (3 de cada grupo) presentaron ganglios pélvicos con metástasis. No se encontraron diferencias entre los grupos.

La evaluación de la calidad de vida global no muestra diferencias entre los grupos, pero sí presentan diferencias a lo largo del tratamiento. Un hallazgo importante es que las pacientes presentaron un mayor deterioro de la calidad de vida entre el fin del tratamiento de QT/RT concomitante y la cirugía, recuperando al nivel pretratamiento a los 3 meses después de terminar el tratamiento.

1.4 Conclusión

La aplicación de Radioterapia Hipofraccionada en CACU localmente avanzado muestra que no existe diferencia en comparación con la dosis estándar en cuanto a la toxicidad aguda, respuesta patológica ni en la calidad de vida de las pacientes. Es necesario la realización de ensayos con un mayor número de individuos, así como un seguimiento prolongado para definir la eficacia oncológica de esta maniobra.

2. ANTECEDENTES

El CaCu es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres, se estima una incidencia en el 2018 de 537.000 casos y 270.000 muertes en el mundo. Alrededor del 90% de los fallecimientos por CaCu ocurren en países de bajos a medianos ingresos (PIMB), con una tasa de mortalidad 18 veces mayor en estos países 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. ¹⁻¹⁰

2.1 Etapas clínicas del cáncer Cervicouterino

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 estimación del tamaño de tumor, y afección de estructuras tanto adyacentes como distantes mediante exploración física^{11,12}. En el 2018, debido a los avances en el uso de herramientas diagnósticas como estudios imagen e histopatología en esta enfermedad, la FIGO ha revisado y actualizado el sistema de estadificación, incorporando criterios patológicos y de imagen, que permite una clasificación más precisa.^{11,13,14}(tabla 1). Con fines de tratamiento, las etapas clínicas se agrupan en tres, etapas tempranas (IA-IB2), localmente avanzadas (IB3-IVA), y enfermedad avanzada o metastásica (IVB).

Tabla 1. Etapas Clínicas del Cáncer Cervico Uterino FIGO 2018¹²

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)
IIIC	Afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor
IIIC1	Metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos solamente
IIIC2	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 bulloso, 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

2.2 Supervivencia Global

La supervivencia global en CaCu está determinada por diferentes factores, los principales son la etapa clínica, el tipo y grado histológico, además de otros aspectos como sociales (ej. pertenecer a poblaciones vulnerables con problemas de acceso a servicios de salud), el tiempo que transcurre entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento y la disponibilidad de otorgar el tratamiento recomendado¹⁵⁻²⁰.

La Sociedad Americana del Cáncer estima una supervivencia de acuerdo a la etapa clínica de un 93% para la etapa IA hasta un 15% en los casos donde la enfermedad está diseminada a órganos distantes. **Tabla 2.**

Tabla 2. supervivencia global de CaCu de acuerdo a la etapa clínica²¹

Etapa Clínica	Supervivencia global a 5 años
IA	93%
IB	80%
IIA	63%
IIB	58%
IIIA	35%
IIIB	32%
IVA	16%
IVB	15%

American Cancer Society

2.3 Tratamiento del CaCu

El tratamiento para CaCu depende de la etapa clínica, se prefiere la histerectomía radical para las etapas tempranas, quimioradioterapia concomitante (QT/RT) seguida de braquiterapia en las etapas localmente avanzadas y quimioterapia inicial en la enfermedad metastásica.

El tratamiento estándar para el CCLA consiste en quimioterapia (cisplatino) a una dosis radiosensibilizante (40mg/m²) aplicada una vez a la semana, al menos 3 e idealmente 5 dosis (menos de 3 dosis de quimioterapia han demostrado no tener efecto comparado con la RT sola), en concomitancia con radioterapia externa a pelvis a dosis total de 45-50Gy, repartidos en 25 fracciones de 1.8 a 2Gy y posteriormente se brinda Braquiterapia (dosis total punto A >85Gy).²²⁻²⁵

La Braquiterapia está asociada con una mejor supervivencia cáncer específica (RR 0.64 IC95% 0.57-0.71) y supervivencia global (RR0.66 IC95% 0.60-0.74).¹³

Desde hace aproximadamente dos décadas el tratamiento estándar para CCLA no se ha modificado, existen diferentes ensayos clínicos que proponen alternativas como

neoadyuvancia seguida de QT/RT y BT, nuevas drogas, entre las destacan la inmunoterapia, y/o la combinación de diferentes maniobras, sin que hasta el momento se pueda reemplazar la QT/RT+BT.²⁶⁻³¹

2.4 Limitantes para el tratamiento estándar

En los países donde prevalece CCLA, escenario que como mencionamos anteriormente requiere de RT para el tratamiento, no se cuenta con suficientes equipos para proporcionar el mismo, el personal capacitado es escaso a nivel mundial comparado con la incidencia de casos. De acuerdo a la última actualización de la base de datos DIRAC (DIrectory of RAdiotherapy Centres), actualmente existen 3888 aceleradores lineales para brindar tratamiento con RT en Norteamérica (USA y Canadá). En México y Centro América solamente existen 146, de los cuales 116 están en nuestro país.³²

La falta de equipos para RT es un problema aún mayor en países de ingresos bajos, donde por ejemplo en África central existen solamente 34 aceleradores lineales. Hay una carencia de equipos de braquiterapia, y solamente 20 de 54 países en África que tienen una unidad de braquiterapia.^{32,33}

Un total de 90 centros mexicanos están incluidos en la base de datos de la Comisión Nacional de Seguridad y Salvaguardias Nucleares (CNSNS) existen centros en todos los estados excepto: Tlaxcala. Esta cantidad es insuficiente, ya que se estima una prevalencia de CCLA en México de 22,174, con una incidencia de 18.1 y una mortalidad de 9.4 casos por cada 100,000 mujeres.^{34,35}

A pesar de los esfuerzos de los países para aumentar los servicios de radioterapia en los PIMB, existe un retraso importante en el inicio del tratamiento con radioterapia, el tiempo de espera para recibirla oscila de 3-12 meses a partir del diagnóstico.³⁶

En el Instituto Nacional de Cancerología el tiempo de espera promedio es de 45 días, aspecto que tiene un gran impacto en el pronóstico de las pacientes.³⁷

Reconociendo estas deficiencias, sociedades profesionales y grupos cooperativos han tratado de estratificar las guías de tratamiento de acuerdo a la disponibilidad de recursos (Ej. Red Nacional integral contra el Cáncer (NCCN: National Comprehensive Cancer Network) guías de referencia, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO: American Society of Clinical Oncology, guías de prácticas clínicas estratificadas por recursos disponibles).

En el contexto en que se dispone de radioterapia externa, pero no de braquiterapia, las guías de ASCO recomiendan realizar histerectomía extra-fascial en caso de enfermedad residual después de recibir radioterapia externa (66-68 Gy) o histerectomía radical después de una dosis de 50 Gy. Estas recomendaciones están basadas en el hecho que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con CaCu etapa IB2 a IIB fueron equivalentes entre la quimio-radioterapia tradicional y la quimio-radioterapia a 50 Gy seguida de histerectomía radical. En este sentido, el estudio más relevante comparó 100 pacientes tratadas con QT/RT y braquiterapia y 111 paciente tratadas con QT/RT seguida de histerectomía radical, la mediana de seguimiento fue de 36 meses, las tasas de supervivencia libre de progresión fueron de 74,8% y supervivencia general fueron 71,7%, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos. No se observaron diferencias en el patrón de fallas locales y sistémicas. Los estudios que involucran histerectomía después de quimioradioterapia o radioterapia (con o sin braquiterapia) se analizaron en una revisión sistemática Cochrane de 2015, que encontró un beneficio ligeramente mejor

para la mayoría de las mujeres en los grupos de pacientes que fueron llevados a Cirugía.^{14,38-40}

2.5 Hipofraccionamiento en cáncer

El hipofraccionamiento consiste en proporcionar una dosis mayor en cada fracción de radioterapia, que lleve a concluir el tratamiento en menor tiempo y que sea además biológicamente equivalente a la dosis que se otorga en un régimen de fraccionamiento estándar, en otras neoplasias como cáncer de mama y cáncer de próstata existe evidencia de que este tipo de técnica es igual de segura y eficaz que el tratamiento estándar⁴¹⁻⁴⁵. En CaCu existe evidencia limitada en la literatura sobre la seguridad y eficacia del hipofraccionamiento, la mayoría de ellos son estudios retrospectivos o con severas limitantes metodológicas.^{36,46-51} En la **tabla 3** se resumen los estudios más relevantes en pacientes tratadas con Radioterapia hipofraccionada en diferentes tipos de cáncer donde se midió la seguridad y eficacia del mismo.

2.6 Hipofraccionamiento en Cáncer Cervicouterino

El primer estudio de hipofraccionamiento como alternativa a la RT con fraccionamiento estándar en pacientes con CCLA se remonta a 1988 en la India por Huilgol et al, lo investigadores realizaron un ensayo piloto, en total 9 mujeres con CaCu, EC IIIB, recibieron radioterapia hipofraccionada 6Gy una vez a la semana, durante 7 semanas (dosis total de 42Gy), 6 (66%) de las pacientes tuvieron respuesta completa y 3 (33%) obtuvieron respuesta parcial. Una paciente desarrolló proctitis severa a los 26 meses después de haber concluido el tratamiento.⁵²

Posteriormente Muckaden et al, evaluó en un estudio retrospectivo a 62 pacientes con CaCu IIIB tratadas entre 1994-1996 con radioterapia hipofraccionada a dosis alta (3Gy

diarios por 5 días dosis total de 39 Gy en 13 fracciones) concomitante con quimioterapia una vez a la semana, seguida de braquiterapia, reportaron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 59% y una supervivencia global del 50% con una media de seguimiento de 40 meses. Veintiún (44%) pacientes desarrollaron toxicidad gastrointestinal aguda, de las cuales 5 pacientes fueron grado III y una paciente tuvo un evento grado IV. Diez pacientes (21%) desarrollaron complicaciones genitourinarias agudas, 13 pacientes (27%) tuvieron reacciones rectales tardías y 10 pacientes (20%) tuvieron complicaciones vesicales tardías. Tres pacientes tenían grado I, cinco pacientes grado II y cinco tenían toxicidad rectal tardía de grado III. En cuanto a la respuesta de la enfermedad, el 85% de las pacientes alcanzaron respuesta completa, 2 pacientes (3.84%) tuvieron respuesta parcial, 2 pacientes (3.84%) enfermedad estable y 3 (7.31%) progresión de la enfermedad, sin embargo, no se especifica si la respuesta fue evaluada mediante exploración física o estudios de imagen (CT o IRM), la principal desventaja de este artículo es la naturaleza retrospectiva del mismo, pero una de las ventajas es que pese a que las pacientes que recibieron radioterapia hipofraccionada en este Hospital fueron aquellas que no tenían un buen estado general adecuado para recibir radiación externa por 4-5 semanas, la supervivencia y los efectos adversos fue similar a aquellas que recibieron el tratamiento estándar.⁴⁶

En un estudio realizado en Nigeria, 480 pacientes con diagnóstico de CaCu, fueron asignados al azar para recibir radioterapia hipofraccionada o radioterapia fraccionada estándar. Reportaron que la tasa de respuesta completa y el control local del tumor fue similar. La tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con hipofraccionamiento en

etapas I, II, III y IV fue, respectivamente, 91,3%, 67,2%, 40,2% y 18,0%, mientras que para los pacientes con radioterapia estándar en etapas I, II, III y IV respectivamente fue 92,8 %, 69,2%, 42,5% y 19,6% mostrando que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna etapa clínica. Los efectos adversos tempranos (primeros 6 meses) por radioterapia fueron similares en ambos brazos, sin embargo, los efectos adversos tardíos (después de 6 meses) por radiación fueron más frecuentes en el brazo de la radioterapia hipofraccionada.³⁶

Es de importancia mencionar que si bien, esta técnica tiene tiempo que ha sido explorada en el manejo del CCLA no se ha tenido una repercusión y una mayor utilización hasta la actualidad, esto, seguramente debido a que son estudios realizados hace años cuando no se tenía la tecnología tal como ahora donde existen diferentes métodos para la planeación de los tratamientos y los mecanismos necesarios para el control de la radiación a los órganos adyacentes al tumor primario, lo cual llevaba a tener altos índices de toxicidad severa tanto gastrointestinal como de la vía urinaria.

La quimioterapia-radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer EC IIIB es bien tolerada, con una buena respuesta clínica como se observa en el estudio fase I-II llevado a cabo en colaboración entre el Instituto Nacional de Cáncer de Río de Janeiro y el Hospital General de Montreal, en pacientes con cáncer Cervicouterino EC IIIB que recibieron quimioterapia-radioterapia hipofraccionada concomitante seguida de braquiterapia, el objetivo del estudio fue evaluar la toxicidad y supervivencia, se incluyeron 34 pacientes, respecto a la toxicidad aguda solo se presentaron eventos grado 1 y 2, siendo la náusea y el vómito los eventos más frecuentes. En cuanto a la toxicidad tardía solo 3 pacientes presentaron toxicidad gastrointestinal grado 4 (úlceras

rectal o fistula rectovaginal). El 85% de las pacientes presentaron respuesta completa al término del tratamiento. La supervivencia a 5 años fue del 59%.⁴⁷

En los estudios de hipofraccionamiento en CaCu se nota un ligero aumento de la toxicidad intestinal grado 3 (proctitis) en algunas pacientes, sin embargo, estos datos no muestran significancia estadística comparada con el tratamiento estándar.⁹⁻³³

Tabla 3. Eventos adversos en hipofraccionamiento en diferentes tipos de neoplasias

Referencia	N	Tipo de Cáncer	Dosis Gy	Fracciones	Media de seguimiento	Eventos adversos
N Engl J Med 2010; 362:513-520 ⁴¹	612	Ca Mama	42.5	2.6	12 años	CONCLUSION: conveniente y menos costoso que el tratamiento estándar Mayor # de mujeres que pueden recibir RT después de una CX conservadora de la mama.
Lancet Oncol 2013; 14: 1086-94 ⁴²	223 6	Ca mama START-A	39- 41.6	2.4-2.6	10 años	El seguimiento a largo plazo: La RT hipofraccionada con dosis adecuada es segura y efectiva.
Anticancer Res. 2018 Mar;38(3):1221-1230. ⁴³	120 8	Ca Próstata	45-70	2.35-3.6	30month (18-11)	Toxicidad aguda severa gastrointestinal: 0 Toxicidad aguda genitourinaria: 0-3% grado ≥ 3 Toxicidad gastrointestinal tardía 0-8.7 grado ≥ 2 Toxicidad genitourinaria tardía 0-6.% grado ≥ 2
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 68, No. 5, pp. 1424-1430, 2007. ⁴⁴	770	Ca próstata localizado	70	2.54	45 (max86)	Toxicidad rectal aguda: 0 en el 51%, 1 en el 40% y 2 en el 9% Toxicidad urinaria aguda: 0 en 33%, 1 en 48%, 2 en 18% y 3 en 1% Toxicidad rectal tardía: 0 en 89.6%, 1 en 5.9%, 2 en 3.1%, 3 en 1.3% y 4 en 0.1% (1 paciente) Toxicidad urinaria tardía: 0 en 90.5%, 1 en 4.3%, 2 en 5.1% y 3 en 0.1% (1 paciente).
Radiother Oncol. 2016 January ; 118(1): 99-104 ⁴⁵	347	Ca próstata Calidad de vida	51.6	2.9-4.3	3 años	Los cambios modestos en la calidad relacionados a síntomas gastrointestinales, urinarios y de función sexual fueron y similares para los regímenes de hipofraccionamiento que abarcan entre 2,9 y 4,3 Gy por fracción
Int Urol Nephrol. 2015 Jul;47(7):1129-34. ⁵³	14	Ca de vejiga 6 curativo 8 paliativo Pacientes de 90 o más años	34.01	2.5	15 semanas (0-5.1)	Toxicidad aguda severa 0 en 14 pacientes (100 %) 2 respuesta completa 1 respuesta parcial 3 enfermedad estable 3 progresión 6 no reportado
Support Care Cancer. 2016 Jan;24(1):181-6. ⁵⁴	44	Ca de vejiga paliativo	34.5	5.75	10 meses	Toxicidad severa (\geq grado 3) aguda y tardía se observó en 9 y 19% pacientes, respectivamente.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Mayo 1;98(1):115-122. ⁵⁵	87	Ca de vejiga no resecable	36	6		Toxicad genitourinaria agudo grado 2 y 3 en 22 (40%) y 10 (18%) pacientes respectivamente. toxicidad genitourinaria tardía: 2 (8.7%) grado 2 y 2 pacientes toxicidad grado 3 Ningún episodio \geq grado 2 hematuria fue reportado a los 6 o 12 meses.

Afr J Med Sci. 2000 Sep-Dec;29(3-4):253-8. ³⁶	406	CaCu			5 años	La tasa de supervivencia en los pacientes EC I, II, III y IV fue en grupo de hipofraccionamiento 91.3%, 67.2%, 40.2% and 18.0% respectivamente mientras que el brazo control EC I, II, III and IV fue de 92.8%, 69.2%, 42.5% and 19.6% respectivamente.
Indian J Cancer. 2002 Oct-Dec;39(4):127-34. ⁴⁶	46	CaCu IIIB	39	13	40 meses La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 59% y la supervivencia global fue del 50%	Toxicidad rectal aguda: 21 pacientes (44%) grado I y II. 5 pacientes grado 3 y 1 grado 4. Toxicidad urinaria aguda: 10 pacientes (21%) grado 1 y 2 Toxicidad rectal tardía: 12 pacientes (27%) grados 1, 2 y 3. Toxicidad urinaria tardía: 10 pacientes (20%) grados 1, 2 y 3
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Nov 15;60(4):1154-9. ⁴⁷	34	CaCu IIIB Con involucro de parametrios	2.5 dos veces al día	Días 1y3, 15 y 17, 45 and 47, and 59 and 61.	60 meses La tasa de supervivencia general a 3 y 5 años fue del 76% y 59%, respectivamente.	Toxicidad aguda de Grado 3-4: 0 Toxicidad GI o GU tardía 3-4 en 4 (11,7%) y 1 (3%) pacientes, respectivamente
Indian Journal of Basic and Applied Medical Research; December 2015: Vol.-5, Issue- 1, P. 112-121 ⁵⁶	60	CaCu IIIB	42Gy	15 fracciones	12 meses	Proctitis 46% Cistitis 76.6% Sin diferencias con el grupo control.
Sch. J. App. Med. Sci., 2017; 5(7D):2809-2816 ⁵¹	40 prospectivo	CaCu IIB-IIIB	45Gy	18 fracciones	6 meses	Toxicidad aguda GI grado 2: 79% Toxicidad rectal aguda grado 2: 42.1% de Grado 3-4: 0 Sin diferencias con el grupo control.
Yan, J. <i>et al.</i> <i>Clinical Oncology, sep 2011.</i> 476-481. ⁴⁸	48	Cancer ginecológico avanzado	60-80 GY	3 fracciones	1.4 (0.2-33.4)	Toxicidad aguda Gastrointestinal grado 1 o 2: 10 (20.8%) Gastrointestinal grado 5: 1 (2.0%) Genitourinario grado 1 o 2: 1 (2.0%) No se observó toxicidad tardía

2.7 Toxicidad por radioterapia en pacientes con CaCu

El tratamiento con RT externa y braquiterapia produce efectos secundarios en los órganos sanos circundantes, la toxicidad es más frecuente en aquellos tejidos con alto recambio celular (piel, mucosa digestiva y genital), el grado o severidad de la toxicidad depende de el volumen irradiado, la dosis recibida, el fraccionamiento, la susceptibilidad individual, y el método utilizado, los grados van de 1 al 4, según la escala de RTOG, tal como se muestra en la **Tabla 4**.

De acuerdo a la temporalidad la toxicidad por RT se divide en aguda que comprende desde el inicio del tratamiento hasta los 3 meses después de concluido el mismo y crónica que ocurre después de 3 meses, la toxicidad crónica comprende un proceso más complejo, que involucra a las células parenquimatosas, mesenquimatosas, fibroblastos y células endoteliales. Si la dosis recibida es suficiente se producirán fenómenos como edema y fibrosis. La reducción de capilares ocasionará atrofia e hipoplasia, en el tejido conectivo. Todo ello conlleva cambios tisulares irreversibles que ocasionan un daño permanente.⁵⁷⁻⁶⁰

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 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 (**Tabla 4**).⁵⁷⁻⁵⁹

Tabla 4. Escala de toxicidad RTOG/EORTC

<i>ORGANO O TEJIDO</i>	<i>Grado 0</i>	<i>GRADO 1</i>	<i>GRADO 2</i>	<i>GRADO 3</i>	<i>GRADO 4</i>
<i>Piel</i>	No cambios	Eritema folicular, débil/depilación / descamación resequead/ 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 bajo, incluye pelvis</i>	No cambios	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 abdominal o rectal	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	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.
Genitourinario	No cambios	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.

2.8 Cirugía en CCLA

Dentro de las opciones de tratamiento en los escenarios donde no se dispone de Braquiterapia o el acceso a esta es limitado se propone realizar histerectomía radical en etapas clínicas donde la extensión de la enfermedad no llega a la pared pélvica (IB3-IIB). Diferentes estudios demuestran que desde el punto de vista de eficacia no existen diferencias (**Tabla 5**), sin embargo, es importante tomar en cuenta la morbilidad postquirúrgica en pacientes sometidas a tratamientos con radioterapia previa a cirugía (**Tabla 6**), que definitivamente hacen esta combinación de tratamientos como la limitante más importante.

Tabla 5. Cirugía vs Braquiterapia en CCLA

Referencia	N	N por brazo	Seguimiento	Resultados
World J Surg Oncol. 2009 Feb 16;7:19	80	40/40	26 (2-31)	No diferencias ni en complicaciones ni en sobrevida global
Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):2043-7.	211	100/111	36 meses (3-80)	Sobrevida libre de progresión 74.8 vs 71.7 Sobrevida global y 76.3-74.5 respectivamente.

Tabla 6. Complicaciones asociadas a Histerectomía radical en pacientes con CCLA

Referencia	N	Urinarias ¹ N (%)	Linfovasculares ² N (%)	Gastrointestinales ³ N (%)	Otras ⁴ N (%)
F. Fanfani et al. / EJSO 42 (2016) 1519e1525	73	7 (9.58)	1 (1.42)	1 (1.42)	7 (9.58)
Ferrandina. Ann Surg Oncol (2014) 21:1692-1699	362	10 (2.8)	9(2.5)	4 (1.1)	1 (0.27)
Cetina. World J SurgOncol. 2009 Feb 16;7:19	40	4 (10)	3 (7.5)	1 (2.5)	1 (2.5)
Cetina. Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):2043-7.	86	2 (2.3)	3(3.4)	No se presentaron	1 (1.5)

2.9 Calidad de vida en Pacientes con cáncer ginecológico y radioterapia

La Calidad de vida es un concepto complejo y cuenta con definiciones diversas de acuerdo al campo a evaluar que van desde sociología, ciencias políticas, medicina, estudios del desarrollo, etc.

En el área de la salud, la calidad de vida se evalúa analizando generalmente cinco áreas diferentes. Bienestar físico (con conceptos como salud, seguridad física), bienestar material (haciendo alusión a ingresos, pertenencias, vivienda, transporte, etc.), bienestar social (relaciones personales, amistades, familia, comunidad), desarrollo (productividad, contribución, educación) y bienestar emocional (autoestima, mentalidad, inteligencia emocional, religión, espiritualidad).

Cuestionario QLQ-C30 de la EORTC para medir la calidad de vida

El cuestionario QLQ-C30 de la EORTC se emplea actualmente en varios estudios oncológicos y en la práctica clínica diaria, este es el cuestionario de calidad de vida más empleado en ensayos clínicos en países de habla hispana, y es también ampliamente utilizado en el resto del mundo. El cuestionario QLQ-C30 es un cuestionario específico para cáncer, se encuentra validado para ser aplicado en más de 80 idiomas dentro de

ellas el español mexicano y está compuesto por 30 preguntas que valoran la CV en relación a aspectos físicos, emocionales, sociales y a nivel de funcionalidad de los pacientes con cáncer. ⁶¹

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

El cuestionario QLQ-CX24 de la EORTC se emplea actualmente en estudios oncológicos y en la práctica clínica, específicamente para pacientes con cáncer Cervicouterino hispanoparlantes de México, para lo cual se encuentra validado. Está compuesto por 14 preguntas que valoran la CV en relación a aspectos físicos, emocionales, sociales y al nivel de funcionalidad de los pacientes con cáncer Cervicouterino.

En el cuestionario se realiza la evaluación de síntomas físicos (gastrointestinales y genitourinarios); función vaginal y sexual; imagen corporal. Además de 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 encuesta, QLQ-C30 versión 3.0 y QLQ-CX24. ⁶²⁻⁶⁵

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los PIMB donde ocurren en entre el 70-80% de los casos de CaCu a nivel mundial y donde más del 70% son localmente avanzados (CCLA), la infraestructura para brindar el tratamiento estándar está saturada o no se encuentra disponible. Los tiempos de espera para recibir radioterapia oscilan entre 3 meses y 1 año lo que hace que estas

pacientes tengan mayor probabilidad de progresión de la enfermedad antes de recibir el tratamiento más adecuado, repercutiendo en las posibilidades del control local y la supervivencia global. Es necesario buscar alternativas para brindar un manejo adecuado a este grupo de pacientes.

4. JUSTIFICACION

El tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es un factor pronóstico importante en pacientes con CCLA, este es prolongado en la mayoría de los países en donde CCLA es más frecuente, el hipofraccionamiento puede ser una opción para mitigar este problema, al reducir la cantidad de días que un paciente utilizará el equipo de radioterapia, disminuyendo así el tiempo global de espera para iniciar el tratamiento sin comprometer la respuesta al tratamiento. Acortar el tiempo de tratamiento también puede reducir inconvenientes como el costo que se asocia a esquemas terapéuticos prolongados, especialmente cuando los pacientes tienen que recorrer largas distancias para recibir el mismo.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La quimio-radioterapia hipofraccionada seguida de histerectomía radical es segura y eficaz para el tratamiento de las pacientes con CCLA?

6. HIPÓTESIS

El uso de la quimioterapia y radioterapia fraccionada estándar seguida de cirugía es equivalente en respuesta y seguridad a la quimioterapia y radioterapia hipofraccionada seguida de cirugía

Nota: Debido a que se trata de un estudio Fase II no hemos definido una dirección ni una magnitud a la hipótesis ya que al menos sabemos que la cirugía posterior a radioterapia externa no conlleva un peor pronóstico, sin embargo, se desconoce si el uso del hipofraccionamiento tiene alguna implicación.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

Determinar la tasa de respuesta y seguridad de la quimioterapia y radioterapia externa fraccionada estándar concomitante seguida de cirugía comparada con quimioterapia y radioterapia hipofraccionada concomitante seguida de cirugía.

7.2 Objetivos Particulares

Identificar los eventos adversos

Evaluar la respuesta patológica

Evaluar la calidad de vida

Evaluar la supervivencia libre de enfermedad

Evaluar la supervivencia global

8. ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN

8.1 Diseño

Ensayo Clínico Fase II, abierto, aleatorizado, de quimioterapia y radioterapia externa concomitante con fraccionamiento estándar comparada con quimioterapia y radioterapia externa concomitante hipofraccionada, seguido en ambos casos de cirugía en pacientes con CCLA (etapas clínicas IB3-IIB y IIC1 que inicialmente fueran clasificadas como IB3-IIB pero que en los estudios de imagen presentaron metástasis a ganglios pélvicos menores a 20mm).

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, las pacientes se aleatorizaron en dos grupos: En el brazo estándar recibió quimioterapia (cisplatino 40 mg/m², una vez a la semana) en concomitancia con radioterapia externa fraccionada estándar (45 Gy en 25 fracciones) seguida de cirugía y el brazo experimental recibió quimioterapia (cisplatino 40 mg/m², una vez a la semana) en concomitancia con radioterapia externa hipofraccionada (37.5Gy en 15 fracciones) seguida de cirugía.

8.2 Población de estudio

Pacientes con cáncer cervicouterino, etapa clínica IB3-IIB o IIC1, epidermoide o adenocarcinoma grados 1 o 2. Se incluyeron pacientes evaluadas por primera vez en la consulta externa del departamento de gineco-oncología del Instituto Nacional de Cancerología de México.

8.3 Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años.
- CaCu etapa clínica (FIGO 2018)¹¹ IB3-IIB y IIC1.

- Histología: Epidermoide o adenocarcinoma grados 1 o 2.
- Sin tratamiento previo.
- Descartar metástasis a distancia mediante Tomografía por emisión de positrones de tórax, abdomen y pelvis.
- Estado funcional de 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
 - Recuento de leucocitos ≥ 4000 células/mm³
- Función renal adecuada definida como:
 - Creatinina sérica ≤ 1.5 mg/dl dentro de los 14 días previos al ingreso en el estudio.
- Las pacientes portadoras de VIH (virus de inmunodeficiencia humana) deben tener un recuento de linfocitos CD4 ≥ 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.

8.4 Criterios de exclusión

- Pacientes que tuvieron tratamiento quimioterapéutico, quirúrgico y/o radioterapia para patologías del tracto reproductor femenino.

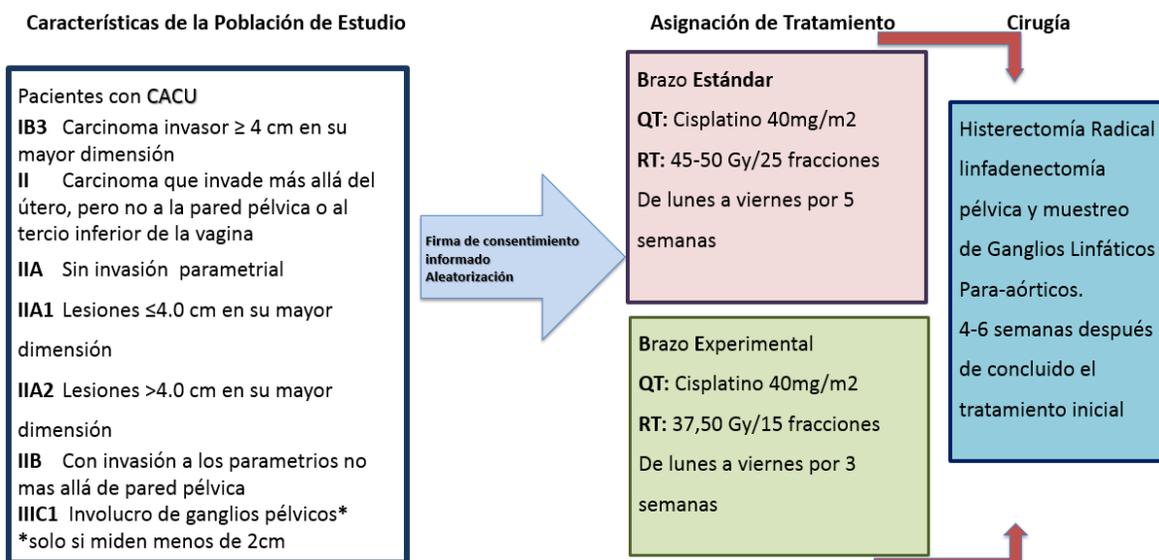
- Neoplasia invasora previa (excepto cáncer de piel no melanoma) a menos que exista remisión completa de la enfermedad durante un mínimo de 3 años (Por ejemplo, carcinoma de la mama o de la cavidad oral).
- Quimioterapia sistémica previa para el CaCu actual, tener en cuenta que la quimioterapia previa para un cáncer diferente es aceptada, siempre y cuando hayan pasado al menos 3 años.
- Radioterapia previa a la pelvis que podría resultar en la sobreposición de campos de radioterapia.
- Pacientes con tumores poco diferenciados o desdiferenciados y/o que presenten amplia invasión linfovascular
- Índice de masa corporal $\geq 35\text{m}^2$, ASA Y GOLDMAN ≥ 3 o alguna contraindicación para la cirugía.⁶⁶
- Co-morbilidad activa severa 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.
 - Defectos de coagulación
 - Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

- Reacción alérgica previa a cisplatino u otros fármacos en base a platinos.
- Otros factores que contraindiquen la terapia experimental.
- Embarazo o lactancia en el momento del diagnóstico.

8.5 Criterios de eliminación

- Decisión del paciente de retirar el consentimiento informado.
- Falta de apego al tratamiento. (definido como la falta a sus citas programadas en más de tres ocasiones sin justificación aparente, paciente que no acuda a inicio del tratamiento, paciente que no acuda a las quimioterapias programadas o que falte por más de 4 días seguidos a las sesiones de radioterapia en el caso de brazo experimental y más de 7 días seguidos en caso de brazo estándar)
- Progresión de la enfermedad antes del inicio del tratamiento y después de haber firmado el consentimiento informado.
- Embarazo durante el tratamiento.

8.6 Características del Estudio



8.7 Aleatorización

La aleatorización de pacientes se realizó por bloques, utilizando el programa Sealed Envelope Ltd. 2016. Create a blocked randomization list. [Accessed 10 Jul 2017].

La aleatorización se realizó inmediatamente después de que la paciente firme el consentimiento informado, el investigador principal o alguno de sus colaboradores se comunicará vía electrónica o vía telefónica (según convenga) con el encargado de aleatorización del comité de investigación quien tiene la información (cegada para el investigador) de la asignación al tratamiento.

8.8 Grupos de estudio

Brazo 1: tratamiento estándar: Cisplatino semanal y radioterapia pélvica estándar concomitante (45 Gy/25 fracciones) seguido de cirugía

Brazo 2: tratamiento experimental: Cisplatino semanal y radioterapia externa concomitante hipofraccionada (37,50 Gy/15 fracciones), seguido de cirugía

8.9 Factibilidad del estudio

En el INCan se reciben al año 400 de pacientes con CaCu invasor de las cuales cerca de 300 tienen CCLA

Las maniobras del proyecto están incluidas en el programa de gastos catastróficos en el INCan.

8.10 Tamaño de muestra

Se eligió un tamaño de muestra por conveniencia y factibilidad de 100 individuos con los cuales podrá ser factible identificar la eficacia y seguridad del tratamiento. Para fines de esta tesis el análisis se realizó en 47 pacientes incluidas en el protocolo, que

cumplieron al menos 3 meses después de terminar el tratamiento (para poder evaluar toxicidad aguda).

9. TRATAMIENTOS

9.1 Radioterapia

9.1.1 Fraccionamiento estándar

Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia de haz externo a 45 Gy en 25 fracciones (1.8 Gy/fracción). La RT se dio una vez al día, 5 días a la semana. Si se usa energía de fotones 6 MV o 10 MV, el paciente debe ser tratado con una técnica de 4 campos utilizando campos anteriores/posteriores y 2 laterales. La especificación de la dosis es en términos de una dosis a un punto en o cerca del centro del volumen objetivo. Para todas las disposiciones de campo, el punto de especificación de dosis es el isocentro común de todos los haces.

9.1.2 Hipofraccionamiento

Todas las pacientes fueron tratadas con haz externo de 37,5 Gy en 15 fracciones (2,5 Gy/fracción), una vez al día, 5 días a la semana. Si se usa energía de fotones 6 MV o 10 MV, el paciente fue tratado con una técnica de 4 campos utilizando campo anterior/posterior y 2 laterales. La especificación de la dosis es en términos de una dosis a un punto en o cerca del centro del volumen objetivo. Para todas las disposiciones de campo, el punto de especificación de dosis es el isocentro común de todos los haces.

9.1.3 Interrupción de la radioterapia

Si se produce una interrupción de menos de 4 días (brazo experimental) o 7 días (brazo estándar) consecutivos, la radioterapia debe completarse hasta la dosis total prescrita.

Cuando se produzca una interrupción de más de 4 o 7 días consecutivos (dependiendo del brazo de tratamiento), 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.

9.1.4 Aspectos técnicos

Debe utilizarse un haz de mega voltaje de 6 MV o mayor, con una distancia mínima entre el eje-fuente de 100 cm.

Localización, simulación e inmovilización

La TAC para planificar el tratamiento es necesaria y todos los campos tratados requieren simulación y verificación de la ventana en la unidad de tratamiento. No es necesario contornear los tejidos normales ni tejidos en riesgo; talvez se pueden dibujar los campos usando puntos de referencia óseos.

Campos de radioterapia

Ventana pélvica (AP-PA)

Borde superior: Una línea transversal entre L4-L5

Borde lateral: 1-2 cm lateral al diámetro pélvico verdadero más amplio.

Borde inferior: Línea transversal debajo del agujero obturador o por lo menos 3 cm por debajo del margen inferior en caso de que exista afección vaginal.

Las protecciones personalizadas, para salvaguardar el intestino delgado y las cabezas femorales debe mantener un margen de al menos 1 cm de los ganglios linfáticos ilíacos

comunes y no deben el orificio obturador. No es necesario contornear los ganglios linfáticos y las estructuras normales; Los campos se pueden dibujar usando puntos de referencia óseos.

Ventana pélvica (campos laterales)

Borde superior: Idénticos a los campos AP/PA.

Borde anterior: Línea trazada a través de la sínfisis del pubis y al menos 1 cm anterior a los ganglios linfáticos ilíacos comunes en L4/L5

Borde posterior: Todo el sacro

Borde inferior: Idéntico a los campos AP / PA.

Si es posible, se debe usar protecciones personalizadas para salvaguardar el intestino delgado anterior, mantener un margen de al menos 1 cm de los ganglios linfáticos ilíacos comunes y externos. El protector puede dividir los cuerpos vertebrales L4/L5 para proteger el tejido blando posterior. El recto posterior puede estar protegido.

9.1.5 Criterios de cumplimiento para la radioterapia estándar

Variación aceptable: Interrupción de la RT externa menor a 4 o 7 días consecutivos, para el brazo experimental y estándar respectivamente.

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.

9.1.6 Evaluación de toxicidad atribuida a Radioterapia

Se realizará con la escala de RTOG/EORCT descrita en la tabla 4.

9.2 Quimioterapia

9.2.1 Cisplatino

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.

9.2.1 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 tinitus 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.

Se midieron los eventos adversos de acuerdo a los criterios comunes de terminología común para eventos adversos (CTCAE)v5.0.⁶⁷

Proveedor: Disponible comercialmente.

Administración: Las pacientes recibieron Cisplatino 40 mg/m² IV comenzando un lunes o un martes durante 5 semanas simultáneamente con la radioterapia externa. Los pacientes fueron prehidratados 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.

Tratamiento

Agente	Dosis	Vía	Programa
Cisplatino	40 mg/m ² (dosis máxima semanal = 70 mg)	IV	Semanal x 5 semanas

Se requiere como mínimo 3 dosis de QT para considerar tratamiento completo.

Premedicación administrada conforme al protocolo local o de la siguiente manera:

- Dexametasona 8 mg IV en bolo y granisetron 1 mg IV (u otro antagonista 5HT3) en bolo, previo a la infusión del Cisplatino.

Antieméticos post tratamiento sugeridos conforme al protocolo local o de la siguiente manera:

- Metoclopramida 10 mg oral dos veces al día por 2 días. Si hay emesis significativa, considerar el uso de Aprepitant antes de la infusión de Cisplatino adicional a lo mencionado anteriormente.

Tabla 7. Modificaciones de la dosis por toxicidad

<i>Toxicidad</i>	<i>Parámetro</i>	<i>Modificación</i>
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.
ANC 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

basada en análisis de sangre realizados antes de cada ciclo

9.3 Cirugía

La Histerectomía radical con muestreo de ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos se realizó en pacientes que completaron la RT externa, 5-6 semanas después de concluir la misma. El cirujano debe registrar el tamaño de la lesión en dos dimensiones, la localización de la lesión, verificar la ausencia de extensión en estructuras adyacentes, descripción clínica de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos. Los límites de la disección deben ser claramente establecidos. Todos los ganglios linfáticos removidos deben ser cuidadosamente descritos en cuanto a su ubicación anatómica. Se debe registrar el número total de ganglios linfáticos en el momento de la histerectomía radical prevista y del muestreo de ganglios linfáticos pélvicos y para aórticos, se debe realizar una exploración intra abdominal y retroperitoneal. Palpar los ganglios linfáticos retroperitoneales, explorar la cavidad peritoneal y los espacios paravesical y pararectal buscando posibles metástasis. Debe determinarse si los ganglios pélvicos son resecables, si los ganglios para-aórticos son sospechosos de malignidad, si hay metástasis intraperitoneal, o extensión del tumor al recto, la vejiga, el ligamento cardinal, el ligamento úterosacro o el parametrio. Si se sospecha alguna de las anteriores, se debe obtener una muestra para confirmación histológica. Si no hay sospecha o confirmación definitiva, la cirugía debe proceder con histerectomía radical y muestreo de ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos. Si hay sospecha o confirmación definitiva, el procedimiento quirúrgico debe ser terminado y el paciente debe ser tratado con radioterapia o quimioterapia.

Las complicaciones intraoperatorias e inmediatas postoperatorias de la histerectomía radical incluyen pérdida de sangre, fístula ureterovaginal (1% a 2% de los pacientes),

fístula vesicovaginal (<1%), tromboembolia pulmonar (1% a 2%), obstrucción del intestino delgado 2%) y fiebre postoperatoria secundaria a trombosis venosa profunda, neumonía, celulitis pélvica, infección del tracto urinario o infección de la herida quirúrgica (25% a 50%). Las complicaciones subagudas incluyen linfocele y edema de las extremidades inferiores, este riesgo está relacionado con la extensión de la disección ganglionar. Los linfocelos pueden obstruir el uréter, y provocar hidronefrosis que suele mejorar con el drenaje del quiste. El riesgo de complicaciones, en particular la obstrucción del intestino delgado, puede aumentar en pacientes sometidos a radioterapia pre o postoperatoria. La mayoría de los pacientes tienen disminución transitoria de la sensibilidad de la vejiga. Las complicaciones graves a largo plazo son infrecuentes y están relacionadas con la extensión de la disección parametrial y paravaginal, pero no con el tipo de abordaje quirúrgico (abdominal o laparoscópico). Incluso con el drenaje postoperatoria cuidadoso de la vejiga urinaria 3% a 5% de los pacientes pueden desarrollar incontinencia de esfuerzo, pero las incidencias reportadas varían.^{68,69}

9.3.1 Seguridad de la Cirugía

Para la evaluación de esta maniobra se dividirán los eventos en dos grupos:

- Transoperatorias
- Post-operatorias

Las complicaciones transquirúrgicas se han clasificado en lesiones de tracto urinario, intestinales, vasculares, lesiones de los nervios obturador o genitofemoral, hemorragia pélvica y otras lesiones, y se evaluó la necesidad de reintervención relacionada

directamente con la compleción. Las complicaciones posquirúrgicas se clasificaron de acuerdo a la Escala Clavien Dindo descrita a continuación.⁷⁰

Tabla 8. Clasificación de CLAVIEN DINDO para complicaciones quirúrgicas

<p>I: Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Este grado también incluye las infecciones de la herida abierta en la cabecera del paciente</p> <p>II: Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total</p> <p>III: Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica</p> <p>IIIa: Intervención que no se da bajo anestesia general</p> <p>IIIb: Intervención bajo anestesia general</p> <p>IV: Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos</p> <p>IVa: Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis)</p>

En cuanto a la temporalidad se dividió en:

Postoperatorio inmediato: desde que termina el acto quirúrgico hasta los 7 días.

Postoperatorio mediato temprano: entre los 7 hasta los hasta los 30 días post-cirugía

Postoperatorio mediato tardío: desde los 30 a los 90 días posquirúrgicos

Postoperatorio tardío: después de los 90 días

9.3.2 Estrategias para mitigar el riesgo de complicaciones en pacientes post-operadas

Profilaxis para infección de vías urinarias:

Retirar la Sonda Foley antes del alta hospitalaria o, en caso de que el cirujano decida dejarla por seguridad se deberá proporcionar tratamiento antibiótico profiláctico durante el tiempo que lleve la sonda(ver más abajo).⁷¹

Al momento del alta hospitalaria:

- Nitrofurantoina 100mg cada 12 horas por 10 días
- En caso de alergia a la nitrofurantoina TMP/SMX 160/800 cada 12 horas por 3 días.⁷²
- Profilaxis con tamsulosina 0.4mg al día por al menos 15 días

10. EVALUACIÓN DE Y SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE

10.1 Material y datos de patología requeridos

Se requiere el informe de patología quirúrgica para cada procedimiento. El patólogo debe especificar la mayor profundidad de invasión (si es medible), grado histológico y tipo.

10.2 Evaluaciones generales de la paciente antes del tratamiento

Historia clínica (antecedentes médicos, historia del tumor)

Exploración física (signos, síntomas, ECOG)

PET-CT de tórax, abdomen y pelvis.

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.

10.3 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: 2 semanas de inicio de tratamiento (ambos brazos), 3 semanas (brazo de hipofraccionamiento) y 5 semanas (brazo fraccionamiento estándar). Las mujeres en las que se interrumpa el tratamiento deben realizar la evaluación de la calidad de vida en el momento en que sea interrumpido el mismo.

10.3 Evaluación después del tratamiento

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

Citología vaginal cada tres meses por dos años, cada 6 meses por tres años y posteriormente cada año.

PET-CT a los 6, 12 y 24 meses de finalizar el tratamiento ²⁴

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 cirugía, cada 3 meses hasta cumplir el primer año de seguimiento, y posteriormente cada 6 meses hasta completar 3 años.

10.4 Medición/Definición de Progresión/Recurrencia

La recurrencia local se define como enfermedad en el campo del tratamiento de radiación. 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.

10.5 Criterios para la discontinuación del tratamiento en estudio

- Por solicitud de la paciente
- Eventos adversos que requieren la interrupción del tratamiento en estudio por más de 7 días continuos en el brazo estándar y 4 días en el brazo experimental.
- Progresión de la enfermedad
- Si se interrumpe el tratamiento del protocolo, se continuará el seguimiento y la recolección de datos como se especifica en el protocolo
- En caso de que el análisis intermedio determine que la intervención no es segura o no es eficaz.

11. ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis por protocolo. La seguridad fue analizada utilizando los eventos adversos atribuidos a cada procedimiento del tratamiento de estudio. Los eventos adversos para la radioterapia fueron clasificados según las directrices RTOG/EORTC, para la Quimioterapia de acuerdo a los criterios de CTCAE v.5.0 y de la cirugía de acuerdo a Clavien Dindo. El grado más alto fue obtenido para cada tipo de evento adverso, para cada paciente. Estos datos se resumieron en cada grupo del estudio, y se compararon mediante las pruebas de chi-cuadrada. La atención se centró en aquellos con eventos de grado 3 o 4.

Los patrones de progresión o recurrencia se analizaron. En la recaída a todos los pacientes se realizó PET CT de cuerpo entero o TAC de tórax, abdomen y pelvis para

documentar el sitio/s de recaída. Esto permitió la recopilación de datos precisos sobre los patrones de recaída. Se calculó la tasa de respuesta patológica completa utilizando la razón entre respuesta completa, parcial, enfermedad estable y progresión.

Para el análisis de supervivencia se utilizó Kaplan y Meier, comparando los grupos mediante la prueba de Long Rank estableciendo una significancia de 0.05.

La calidad de vida relacionada con la salud se analizó utilizando los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y el módulo específico de cáncer Cervico uterino (QLQ CX-24). La calidad de vida (QoL) se comparó entre los dos grupos del estudio, utilizando modelos mixtos, para permitir la naturaleza de los datos de medidas repetidas. El tamaño del efecto principal de la calidad de vida se espera que sea la diferencia de medias en las puntuaciones. Los instrumentos de calidad de vida serán utilizados para analizar los datos de acuerdo con los dominios funcionales y síntoma (15 utilizando el instrumento EORTC QLQ C30).

11.1 Análisis Intermedio

Se tienen planeados análisis intermedios formales evaluando seguridad y eficacia cuando se completen 1/3 de la muestra y otro al llegar al 50% de la muestra. Se contemplan análisis intermedios de seguridad en caso de que se presenten eventos atípicos con frecuencia mayor a la esperada, de acuerdo al criterio del investigador.

El Comité de Ética en Investigación del INCAN revisará los datos de seguridad, y cuando sea solicitado, eficacia, para determinar cuando el estudio deba de finalizar antes.

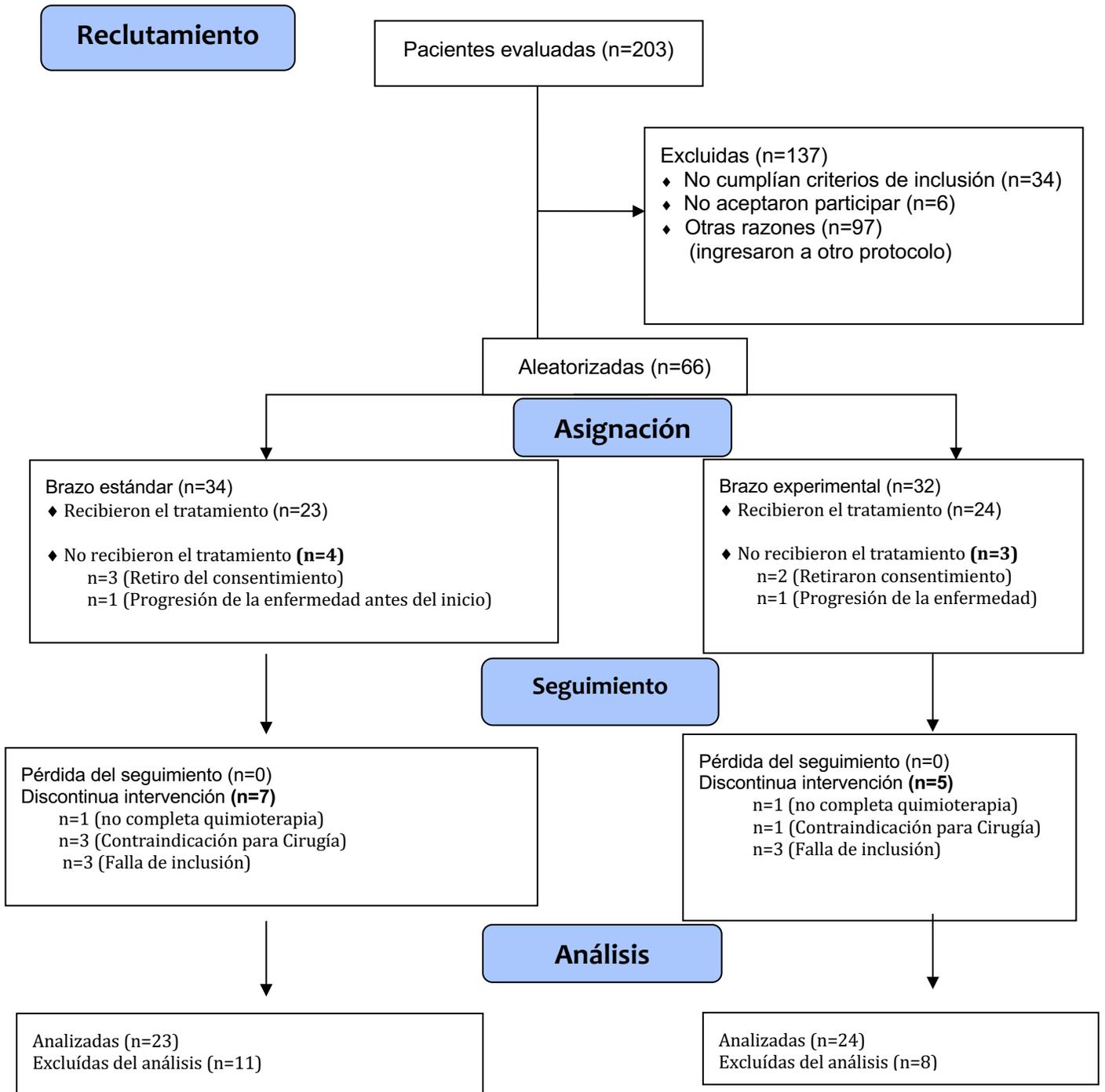
12. RESULTADOS

Al momento de este análisis, se incluyeron 66 pacientes de las cuales 34 se aleatorizaron brazo estándar y 32 al brazo experimental. **Del brazo estándar se eliminaron 11 pacientes:** dos retiraron el consentimiento informado después de la aleatorización, otra paciente retiró el consentimiento antes de la cirugía, una paciente progresó antes del inicio del tratamiento, una paciente tuvo pancitopenia grado 3 después del primer ciclo de quimioterapia lo que impidió que recibiera cisplatino, tres pacientes presentaron contraindicaciones para la cirugía, la primera por neutropenia grado 2, la segunda por trombosis venosa profunda asociada a vacuna COVID, y una paciente presentó progresión pulmonar el PET previo a la cirugía. Tuvimos tres fallas de inclusión. **Del brazo experimental se eliminaron 8 pacientes:** dos retiraron su consentimiento después de la aleatorización, una paciente presentó progresión de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento, una paciente no completó quimioterapia por falta de apego, una paciente tuvo contraindicación para la cirugía por protracción inaceptable con COVID, tuvimos tres fallas de inclusión. (ver **Gráfica 1.**)

En total, **47 pacientes** concluyeron el tratamiento y llevan al menos 3 meses de seguimiento, se evaluó la seguridad de la quimio-radioterapia externa concomitante (toxicidad aguda), la seguridad del procedimiento quirúrgico (complicaciones trans y post quirúrgicas), la respuesta patológica al tratamiento y la calidad de vida entre los grupos.

Gráfica 1

CONSORT 2010 Flow Diagram



La mediana entre la firma del consentimiento y el inicio de tratamiento fue de 4 semanas (rango 1-9 semanas) sin diferencias entre los grupos ($p=0.407$); la mediana de seguimiento al momento de este análisis fue de 24 meses (rango 3-53 meses).

La mediana de edad fue de 42 años (rango 27-76 años), 12.8% de nuestras pacientes eran analfabetas y solo una paciente (2.1%) tenía estudios universitarios. Cuatro pacientes tenían diabetes mellitus 2, tres de ellas se diagnosticaron al momento de su ingreso al protocolo. Las características generales de la población de estudio se enlistan en la **Tabla 9 y 10**.

Tabla 9. Características Generales de la Población de Estudio

	Grupo control n 23	Grupo experimental n 24	Total n 47	p
Edad media (min-máx)	41 (27-63)	44 (32-76)	42 (27-76)	0.235
IMC media (min-máx)	28.9 (20-34)	27.4 (21-34)	27.7 (20-34)	0.627
Comorbilidades				0.418
<i>Diabetes mellitus</i>	1 (4.3)	3 (12.5)	4 (8.5)	0.632
<i>Hipertensión Arterial Esencial</i>	4 (17.4)	2 (8.3)	6 (12.7)	0.622
Escolaridad (años)	9 (0-13)	7.5 (0-12)	8 (0-13)	0.970
Embarazos	3 (1-8)	4 (1-12)	3 (1-15)	0.251
Cesáreas	4 (17.4)	7 (29.1)	11 (23.4)	0.548
Otras cirugías abdominales previas	6 (26.0)	4 (11.7)	10 (21.3)	0.871
Estudios de laboratorio basales				
<i>Hemoglobina</i>	13.6 (6.5-15.5)	12.7 (8.1-15.7)	13.5 (6.5-15.7)	0.808
<i>Creatinina</i>	0.7 (0.5-0.9)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.9)	0.476
<i>Glucemia</i>	97 (80-214)	100 (82-157)	100 (82-214)	0.691
<i>Leucocitos</i>	7.8 (4.7-12.2)	7.6 (5.2-12.2)	7.7 (4.1-12.5)	0.244
<i>Linfocitos</i>	2.4 (1-4.3)	2.3 (1.6-4.6)	2.4 (1-4.6)	0.885
<i>Neutrófilos</i>	4.5 (2.2-8.6)	4.6 (2.3-9.3)	4.6 (2.2-9.3)	0.236
<i>Plaquetas</i>	300 (169-563)	291 (177-493)	297 (169-593)	0.944
<i>Albúmina</i>	4.3 (3.9-4.9)	4.3 (3.9-4.6)	4.3 (3.9-4.9)	0.906

Tabla 10. Etapa clínica y Características histopatológicas

	Grupo control n 23	Grupo experimental n 24	Total n 47	p
Etapa Clínica FIGO				0.710
IB3-IIA	4 (17.3)	4 (16.7)	8 (17.1)	
IIB	6 (26.1)	10 (41.7)	16 (34.0)	
IIIC1*	13 (56.5)	10(41.7)	23(48.9)	
Tipo Histológico				0.416
Carcinoma epidermoide	21 (91.3)	19 (79.2)	40 (85.1)	
Adenocarcinoma	2 (8.7)	5 (20.8)	7 (14.9)	
Grado				0.234
G1: Bien Diferenciado	0	3 (12.5)	3 (6.4)	
G2: Moderadamente Diferenciado	23 (100)	21 (87.5)	44 (93.6)	
Tamaño del tumor en cm (rango)	5 (2-8)	5 (3-7)	5.0 (2-8)	0.737
Invasión Linfovascular	2 (8.7)	3 (12.5)	5 (10.6)	0.672

* solamente se incluyeron IIIC1 con conglomerados ganglionares en región inguinal menores de 20mm

12.1 Seguridad de QT/RT Concomitante

Toxicidad aguda

Los eventos más comunes fueron los hematológicos seguidos de los gastrointestinales, los mismos se detallan en la **tabla 11**. Las complicaciones grado 3 o 4 se dividieron en hematológicas y no hematológicas. Tres pacientes del brazo control (13%) presentaron eventos adversos grado 3, y una paciente del brazo experimental. El evento adverso hematológico más frecuente grado 3 y 4 fue la linfopenia que se presentó en 18 pacientes de cada brazo 78.2% del estándar y 75% de brazo experimental. (**tabla 12**).

Gastrointestinal

Cuarenta y tres (91.4%) experimentaron algún grado de toxicidad gastrointestinal. Cuarenta (85.1) presentaron toxicidad gastrointestinal grado 2 y el 6.3% (3) pacientes

presentaron toxicidad grado 3. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en este rubro entre los grupos de tratamiento.

Genitourinario

Once pacientes (23.4%) presentaron toxicidad genitourinaria grado dos, de estas 9 pacientes del grupo control y 2 pacientes del grupo experimental, la presencia de disuria y cistitis fue mucho más frecuente en las pacientes del grupo control, con diferencias estadísticamente significativas $p=0.005$.

Hematológico

El evento adverso más común que se presentó en todas las pacientes fue la linfopenia, más de $\frac{3}{4}$ de las pacientes tuvieron linfopenia grado 3 y dos pacientes (una de cada grupo) presentaron Linfopenia grado 4. Doce pacientes (25.5%) requirieron transfusiones de concentrados eritrocitarios por anemia grado 2 durante el tratamiento, 4 (17.4) del grupo control y 8 (33.3) del grupo experimental. Neutropenia se presentó en 11 pacientes 10 presentaron grado 2 y solo una paciente (4.2%) del brazo experimental presentó neutropenia grado 3. La trombocitopenia fue el evento hematológico menos frecuente con solo dos pacientes (una de cada grupo) que presentaron neutropenia grado 2.

Otros eventos adversos

Veinte pacientes (42.5%) presentaron otros eventos adversos asociados al tratamiento como fatiga y dolor. La fatiga fue más frecuente al finalizar el tratamiento y se encontró una mayor frecuencia de este síntoma en las mujeres del brazo control, $p=0.054$.

Diecinueve (40.4%) pacientes requirieron algún tipo de atención hospitalaria durante el tratamiento con QT/RT concomitante. El 29.8% de las pacientes requirieron atención en el servicio de urgencias para resolución de los eventos adversos y 5 pacientes (10.6%) requirieron hospitalización. **Tabla 13.**

Tabla 11. Eventos adversos agudos grado 2 asociados a tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante

COMPLICACIONES	GRUPO CONTROL n=23 (%)	GRUPO EXPERIMENTAL n=24 (%)	Total n=47	P
GRADO 2	23 (100)	23 (95.8)	46 (97.9)	0.302
<i>Nauseas/Vómitos</i>	9 (39.1)	13 (54.2)	22 (46.8)	0.886
<i>Diarrea</i>	5 (21.7)	10 (41.7)	15 (31.9)	0.142
<i>Anemia</i>	4 (17.4)	8 (33.3)	12 (25.5)	0.210
<i>Linfopenia</i>	5 (21.7)	6 (25.0)	11 (23.4)	0.791
<i>Dolor</i>	7 (30.4)	4 (16.7)	11 (23.4)	0.265
<i>Neutropenia</i>	4 (17.4)	6 (25.0)	10 (21.3)	0.524
<i>Fatiga</i>	7 (30.4)	2 (8.3)	9 (19.1)	0.054
<i>Disuria o cistitis</i>	8 (34.8)	1 (4.2)	7 (14.9)	0.007
<i>Trombocitopenia</i>	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (4.3)	0.975
<i>Lesión renal aguda</i>	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (2.3)	0.975
<i>Estreñimiento</i>	2 (8.7)	0	2 (4.3)	ns
<i>Proctitis</i>	0	1 (4.2)	1 (2.1)	ns

ns no significativo

Tabla 12. Eventos adversos agudos grado 3 asociados a tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante

<i>COMPLICACIONES</i>	<i>GRUPO CONTROL</i> <i>n= 23 (%)</i>	<i>GRUPO EXPERIMENTAL</i> <i>n=24 (%)</i>	<i>Total</i> <i>n= 47 (%)</i>	<i>P</i>
GRADO 3	3 (13.0)	1 (4.2)	4 (8.5)	0.348
<i>Sangrado transvaginal</i>	1 (4.3)	0	1 (2.4)	ns
<i>Nauseas/Vómitos</i>	2 (8.7)	1 (4.2)	2 (4.3)	0.525
<i>Linfopenia</i>	18 (78.2)	18 (75.0)	34 (72.3)	0.935
<i>Neutropenia</i>	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
<i>Trombocitopenia</i>	0	1 (4.2)	1 (2.1)	

Tabla 13. Complicaciones agudas asociadas de QT/RT que requirieron atención hospitalaria

<i>COMPLICACIONES</i>	<i>GRUPO CONTROL</i> <i>n= 23 (%)</i>	<i>GRUPO EXPERIMENTAL</i> <i>n=24 (%)</i>	<i>Total</i> <i>n= 47 (%)</i>	<i>P</i>
<i>Atención urgencia</i>	8 (34.8)	6 (25.0)	14 (29.8)	0.678
Hospitalización	2 (8.7)	3 (12.5)	5 (10.6)	0.959

La causa principal por lo que las pacientes requirieron atención hospitalaria se encontraban relacionadas con eventos gastrointestinales por pobre tolerancia a la vía oral y se resolvieron en su totalidad mediante hidratación intravenosa.

Con el objetivo de determinar los cambios a través del tiempo de ciertos parámetros que ayudan ser más objetivos en la cuantificación de los eventos adversos comparamos diferentes parámetros en cuatro tiempos: basal **(1)**, después de concluir el tratamiento con RT/RT **(2)**, después de la cirugía **(3)** y a los tres meses de finalizar el tratamiento **(4)**. Incluimos en este análisis las siguientes variables: índice de masa corporal, la hemoglobina, los niveles de neutrófilos, linfocitos y plaquetas, los niveles séricos de

creatinina, glucemia y albúmina. Las medias marginales estimadas para el IMC muestran que bajaron al menos 10% durante el tratamiento, sin diferencias entre grupos (grafica 1). Los neutrófilos, plaquetas, creatinina y albúmina tuvieron cambios discretos, pero se mantuvieron dentro de parámetros normales, el cambio más notorio se dio en los linfocitos totales, que durante el tratamiento con QT/RT concomitante bajan drásticamente, y suben discretamente a los 3 meses de haber concluido el tratamiento, sin llegar en este tiempo a recuperar valores normales (gráfico 2) y respecto a la hemoglobina las pacientes del brazo experimental presentaron cambios más sutiles durante el tratamiento (gráfico 3).

Grafico 1.

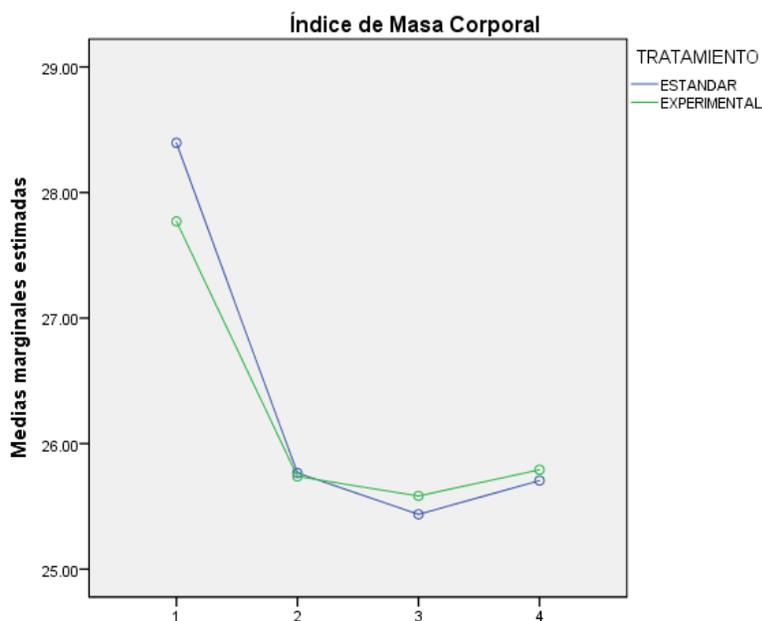


Gráfico 2.

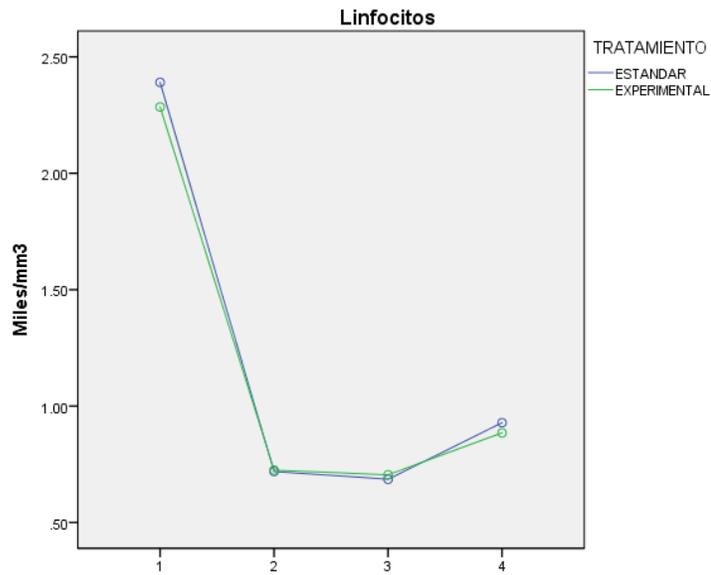
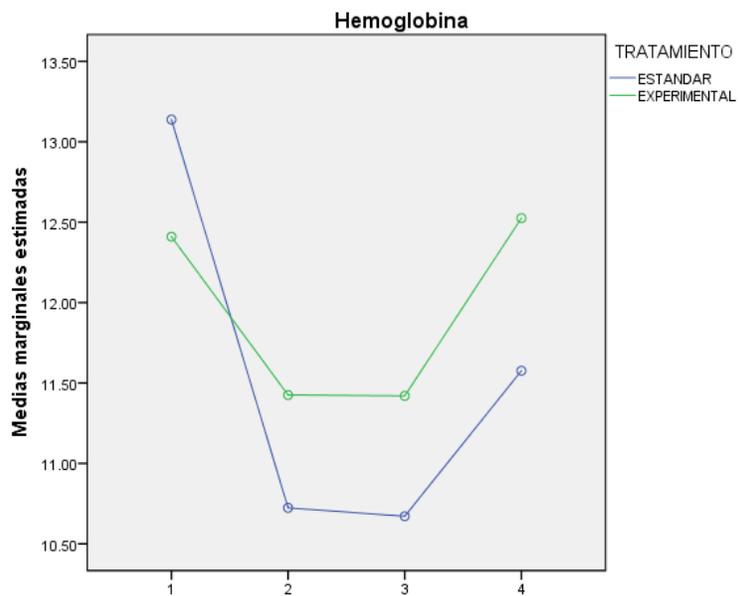


Gráfico 3.



12.2 Cirugía

Todas las pacientes se operaron entre la 5 a 6 semana post quimiorradioterapia concomitante. La media de tiempo quirúrgico fue de 2 horas 35 minutos (rango 1.45hrs - 4.30 hrs), sin diferencias entre los grupos ($p=0.457$). La media de estancia hospitalaria

por la cirugía fue de 3 días con un mínimo de 2 y un máximo de 8 días, sin diferencias entre grupos ($p=0.863$).

Seguridad de la Cirugía

Ninguna paciente requirió cuidados intensivos posteriores al procedimiento quirúrgico. Las complicaciones transquirúrgicas se resumen en la **Tabla 14** y las postquirúrgicas evaluadas hasta los 3 meses de concluir el tratamiento en la **Tabla 15**.

Tabla 14. Complicaciones Transquirúrgicas

	Grupo control <i>n= 23 (%)</i>	Grupo experimental <i>n= 24 (%)</i>	Total <i>n=47</i>	P
Transquirúrgicas	2 (8.7)	2 (8.3)	4 (8.5)	0.965
<i>Sagrado ml (min-máx)</i>	150 (50-1000)	250 (50-750)	200 (50-1000)	0.098
<i>Lesión Vascular</i>	2 (8.7)	0	2 (4.3)	
<i>Hemorragia pélvica</i>	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
<i>Lesión intestinal</i>	0	1 (4.2)	1 (2.1)	

Tabla 15. Complicaciones Postoperatorias

	Grupo control <i>n= 23 (%)</i>	Grupo experimental <i>n= 24 (%)</i>	Total <i>n=47</i>	P
Postoperatorio inmediato				
GRADO II	2 (8.7)	3 (12.5)	5 (10.6)	0.959
<i>Vejiga Neurogénica</i>	0	1 (4.2)	1(2.1)	
<i>Infección de Vías urinarias</i>	2 (8.7)	1 (4.2)	3 (6.4)	0.969
<i>Anemia</i>	0	1 (4.2)	1(2.1)	
Postoperatorio mediato temprano				
GRADO II	6 (26.1)	8 (33.3)	14 (29.8)	0.822
<i>Incontinencia Urinaria</i>	2 (8.7)	4 (16.7)	6 (12.8)	0.702
<i>Infección de vías urinarias</i>	2 (8.7)	4 (16.7)	6 (12.8)	0.702
<i>Linfocele</i>	2 (8.7)	0	2 (4.3)	
<i>Vejiga Neurogénica</i>	0	1 (4.2)	1 (2.1)	
Postoperatorio mediato tardío	8 (34.7)	10 (41.6)	18 (38.3)	0.853

Grado II	6 (9.1)	6 (8.3)	12 (8.7)	0.803
<i>Infección de vías urinarias</i>	1 (4.5)	2 (8.3)	3 (6.4)	0.969
<i>Incontinencia urinaria</i>	4 (17.3)	2 (8.3)	6 (12.8)	0.622
<i>Linfocele</i>	1 (4.5)	2 (8.3)	3 (6.4)	0.969
Grado IIIA	2 (8.7)	4 (16.7)	6 (12.8)	0.702
<i>Linfocele</i>	0	1 (4.2)	1 (2.2)	
<i>Estenosis ureteral</i>	1 (4.5)	1 (4.2)	2 (4.3)	0.488
<i>Dehiscencia de cúpula vaginal</i>	1 (4.5)	2 (8.3)	3 (6.4)	0.969

12.3 Respuesta al tratamiento

Se evaluó la respuesta patológica en la pieza quirúrgica, 20 pacientes (42.6%) tuvieron respuesta patológica completa y 20 (42.6%) focos microscópicos que no requerían tratamiento adicional, en total 85.2% de las pacientes no requirieron tratamiento adicional. Seis pacientes (3 de cada grupo) presentaron ganglios pélvicos con metástasis. No se encontraron diferencias entre los grupos. Los detalles se describen en la **tabla 16**.

Tabla 16. Evaluación de respuesta patológica al tratamiento

	Grupo control n 23	Grupo experimental n 24	Total n=47	p
Respuesta al tratamiento				0.369
<i>Completa</i>	10 (43.5)	10 (41.7)	20(42.6)	0.865
<i>Focos microscópicos</i>	9 (39.1)	11 (45.8)	20 (42.6)	0.865
<i>Focos microscópicos que requieren tratamiento adicional</i>	2 (8.7)	3 (12.5)	5 (10.6)	0.959
<i>Respuesta parcial</i>	2 (8.7)	0	2 (4.3)	
<i>Metástasis en Ganglios Pélvicos</i>	3 (13.0)	3 (12.5)	6 (12.7)	0.702
Tratamiento adicional (Braquiterapia)	4 (17.4)	3 (12.5)	7 (14.9)	0.951

Hasta el momento de este análisis solo se presentó una persistencia de la enfermedad a nivel ganglionar en el brazo experimental.

Resultados del análisis de calidad de vida.

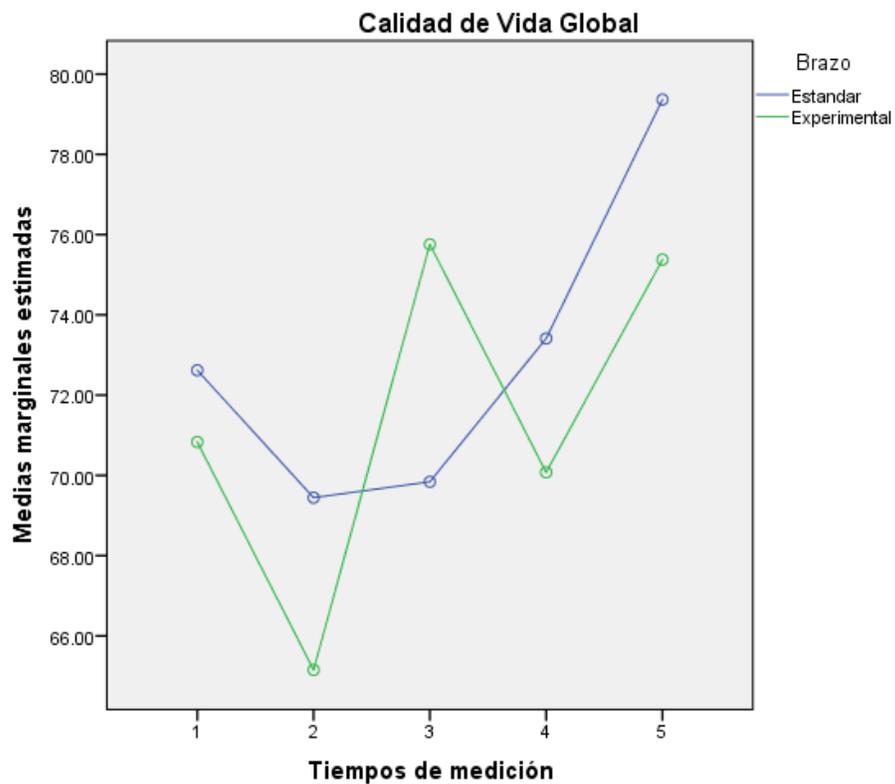
La evaluación de la calidad de vida global no muestra diferencias entre los grupos, pero sí presentan diferencias a lo largo del tratamiento. Un hallazgo importante es que las pacientes presentaron un mayor deterioro de la calidad de vida entre el fin del tratamiento de QT/RT concomitante y la cirugía, recuperando al nivel pretratamiento a los 3 meses después de terminar el tratamiento. **Gráfica 4.**

EORTC QLQ-C30	Basal Media (DE)		Mitad QT/RT Media (DE)		Final QT/RT Media (DE)		Post CX Media (DE)		3 meses Media (DE)		p
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
Dominios											
Global	72.6 (18.2)	70.8 (20.0)	69.4 (17.5)	65.2 (16.4)	69.8 (18.3)	75.7 (14.1)	73.4 (18.4)	70.7 (15.3)	79.4 (13.6)	75.3 (23.7)	0.731
Escala Funcional											
Funcionamiento físico	85.7 (14.2)	87.3 (15.2)	85.7 (11.0)	85.8 (11.7)	77.5 (18.9)	91.5 (7.7)	77.1 (21.3)	81.2 (13.1)	89.8 (11.3)	88.5 (11.1)	0.013
Funcionamiento de rol	88.1 (15.0)	84.1 (21.5)	85.7 (15.2)	81.1 (22.6)	81.7 (15.7)	84.1 (17.4)	73.0 (30.0)	75.8 (21.0)	88.9 (14.3)	87.1 (16.2)	0.872
Funcionamiento emocional	66.7 (20.1)	70.1 (20.5)	80.6 (17.5)	76.1 (18.1)	75.4 (20.3)	79.9 (14.9)	80.6 (18.7)	84.1 (15.4)	84.1 (20.4)	86.7 (13.8)	0.803
Funcionamiento cognitivo	90.5 (13.5)	79.5 (22.4)	91.3 (12.5)	84.8 (22.4)	90.5 (15.5)	92.4 (14.3)	89.7 (16.2)	90.9 (9.9)	92.9 (16.2)	92.4 (9.9)	0.336
Funcionamiento social	85.7 (19.2)	85.6 (22.0)	87.3 (15.7)	87.9 (18.8)	81.0 (23.1)	90.2 (14.2)	86.5 (24.5)	81.8 (18.5)	90.4 (17.9)	85.6 (14.81)	0.104
Escala de síntomas											
Fatiga	21.7 (17.7)	25.6 (18.6)	23.8 (16.2)	29.8 (11.6)	26.5 (19.4)	23.7 (15.1)	25.4 (21.7)	23.2 (14.1)	21.2 (30.2)	16.7 (16.4)	0.446

Nausea/vómito	38.9 (12.2)	43.9 (15.9)	53.2 (18.7)	57.6 (22.8)	53.2 (21.5)	48.5 (19.9)	46.8 (17.2)	40.9 (16.0)	35.7 (6.0)	40.9 (17.6)	0.73
Dolor	52.4 (15.2)	56.1 (16.7)	19.0 (17.0)	28.8 (17.2)	9.5 (15.4)	12.1 (15.6)	19.8 (18.0)	19.0 (14.8)	11.1 (12.1)	12.1 (18.8)	0.628
Disnea	14.3 (16.9)	13.6 (16.8)	7.9 (14.5)	12.1 (19.4)	7.9 (14.5)	9.1 (18.3)	12.7 (19.7)	10.6 (15.9)	7.9 (14.5)	7.6 (14.3)	0.929
Insomnio	19.0 (22.5)	24.2 (18.3)	12.7 (16.6)	18.2 (22.4)	9.5 (18.7)	19.7 (24.5)	14.3 (19.9)	16.7 (17.1)	12.7 (19.6)	18.2 (26.7)	0.883
Pérdida del apetito	9.5 (15.4)	15.9 (20.1)	23.8 (23.9)	30.2 (23.4)	22.2 (32.2)	15.9 (20.1)	20.6 (26.8)	9.5 (15.4)	6.3 (13.4)	9.5 (21.5)	0.295
Constipación	11.1 (16.1)	25.8 (37.0)	9.5 (18.7)	19.7 (30.3)	12.7 (22.5)	7.6 (14.3)	14.3 (16.9)	13.6 (24.5)	14.3 (16.9)	16.7 (22.4)	0.386
Diarrea	6.3 (13.4)	6.3 (22.7)	17.5 (22.7)	22.2 (21.9)	17.5 (22.7)	7.9 (14.5)	11.1 (16.1)	7.9 (17.7)	4.8 (12.0)	6.3 (13.4)	0.472
Dificultades financieras	30.2 (37.7)	34.8 (33.3)	28.6 (21.8)	28.8 (27.8)	25.4 (29.6)	16.7 (19.9)	22.2 (24.3)	19.7 (24.5)	25.4 (29.6)	30.3 (28.9)	0.671

EORTC QLQ-Cx24	Basal		Mitad QT/RT		Final QT/RT		Post CX		3 meses		p
	Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)		
Escala de síntomas	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
Presentación de síntomas	14.8 (10.9)	18.6 (13.9)	7.5 (5.2)	12.1 (7.9)	13.5 (11.7)	8.5 (9.4)	7.9 (8.9)	13.3 (10.9)	8.6 (9.3)	8.7 (7.0)	0.301
Imagen corporal	14.8 (19.7)	14.1 (18.8)	11.6 (14.7)	17.2 (21.3)	21.2 (21.1)	13.1 (21.9)	9.5 (14.2)	15.2 (19.9)	15.3 (23.7)	12.1 (14.5)	0.97
Neuropatía periférica	14.3 (19.9)	33.3 (29.1)	9.5 (15.4)	21.2 (21.9)	11.1 (16.1)	16.7 (19.9)	14.3 (22.5)	15.15 (19.9)	9.5 (18.68)	13.6 (19.7)	0.29
Síntomas de menopausia	12.6 (19.7)	15.2 (15.2)	11.1 (16.1)	15.2 (16.9)	14.9 (22.5)	13.6 (16.8)	6.3 (13.4)	7.6 (14.3)	7.9 (14.5)	16.7 (13.7)	0.254
Preocupación sexual	25.3 (31.5)	25.8 (32.4)	9.5 (18.7)	24.2 (29.4)	4.8 (11.9)	3.2 (8.5)	6.3 (17.1)	13.6 (26.5)	15.9 (27.1)	16.7 (22.4)	0.398

Gráfica 4. Calidad de vida Global



1. basal 2. Mitad QT/RT 3. Finalizar QT/RT 4. Antes cirugía 5. Después cirugía

13. Discusión

Este ensayo se enfocó en la seguridad de la maniobra de estudio (QT/RT hipofraccionada), en total 46 (97.9%) pacientes presentaron toxicidad grado 2, siendo el evento más común náuseas y vómitos en el 46% de las pacientes sin diferencias entre grupos. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en los eventos genitourinarios donde 8 pacientes (34.8%) del grupo control presentaron estos síntomas versus 1 paciente del grupo experimental, $p=0.007$ e identificamos una tendencia más frecuente de presentar fatiga en el grupo control 30.4% vs 8.3% experimental, $p=0.054$, la mayoría de los eventos reportados en el grupo control se presentaron durante las dos últimas semanas de tratamiento, aspecto que sugiere que la **duración del mismo** pudiera ser factor importante en la presencia de eventos adversos agudos independientemente de la dosis administrada por fracción.

La toxicidad grado 3 no hematológica se reportó en 13% del grupo control y en el 4.2% del grupo experimental, la toxicidad hematológica grado 3 y 4 más frecuentemente reportada fue la linfopenia, sin diferencias entre grupos.

En la **tabla 17** se compara la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal aguda de las diferentes publicaciones científicas con los datos obtenidos en este estudio, podemos apreciar que son escasos los estudios al respecto, solo dos fueron prospectivos, en general el tratamiento hipofraccionado fue bien tolerado, aunque se debe recalcar que todos los estudios utilizan diferentes dosis y número de fracciones. Todos los estudios concluyen que la frecuencia de eventos adversos agudos asociados a hipofraccionamiento es similar al tratamiento estándar y el grado de toxicidad es

tolerable, describiendo 1 caso de toxicidad grado 4 y los casos de toxicidad grado 3 son raros y no difieren con lo reportado en los tratamientos con fraccionamiento convencional⁴⁶. Mahobia & Rewadkar reportan diferencias estadísticamente significativas tanto en la toxicidad gastrointestinal como en la genitourinaria, con una mayor frecuencia de los mismos en el grupo control, este estudio no reporta el grado de los eventos.⁵⁶ Kumar et al. menciona que la toxicidad genitourinaria fue mayor en el grupo control.⁷³

Tabla 17. Eventos adversos agudos asociados a radioterapia hipofraccionada en CCLA

Referencia	N	Tipo de Cáncer	Dosis Gy	Fracciones	Eventos adversos agudos GI*	Eventos adversos agudos GU*
Muckaden et al. 2002. ⁴⁶	48	CaCu IIIB	39	13	Toxicidad gastrointestinal: 21 (44%) Grado 1: 4 (8.3%) Grado 2: 11 (23%) Grado 3: 5 (10%) Grado 4: 1 (2.8)	Toxicidad genitourinaria: 1 (3%) El único evento fue grado 1. Toxicidad hematológica grado 2: 6 (18%)
Viegas et al. 2004. ⁴⁷	34	CaCu IIIB	40Gy 2.5 dos veces al día	Días 1y3, 15 y 17, 45 and 47, and 59 and 61.	Toxicidad gastrointestinal: Grado 1: 11(32%) Grado 2: 23 (67.5%) No se presentaron eventos grado 3 o 4.	Toxicidad genitourinaria: 10 (21%) No se especifican grados
Mahobia & Rewadkar 2015. ⁵⁶	60 30 por brazo	CaCu IIIB Prospectivo y aleatorizado	42Gy	15 fracciones	Proctitis 14 (46.7%) Nausea y vomito 7 (23.3%) Obstrucción intestinal 2 (6.6) Encontraron mayor toxicidad en el grupo experimental en proctitis y náuseas y vómitos	Toxicidad genitourinaria Cistitis 23 (76.7%) grupo experimental 14 (46.67%) grupo control Con diferencias estadísticamente significativas.
Mishra & Panda. 2017. ⁵¹	40 prospectivo	CaCu IIB-IIIB	45Gy	18 fracciones	Toxicidad gastrointestinal: Grado 1: 4(21%) Grado 2: 15 (79%) Grado 3: 5 (26.4%) Sin diferencias entre grupos	Toxicidad genitourinaria Grado 1: 9(47.4%) Grado 2: 3 (15.8%) Sin diferencias entre grupos
Kumar et al. 2020. ⁷³	40	CaCu II-IIIB	39Gy	13fr	Toxicidad gastrointestinal: 41 (78.4%) Grado 1: 27 (54%) Grado 2: 12 (24%) Grado 3: 2 (4%) Sin diferencias entre grupos	Toxicidad genitourinaria Solo mencionan que fue mayor en el grupo control.
Estudio actual	47	CaCu IB3-IIB	37.5Gy	15 fracciones	Toxicidad gastrointestinal: 23 (95.8%) Grado 1: 6 (25.0%) Grado 2: 16 (66.6%) Grado 3: 1 (4.2%) Sin diferencias entre grupos	Toxicidad genitourinaria: 9(47.4%) Grado 1: 12 (50.0%) Grado 2: 1 (4.2%) Diferencias entre grupos en toxicidad grado 2 a favor de grupo experimental.

*en el caso de estudios comparativos se reportan solamente los datos del grupo experimental

La cirugía como alternativa equivalente a la braquiterapia nos ha permitido evaluar la respuesta patológica sin comprometer el pronóstico de las pacientes, la principal limitante de este abordaje terapéutico tiene que ver con la complejidad desde el punto de vista técnico del procedimiento en un escenario de una paciente que ha recibido un tratamiento previo con radioterapia. Respecto a las complicaciones trans y post quirúrgicas, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio, la mayoría fueron grado II o menos, y se resolvieron. No encontramos estudios que reporten complicaciones transquirúrgicas, y respecto a las complicaciones postquirúrgicas los datos encontrados en la literatura son generales y en pocos casos especifican el grado de las complicaciones reportadas, en postoperatorio inmediato reportamos 10.6% (5 pacientes) presentaron complicaciones grado 2, durante el postoperatorio mediato temprano tuvimos 14 pacientes (29.8%) principalmente genitourinarias, en el postoperatorio mediato tardío 12 pacientes (8.7) presentaron complicaciones grado II y 6 pacientes (12.8) presentaron complicaciones IIIA. Solamente dos pacientes presentaron secuelas por complicaciones postoperatorias que están relacionadas con el tratamiento y enfermedades crónicas, en la tabla 18 se comparan las complicaciones reportadas en la literatura y las que presentamos en este estudio.

Tabla 18. Complicaciones asociadas a Histerectomía radical en pacientes con CCLA previamente radiadas

Referencia	N	Urinarias ¹ N (%)	Linfovasculares ² N (%)	Gastrointestinales ³ N (%)	Otras ⁴ N (%)
F. Fanfani et al. (2016) ⁶⁸	73	7 (9.58)	1 (1.42)	1 (1.42)	7 (9.58)
Ferrandina et al.(2014) ⁷⁴	362	10 (2.8)	9(2.5)	4 (1.1)	1 (0.27)
Cetina et al. 2009 ⁷⁵	40	4 (10)	3 (7.5)	1 (2.5)	1 (2.5)
Cetina et al. 2013 ⁷⁶	86	2 (2.3)	3(3.4)	No se presentaron	1 (1.5)

En relación a la eficacia del tratamiento evaluada mediante a la respuesta patológica, no se encontraron diferencias entre los grupos, 81% del grupo control y 90% de las pacientes del grupo experimental tuvieron respuesta patológica ya sea completa o con focos de enfermedad microscópica que no requirieron un tratamiento adicional con braquiterapia, ninguna paciente presentó enfermedad estable o progresión durante el tratamiento, lo cual muestra que desde el punto de vista de eficacia terapéutica ambos manejos son similares. En total 7 (14.9%) pacientes recibieron tratamiento adicional con braquiterapia, 4 (17.4%) del brazo estándar, y 3 (12.5%) del brazo experimental.

La respuesta al tratamiento es la esperada de acuerdo a lo reportado en la literatura para pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado tratadas con QT/RT concomitante, que es de aproximadamente 70%⁷⁷. Si comparamos nuestros resultados con los reportados en pacientes que recibieron algún esquema hipofraccionado vemos que la proporción de respuesta es similar a la de nuestro estudio. Muckaden et al reporta que el 85% de las pacientes alcanzaron respuesta completa, 2 pacientes (3.84%) tuvieron respuesta parcial, 2 pacientes (3.84%) enfermedad estable y 3 (7.31%) progresión de la enfermedad.⁴⁶Viegas et al reporta que el 85% de las pacientes presentaron respuesta completa al término del tratamiento, sin embargo la supervivencia a 5 años fue del 59%, porcentaje esperado para el etapa evaluada en este trabajo (IIIB).⁴⁷

Respecto a la calidad de vida no encontramos diferencias estadísticamente significativa entre los grupos sin embargo es notable que todas las pacientes (de ambos grupos)

disminuyeron las calidad de vida, expresada en las escalas físicas y funcionales, a los tres meses la tendencia en el 100% de las pacientes tiende a mejorar. Ferrandina Et al. analizó la calidad de vida en pacientes con CCLA encontrado que el linfedema y los síntomas de menopausia fueron los más afectados durante el tratamiento, coincide con este estudio de que después e finalizado el tratamiento la tendencia en todas las escalas tiende a mejorar, todo es la demora. Kerchheiner Et. Al menciona que tanto el estado funcionamiento emocional y social estaban deteriorados al inicio, pero mejoraron durante los primeros 6 meses después del tratamiento, para alcanzar un nivel comparable al de la población de referencia. Tanto el funcionamiento social como el funcional mostraron las puntuaciones más bajas al inicio, Varios síntomas relacionados con el tratamiento se desarrollaron inmediatamente después y persistieron a lo largo del tiempo (diarrea, síntomas menopáusicos, neuropatía periférica y problemas de funcionamiento sexual), en nuestro estudio los síntomas menopáusicos en pacientes premenopáusicas al momento del diagnóstico, aumentaron progresivamente hacia el final del tratamiento, pero disminuyeron en cuanto las pacientes empezaron a recibir terapia de reemplazo hormonal, no pudimos evaluar el funcionamiento sexual porque las características de la enfermedad (localmente avanzada).

Fortalezas del estudio.

Una de las fortalezas más importantes de nuestro estudio es que se trata de un ensayo clínico controlado aleatorizado, lo cual permite evaluar de la manera más sólida posible la implementación de una maniobra. Es un estudio realizado en un centro de referencia lo cual garantiza la calidad tanto de los tratamientos administrados como de la calidad de la información recolectada.

Al tratarse de un ensayo clínico, permite un seguimiento estrecho de las pacientes en todo momento, lo cual permite detectar complicaciones de manera temprana con la resolución de las mismas de manera oportuna.

Este ensayo ha permitido fortalecer al grupo de investigadores y al equipo de investigación para la estandarización de procesos y procedimientos y hacer ver a los otros integrantes del servicio de ginecología oncológica que es posible la realización de este tipo de estudios de una manera rigurosa y de alta calidad.

Se ha podido formar recursos humanos a nivel licenciatura en diferentes áreas de las ciencias de la salud que han participado a lo largo del estudio y que colaborando con el equipo actual han podido profundizar en el terreno de la investigación clínica, lo cual es parte fundamental del desarrollo de un médico y de un estudiante de doctorado.

Debilidades del estudio

La principal debilidad del estudio es no tener el tamaño de muestra adecuado en este momento para poder proponer un ensayo Fase III.

El principal desafío que se ha tenido en la realización del ensayo básicamente es la competencia por la inclusión de pacientes ya que se tienen otros estudios con el mismo grupo poblacional que no ha permitido tener una mayor captación de pacientes.

Es necesario agregar en este rubro la resistencia que existe por los diferentes actores para participar en el ensayo, aun y que fueron invitados, aceptaron participar y se tomaron todas las recomendaciones que se hicieron.

Otra limitante importante que influyó en el reclutamiento se vio afectado directamente por la pandemia por Sars-Cov-2, todavía no es posible evaluar la toxicidad tardía, que

de acuerdo a lo reportado en la literatura es donde podríamos encontrar diferencias, sin embargo, al momento de este análisis 26 pacientes del estudio cumplieron 24 meses de seguimiento, ninguna de ellas ha presentado toxicidad tardía grado 3 o mayor durante este tiempo.

Perspectivas

El tener resultados comparables entre ambos tratamientos permite continuar con el reclutamiento de pacientes y esperar completar el tamaño muestral para así tener un reporte sólido.

Al tener resultados favorecedores a esta maniobra, el desarrollar un estudio Fase III multi-institucional permitirá el exportar este conocimiento a otras latitudes.

14. Conclusiones

El hipofraccionamiento en cáncer cervicouterino está poco estudiado, el análisis inicial de este ensayo clínico muestra que puede ser un tratamiento seguro y eficaz con la ventaja de tiempo en la administración del mismo, con un impacto importante en los gastos directos e indirectos asociados, con una mejora para los pacientes que acuden de lugares lejanos y que ayuda a tenerse un mayor apego a los tratamientos. Pese a las dificultades técnicas del procedimiento quirúrgico este demostró ser seguro y equivalente a la braquiterapia en paciente con cáncer cervicouterino en etapas clínicas Ib3-IIB (y IIC1 con ganglios iliacos menores a 20mm). La respuesta patológica es semejante en ambos grupos de tratamiento, lo cual permite ver que la opción de hipofraccionamiento es una buena alternativa y semejante a un fraccionamiento convencional con las ventajas inherentes al uso de los equipos de radioterapia y del

personal calificado para proporcionar el tratamiento, lo cual, es un escenario como el nuestro y de la Región hacen una opción atractiva para el manejo de las pacientes con CCLA

La solidez de la información que apoya nuestra propuesta de manejo solo podrá lograrse al completar el tamaño de muestra calculado, evaluar la toxicidad tardía, así como la supervivencia libre de enfermedad. Con los resultados potenciales será posible proponer, al menos en nuestra institución, esta aproximación terapéutica y proceder a realizar un estudio Fase III donde se tenga la oportunidad de evaluar desenlaces de supervivencia, tanto libre de progresión como global, para lo cual es necesario consolidar el proyecto actual.

En tiempos como el actual de pandemia por COVID-19 donde la movilización de los pacientes y la posible exposición tanto de pacientes como del personal de salud, el considerar el hipofraccionamiento en una neoplasia de alta prevalencia es realmente trascendental y debe ser tomado en cuenta, sin dejar por un lado las limitaciones que se tienen en el momento actual así como la necesidad de un entrenamiento especializado para la realización del manejo quirúrgico de estas pacientes y el manejo de las complicaciones posibles.

15. REFERENCIAS

1. 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* **16**, 1–17 (2003).
2. Gosvig, C. F. *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* **137**, 2927–2933 (2015).
3. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* **136**, E359-86 (2014).
4. 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.* **94**, 174–184 (2016).
5. GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. *World Health Organization* (2012). Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default. (Accessed: 27th December 2018)
6. IARC. Fact Sheets by Population. (2018). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. (Accessed: 9th June 2018)
7. OPS. OPS/OMS | Cáncer Cervicouterino. 1 (2018). Available at: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es. (Accessed: 24th October 2019)
8. Cancer Incidence and Mortality Mexico: IARC. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
9. Torre, L. A. *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* **65**, 87–108

(2015).

10. International Agency for Research on Cancer (IARC). Fact Sheets by Cancer - Stomach. *IARC* (2016). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. (Accessed: 30th May 2018)
11. Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N. & Sankaranarayanan, R. Cancer of the cervix uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **143**, 22–36 (2018).
12. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **125**, 97–98 (2014).
13. Dorigo, O. *et al.* NCCN Cervical Cancer Guidelines Version 1.2018. (2018).
14. Chuang, L. T. *et al.* Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J. Glob. Oncol.* **2**, 311–340 (2016).
15. Collins, Y., Holcomb, K., Chapman-Davis, E., Khabele, D. & Farley, J. H. Gynecologic cancer disparities: A report from the Health Disparities Taskforce of the Society of Gynecologic Oncology. *Gynecol. Oncol.* **133**, 353–361 (2014).
16. Zhu, M. *et al.* Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study. *BMC Cancer* **15**, 744 (2015).
17. Matsuo, K. *et al.* Predictors for pathological parametrial invasion in clinical stage IIB cervical cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* **45**, 1417–1424 (2019).
18. Pathy, S. *et al.* Impact of Treatment Time on Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **16**, 5075–9 (2015).
19. Ambroggi, M., Biasini, C., Del Giovane, C., Fornari, F. & Cavanna, L. Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature. *Oncologist* **20**, 1378–85 (2015).
20. Marita, A., Ordeanu, C., Rancea, A., Nicolae, T. & Nagy, V.-M. Long-term survival

following neoadjuvant chemotherapy and concomitant radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer: results of the Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuta" experience. *J. Med. Life* **11**, 42–50 (2018).

21. American Cancer Society. Survival rates for cervical cancer, by stage. *National Cancer Database 2000-2002* (2010). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html>. (Accessed: 30th May 2018)
22. Leath, C. A. & Monk, B. J. Twenty-first century cervical cancer management: A historical perspective of the gynecologic oncology group/NRG oncology over the past twenty years. *Gynecologic Oncology* **150**, 391–397 (2018).
23. Kirwan, J. M. *et al.* A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother. Oncol.* **68**, 217–226 (2003).
24. Nicole McMillian, N. *et al.* NCCN Guidelines in Oncology Cervical Cancer Version 4.2019-March29,2019. (2019).
25. Morris, M. *et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1137–43 (1999).
26. Das, S. *et al.* Low-dose fractionated radiation and chemotherapy prior to definitive chemoradiation in locally advanced carcinoma of the uterine cervix: Results of a prospective phase II clinical trial. *Gynecol. Oncol.* **138**, 292–298 (2015).
27. Dueñas-Gonzalez, A. *et al.* Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J. Clin. Oncol.* **29**, 1678–1685 (2011).
28. Kaidar-Person, O. *et al.* Tolerance of the vaginal vault to high-dose rate brachytherapy and concomitant chemo-pelvic irradiation: Long-term

- perspective. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* **19**, 56–61 (2014).
29. Tangjitgamol, S. *et al.* Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2014). doi:10.1002/14651858.CD010401.pub2.www.cochranelibrary.com
 30. Clinical, N. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update. *Gynecol. Oncol.* **26**, 1 (2016).
 31. Datta, N. R. *et al.* Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: A systematic review with conventional and network meta-analyses. *Int. J. Hyperthermia* **6736**, 1–34 (2016).
 32. DIRAC v2.0.7 (1784). Copyright © 2018 International Atomic Energy Agency (IAEA). Data Collection, Countries & Regions. Available at: <https://dirac.iaea.org/Home/Equipment>. (Accessed: 11th June 2018)
 33. Abdel-Wahab, M. *et al.* Status of radiotherapy resources in Africa: An International Atomic Energy Agency analysis. *The Lancet Oncology* **14**, e168–e175 (2013).
 34. Poitevin-Chacón, A. & Hinojosa-Gómez, J. Patterns of care of radiotherapy in México. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* **18**, 57–60 (2013).
 35. Secretaría de Salud. Estadísticas de Cáncer de Mama y Cáncer Cervico Uterino. (2015). Available at: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-estadistica>. (Accessed: 11th June 2018)
 36. Campbell, O. B. *et al.* Comparative evaluation of hypofractionated radiotherapy and conventional fractionated radiotherapy in the management of carcinoma of the cervix in Ibadan, Nigeria. *Afr. J. Med. Med. Sci.* **29**, 253–258 (2000).
 37. do Nascimento, M. I. & e Silva, G. A. Waiting time for radiotherapy in women with cervical cancer. *Rev. Saude Publica* **49**, (2015).
 38. Cetina, L. *et al.* Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Ann. Oncol.* **24**, 2043–2047 (2013).

39. Cho, O. & Chun, M. Management for locally advanced cervical cancer: New trends and controversial issues. *Radiat. Oncol. J.* **36**, 254–264 (2018).
40. Kokka, F., Bryant, A., Brockbank, E., Powell, M. & Oram, D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD010260 (2015).
doi:10.1002/14651858.CD010260.pub2
41. Whelan, T. J. *et al.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **362**, 513–520 (2010).
42. Haviland, J. S. *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* **14**, 1086–1094 (2013).
43. Siepe, G. *et al.* Postoperative hypofractionated radiation therapy in prostate Carcinoma: A systematic review. *Anticancer Research* **38**, 1221–1230 (2018).
44. Kupelian, P. A., Willoughby, T. R., Reddy, C. A., Klein, E. A. & Mahadevan, A. Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy Per Fraction) for Localized Prostate Cancer: Cleveland Clinic Experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68**, 1424–1430 (2007).
45. Brower, J. V *et al.* Quality of life outcomes from a dose-per-fraction escalation trial of hypofractionation in prostate cancer. *Radiother. Oncol.* **118**, 99–104 (2016).
46. Muckaden, M. A., Budrukkar, A. N., Tongaonkar, H. B. & Dinshaw, K. A. Hypofractionated radiotherapy in carcinoma cervix IIIB: Tata Memorial Hospital experience. *Indian J. Cancer* **39**, 127–134 (2002).
47. Viegas, C. M. *et al.* Concurrent chemotherapy and hypofractionated twice-daily radiotherapy in cervical cancer patients with stage IIIB disease and bilateral parametrial involvement: A phase I-II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60**, 1154–1159 (2004).

48. Yan, J. *et al.* A Hypofractionated Radiotherapy Regimen (0-7-21) for Advanced Gynaecological Cancer Patients. *Clin. Oncol.* **23**, 476–481 (2011).
49. Pollack, A. *et al.* Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **31**, 3860–3868 (2013).
50. Sagae, S. *et al.* Advances and Concepts in Cervical Cancer Trials: A Road Map for the Future. *Int. J. Gynecol. Cancer* **26**, 199–207 (2016).
51. Mishra, S. & Panda, N. A Comparative Study to Evaluate the Role of Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Weekly Cisplatin Vs Conventional Radiotherapy with Concurrent Weekly Cisplatin in Advanced Carcinoma Cervix. *Sch. J. Appl. Med. Sci. (SJAMS)* **5**, 2809–2816 (2017).
52. Huilgol, N. G., Mehta, A. R., Kulkarni, V., Selvaraj, N. & Trivedi, N. Hypofractionated external radiation with high and low dose rates in the treatment of advanced cancer of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol.* **14**, 577–579 (1988).
53. Méry, B. *et al.* Hypofractionated radiation therapy for treatment of bladder carcinoma in patients aged 90 years and more: A new paradigm to be explored? *Int. Urol. Nephrol.* **47**, 1129–1134 (2015).
54. Dirix, P., Vingerhoedt, S., Joniau, S., Van Cleynenbreugel, B. & Haustermans, K. Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer. *Support. Care Cancer* **24**, 181–186 (2016).
55. Hafeez, S. *et al.* Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **98**, 115–122 (2017).
56. Kumar Mahobia, V. & Rewadkar, M. Study of comparison of outcome between conventional versus hypofractionated radical radiotherapy alongwith Cisplatin as a Radiosensitizer in Stage IIIB cancer cervix. *Indian J. Basic Appl. Med. Res.* 112–121 (2015).
57. Izmałowicz, B. *et al.* Tolerance of combined radiochemotherapy in cervical

- cancer patients. *Adv. Clin. Exp. Med.* **26**, 587–594 (2017).
58. Guidance for routine Adverse Event reporting.
 59. Rotti, A. N. D. Y. T. *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.* **47**, 13–47 (2000).
 60. RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. (2016). Available at: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>. (Accessed: 16th October 2017)
 61. Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A. G. & Aaronson, N. K. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J. Clin. Epidemiol.* **50**, 441–450 (1997).
 62. Greimel, E. R. *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer* **107**, 1812–1822 (2006).
 63. Leppert, W., Gottwald, L. & Forycka, M. Clinical practice recommendations for quality of life assessment in patients with gynecological cancer. *Prz. Menopauzalny* **14**, 271–282 (2015).
 64. 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)*. **95**, e4787 (2016).
 65. Gargiulo, P. *et al.* Long-Term Toxicity and Quality of Life in Patients Treated for Locally Advanced Cervical Cancer. *Oncology* **90**, 29–35 (2016).
 66. Roane, B. M., Manders, D. B., Hoffman, B. L., Miller, D. S. & Lea, J. S. *The impact of body mass index on surgical outcomes of total laparoscopic radical hysterectomy in women with early-stage cervical cancer.* *Am J Clin Exp Obstet Gynecol* **4**,

(2017).

67. Jun, G. T., Ward, J. & Clarkson, P. J. Systems modelling approaches to the design of safe healthcare delivery: Ease of use and usefulness perceived by healthcare workers. *Ergonomics* **53**, 829–847 (2010).
68. Fanfani, F. *et al.* Radical hysterectomy after chemoradiation in FIGO stage III cervical cancer patients versus chemoradiation and brachytherapy: Complications and 3-years survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* **42**, 1519–1525 (2016).
69. Marin, F. *et al.* Postoperative surgical complications of lymphadenohysterocolpectomy. *J. Med. Life* **7**, 60–6 (2014).
70. Dindo, D. The Clavien–Dindo Classification of Surgical Complications. in *Treatment of Postoperative Complications After Digestive Surgery* 13–17 (Springer London, 2014). doi:10.1007/978-1-4471-4354-3_3
71. Fekete, T., Calderwood, S. & Bloom, A. Catheter-associated urinary tract infection in adults. *UpToDate* **24**, 1–13 (2016).
72. Antimicrobial selection for women with simple cystitis - UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F115993&topicKey=ID%2F8063&source=see_link. (Accessed: 16th October 2018)
73. Kumar, N. A Prospective randomized study to compare the outcome and tolerability of Hypofractionated chemoradiotherapy versus conventional chemoradiotherapy in Advance Carcinoma of Cervix. *J. Med. Sci. Clin. Res.* **08**, (2020).
74. Ferrandina, G. *et al.* Chemoradiation with concomitant boosts followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: Long-term results of the ROMA-2 prospective phase 2 study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **90**, 778–785 (2014).
75. Cetina, L. *et al.* Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation: a non-randomized matched comparison in IB2-IIB cervical cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* **7**, 19 (2009).

76. Cetina, L. *et al.* Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: A randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Ann. Oncol.* **24**, 2043–2047 (2013).
77. Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A. & Denny, L. Cervical cancer. *The Lancet* **393**, 169–182 (2019).

16. APÉNDICES

APÉNDICE 1

CONSIDERACIONES ÉTICAS

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:

- Declaración de Helsinki titulada “Principios éticos para la Investigación Médica que involucra Sujetos Humanos” (versión 2013)

- 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
- Reglamento de la ley general de Salud en Materia de investigación para la salud (DOF02-04-2014)

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.

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

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.

Anexo 2

REF/INCAN/CI/0427/2020

CDMX, a 28 de Mayo de 2020

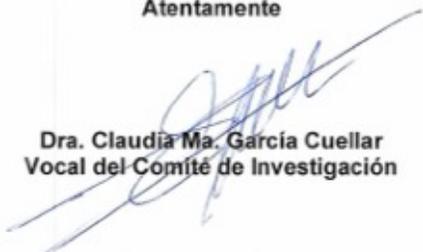
Dr. David F. Cantú de León
Investigador Principal
Presente

En su oficio recibido el 22 de mayo de 2020, **se presentó en la Séptima Sesión Ordinaria del Comité de Investigación**, renovación anual 2020, con los siguientes documentos:

- ❖ Protocolo "Estudio Fase II Aleatorizado de Quimioterapia y Radioterapia Externa Concomitante con Fraccionamiento Estándar Comparado con Hipofraccionamiento Seguido de Cirugía para Pacientes con Cáncer Cévicoouterino Localmente Avanzado". Formato único del Protocolo versión 3.0 en español del 04 de abril del 2019.
- ❖ Consentimiento Informado. Versión 3.0 en español del 04 de abril del 2019.
- ❖ Cuestionario QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Versión 3.0 en español.
- ❖ Cuestionario QLQ-CX24 Copyright 2003 EORTC Grupo de Estudio de Calidad de vida. Versión 3.0 en español.

Correspondientes al protocolo: **ESTUDIO DE FASE II ALEATORIZADO DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EXTERNA CONCOMITANTE CON FRACCIONAMIENTO ESTÁNDAR COMPARADO CON HIPOFRACCIONAMIENTO SEGUIDO DE CIRUGÍA PARA PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICOATERINO LOCALMENTE AVANZADO, (017/020/IC) (CEI/1190/17)**, la cual se revisó y se aprobó por los integrantes del Comité de Investigación.

Estos documentos tienen **vigencia hasta el 28 de Mayo de 2021**, por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter la renovación anual antes de esta fecha y así evitar la suspensión de su protocolo.

Atentamente

Dra. Claudia Ma. García Cuellar
Vocal del Comité de Investigación





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA

Comité de Ética en Investigación
Gestión 2019-2022
Registrado ante COFEPRIS 12 CEI 09 034 11
Registrado ante CONBIOÉTICA-09-CEI-002-20160413
Office For Human Research Protections (OHRP)
10R00006100
1R00007348
FW00019235

No protocolo: CEI/1190/17
No. Ref. INCAN/CEI/533/20
SEPTIMA SESIÓN ORDINARIA
28 de mayo, 2020.

Dr. David F. Cantú de León.
Investigador Principal

Presente.

En relación al protocolo: **Estudio Fase II aleatorizado de quimioterapia y radioterapia externa concomitante con fraccionamiento estándar comparado con hipofraccionamiento seguida de cirugía para pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado. (017/020/ICI)(CEI/1190/17).** El Comité de Ética en investigación nos damos por enterados del estatus actual del protocolo, revisamos y aprobamos la siguiente documentación:

- 1.- Protocolo "Estudio Fase II Aleatorizado de Quimioterapia y Radioterapia Externa Concomitante con Fraccionamiento Estándar Comparado con Hipofraccionamiento Seguido de Cirugía para Pacientes con Cáncer Cérvicouterino Localmente Avanzado". Formato único del Protocolo versión 3.0 en español del 04 de abril del 2019.
- 2.- Consentimiento Informado. Versión 3.0 en español del 04 de abril del 2019.
- 3.- Cuestionario QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Versión 3.0 en español.
- 4.- Cuestionario QLQ-CX24 Copyright 2003 EORTC Grupo de Estudio de Calidad de vida. Version 3.0 en español.

La información presentada cumple con todos los requisitos por lo que el Comité de Ética en Investigación puede proceder con la aprobación de la renovación anual. Esta aprobación tiene una vigencia hasta el 28 de mayo del 2021. Por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter su renovación anual antes de esta fecha, junto con un informe de los resultados obtenidos. También será necesario informar al comité cualquier información derivada del estudio que deba ser informada a los participantes. De acuerdo con los lineamientos de regulación interno, buenas prácticas clínicas y políticas de operación del Comité de Ética en Investigación del INCAN, es indispensable hacer de su conocimiento que cualquier miembro de los comités que participa en un proyecto de investigación NO tiene VOZ ni Voto en las resoluciones acerca del estudio. (Se requiere informe de los avances "status" de eventos adversos y enmiendas de manera semestral).

Atentamente

Dra. Myrna G. Candelaria Hernández
Presidente del Comité de Ética en Investigación.

Av. San Fernando No. 2 Puerta 1, Colonia Barrio del Niño Jesús, C.P. 14080, Alcaldía de Tlalpan, CDMX
Tel. (55) 56 28 04 00 Ext 37015 www.incan.salud.gob.mx



2020
LEONA VICARIO



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA CDMX
CONBIOÉTICA-09-CEI-002-20160413 GESTIÓN 2019/2022
MGCH/MCLLC/AGP ceincan@gmail.com

Anexo 3. Consentimiento Informado

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA PACIENTE

Estudio Fase II aleatorizado de quimioterapia y radioterapia externa concomitante con fraccionamiento estándar comparado con hipofraccionamiento seguido de cirugía para pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado.

Centro de Investigación: Instituto Nacional de Cancerología

Dirección: Av. San Fernando #22, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P.14080 Ciudad de México

Investigador Principal: David Cantú de León

Teléfono: (+52) 55 56280400 Ext. 34010

Teléfono 24hrs: (052) 5626507416

Comité: Comité de Ética en Investigación de Instituto Nacional de Cancerología

Presidente: Dra. Emma Verástegui Avilés

Dirección: Av. San Fernando #22, Col. Sección XVI, Tlalpan, C.P.14080 Ciudad de México

Teléfono: (+52) 55 56280400 Ext. 37015

Le estamos invitando a participar voluntariamente de este estudio porque usted es una paciente que tiene el diagnóstico de cáncer cervicouterino en una etapa clínica llamada localmente avanzada, esto significa que su tumor mide más de 4 centímetros y puede o no invadir un poco del tejido de su vagina o los parametrios (que son tejidos que ayudan que le da soporte y ayuda a mantener la matriz en su lugar) pero la enfermedad no se fue a otros órganos.

Usted es libre de elegir si desea o no participar en este proyecto, si ingresa, pero luego decide retirarse el estudio lo puede hacer en el momento que así lo desee, esto no afectara ni su atención ni el trato que se le brinde como paciente del Instituto. Nos comprometemos continuar ofreciéndole todas las opciones de tratamiento y cuidado que sean posibles para su enfermedad.

Lea con detenimiento esta información para que pueda tomar una decisión.

Se le informa que su participación es totalmente voluntaria y el negarse a participar no influirá en el tratamiento al que tiene derecho como paciente de la Institución. Así mismo, recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento.

Se incluirán aproximadamente 100 pacientes diagnosticadas con cáncer cervicouterino (CACU) etapa clínica IB3-IIB y IIC1 si los ganglios miden menos de 2cm. La duración de su participación será de 5 años, con visitas diarias durante el tratamiento con quimio-radioterapia, posteriormente las visitas serán cada 3 meses durante los dos primeros años del estudio y posteriormente cada 6 meses hasta cumplir 5 años de concluido el tratamiento.

¿Cuál es el propósito de este estudio?

El propósito de este estudio es mejorar el tratamiento para las mujeres con cáncer de cuello de la matriz localmente avanzado (cáncer cervicouterino), que es el diagnóstico que usted tiene actualmente.

El tratamiento que se da en estos casos es radioterapia externa (radiación) y quimioterapia (tratamiento con medicamento administrado por la vena llamado cisplatino) administrados al mismo tiempo. Este tratamiento es llamado "quimiorradiación". Recientemente se ha encontrado que, dando un tratamiento en un periodo de tiempo más corto, pero con la misma cantidad total de radiación (hipofraccionamiento) puede ser tan eficaz como el darlo en tiempo catalogado como estándar (el tratamiento aplicado normalmente) (25 sesiones de radioterapia)

Este estudio probará si el dar el tratamiento en un periodo más corto puede ser tan eficaz y no tener más complicaciones que el catalogado como estándar (de 25 sesiones) y así poder beneficiar a la mujer con cáncer cervicouterino, que tiene que ser tratada en un hospital de alta concentración sin la necesidad de retrasar su tratamiento por el gran número de pacientes.

Le comunicaremos toda información nueva respecto a este estudio, aunque esto pueda afectar su deseo de seguir participando en el mismo. Luego de esto, puede decidir si desea continuar con el tratamiento del estudio y las actividades relacionadas.

¿Qué pasará si participo?

Los pacientes que acepten participar serán divididos al azar (como si se aventara una moneda al aire). en dos grupos.

- El primer grupo Cisplatino semanal y radioterapia pélvica estándar concomitante, esto quiere decir que se le aplicará radioterapia junto con quimioterapia (45 Gy/25 fracciones) seguido de cirugía.
- El segundo grupo recibirá Cisplatino semanal y radioterapia concomitante hipofraccionada, es decir, radioterapia dividida en menos sesiones de aplicación y más dosis de radiación acompañado de quimioterapia (37,50/15 fracciones), seguido de cirugía.

Solo hay una forma confiable de dividir los pacientes en grupos similares. Esto es hecho asignando al azar el tratamiento de un paciente, usando un programa de computación. Cuál de los dos tratamientos usted recibe es decidido al azar. Ni usted o su doctor tendrán la oportunidad de elegir cual tratamiento recibirá.

¿Cuáles son los tratamientos que serán probados?

Quimiorradiación concomitante

Todos los pacientes recibirán la Quimiorradiación concomitante (quimioterapia junto con radiación) usted necesitará asistir al departamento de radioterapia de lunes a viernes por 5 semanas. Cada semana, el día de la primera sesión de radioterapia también recibirá quimioterapia de cisplatino.

La medicina utilizada en la quimioterapia en ambos grupos será el Cisplatino, que se administra a través de la vena.

Tratamiento de quimiorradiación con fraccionamiento estándar

Antes de que comience su radioterapia, necesitará visitar el departamento de radioterapia donde sus médicos planificarán su tratamiento, se le pedirá que se acueste muy quieto en una mesa mientras el equipo de atención medica determina su mejor posición para el tratamiento, entonces marcarán la parte de su cuerpo donde se aplicará la radiación, las marcas se pueden hacer con marcadores permanentes o con tatuajes que lucen como pequeñas pecas.

Su tratamiento de radioterapia será dado diariamente (usualmente de lunes a viernes) por hasta 5 semanas (25 sesiones de radiación). Será administrado mientras usted está recostada en una camilla. Se le pedirá que asista al departamento de radioterapia diariamente para este tratamiento el cual le tomará pocos minutos. Una máquina (que emite la radiación) se moverá alrededor de usted, pero sin tocarla y no sentirá nada. Usted recibirá 25 sesiones de radiación.

Una vez a la semana por 5 semanas durante su tratamiento de radioterapia también recibirá el medicamento de quimioterapia, cisplatino. Este medicamento será administrado intravenosamente (IV), lo que quiere decir que el medicamento será administrado lentamente a través de una vena en su brazo.

Tratamiento de radioterapia hipofraccionada

El tratamiento es similar al habitualmente empleado (fraccionamiento estándar), con la diferencia que son menos sesiones de radiación ya que se administra una dosis mayor en

cada una de las sesiones que la paciente recibe el tratamiento, los pacientes que pertenezcan a este grupo recibirán sólo 15 sesiones de radiación, más la quimioterapia con cisplatino. Al terminar el tratamiento de quimiorradiación, a ambos grupos se les realizará la misma cirugía.

Cirugía

Se le realizará una cirugía llamada “Histerectomía Radical “con ella se le retirará su matriz, sus ovarios, una porción de la vagina, una grasa que se encuentra adherida a las venas en su abdomen llamados “ganglios linfáticos pélvicos” y un fragmento de grasa que se encuentra adherida a unos vasos sanguíneos de su abdomen superior llamados “ganglios para-aórticos” esto con la finalidad de dar un mejor tratamiento en forma local y al mismo tiempo ver si el tratamiento aplicado ha sido efectivo o no. Este tipo de cirugía se realiza en nuestra institución y no ha mostrado que tenga mayores complicaciones o algún otro problema extra por realizarla.

Es un procedimiento que se realiza con anestesia general, para lo cual usted será evaluada tanto por su médico como los médicos del área de anestesia para valorar el riesgo que usted pueda presentar al realizarse un procedimiento de esta naturaleza.

Es un procedimiento que dura entre 3 y 4 horas y el paciente requiere estar hospitalizado por espacio de 3-4 días.

Tratamiento alternativo

Si no desea participar en este estudio, usted recibirá el tratamiento estándar, o el más adecuado para su enfermedad, también es probable que existan otros estudios de investigación para el tumor que usted tiene que puedan beneficiarla.

Le garantizamos que usted recibirá respuestas a cualquier tipo de pregunta, aclararemos sus dudas acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios o cualquier otra pregunta que tenga usted respecto a la investigación y el tratamiento. de igual manera le proporcionaremos información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.

Usted puede estar segura de que mantendremos la confidencialidad de sus datos personales, quiere decir que nadie ajeno a la investigación sabrá que usted participa en este protocolo, nadie tendrá acceso a sus datos

¿Qué tendré que hacer si decido participar?

Le pediremos que firme un consentimiento para decir que usted está de acuerdo en formar parte de esta investigación y se le asignará a uno de los dos grupos de tratamiento antes mencionados (estándar e hipofraccionada).

Ambos grupos de tratamiento necesitarán una serie de evaluaciones antes, durante y después del estudio.

Antes de que el tratamiento comience, su doctor la examinará y llevará a cabo varias pruebas en sangre y radiológicas. Estas servirán para que su médico confirme que usted puede participar en esta investigación. Las pruebas incluyen una imagen de tomografía computada (radiografías especiales de su abdomen) de exploración de su pelvis y una radiografía de su pecho. Se le realizarán muestras de sangre, para valorar su estado general. Necesitará una prueba para checar el funcionamiento de su riñón que servirá para calcular la dosis de quimioterapia que recibirá. Su doctor le explicará el propósito de estas pruebas con mayor detalle.

Tenga la confianza de avisarnos cualquier duda y/o molestia que tenga, ya que podría deberse al tratamiento aplicado. Usted deberá abstenerse de donar sangre mientras esté en el estudio.

Cada aspecto será cuidado para que usted obtenga el mayor beneficio de este estudio, por lo cual le pediremos también que responda unos cuestionarios para que nosotros podamos

evaluar cómo se siente a partir del tratamiento; estos cuestionarios los responderá antes, durante y después del tratamiento.

Evaluaciones de seguimiento

Cuando haya completado la quimiorradiación y la cirugía, usted tendrá evaluaciones de seguimiento y visitas.

Doce semanas después que usted haya completado su tratamiento, se le practicará otra exploración de imagen por tomografía computada y rayos X, también se le realizará un examen físico. Después usted será vista cada 3 meses hasta que haya estado en el estudio un total de dos años y luego cada 6 meses de los años tres a cinco. En cada una de estas visitas, usted tendrá un examen físico, prueba en sangre y se le pedirá que conteste unos cuestionarios para conocer lo que usted opina sobre las consecuencias de su enfermedad sobre su estado físico, emocional y social., esto nos ayudará a realizar acciones enfocadas en mejorar su calidad de vida. El tiempo aproximado que le tomará llenar estos cuestionarios son 20 minutos.

A los 6 meses después de concluir el tratamiento se le realizará un PET-CT (tomografía por emisión de positrones, que es el estudio de radiología que le hizo antes de ingresar a este protocolo, como la primera vez le colocaran a usted un líquido por la vena (medio de contraste) este líquido puede aumentar los niveles de azúcar en la sangre, por lo que si usted es diabética es muy importante que se tome su medicamento antes del estudio y que su glucemia este en valores menores a 150mg/dl.

Las exploraciones por PET-CT, involucran el uso de radiación. En cumplimiento con las leyes que se aplican al uso de la radiación en investigación, asesores independientes han considerado que el daño que pueda surgir como resultado de exploraciones adicionales durante este estudio, es muy pequeño y que cualquier exploración extra que pueda tener es una parte justificable del programa de investigación.

¿Cuáles son los efectos secundarios del tratamiento?

Efectos secundarios de la quimioterapia con cisplatino

Si usted tiene uno de estos síntomas por favor comuníquelo a su médico encargado de su cuidado en el hospital, para proporcionarle la atención necesaria. En un estudio anterior, donde se utilizaron los mismos tratamientos se tuvieron los siguientes efectos secundarios importantes.

Efectos adversos comunes más de 30% es decir que al menos 3 de cada 10 pacientes presentaran:

- Náusea y vómito
- Disminución de las células de su sangre (que pueden provocar, anemia, baja de sus defensas, o problemas de coagulación)
- Disminución de magnesio, calcio y potasio (electrolitos séricos)
- Daño para escuchar (Ototoxicidad)
- Daño a sus riñones (toxicidad renal). Para prevenir esto, se administra líquido extra antes del tratamiento y se le recomendará también aumentar su ingesta de líquidos. Además de esto, se vigilará estrechamente la función de su riñón con pruebas sanguíneas regulares.

Efectos adversos menos comunes (entre el 10-29%) es decir que entre 1 a 2 personas de cada 10 pacientes presentaran:

- Neuropatía periférica (daño de los nervios periféricos que puede causar dolor)
- Pérdida del apetito
- Sabor metálico en la boca

- Anomalías en las pruebas de función de su hígado (regresan a la normalidad después del tratamiento)
- Caída del cabello

Efectos adversos que ocurren en menos del 10%:

- Hipersensibilidad (Reacción anormalmente fuerte del organismo que se produce como rechazo a una sustancia, especialmente un medicamento o una vacuna)
- Diarrea
- Constipación (que es la dificultad para eliminar las heces)
- Erupción cutánea (es una hinchazón o enrojecimiento de la piel que puede cambiar en su color o textura)
- Infección urinaria

Riesgos de la radiación

Dependen del tipo y la cantidad de radiación utilizada, así como del área que se esté tratando, en general puede causar:

- Cansancio: puede persistir durante varias semanas después que su radioterapia ha terminado.
- Cambios en la piel se puede irritar o ponerse áspera
- Cambios en el intestino- la frecuencia de sus evacuaciones puede cambiar y puede estar acompañado por cólicos o gases. Si esto ocurre por favor infórmelo a su equipo del estudio y ellos le darán el manejo apropiado.
- Cambios en la vejiga; usted podrá darse cuenta que orina con más frecuencia en la mañana y la noche. Esto puede deberse a la radiación o puede indicar que usted tiene infección urinaria. Si esto ocurre por favor informe a su médico para que una muestra de orina pueda ser enviada al laboratorio para examinar.
- Área genital - durante el tratamiento la vagina y la vulva se pueden irritar y su equipo del estudio le dirá qué hacer si esto ocurre.

Riesgos de la cirugía:

- Las complicaciones por la cirugía pueden darse durante la cirugía, inmediatamente después (mientras usted está hospitalizada) o después de unas semanas o meses.
- 1 a 2 de cada 100 pacientes puede tener:
 - Pérdida excesiva sangre durante la cirugía
 - Infecciones como neumonía, infección urinaria, celulitis (que es una infección debajo de su piel) o infecciones la herida de su cirugía.
 - Una fístula (comunicación anormal) entre su vagina y el uréter o la vejiga urinaria (órganos que llevan la orina del riñón hace el exterior del cuerpo).
 - Que se forme un coagulo en sus piernas y este se vaya por la sangre hasta el pulmón y tape las arterias o venas del mismo (tromboembolia pulmonar)
 - Obstrucción del intestino
 - Se pueden inflamar sus piernas, tapan el uréter (tubo que comunica el riñón con la vejiga) y esto provocar que se acumule agua en sus riñones.

- Las complicaciones graves a largo plazo son poco frecuentes entre 3% a 5% de los pacientes pueden desarrollar incontinencia de la vejiga (que la orina escape sin querer) al hacer esfuerzo.

La mayoría de las personas no experimentan efectos adversos y muchos de estos son tratables, para disminuir sus molestias.

Su médico le preguntará en cada consulta los síntomas que presenta.

IMPORTANTE: Contacte inmediatamente a su médico (a cualquier hora del día y cualquier día de la semana) y/o acuda al INCan si usted presenta:

- Fiebre (>38°C) o escalofríos (son signos de una posible infección);
- Náusea intensa, que no le permita comer o tomar medicamentos;
- Vómito (más de 4-5 veces en 24 horas)
- Diarrea (más de 4-6 veces en 24 horas);
- Que no pueda orinar en un periodo de 12 horas;
- Si ve sangre en su orina;
- Si tiene dolor o ardor al orinar;
- Si sus encías sangran fácilmente o empieza a tener moretones sin haberse golpeado;
- Si nota que el color de sus heces es negro como el alquitrán;
- Si tiene cansancio o mucho sueño (que no le deje hacer sus actividades diarias)
- Si su piel y sus ojos se ponen amarillos
- Hinchazón, enrojecimiento y dolor en una pierna o un brazo.
- Llagas (fuegos) en la boca

También es necesario que nos informe de cualquier síntoma raro o inusual que presente.

Riesgo de la extracción de sangre

Le tomaran muestras de sangre. Los riesgos pueden incluir dolor, moretones en el sitio de la punción (generalmente es el brazo), desmayos y en muy ocasiones, puede producirse un pequeño coágulo sanguíneo o una infección en el lugar por donde la aguja penetra la piel. Se le tomará sangre cada semana aproximadamente 15 ml (3 cucharaditas) antes de aplicarle la.

Riesgo de la tomografía por emisión de positrones

La radiación recibida durante un examen equivale a una radiación normal que recibe de 2 a 10 años en la vida diaria, según las partes del cuerpo incluidas. Aunque la radiación repetida puede dañar los tejidos corporales y aumentar ligeramente sus probabilidades de tener cáncer, no debe esperar un incremento en el riesgo ocasionado por el estudio por imágenes realizado para este estudio. Algunas personas pueden experimentar una sensación de “encierro” (claustrofobia) mientras se encuentran dentro de la máquina. La inyección (medio de contraste) puede provocar ganas de vomitar, puede desmayarse o bien puede tener dolor, calor, hinchazón, moretones, un pequeño coágulo de sangre o infección en el sitio de inyección. Es posible que pueda producirse una erupción en la piel u otros signos de alergia por la inyección. Debe informar al médico o al técnico si tiene algún antecedente de alergia, por ejemplo, a los mariscos o a medicamentos. El medio contraste puede provocar que aumenten los niveles de azúcar en su sangre, esto solo es peligroso si usted es diabética y no enfermedad no está controlada.

Embarazo

Las mujeres embarazadas o en período de lactancia no pueden participar en este ensayo. Si usted se encuentra en edad fértil (pueda quedar embarazada), lo más adecuado es que utilice un método anticonceptivo para no quedar embarazada, ya que los medicamentos que se usan en este estudio son dañinos para el bebé y pudieran estar presentes en la leche materna. Su médico le asesorará sobre el mejor anticonceptivo para usted.

Si en este momento usted está embarazada o está dando de lactar a su hijo o hija, no podrá participar en este estudio.

Si por algún motivo llegara a quedar embarazada debe informarle a su médico o al responsable del estudio, el Dr. David Cantú de León y suspender inmediatamente el tratamiento. Se retirará del estudio.

Las mujeres que todavía tengan períodos (menstruación) antes de la radioterapia entrarán en menopausia (desaparición de la menstruación y de la posibilidad de embarazarse) debido al efecto de la radioterapia en los ovarios. También puede experimentar síntomas de la menopausia como bochornos y su vagina se puede secar haciendo sus relaciones sexuales incómodas. Usted puede ser candidata para la terapia de reemplazo hormonal (TRH) este tratamiento consiste en aplicar hormonas cuando el cuerpo no las produce en cantidades suficientes. Con la TRH puede superar los síntomas de la menopausia, pero no le restablecerá su capacidad para embarazarse

Como parte del tratamiento será removida su matriz por lo que usted nunca más podrá tener un embarazo y tampoco volverá a menstruar.

¿Cuáles son las posibles desventajas y riesgos de participar?

Mientras esté en el estudio usted está en riesgo de presentar los efectos secundarios mencionados arriba. Usted deberá discutir esto con su doctor. Como con cualquier tratamiento, los efectos secundarios adicionales, inesperados y algunas veces graves son una posibilidad. Por favor reporte a su doctor cualquier cosa que usted sienta o note.

¿Cuáles son los posibles beneficios de participar?

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio, cualquiera que sea el tratamiento que se le asigne, usted se beneficiará de un monitoreo estrecho en visitas clínicas regulares para el estudio. La información de este estudio puede ayudarla a usted o a otras personas con cáncer cervicouterino localmente avanzado.

No podemos prometerle que el estudio la ayudará, pero la información que obtengamos de este estudio nos ayudará a determinar cómo tratar mejor en el futuro a mujeres con cáncer cervicouterino (del cuello de la matriz).

¿Qué sucede cuando se termine el estudio?

Una vez que usted está en el estudio, el doctor continuará recolectando información acerca de cómo se encuentra. Cuando el estudio se haya completado, su doctor continuará con su cuidado como estaba planeado. Su doctor podrá aconsejarle acerca de su tratamiento durante y después del estudio.

¿Qué sucede si hay algún problema?

Cualquier queja acerca de la manera que usted ha sido tratada durante el estudio clínico o algún posible daño que usted pueda sufrir será atendido. En los casos de lesiones directas o indirectas, inmediatas o tardías resultado de su participación en el estudio, previsto o no en este Informe de consentimiento, favor de ponerse en contacto inmediatamente con el médico del estudio Dr. David Francisco Cantú De León. El centro de investigación responsable garantizará la asistencia inmediata, integral y gratuita durante el tiempo que sea necesario. Al firmar este Informe de consentimiento informado, usted no está renunciando a cualquier derecho legal, incluido el derecho a solicitar una indemnización por daños y perjuicios resultantes de su participación en este estudio.

Si tuviera alguna duda al respecto puede preguntar a su Médico.

Gastos y pago

Su participación en este estudio no tendrá ningún costo para usted. No se le cobrarán los estudios ni el tratamiento que se usen con fines de esta investigación.

No se le pagará por participar en el mismo y en caso de que exista alguna complicación por el tratamiento experimental, nos comprometemos a brindarle atención sin costo para usted

en el Instituto Nacional de Cancerología. Si existen gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Aviso de privacidad y consentimiento para el tratamiento de datos personales.

Si está de acuerdo en participar se le pedirá que firme dos formas de consentimiento, de las cuales una de éstas se le entregará para que la guarde. También debe saber que es libre de retirarse del estudio en el momento que usted desee. Si usted decide retirarse no tiene por qué darnos una razón. La decisión de retirarse en cualquier momento o de no formar parte, no afectará su atención médica y su médico tratante podrá ofrecerle otras opciones de tratamiento, adecuadas para su enfermedad. Si así lo hace, la participación en el estudio y el personal del estudio dejará de recopilar cualquier nueva información. Sin embargo, se seguirá conservando y utilizando los resultados que se hayan recolectado con anterioridad, a fin de verificar la integridad científica del estudio de acuerdo con la legislación aplicable y las buenas prácticas de investigación clínica.

El médico del estudio puede retirarlo del mismo por cualquier motivo justificado de acuerdo al protocolo. Estos son algunos ejemplos de por qué es posible que tenga que interrumpir algunas o todas las actividades relacionadas con el estudio:

- La permanencia en el estudio sería perjudicial (su salud empeora)
- No sigue las instrucciones

Sus datos personales y/o personales sensibles solamente podrán transferirse a terceros, nacionales o extranjeros, cuando dicha transferencia se apegue a las instrucciones del Investigador y esté prevista en la ley, lineamiento o regulación aplicable. El Investigador mantendrá las medidas de seguridad lógicas, físicas y administrativas necesarias para proteger sus datos personales contra daño, pérdida, alteración, destrucción o el uso o acceso no autorizados, de conformidad con lo establecido en la Ley. Cualquier modificación al Aviso de Privacidad le será comunicada a través del Investigador de conformidad con la legislación aplicable.

Según lo explicado, su nombre, dirección y otra información general sobre usted, se mantendrá de forma segura y únicamente estarán disponibles para las siguientes personas u organismos:

- Su médico y personal del estudio
- Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación
- COFEPRIS
- Inspectores de Autoridades de Salud como la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA)

Gracias por considerar participar y tomar parte de su tiempo para leer esta hoja de información para la paciente.

Contactos para mayor información:

Se le invita a hacer preguntas en cualquier momento durante el estudio. Si usted tiene alguna duda acerca de este estudio de investigación, sus procedimientos, riesgos y beneficios, o cursos alternativos de tratamiento, favor de llamar al Dr. David F. Cantú de León al 56-28-04-00 ext. 37010. Celular: (044) 5537093156

Si tiene alguna duda acerca de sus derechos como paciente de este estudio, puede contactar a la Dra. Emma Verástegui Avilés Presidenta del Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología al correo electrónico cei@incan.edu.mx, o al teléfono (55) 5628-0400 ext. 37015 con dirección en Av. San Fernando #22, Col. Sección XVI, Tlalpan, C.P.14080 Ciudad de México.

Instituto Nacional de Cancerología

<http://www.incan.salud.gob.mx/contenido/investigacion/infopacientes.html>

Infocáncer quien proporciona todos los aspectos de información para personas con cáncer <http://www.infocancer.org.mx/>

Por favor marque las casillas si está de acuerdo

1.	Confirmando que he leído y entendido la hoja de información correspondiente al estudio arriba mencionado. He tenido la oportunidad de considerar la información, hacer preguntas y éstas han sido respondidas satisfactoriamente.	<input type="checkbox"/>
2.	Yo entiendo que mi participación es voluntaria y que me encuentro en la libertad de retirar mi consentimiento en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones y sin que mis derechos a atención médica o legales se vean afectados.	<input type="checkbox"/>
3.	Entiendo que las secciones relevantes de cualquiera de mis notas médicas y datos recolectados durante el estudio, pueden ser revisadas por las personas indicadas autoridades regulatorias relevantes, de la institución donde es relevante mi participación en esta investigación. Y doy mi permiso para que estas personas tengan acceso a mis registros.	<input type="checkbox"/>
4.	Estoy de acuerdo en que mi médico sea informado de mi participación en este estudio.	<input type="checkbox"/>
5.	Doy mi permiso para que mi nombre y un original de este consentimiento sea guardado en mi expediente clínico del Hospital, donde será guardado en un sitio seguro.	<input type="checkbox"/>
6.	Estoy de acuerdo en participar en el estudio clínico arriba mencionado.	<input type="checkbox"/>
7.	A fin de dar seguimiento a mi estado de salud después de mi participación en el estudio, doy permiso para que mis datos personales a ser utilizados para obtener información acerca de mi estado de salud de registros mantenidos por el INCAN.	<input type="checkbox"/>

Nombre de la Paciente

Fecha

Firma

(En letra de molde)

Dirección

Nombre Del Testigo 1

Fecha

Firma

(En letra de Molde)

Dirección

Relación con la Paciente

Nombre Del Testigo 1
(En letra de Molde)

Fecha

Firma

Dirección

Relación con la Paciente

Nombre de la Persona que Obtiene el Consentimiento

Fecha

Firma