



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO PROGRAMA DE MAESTRÍA Y
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

TÍTULO:

“Ensayo Clínico Fase II para evaluar la Supervivencia y la Calidad de Vida de pacientes con carcinoma cervicouterino localmente avanzado y deterioro renal tratadas con quimioradioterapia concomitante con Gemcitabina”

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN
CIENCIAS
PRESENTA**

Silvia Eugenia Alarcón Barrios

TUTOR:

Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez
Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ TUTOR

Dr. Alfonso Dueñas González
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Mara Medeiros Domingo
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

RESUMEN.....	4
1 Marco Teórico	5
1.1 Cáncer cervicouterino	5
1.2 Cáncer cervicouterino y deterioro renal	5
1.3.1 Enfermedad renal aguda (obstructiva)	9
1.3.2 Clasificación de Enfermedad Renal Crónica (ERC)	10
1.3.3 Diagnóstico	11
1.3.4 Tratamiento	11
1.3.5 Función renal post-obstrucción	12
1.3.6 Nefrostomía percutánea	12
1.4 Gemcitabina. Tratamiento en paciente con CaCu y deterioro renal	12
1.5 Calidad de vida en pacientes con Cáncer cervicouterino y deterioro renal	12
1.6 Supervivencia en pacientes con CaCu.....	15
2 Tabla de evidencia	18
3 Planteamiento del problema	20
4 Justificación.....	21
5 Pregunta de investigación.....	22
6 Hipótesis	22
7 Objetivos de investigación	23
8 Metodología.....	24
8.1 Diseño del estudio	24
8.2 Tamaño de muestra	24
8.3 Criterios de inclusión	25
8.4 Criterios de exclusión.....	26
8.5 Criterios Interrupción del Tratamiento (Retiro de pacientes)	26
9 Tratamiento.....	27
9.1 Justificación de la dosis	27
9.2 Gemcitabina.....	27
9.2.1 Ajuste de dosis para ciclos subsecuentes de Gemcitabina	27
9.2.2 Medicación concomitante	28
9.3 Radioterapia externa	27
9.3.1 Delineación del volumen blanco clínico CTV (por sus siglas en inglés) (67–69).....	27
9.3.2 Especificaciones de los equipos de tratamiento y sistema de cálculo.....	28
9.3.3 Dosis de tratamiento radioterapia externa.....	29

9.4	Braquiterapia	30
9.4.1	Anestesia	31
9.4.2	Inserción de los aplicadores	31
9.4.3	Imágenes	31
9.4.4	Prescripción	31
9.4.5	Plan de tratamiento	32
9.4.6	Especificación de la dosis al objetivo.....	32
9.4.7	Especificación de los órganos de riesgo en imágenes	32
9.4.8	Reporte.....	32
10	Uso de métodos anticonceptivos	32
11	Obtención de muestras biológicas	33
12	Procedimientos del estudio (Figura 2).....	33
12.1	Número de visitas:	33
12.2	Duración de cada periodo del estudio:	33
12.3	Previo a la Inclusión:	33
12.4	A la inclusión en el estudio	34
12.5	Durante tratamiento.....	34
12.6	Seguimiento	34
12.7	Medición	38
13	Eventos adversos	38
14	evaluación de los desenlaces.....	39
14.2	Método de Recolección de la Información	41
14.3	Medidas para comprobar el cumplimiento del tratamiento	41
14.4	Aseguramiento de Calidad	41
14.5	Procedimientos del estudio.....	41
14.6	Descripción de los sujetos que fueron incluidos en el estudio	42
15	Plan de análisis estadístico.....	42
15.1	Procedimiento para reportar cualquier desviación del plan estadístico original	43
16	Consideraciones éticas.....	44
16.1	Descripción de los sujetos que serán incluidos en el estudio	44
16.2	Justificación de la ausencia del grupo control	45
16.3	Proceso de obtención de muestras	45
16.4	Proceso de obtención del consentimiento informado.....	45
16.5	Acuerdos para indemnización a los pacientes participantes	46
17	Recursos disponibles.....	46
18	Resultados.....	47

19	Discusión.....	61
20	Conclusión.....	65
21	Referencias.....	66
22	Anexos.....	80

RESUMEN

Introducción. El cáncer de Cervicouterino (CaCu) es la cuarta causa de incidencia y muerte en las mujeres a nivel mundial, y en México, ocupa el segundo lugar en la población femenina. Lamentablemente, continúa siendo diagnosticado en estadios clínicos localmente avanzados y avanzados, donde la presencia de obstrucción ureteral y posterior deterioro de la función renal ensombrece el desenlace. El tratamiento estándar para esta población es quimiorradioterapia (QT-RT) concomitante con Cisplatino, el cual resulta ser altamente nefrotóxico, y no sería una alternativa más adecuada en este grupo de pacientes, por lo que consideramos a la Gemcitabina como una alternativa de radiosensibilizador.

Objetivo: Evaluar la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con CaCu localmente avanzado y con deterioro renal, tratadas con quimiorradioterapia concomitante con Gemcitabina.

Metodología: Ensayo clínico fase II, abierto, controlado, de un solo brazo, no aleatorizado, que incluyó pacientes con diagnóstico de CaCu localmente avanzado y deterioro de la tasa de filtrado glomerular (TFG: $\geq 15 \text{ mL/min} < 60 \text{ mL/min}$), tratadas con QT-RT concomitante con Gemcitabina como radiosensibilizador seguido de braquiterapia. Aprobado por comités institucionales y Cofepris. Con tratamiento de Gemcitabina a dosis de $300 \text{ mg/m}^2/\text{SC}$, radioterapia externa de 50.4 Gys y braquiterapia a dosis de 24-26 Gys.

Resultados: Se incluyeron 42 pacientes con CaCu localmente avanzadas y datos de deterioro renal, tratadas con QT/RT concomitante con Gemcitabina. Se obtuvo una tasa de respuesta clínica completa en el 66.7%, con una respuesta objetiva del 78.8% (respuesta completa, respuesta parcial, según criterios RECIST v.1.1, PERCIST v.1.0). La TFG mejoró posterior al tratamiento (41.0 ml/min), con respecto a su basal (66.5 ml/min), $p < 0.0001$. La mediana de supervivencia global fue de 24.2 meses (IC 95%: 11.6 – 36.7), durante este periodo de tiempo 23 pacientes presentaron el evento (muerte), y 19 fueron censurados (45.2%). Se evaluó calidad de vida en diversos tiempos desde el inicio del tratamiento, donde se evidenció mejora de la misma al término del tratamiento.

Conclusión: Este estudio demuestra que la gemcitabina es una alternativa segura y eficaz para pacientes con CaCu localmente avanzado y deterioro renal, es bien tolerada, además, no produce mayor daño de la función renal; mejorando así la supervivencia global y calidad de vida en grupo poblacional tan frágil.

1 Marco Teórico

1.1 Cáncer cervicouterino

Actualmente, el cáncer cervicouterino (CaCu) es una de las primeras causas de muerte en mujeres en el mundo, según lo reportado por GLOBOCAN 2020, ocupa el cuarto lugar tanto en mortalidad como incidencia dentro de la población femenina⁽¹⁾. En México, es considerado un problema de salud pública que afecta más a las regiones desfavorecidas del país, ocupando el segundo lugar en las tasas de mortalidad de la población femenina⁽²⁾, afectando más a las mujeres que viven con mayor desventaja económica⁽³⁾, por lo que acuden en su mayoría en estadios muy avanzados de la enfermedad.

La supervivencia de CaCu en etapas localmente avanzadas se encuentra entre el 60 a 80% a los 5 años, directamente relacionado al estadio clínico que posean las pacientes, como lo reportado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2018, que en un estadio III C1, varía ampliamente, oscilando entre el 39.3 y 74.8%, que puede diferir según el grado de metástasis en los ganglios linfáticos, mientras que en estadio IIIA la supervivencia es del 39.7%, esto podría incluso ir en decremento de acuerdo a la edad, comorbilidades asociadas y el tipo de complicaciones que pudieran presentar durante su tratamiento o evolución y características propias de la enfermedad.^(1,4)

1.2 Estadificación, diagnóstico y tratamiento de Cáncer CervicoUterino

La estadificación del CaCu es principalmente clínica, tomando en cuenta los criterios de la FIGO, según su última actualización, realizada en el año 2018; mediante el cual se clasifica a la enfermedad en estadios clínicos tempranos (EC) IA1, que son tratados con cirugía, que resuelve en su mayoría la totalidad de los casos; otro estadio temprano (IA2-IB2), en los que se recomienda el tratamiento con cirugía (conización ó histerectomía simple o histerectomía radical con o sin disección ganglionar pélvica, con o sin disección ganglionar paraaórtica, cuya técnica es seleccionada acorde a la etapa clínica) o quimio-radioterapia (pacientes no candidatos a histerectomía). Dentro de los estadios localmente avanzado (IB3-IVA), se consideran a aquellos tumores >4cm y/o con extensión más allá del cérvix (parametrios, vagina, órganos vecinos, ganglios pélvicos o paraaórticos); cuyo tratamiento estándar consiste en radioterapia externa 45-50 Gys, en concomitancia con quimioterapia a base de Cisplatino 40 mg/m² semanal, que son aplicados en número de 5 a 6 ciclos, seguido de la braquiterapia intracavitaria, con dosis de 30 a 40 Gys, en 1 o 2 sesiones en baja dosis o 5.5 a 8 Gys, o en 3 a 5 fracciones de alta dosis.^(4,5,6)

En el caso de las pacientes con CaCu localmente avanzado, el tratamiento establecido posterior a la alerta emitida por la NCI (National Cancer Institute, 2000), fue resultado de la revisión de 5 estudios aleatorizados ⁽⁷⁻¹¹⁾, en los que se demostraba un beneficio clínico absoluto en SG y SLP, en pacientes tratadas con quimio-radioterapia (QR-RT) concomitante con Cisplatino versus aquellas en las que sólo se empleaba radioterapia. Además, existen otros estudios más recientes, revisiones sistemáticas y metaanálisis, que

confirman a la QT-RT como el estándar establecido; uno de ellos basado en 18 estudios de 11 países, confirma su beneficio, reportando ventajas absolutas de supervivencia estimada a partir de QT-RT, en comparación con solo la RT a 5 años, que se incrementó en un 6% en pacientes con enfermedad localmente avanzada, datos consistentes y reproducibles hasta la actualidad ^(12,13,14). Es importante mencionar que todos los estudios previos consideran candidatas a las pacientes para recibir esta terapia en condiciones hematológicas y renales normales, así mismo, no se mencionan otros tipos de comorbilidades que pudieran estar asociadas.

Pese a la limitación por parte de la FIGO sobre la información obtenida de estudios de imagen, señala que el uso de la tomografía axial computarizada (TAC), la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía por Emisión de Positrones en combinación con la Tomografía Axial Computarizada (PET-CT) ayudan en la toma de decisiones al momento de definir u orientar sobre el tratamiento más ideal en la etapa clínica de esta enfermedad. En cuanto al empleo de la TAC, existen ensayos clínicos que apoyan su buena descripción anatómica y resolución, excepto al momento de detectar las pequeñas lesiones o hiperplasia presente, otro punto importante es que se limita el uso de contraste en pacientes con datos de deterioro renal ^(15,16). Por otro lado, la RM ha demostrado ser más precisa en la evaluación del tamaño del tumor, presencia de ganglios y probables lesiones en otros órganos, además de contar con una sensibilidad del 86 – 93% cuando se valora infiltración vaginal o rectal, aunque también en este estudio el uso de contraste se vería limitado en pacientes con enfermedad renal ^(17,18,19).

La tomografía por emisión de positrones (PET-CT), es una técnica de Medicina Nuclear, que permite obtener imágenes de la distribución in vivo de diferentes moléculas, “imagen molecular”, complemento fisiológico de la información anatómica que proporciona la TAC o la RM. La molécula más empleada en la práctica clínica es la fluorodesoxiglucosa (FDG), que va unida al elemento radioactivo flúor 18 (F18). El uso de la PET-CT en CaCu se ha consolidado, ya que la mayoría de estos tumores retienen FDG; se utiliza para estadificación, pronóstico, valorar la respuesta terapéutica, detectar recurrencia y planificar la RT. Para la etapificación del CaCu, la PET-CT es más exacto al momento de evaluar el estado ganglionar, que son lesiones muy frecuentes en estadios avanzados, por contar con una especificidad del 87 al 100%, y una sensibilidad del 75 al 100%, siendo este un método más específico y sensible al momento de diagnosticar lesiones metastásicas en ganglios linfáticos, sin provocar además, mayor deterioro renal con el material utilizado, comparado con la RM que es más idónea y efectiva en los periodos iniciales del tumor. ^(19,20,21)

Son claros los beneficios absolutos otorgados por el tratamiento estándar de (QT-RT), a base de Cisplatino, en comparación con la radioterapia sola, sustentado en las publicaciones de alta evidencia señaladas (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-

análisis en 1999, 2008, 2017), y se reconoció su valor como radiosensibilizador, ya que reduce el riesgo de muerte hasta en un 20%^(7-11,22). Sin embargo, la disfunción renal no sólo limita a los estudios de imagen que emplean medios contrastados, sino también, limita la efectividad del tratamiento estándar, debido a la nefrotoxicidad que se reporta en varios estudios, por lo que aún hoy en día en muchos centros oncológicos del país, a pesar de que se demostró hace más de dos décadas que la efectividad de la radioterapia sola es inferior a la de la QT-RT concomitantes, limitando de esta forma la supervivencia global y libre de progresión en este grupo de pacientes. El tratamiento con Cisplatino, produce mecanismos inflamatorios, estrés del retículo endoplásmico y estrés oxidativo, provocando toxicidad a nivel renal, que se evidencia por una depuración de creatinina disminuida, alteraciones electrolíticas, daño renal, principalmente en los túbulos proximales y distales; los cuales son claramente reportados en grados de lesión renal aguda, de grado 1 a 5, acorde al incremento de los niveles de creatinina sérica, en la escala CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v.4.03. Incluso guías internacionales como la Royal College of Radiologist, sugieren un ajuste de la depuración de creatinina para el uso de Cisplatino, con el objetivo de poder otorgarle un beneficio al paciente con deterioro de la función renal, pero conocemos que esto, podría acentuar aún más la disfunción renal⁽²³⁻²⁸⁾.

1.3 Deterioro renal y Uropatía obstructiva en Cáncer Cervicouterino

Estudios realizados en pacientes con CaCu localmente avanzado, señalan que un 48% de las pacientes en EC IIIB, cursan con hidronefrosis unilateral o bilateral, y que un porcentaje menor, pero no menos importante (4%), de las pacientes con CaCu EC IIB pueden presentar datos inminentes de deterioro renal^(28,29), condicionándolas a ser tratadas con una derivación con catéter nefrológico, uni o bilateral. Nuestra institución, recibe un aproximado de 400 pacientes con CaCu al año, siendo el 80% en estadios localmente avanzados, 20% de las cuales presentan datos severos de la función renal, cuyo origen en menor porcentaje pueden estar ligados a enfermedades comórbidas (Diabetes mellitus e Hipertensión arterial), que ocupan los primeros lugares de prevalencia en nuestro país, con 47 y 59% respectivamente^(30,31). Aunado a esto, la presencia de comorbilidades y los datos de deterioro renal, puede ser un factor que dificulte aún más el tratamiento oncológico, incluso definir el pronóstico de las pacientes, impactando directamente en una disminución de la supervivencia global.⁽³²⁾

El tamaño del tumor en las pacientes con CaCu puede condicionar datos de obstrucción del tracto urinario hasta en un 44% de los casos, que pueden desencadenar complicaciones tales como hidronefrosis, uremia, sepsis, lesión renal e incluso la muerte de las pacientes de no ser abordadas de en el tiempo oportuno, ya sea con derivación urinaria por medio de la colocación de stent o en su defecto nefrostomía percutánea, considerados como los tratamiento más efectivos y seguros, que pueden impactar además en su calidad de vida. Existe evidencia en pacientes con EC localmente avanzados que cuentan con datos de

pielografía normal, alcanzan mayor supervivencia que aquellas que presentan obstrucción ureteral sin datos de falla renal, 47% versus 29%, respectivamente, llegando a fallecer en un promedio de 16 meses todas aquellas pacientes con datos de falla renal franca ⁽³³⁻³⁶⁾.

En el 2010, *Rose et al*, reporta datos similares en un estudio realizado en 539 pacientes, en las que se confirmó que el 44.2% presentaban datos de hidronefrosis; se clasificaron a las pacientes en 3 grupos, las que no tenían hidronefrosis, las que resolvieron la hidronefrosis con derivación urinaria y pacientes que con hidronefrosis que no recibieron tratamiento de la obstrucción ureteral; donde se encontró que los pacientes sin hidronefrosis presentaron los mejores desenlaces, seguido de los pacientes llevados a derivación urinaria, y con los peores desenlaces en aquellas pacientes con hidronefrosis que no fueron derivadas, con medianas de supervivencia de 70 meses, 34 meses y 17 meses respectivamente. El 88% de los pacientes llevados a derivación urinaria se asoció a una mejora en la supervivencia, evidenciando que la derivación urinaria paliativa puede ser benéfica para la supervivencia a corto plazo en pacientes con CaCu ⁽²⁹⁾.

Bronzon et al., 2022, desarrolló una cohorte retrospectiva incluyendo 285 pacientes, donde evaluó el impacto de la hidronefrosis y la función renal en pacientes con CaCu en estadio localmente avanzado, reportó una menor supervivencia en pacientes con hidronefrosis, empeorando aún más en aquellas pacientes portadoras de hidronefrosis bilateral, 46.9 meses en pacientes sin hidronefrosis, 23.5 meses ante hidronefrosis unilateral y 11.1 meses en hidronefrosis bilateral ($p=0.0001$), sin diferencia significativa en supervivencia en pacientes tratados con derivación urinaria ($p=0.2$).⁽³⁷⁾

Pese a que no existen reportes claros sobre el mejor momento para realizar una derivación urinaria o nefrostomía percutánea en el tratamiento del CaCu localmente avanzado, ensayos clínicos del Gynecologic Oncology Group, propone aplicar el catéter de nefrostomía o derivación urinaria al inicio del tratamiento, con depuración de creatinina menor de 50 ml, quienes concluyen que aplicar dicha derivación podría impactar en mejor pronóstico, ya que resuelve la obstrucción urinaria en un 88% y las pacientes podrían estar en condiciones de recibir posteriormente su tratamiento oncológico⁽²⁹⁾. Otro reporte reciente de *Sánchez et al*, 2016, con un tamaño de muestra limitado en pacientes con CaCu localmente avanzado y deterioro renal, reportó una mejoría de la creatinina sérica 7 días después de la nefrostomía percutánea; pero aún no resulta concluyente sobre un momento adecuado para la derivación nefrológica con catéteres, y su impacto en esta población de estudio, así como en su calidad de vida. Otra condicionante que compromete la función renal en este grupo de pacientes son los medios contrastados empleados para realizar estudios diagnósticos como la tomografía o pielografía, que se vería limitado su uso por el riesgo que producen ^(38,39). Por todo lo expuesto, consideramos, que el tratar a pacientes con CaCu y disfunción renal es un verdadero reto, y se deben estudiar tratamientos idóneos,

que sean efectivos y seguros, por lo que consideramos que la gemcitabina puede ser una de las alternativas más idóneas.

1.3.1 Enfermedad renal aguda: ERA (obstructiva)

La nefropatía obstructiva es una patología caracterizada por cambios en la funcionalidad y morfología del riñón provocados por una obstrucción parcial o total del árbol urinario, cuya etiología puede estar provocada por alteraciones anatómicas o funcionales, de origen extrínseco o intrínseco. En la población femenina una de las causas más prevalentes es el estado de gestación, siendo la presencia de neoplasias ginecológicas la causa más frecuente en edades más avanzadas o el cáncer de próstata o vejiga en pacientes masculinos. ⁽⁴⁰⁾

Dentro de los procesos que acompañan a la obstrucción renal, se encuentran, el aumento de la presión intratubular, que desencadena una disminución significativa del filtrado glomerular, dependiendo de si la obstrucción presente es unilateral o bilateral, el impacto del daño en el flujo sanguíneo renal será más importante. Si la obstrucción es unilateral, tendrá una repercusión directa en la arteriola aferente, provocando una reducción del flujo en ésta por la vasoconstricción presente, secundaria al proceso inflamatorio local. Cuando se instaura una obstrucción bilateral, ocurre algo similar, aumento del flujo sanguíneo renal, con disminución del filtrado glomerular, con vasoconstricción posglomerular si la obstrucción se perpetúa, siendo más evidente el descenso del flujo renal. Todo esto condiciona una disminución del riñón en su capacidad de concentrar orina, donde los túbulos colectores, posterior a una dilatación prolongada, presentan atrofia de su epitelio, extendiéndose hasta los túbulos proximales, causando un deterioro significativo de la médula y la corteza renal, posterior a ocho semanas, existe mayor estrechez del parénquima renal, con notoria fibrosis del intersticio. ⁽⁴⁰⁾

La disfunción renal se puede establecer en meses o años, cuyas lesiones pueden no ser detectadas o ser asintomáticas en su inicio, pudiendo dar lugar a la Enfermedad Renal Crónica (ERC). La ERC es considerada un problema de salud pública y puede llegar a ser incapacitante, con tratamientos altos en costo (diálisis o el trasplante). ⁽⁴¹⁾

1.3.2 Clasificación de Enfermedad Renal Crónica (ERC)

La enfermedad renal está definida por una tasa de filtrado glomerular (TFG) o un aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; que extiende a un periodo mayor o igual a 3 meses, con o sin evidencia de lesión renal (microalbuminuria o proteinuria), que se manifiesta por histología de lesión renal, presencia de marcadores en el sedimento urinario o alteraciones en la estructura renal, evidenciadas en los estudios de imagen ^(48,49). Los estadios de la ERC, fueron establecidos por organismos internacionales como la National Kidney Foundation “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” (K/DOQI)2 (2005) y la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)7 (2005),

identificando las causas, para un diagnóstico precoz y adecuado tratamiento, y son los siguientes: ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾

Estadio KDOQI	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con FG normal o aumentado	≥ 90
2	Daño renal con disminución leve del FG	60-89
3	Disminución moderada del FG	30-59
4	Disminución severa del FG	15-29
5	Insuficiencia renal crónica terminal	< 15 o en diálisis

La enfermedad renal deberá ser abordada y sustentada en ampliamente, por estudios que incluyan desde las etapas preclínicas o asintomáticas hasta las etapas más avanzadas que conllevan a un deterioro inminente de la función del riñón. En la actualidad, la tasa de filtrado glomerular es uno de los parámetros adoptados para identificar de manera rápida la ERC, cuyo objetivo está encaminado a lograr reducir la morbimortalidad por esta patología. ^(42,46,47)

Una de nueva ecuación para estimar el IFG, es la ecuación (CKD-EPI), que logró mejorar la precisión y exactitud frente a la medida directa de IFG; especialmente, para valores superiores a 60 ml/min/1.73 m², la cual podría sustituir a la ecuación de MDRD en la práctica clínica⁽⁴⁶⁾, y es considerada una ecuación muy útil y confiable en el paciente renal crónico.

CKD-EPI

Sexo femenino y creatinemia ≤ 0.7 IFG = 144 × (creatinina/ 0.7)^{-0.329} × (0.993)^{edad} y
 creatinemia > 0.7 IFG = 144 ×(creatinina/ 0.7)^{-1.209} × (0.993)^{edad}

En México, la prevalencia de TFG menor o igual a 60ml/min/1.73m² es de 80 788 casos por millón de habitantes. Son diferentes las causas de enfermedad renal crónica, de forma global, las principales son: Diabetes Mellitus tipo 2 (30-50%), Diabetes Mellitus tipo 1 (3.9%), Hipertensión Arterial (27.2%), Glomerulonefritis primaria (8.2%), entre otros.⁽⁵⁸⁾ Como otros factores de riesgo para su presentación y progresión en población mexicana se ha encontrado el consumo de tabaco y alcohol, el género femenino, edad >65 años, escolaridad menor al nivel primaria e ingresos económicos muy bajo. Dentro de las causas de la enfermedad renal crónica podemos señalar localización donde ocurren los procesos, prerrenal, intrínseco o post-renal, como es el caso de pacientes que cursan con datos de obstrucción renal. Es importante señalar que ésta última cobra mayor relevancia en nuestra

población de estudio, porque las pacientes con CaCu, además de padecer la patología oncológica con enfermedad renal, esta podría estar relacionada, además, con enfermedades comórbidas que condicionan lesión tanto en vasos, glomérulos, túbulos renales, causando esclerosis localizada con posterior obstrucción parcial o completa de la vía urinaria, uréteres o pared vesical. ^(48,49,50)

1.3.3 Diagnóstico

La ultrasonografía es el estudio de imagen de preferencia ante la sospecha de obstrucción renal, ya que evaluará de forma confiable cada estructura de la vía renal, como son parénquima renal, dilatación ureteral, entre otras; aunque muchas veces no identifica el lugar exacto de la obstrucción. Otro método diagnóstico de apoyo y que resulta ser muy útil, es la urografía intravenosa, la cual puede incluir cortes tomográficos que son útiles para observar la modificación de la cantidad de contraste administrado y la variabilidad de los tiempos en la eliminación del mismo. ^(51,52,53)

1.3.4 Tratamiento

Posterior a la resolución de la obstrucción, por derivación nefrológica, es importante una vigilancia estrecha de probables infecciones secundarias a la misma, además de tratar el dolor por la intervención, para lo que se podrán emplear antiinflamatorios no esteroideos en una primer etapa, u otros analgésicos potentes. Posteriormente, se deberá verificar la funcionalidad de las derivaciones, a través de la recuperación funcional, y definir el grado de recuperación del mismo, que pueden evidenciarse con estudios isotópicos, el mismo cateterismo ureteral y/o la nefrostomía. ⁽⁵¹⁾.

1.3.5 Función renal post-obstrucción

Tanto el FG como el FSR, van a presentar disminución en su valor posterior a un evento de obstrucción, cuya resolución será evidente, posterior a una diuresis hipotónica, con un contenido elevado de sodio, causada por la diuresis osmótica, secundaria al conglomerado nitrogenado y expansión previo del espacio extracelular ⁽⁵¹⁾.

1.3.6 Nefrostomía percutánea

Esta terapia urinaria se emplea para el drenaje urinario en las pacientes con obstrucción del tracto urinario supravesical y para derivación urinaria en pacientes con fístulas, incontinencia urinaria persistente y cistitis hemorrágica. Consiste en aplicar un catéter guiado por imagen hacia el sistema colector renal, cuya utilidad reside en proveer un drenaje adecuado del sistema colector o permitirá la introducción del catéter que permita la dilatación a través del tracto de nefrostomía. Otro procedimiento endoscópico es el realizado por radiólogos intervencionistas en asociación con urólogos, cuya intervención se realiza a través del tracto de nefrostomía, con visualización directa, por medio de nefroscopía flexible o rígida, en cuyo primer caso, se requiere un calibre entre 12 y 16F, mientras que la nefroscopía rígida requiere de 24 a 30F. Es necesario contar con personal capacitado y calificado para realizar el procedimiento. Así mismo, personal de cuidado y

que instruya a los pacientes sobre los cuidados del catéter de nefrostomía. Entre ellos se incluye: Médico radiólogo intervencionista calificado, personal que se encargue del mantenimiento (personal capacitado de enfermería), técnicos, que en conjunto con el médico y la enfermera se encargarán del mantenimiento, comodidad y seguridad del paciente; y otros médicos calificados son médicos oncólogos, radiooncólogos, urólogos, nefrólogos, etc. ⁽⁵⁴⁾

1.4 Gemcitabina. Tratamiento en pacientes con CaCu y deterioro renal

La Gemcitabina es un análogo de deoxicitidina que inhibe la síntesis de DNA; una vez que se introduce a la célula, se activan sus metabolitos por fosforilación, en Gemcitabina di y trifosfato, que inhiben la elongación de la cadena de DNA conduciendo a fragmentación del DNA y apoptosis, los efectos aumentan por varios mecanismos de auto-potenciación y mantienen concentraciones intracelulares altas de los metabolitos de Gemcitabina⁽⁵⁵⁾. La Gemcitabina ha mostrado efectos citotóxicos contra una gran variedad de células tumorales *in vitro* y efectos antitumorales *in vivo* en modelos animales incluyendo carcinomas de páncreas y de pulmón ⁽⁵⁶⁾; además, fue empleada en un rango micromolar de dosis, es activa en 6 líneas de carcinoma de cérvix (INBL, CALO, SIHA, HeLa, C33 y CASKI). A concentraciones nanomolares es altamente sinérgica con el cisplatino y la RT contra células HeLa⁽⁵⁷⁾; por su propiedad radiosensibilizadora ha sido considerada su uso en pacientes con CaCu localmente avanzado, que cursan con datos de deterioro renal, por datos de enfermedad renal aguda o crónica, que no son candidatas a emplear el tratamiento estándar a base de cisplatino.

McCormack et al., en el año 2000, realizó un estudio fase Ib en el que se incluyó 10 pacientes con estadios 1B2-III B de CaCu, sin tratamiento previo estadios; a las que se las trató con QT-RT concomitante con gemcitabina a una dosis 50 hasta 150mg/m², más radioterapia externa 50.4 Gy, en 28 fracciones durante 5.5 semanas seguido de braquiterapia intracavitaria, que reportó buena tolerancia a esta dosis; ningún paciente experimentó toxicidad severa, todas las pacientes presentaron diarrea leve o moderada, y sólo 3 presentaron mielosupresión moderada. Todas las pacientes, excepto una, permanecían libres de enfermedad y vivas a los 29 meses de seguimiento (rango: 9-33 meses); confirmando así los datos preclínicos sobre la potencia de este medicamento como radiosensibilizante ⁽⁵⁸⁾. Posteriormente, informado en 2001 por Pattaranutaporn et al., se realizó un estudio de fase II sobre la eficacia y seguridad de gemcitabina con una dosis semanal de 300 mg/m² durante 5 semanas en combinación con radioterapia de haz externo a una dosis de 50 Gys en 25 fracciones de 2 Gys. , seguida de braquiterapia (pacientes en estadio clínico III B según FIGO). Se documentaron los resultados en 19 pacientes, tratamiento bien tolerado, solo una paciente presentó diarrea y anemia de grado 3; sin toxicidad de grado 4; el 89% de los pacientes logró una respuesta completa; con una

mediana de seguimiento de 19.9 meses (rango: 7.4-22.9) meses, informaron una supervivencia libre de enfermedad y general del 84% y 100%, respectivamente, un año después de completar el tratamiento.⁽⁵⁹⁾ Otro estudio que exploró el tratamiento con Gemcitabina, fue Boulaga et al, en el 2000, con un número de 19 pacientes con CaCu localmente avanzado, que fueron tratados a dosis de 300, 500 y 600 mg/m² administrado en los días 1, 8,15, 40 y 47 junto con radioterapia pélvica externa; las cuales no presentaron toxicidades grado 3 ni 4, y alcanzaron respuesta completa en el 80% de los pacientes⁽⁶⁰⁾. Es importante señalar, que estos estudios se realizaron en pacientes con datos de funcionamiento hematológico, hepático y renal dentro de parámetros de normalidad.

Venook et al., realizó un ensayo clínico fase I, que incluyó pacientes con tumores sólidos que hubieran progresado al menos a una línea de tratamiento, con enfermedad hepática o renal (nivel de creatinina entre 1.6–5.0 mg/dL). Se les administró tratamiento con gemcitabina con dosis reducida (650 mg/m² [n = 6] o 800 mg/m² [n = 9]) en esquema trisemanal y 1 semana de descanso. Tanto la farmacocinética de la gemcitabina y de su metabolito dFdU fueron similares a los informados previamente en pacientes con función renal normal. Sin embargo, los pacientes con niveles elevados de creatinina parecían tener mayores toxicidades incluso con una dosis reducida de gemcitabina, pero los datos fueron inadecuados como para sugerir una recomendación de dosificación específica, con toxicidades variables e impredecibles. Los autores concluyen que la dosificación de gemcitabina en pacientes con disfunción renal debe realizarse con precaución, pero debido a la variedad de toxicidad observada en el estudio no fue posible recomendar una dosis específica en pacientes con cáncer y disfunción renal⁽⁶¹⁾. Otro estudio realizado en pacientes que cursan con datos de deterioro renal fue el de *Cetina et al.*, 2004, que incluyó a 9 pacientes con CaCu localmente avanzado (8 con etapa clínica IIIB y 1 con etapa clínica IV de acuerdo a FIGO) y que presentaban datos de falla renal franca (nefropatía obstructiva asociada a insuficiencia renal), en este estudio piloto, las pacientes fueron tratadas con radioterapia en concomitancia con Gemcitabina (300 mg/m²), seguida de braquiterapia, con dosis al punto A de 83.7 Gys y punto B 67.4 Gys, de las cuales 46% completaron 4 ciclos y 55% recibieron 5 aplicaciones semanales. El 89% de las pacientes obtuvo una respuesta completa, y además, presentaron una mejoría de la depuración de creatinina estadísticamente significativa con respecto a la basal (p=0.0058) (pre-tratamiento: 22.78 vs 54.3 ml/min), con normalización de la creatinina sérica. La mediana de seguimiento fue de 11 meses (rango:6-14meses), durante los cuales todas las pacientes se encontraban vivas, y una paciente se reportó con enfermedad pélvica y otra sistémica. Los autores sugieren que, ante obstrucción ureteral, causando cualquier grado de insuficiencia renal, no está contraindicada la quimioradioterapia con intento de curación, y considerarse a la gemcitabina como la mejor opción, ante estos casos donde el cisplatino no se debe administrar.⁽⁶²⁾

Verma et al., realizó un estudio observacional comparando el uso de cisplatino vs gemcitabina concomitante con RT convencional en pacientes con CaCu localmente avanzado. Se analizaron un total de 36 pacientes, divididas en 2 grupos; el primer grupo recibió cisplatino a dosis de 40 mgs/m²S.C. y el segundo con gemcitabina a dosis de 150 mgs/m²S.C; concluyendo que las respuestas son similares en ambos grupos, 68.8 y 70%, respectivamente, y que la gemcitabina podría ser una opción en pacientes que presentan deterioro renal⁽⁶³⁾.

Brau-Figueroa et al., reportó un estudio retrospectivo, realizado en pacientes con CaCu localmente avanzado (el 57% en EC IIB, sólo el 31.2% en IIIB) y que aunado a ello, presentaban comorbilidades asociadas (DM, HTAS, enfermedad renal aguda, entre otras) demostró que no existe diferencia en tasa de respuesta ni en supervivencia al comparar el tratamiento con QT con gemcitabina 300mg/m² semanal vs cisplatino 40mg/m² semanal, con una tasa de respuesta completa de 88.9% vs 86.5% (p=0.094), sin diferencia en supervivencia global (p=0.179) ni supervivencia libre de progresión (p=0.3). Al hacer un análisis de la tasa de filtrado glomerular (TFG), se observó una disminución de 3.6mL/min en 59% de los pacientes que recibieron concomitancia con cisplatino, mientras que el grupo de gemcitabina mantuvo la TFG basal en la evaluación posterior al año de tratamiento. Aunque no hubo diferencia significativa inmediatamente después del tratamiento, estas se observaron un año después de terminado el mismo, confirmando que el tratamiento con cisplatino aumenta 1.42 veces el riesgo de reducir la TFG en comparación con la gemcitabina. ⁽⁶⁴⁾

1.5 Calidad de vida en pacientes con cáncer cervicouterino e insuficiencia renal

La calidad de vida (CV) tiene como objetivo evaluar las opiniones de las pacientes sobre los resultados a lo largo del proceso de la enfermedad. La toxicidad aguda o tardía, puede llegar a afectar directamente la CV de las pacientes a pesar de tener respuestas completas a la enfermedad oncológica. ⁽⁶⁵⁾

En 1986, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), desarrolló e implementó un programa para evaluar la calidad de vida de los pacientes oncológicos⁽⁶⁷⁾, el Cuestionario EORTC QoL de 30 ítems (QLQ-C30), que es psicométricamente sólido y aceptado transculturalmente. Este instrumento consta de 5 escalas de función (física, de rol, emocional, cognitiva y social), 3 escalas de síntomas (fatiga, náuseas/emesis y dolor), 6 escalas de un solo ítem (disnea, alteraciones del sueño, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea e impacto financiero) y una escala global de calidad de vida ⁽⁶⁸⁾. En 1995 Bruner et al., enfatizaron la importancia de la calidad de vida (buen estado de salud mental, física y social) de las pacientes que sobreviven al cáncer, un total de 118 pacientes con cáncer cervicouterino recibieron tratamiento y completaron un cuestionario acerca de CV y sus resultados fueron comparados con los de 236 controles que no recibieron tratamiento. Las pacientes tratadas con radioterapia no alcanzan la

misma CV dos años después del tratamiento comparado con el grupo control ⁽⁶⁹⁾. En otro estudio, 83 pacientes en EC IB tratadas con cirugía, radioterapia o la combinación de ambas, alcanzaron un estado premórbido del 40%, y disminuyó su nivel de actividad. Su estado psicológico, así como sus problemas físicos se correlacionó con su actividad sexual ⁽⁷⁰⁾.

Existe una herramienta diseñada especialmente para evaluar CV en pacientes con CaCu, el QLQ-CX24, validado para población mexicana, y que debe aplicarse simultáneamente con el instrumento QLQ-C30. Este cuestionario evalúa la experiencia de los síntomas, la imagen corporal y la función sexual/vaginal, y seis escalas de un solo ítem (linfedema, neuropatía periférica, síntomas de menopausia, preocupaciones de la vida sexual, actividad sexual y disfrute de la vida sexual); además, presenta cinco preguntas al final del cuestionario, que son opcionales, dirigidas a paciente sexualmente activas ⁽⁶⁵⁾.

El CaCu en sus etapas localmente avanzadas y avanzadas produce dolor, flujo transvaginal fétido y malestar general. Así mismo, provoca efectos colaterales, secundarios a datos de falla renal, como náusea, vómito, fatiga, anemia, etc. Estos efectos impactan de manera importantes la CV de las pacientes. El tratamiento del cáncer y sus efectos colaterales, así como las implicaciones de un catéter de nefrostomía o bolsa de ileostomía, condicionan el deterioro en la CV de la paciente, durante y en ocasiones, después del tratamiento⁽⁶⁶⁾.

1.6 Supervivencia en pacientes con Cáncer cervicouterino

El Instituto Nacional de Cancerología recibe al año en promedio 400 pacientes con diagnóstico de CaCu, de las cuales el 80% se encuentra en el contexto localmente avanzada y de estas el 20% se encuentran con alguna comorbilidad asociada (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares entre otras), que son consideradas más susceptibles a cursar con datos de deterioro renal. Cabe mencionar que el tratamiento estándar de la enfermedad localmente avanzada (IB2-IVA) consiste en QT-RT concomitante a base de cisplatino, seguido de braquiterapia. Sin embargo; se conoce bien la toxicidad renal y neurológica del cisplatino que por ende tiene, y en algunos estudios clínicos se ha identificado grupos vulnerables (con comorbilidades asociadas) en donde se compromete la eficacia (impacto en supervivencia) y la seguridad del tratamiento (mayor toxicidad, sobre todo renal) ⁽³²⁾.

Existen estudios retrospectivos y prospectivos en donde se han valorado la utilidad de otras drogas como la gemcitabina en este subgrupo de pacientes, en donde se ha demostrado beneficio en supervivencia global y con diferente perfil de toxicidad y sin repercusión en la función renal, sin embargo, no existen estudios prospectivos que sustenten este beneficio comparado con la quimioterapia estándar. En el 2007, se publicó un meta-análisis, el cual finalmente confirmó el beneficio de la quimio-radioterapia en CaCu localmente avanzado. Se evaluaron esquemas de platino versus otros no platinos, así como la periodicidad de aplicación (semanal vs más de una semana) y la intensidad de dosis (< 25 mg/m²/semana

de cisplatino vs más de 25 mg/m²/semana). Los objetivos fueron la supervivencia global, intervalo libre de recurrencia y toxicidad. Se concluyó que el cisplatino (a dosis mayor de 25 mg/m²/semana) es el mejor esquema radiosensibilizador, ya que reduce el 20% de riesgo de muerte. ⁽²²⁾

En el 2008 se publica otro meta-análisis que incluyen 18 estudios prospectivos aleatorizados y 13 ensayos que comparan la QT-RT combinada con la radioterapia sola, en donde se demuestra un claro beneficio a favor del tratamiento concomitante en supervivencia global, así como en el intervalo libre de recurrencia, con un adecuado perfil de toxicidad. Concretamente, se observa 6% de beneficio en supervivencia a los 5 años con la quimiorradioterapia (índice de riesgo [HR] = 0,81, $p < 0,001$), y 8% en intervalo libre de recurrencia a 5 años. ⁽¹³⁾

La disfunción renal limita la efectividad del tratamiento estándar, debido a la nefrotoxicidad del cisplatino que se reporta en varios estudios ⁽⁶²⁾. Pacientes con disfunción renal reciben únicamente radioterapia en la mayor parte de los centros oncológicos en México, a pesar de que, desde hace dos décadas, se demostró que la efectividad de la radioterapia sola es inferior a la quimio-radioterapia concomitante, limitando la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. ⁽³⁶⁾

Con base en estos datos, Pattarunatporn y colaboradores reportaron los resultados de otro estudio fase II con 19 pacientes tratadas con Gemcitabina a dosis de 300 mg/m² semanal durante las 5 semanas de radioterapia (dosis de 50 Gy) en pacientes con CaCu EC IIB, seguido de braquiterapia. La dosis fue bien tolerada, sin interrupción de la radioterapia, únicamente reportan una paciente con diarrea grado 3 y anemia, y ninguna toxicidad G4. Todas menos 2 pacientes presentaron respuesta completa a 20 meses de seguimiento, con una tasa de supervivencia libre de progresión del 84% y supervivencia global del 100%. ⁽⁵⁹⁾

Otro estudio es el de Cetina et al., 2004, que describimos previamente, realizado en una población de pacientes con CaCu y deterioro renal, donde se reportaba una mediana de seguimiento de 11 meses (rango 6-14 meses), con todas las pacientes vivas a ese término; y aunque no fue el objetivo principal de este estudio valorar la supervivencia, sin embargo, se observó que las pacientes tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad. Aunque sólo se incluyeron 9 pacientes, es uno de los primeros trabajos que evidenció a otra droga como radiosensibilizador, por lo que los autores sugieren que en obstrucción ureteral, que provoca cualquier grado de insuficiencia renal, no está contraindicada la QT-RT con el intento de curación, y en este sentido en donde el cisplatino no se debe administrar, la gemcitabina puede ser considerada como la mejor opción. ⁽⁶²⁾

Se realizaron en el mismo tenor, otros estudios de forma retrospectiva, tomando en cuenta las características de interés de nuestra población, que sirvieron de exploratorios para sustentar con evidencia el desarrollo de nuestro estudio. Espinosa et al, 2015, en una población de 136 pacientes con CaCu y deterioro renal, tratadas con gemcitabina, reporta

una media de supervivencia global de 66.3 meses; con una media supervivencia libre de progresión (en 86 pacientes que alcanzaron respuesta completa) de 60.6 meses.⁽⁷¹⁾

Otro estudio que explora esta población es el de *Lugo et al.*, 2016, en una población de 139 pacientes con CaCu, que además cursan con comorbilidades asociadas, reportando que en relación a la SG, se documentaron un total de 53 muertes, 22.8% del grupo tratado con gemcitabina y 13.6% del grupo de cisplatino; en los cuales se encontró una SG a 5 años del 77.2% para el grupo de gemcitabina y del 86.4% para el grupo de cisplatino, sin diferencia significativa entre ambos ($p=0.15$). En cuanto a la Supervivencia libre de progresión, para el grupo de gemcitabina se reportó 76.8% vs 84% para el grupo de cisplatino, sin diferencia estadísticamente significativa; importante aclarar que en esta población no se identificó de forma concisa qué pacientes cursaban con datos de deterioro renal, ya que no fue el objetivo principal de éste estudio, pero sí nos resulta valioso el aporte de datos obtenidos en esta población, ya que existe muy poca evidencia científica que apoye de forma contundente el uso de gemcitabina en población nefrológica como alternativa de tratamiento curativo en CaCu localmente avanzado.⁽⁷²⁾

Por último, otra información valiosa la proyecta un estudio retrospectivo, de Cuevas et al, 2015, basado en una paciente con CaCu localmente avanzado y deterioro renal, donde se identifican tres grupos: los tratados con radioterapia, otro que recibió tratamiento con el estándar a base de cisplatino y otro grupo tratado con gemcitabina. Dicho estudio reportó una supervivencia global acumulada de 83.7 meses; donde la media de supervivencia libre de progresión fue de 11.5 meses para el grupo de radioterapia, 14.5 meses para el grupo de cisplatino y para el grupo de gemcitabina un total de 11.8 meses, sin diferencia estadísticamente significativa intergrupo.⁽⁷³⁾

Estudios publicados en el último año, como la cohorte retrospectiva de *Brau-Figueroa et al.*, que comparan el uso de gemcitabina versus cisplatino en pacientes con CaCu localmente avanzado con comorbilidades asociadas, reporta tasas de respuesta similares en ambos grupos, sin diferencia en supervivencia global, ni en supervivencia libre de progresión, $p=0.094$ y $p=0.179$, respectivamente⁽⁶⁴⁾. Similar a lo reportado por *Bronzon et al.*, en pacientes con CaCu estadio IIIB a IVB, con una mediana de supervivencia global de 46.9 meses en pacientes sin hidronefrosis, comparado con 10 y 19 meses para las pacientes con obstrucción unilateral y bilateral, demostrando la importancia del estado de función renal de las pacientes durante el curso de su enfermedad oncológica y tratamiento de la misma, por ser ésta un probable factor pronóstico para la supervivencia⁽³⁷⁾.

Pese a no encontrar diferencia en cuanto a tasa de respuesta global entre cisplatino y gemcitabina, resaltamos la importancia de conocer el impacto en la calidad de vida de las pacientes que además de recibir un tratamiento oncológico, tienen en su mayoría intervención nefrológica, que sabemos gracias a la evidencia, el uso de cisplatino como agente sensibilizador por su carácter altamente nefrotóxico no es la mejor alternativa en

nuestra población de interés, por lo que resulta importante tener un referente científico muy bien sustentado para brindar esta alternativa de tratamiento en pacientes que además de cursar con cáncer cervicouterino localmente avanzado padezcan una patología nefrológica, que creemos de forma contundente, tiene una repercusión negativa en su calidad de vida.

2 Tabla de evidencia

TITULO	AUTOR Y AÑO	OBJETIVO	METODOS	RESULTADO
Fase I Farmacocinética de Gemcitabina en pacientes con Cáncer y Leucemia con Insuficiencia Hepática y Renal	Venook y cols, 2000	Detectar si la gemcitabina aumenta la toxicidad e incremento del daño renal y hepático en pacientes con cáncer y leucemia con insuficiencia hepática o renal	n=43 Cohorte 2años BT (Bilirrubina Total) 1.6 a 7.0 mg/dL AST (aspartato aminotransferasa) 37 a 530 U/L Creatinina sérica: 1.6 a 5.0 mg/dL. BUN 15-64 mg/dL Gemcitabine 800 mg/m ² semanal 600 mg/m ² Toxicidad limitante de Dosis (DLT) (Creat ≥2,5 basal) Adultos, biopsias (+) tumores sólidos o linfomas, refractarios a la terapia estándar o sin terapia estándar existiera.	Niveles elevados BT, AST, riesgo de toxicidad hepática, por lo que se concluye que se debe ajustar dosis. En pacientes con deterioro renal la dosis de toxicidad limitante es de 650 mg/m ² /SC Se reportó que el 7% de pacientes presentó toxicidad en piel (eritema difuso y decamación)
Estudio de gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino	Mc Cormack, Thomas H. y cols., 2000	Evaluar potencia sensibilizante de gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino (CaCu)	n= 10 EC 1B2-IIIB RT externa 50.4 Gy Gemcitabina 50 a 150 mg/m ² /SC	Ningún paciente presentó toxicidad severa. El 100% presentaron diarrea leve o moderada. 30% de las pacientes presentó mielosupresión moderada. RC y SG: No reportado.
Estudio Fase II de Radioterapia	Pattaranutaporn y cols.,	Determinar viabilidad, eficacia y	n=19 EC IIIB	<i>Respuesta completa: 89,5%</i>

concomitante con gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado	2001	seguridad de gemcitabina combinada con RT en pacientes con CaCu que habían recibido QT previamente.	Gemcitabina 300 mg/m ² /SC + RT 50Gy	EA: G3 (diarrea y anemia) SG: 1 año: 16 pacientes (84,2%) SLP: 2 casos (11%) con enf. Residual. 1 (5.5%) metástasis a distancia
Estudio Fase II de radioterapia concomitante con gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado	Boualga y cols 2002	Eficacia de tratamiento RT concomitante con Gemcitabina en px CaCu avanzado	n=19 RT + Gemcitabina 300 mg/m ² 500 mg/m ² 600 mg/m ² días 1, 8,15, 40 y 47	<i>Respuesta completa:</i> 80% No toxicidad G3 -4 SG: 47% a 42 meses.
Radioterapia concomitante con gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino avanzado y falla renal	Cetina y cols 2004	Evaluar tratamiento con QT-RT gemcitabina en pacientes con cáncer de cuello uterino no tratados, complicados con nefropatía obstructiva y falla renal.	n=9 8 EC IIIB y 1 EC IV creatinina sérica de 1.6-18.5 mg/100 ml Gemcitabina a dosis de 300mg/m ² RT fraccionada 50Gys	<i>Respuesta completa:</i> 8/9 Se reportó mejoría en la depuración de creatinina pre- tto, 22.78 vs 54.3 mg/ml/min <i>p=0.0058</i> La toxicidad fue bien tolerada, ninguna paciente presentó toxicidad G3-4. SG a 11m: 100%
Tratamiento semanal de cisplatino o gemcitabina concomitante con la radioterapia en pacientes con carcinoma cervicouterino localmente avanzado: resultados de un estudio observacional	Verma y cols, 2009	Evaluar tratamiento de Cisplatino vs Gemcitabina concomitante con RT.	n=36 <i>Grupo 1:</i> Cisplatino (40 mgs/m ² /SC) + RT <i>Grupo 2:</i> Gemcitabina (150mg/m ² /SC) Función Renal limítrofe	<i>Respuesta completa:</i> Cisplatino: 68.8% Gemcitabina: 70% similares en ambos grupos. <i>Toxicidad</i> Gastrointestinal: Cisplatino:14/16 vs. Gemcitabina: 5/20 Gemcitabina: es una opción en pacientes con deterioro renal

Evaluación de la seguridad y eficacia de la gemcitabina en el tratamiento con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con deterioro renal.	Espinosa y cols 2015	Evaluar la seguridad y eficacia de la gemcitabina en CaCu localmente avanzado y deterioro renal	n=136 Gemcitabina a dosis de 300mg/m ² RT fraccionada 50Gys	media de SG: 66.3 meses Media SLP: n= 86 (RC) de 60.6 meses.
Evaluación de la seguridad y eficacia quimiorradioterapia concomitante con Cisplatino vs Gemcitabina como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y con comorbilidades	Lugo y cols. 2016	Evaluar la seguridad y eficacia quimiorradioterapia concomitante con Cisplatino vs Gemcitabina	Gemcitabina n=79 300mg/m ² Cisplatino n=154 40 mgs/m ² /SC	SG: 77.2% para el grupo de gemcitabina 86.4% para el grupo de cisplatino (p=0.15) SLP: Gemcitabina:76.8% Cisplatino:84% RC: Gemcitabina:87.3% Cisplatino:87.7%
Evaluación de la seguridad y eficacia de la gemcitabina en el tratamiento con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con deterioro renal	Cuevas y cols. 2016	Evaluar de la seguridad y eficacia de la gemcitabina en el tratamiento con quimiorradioterapia	Radioterapia n=35 Gemcitabina n=35 300mg/m ² Cisplatino n=154 40 mgs/m ² /SC	media de SLP: Radioterapia: 8.3 meses Cisplatino: 14.5 meses Gemcitabina: 11.8 meses RC: Gemcitabina:62.9% Cisplatino:68.6%

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CaCu ocupa el cuarto lugar en tasas de incidencia y mortalidad a nivel mundial, donde los más afectados son los países en vías de desarrollo (85%). Pese que el CaCu es una enfermedad prevenible si las lesiones premalignas fueran detectadas y tratadas precozmente. En países europeos y del norte de América, redujeron considerablemente su incidencia de CaCu gracias a su campaña de detección oportuna, contrario a lo ocurrido en países en vía de desarrollo, donde continúa siendo un problema de salud pública. En México, el CaCu ocupa el segundo lugar en tasas de incidencia y mortalidad en la población femenina. Nuestro nosocomio, recibe un aproximado de 400 pacientes por año con este

diagnóstico, de las cuales el 80% presenta enfermedad localmente avanzada, y entre un 10 a 20% de ellas presentan datos francos de deterioro de la función renal. El tratamiento de QT-RT concomitante con Cisplatino es considerado el estándar para este cáncer; sin embargo, el deterioro renal resulta una gran limitante para el uso del mismo, ya que el fármaco es considerado altamente nefrotóxico, por lo que, aún en muchos estados del país, la radioterapia sola es considerada una alternativa, pese que hace más de dos décadas se ha demostrado una supervivencia libre de progresión y supervivencia global muy superior con la QT-RT. Sumado a ello, la enfermedad oncológica, aunada a la disfunción renal, y un tratamiento limitado, podría impactar de forma negativa en la calidad de vida de las pacientes y su sobrevida.

4 JUSTIFICACIÓN

En el 2004, se desarrolló un estudio previo, explorando la seguridad de la Gemcitabina como una alternativa de tratamiento para las pacientes con CaCu y deterioro de la función renal, cuyos resultados fueron alentadores, tanto para tratamiento curativo, como para la mejora de la depuración de creatinina posterior al tratamiento. Continuando con nuestra línea de investigación, y apoyados en la literatura internacional, proponemos este ensayo clínico, fase II para evaluar la seguridad del tratamiento de forma general y específicamente sobre la función renal de las pacientes con datos de deterioro renal, así como su tasa de respuesta tanto objetiva como clínica, determinar la supervivencia libre de progresión y global, además de explorar la calidad de vida durante el período del estudio, porque consideramos relevante el conocer estos desenlaces en las pacientes, que no sólo cursan con una enfermedad oncológica, sino también una enfermedad renal, que en su mayoría también es sometida a una intervención nefrológica; y según reporta la evidencia, su estado se podría ver más afectado en el caso de emplear cisplatino como agente sensibilizador por su carácter altamente nefrotóxico, por lo que consideramos que no es la mejor alternativa en nuestra población de interés; por lo tanto, resulta importante tener un referente científico muy bien sustentado para brindar una alternativa de tratamiento, viable, efectiva y probablemente más segura, como lo es la gemcitabina, que podría además, brindar una mejor calidad de vida a las pacientes.

Por lo que consideramos que el desarrollo de este proyecto podría generar evidencia científica sobre la toma de decisiones para un tratamiento efectivo y seguro de las pacientes con CaCu y deterioro renal, al proponer la gemcitabina como una alternativa de tratamiento, que podría repercutir directamente en mejorar la supervivencia y calidad de vida en este grupo tan frágil.

5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El 70% de las pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y deterioro renal tratadas con quimiorradioterapia con Gemcitabina tendrán una supervivencia libre de progresión a los 12 meses del término de su tratamiento y mejor calidad vida?

6 HIPÓTESIS

- El 70% de las pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y deterioro renal tratadas con quimiorradioterapia con Gemcitabina tendrán una supervivencia libre de progresión a los 12 meses del término de su tratamiento y mejor calidad vida.

7 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Objetivo general

* Evaluar la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado EC IB2-IVA y con deterioro renal, tratadas con quimiorradioterapia concomitante con Gemcitabina.

Objetivos específicos

- Evaluar la supervivencia global en pacientes con CaCu localmente avanzado y deterioro renal tratados con QT-RT concomitante con Gemcitabina.
- Evaluar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CaCu localmente avanzado y deterioro renal tratados con QT-RT concomitante con Gemcitabina.
- Comparar la supervivencia global y libre de progresión en pacientes portadoras de derivación nefrológica y aquellas sin derivación nefrológica, tratadas con QT-RT concomitante con Gemcitabina.
- Evaluar la calidad de vida en las pacientes con CaCu localmente avanzado y deterioro renal tratados con QT-RT concomitante con Gemcitabina.

Objetivos secundarios

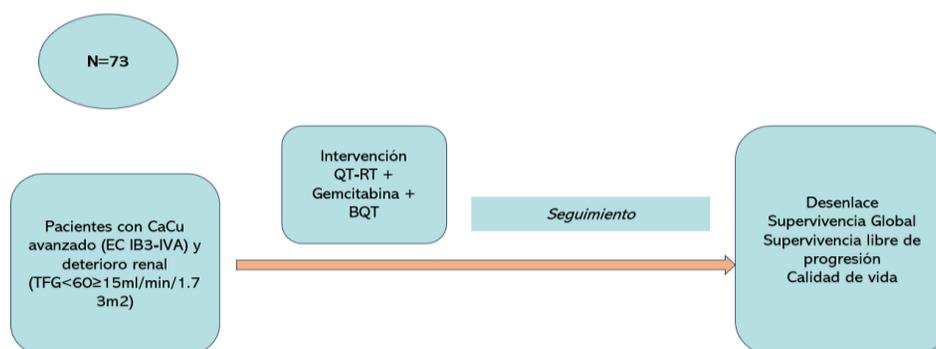
- Determinar la toxicidad asociada al tratamiento durante y después de la QT-RT concomitante con Gemcitabina en pacientes con CaCu localmente avanzado con EC IB2-IVA y deterioro renal.
- Determinar la tasa de respuesta objetiva y clínica después del tratamiento de QT-RT concomitante con Gemcitabina en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

8 METODOLOGÍA

8.1 Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico fase II, abierto, no aleatorizado, en un solo centro, para evaluar la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con CaCu con enfermedad localmente avanzada (EC IB2-IVA, FIGO 2009. EC IB3-IVA, FIGO 2018) y deterioro renal referidas al INCan, que recibieron tratamiento de QT-RT concomitante con Gemcitabina, seguido de braquiterapia (Figura). En este estudio la meta fue incluir a 73 pacientes con tumores malignos de origen epitelial de cuello de útero con deterioro renal, atendidas en el servicio de gineco-oncología, candidatas a QT-RT con Gemcitabina, las cuales tuvieron un seguimiento por protocolo de un año posterior a conclusión de tratamiento, momento en el cual se midió supervivencia.

Figura



8.2 Tamaño de muestra

Find statistical considerations for a study where the outcome is a time to failure

0.05 Significance Level (usually 0.05) -- 2 sided (usually 2 sided).

24 Accrual interval*

12 Follow-up interval

12 Median time to failure in group with smallest time to failure, in Months

Enter two of the following three values and the remaining value will be calculated.

1. 0.8 Power, usually .8 or .9.

2. 61 Total number of patients.

3. 2.7 Minimal detectable hazard ratio or ratio of median survival (>1)

CALCULATE CLOSE

Para definir el tamaño de la muestra se utilizó como referente teórico el estudio de Cuevas y Cols, 2016, "Evaluación de la seguridad y eficacia de la gemcitabina en el tratamiento con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con

deterioro renal”⁽⁷³⁾ donde se documentó un Hazard ratio de supervivencia de 2.7, entre gemcitabina y el estándar de tratamiento. Se consideró un nivel de significancia de 0.05, con poder de 80%, bajo el supuesto de un reclutamiento de 24 meses y un periodo de seguimiento de 12 meses, para una mediana de supervivencia de 12 meses; lo cual nos da un total de 61 pacientes, sumando las pérdidas potenciales del 20%, nos dió un total de 73 pacientes para incluir. Se utilizó la fórmula de del programa “Power and Precision” considerando que el desenlace es una falla en el tiempo (<https://folk.uib.no/mihtr/survivalss2.html>).

8.3 Criterios de inclusión

1. Pacientes que otorgaron su consentimiento escrito para participar en el estudio.
2. Mujeres mayores 18 años de edad, considerando los siguientes criterios:
 - En mujeres en edad fértil se documentó: a) prueba de embarazo negativa en suero al inicio del estudio (14 días previos del comienzo de la QT-RT); b) Aceptación de la utilización de algún método de anticoncepción aprobado por su médico tratante durante el estudio y 12 semanas después de haber terminado el tratamiento.
 - En mujeres posmenopáusicas (menopausia quirúrgica o natural) que cumplieron con al menos uno de los siguientes parámetros para su inclusión.
 - Ooforectomía bilateral previa
 - Edad ≥ 60 años
 - Edad < 60 años y amenorrea durante al menos 12 meses y niveles de la hormona folículo estimulante y estradiol dentro de parámetros de intervalo posmenopáusico.
3. Diagnosticadas con CaCu con EC IB3-IVA.
4. Con confirmación histológica de cáncer epidermoide, adenoescamoso, adenocarcinoma o carcinoma de células vidriosas
5. Sin tratamiento previo medicamente aptas para recibir gemcitabina.
6. Enfermedad medible por TAC/PETCT ó RM de acuerdo a los criterios RECIST v1.0/PERCIST v.1.1.
7. Estado funcional de Karnofsky ≥ 50 .
8. Deterioro renal definido por TFG < 60 ml/min/1.73m² y ≥ 15 ml/min/1.73m² calculado por la formula CKD-EPI, incluidas las pacientes que ameritaron derivación nefrológica con catéter doble “J” o con catéter de nefrostomía.
9. Que poseían funcionamiento normal hematológico y hepático definido por los siguientes parámetros:
 - a. Hb igual o mayor de 10g/L. (Permitiendo *la transfusión previa al tratamiento para alcanzar este nivel de hemoglobina*).
 - b. Leucocitos mayores o igual a 4000/mm³.

- c. Plaquetas igual o mayores a 100,000mm³.
- d. Bilirrubina total ≤ 1.5 veces el límite superior de lo normal (LSN)
- e. Transaminasas menores de 1.5 veces el LSN

8.4 Criterios de exclusión

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

8.5 Criterios Interrupción del Tratamiento (Retiro de pacientes)

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

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

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

Violación de criterios de entrada

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

9 Tratamiento

9.1 Justificación de la dosis

La dosis empleada en este estudio fue de 300 mg/m²/SC, ciclos semanales, por un periodo de 6 semanas. Esta dosis se planeó con base a la evidencia publicada en el ensayo clínico fase II de Pattaranutaporn y colaboradores en el año 2000⁽⁵⁹⁾, en el cual evaluaron pacientes con adecuada función renal; como también se empleó en el estudio piloto realizado por nuestro grupo y que fue publicado en el año 2004⁽⁶²⁾, donde se administró la gemcitabina a una dosis de 300 mg en un grupo de pacientes con disfunción renal, los que obtuvieron buena tolerancia, como sucedió en el estudio exploratorio de Cuevas y cols, en 2016.

Se estableció un solo grupo de tratamiento, por las condiciones particulares de las pacientes, al tratarse de un grupo de riesgo, que por el compromiso nefrológico, no eran aptas para recibir el tratamiento estándar, como se detalló a lo largo del extenso. Las pacientes recibieron quimioterapia con Gemcitabina a 300 mg/m²/SC semanalmente más radioterapia concomitante con haz externo 40-50.4Gy en 20-28 fracciones: 1.8 Gys/día por 5 días a la semana durante 4 a 6 semanas más braquiterapia intracavitaria para alcanzar un total de dosis de 78-86 Gy. En caso de ganglios retroperitoneales o para-aórticos recibieron radioterapia a campos extendidos a dosis convencionales.

9.2 Gemcitabina

La Gemcitabina fue preparada a dosis de 300 mg/m²/SC en 0.5 litro de cloruro de sodio al 0.9% administrado IV a pasar en un tiempo no menor a 30 minutos, semanalmente por un máximo de seis semanas, comenzando en la primera semana de radioterapia o tan pronto como el conteo sanguíneo se haya recuperado tras la transfusión sanguínea. Se premedicaron con Ondansetrón a 8 mg IV, más 8 mg de dexametasona en 100 ml Solución Fisiológica a pasar en 10 minutos. La infusión de la gemcitabina comenzó antes o en paralelo de la fracción diaria de radioterapia. El intervalo desde la última dosis de la quimioterapia de inducción al inicio de la gemcitabina fue de 7 días para permitir que se recupere el conteo sanguíneo. La gemcitabina se administró previo al inicio de la braquiterapia.

9.2.1 Ajuste de dosis para ciclos subsecuentes de Gemcitabina

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

Ante la presentación de toxicidad G3, durante el tratamiento, la dosis se retrasó una semana, tanto con toxicidad hematológica o no, grados 3 y 4, excepto náusea, vómito y alopecia (Grado 3: Leucocitos 1000-2000, neutrófilos 500-1000 y plaquetas 25-50 000). Ante la persistencia de la toxicidad de esos grados, se suspendieron las dosis subsecuentes y el paciente solo recibía

la radioterapia, como lo estipulado por protocolo. La toxicidad aguda se evaluó de acuerdo a los criterios de toxicidad CTCAE versión 4.03. Cuando la radioterapia fue suspendida por menos de 1 semana por razones técnicas no se modificó la secuencia de aplicación de quimioterapia; sin embargo, con más de una semana suspendida, debió retrasarse la aplicación de quimioterapia hasta el reinicio de radioterapia. Cuando la radioterapia concluía antes de la quinta o sexta aplicación de quimioterapia se aplicó la última dosis de quimioterapia en un periodo de una semana, no más, de terminada la radioterapia. En caso de deshidratación G3, las pacientes eran rehidratadas por vía intravenosa. El uso de factor estimulante de colonias fue empleado a discreción del investigador, el cual no era administrado dentro de las 24 horas previas o posteriores al tratamiento con quimioterapia. Durante cada ciclo se evaluó la tasa de filtrado glomerular, en todos los casos.

9.2.2 Medicación concomitante

Pese a que los criterios médicos en el uso de tratamientos concomitantes fueron respetados, declaramos que ninguna paciente recibió otra terapia anticancerígena u otros medicamentos, en investigación, mientras se encontraban participando en el estudio.

9.3 Radioterapia externa

La planeación de dosis a administrar fueron realizadas con apoyo de TAC, delimitando de forma más clara la extensión macroscópica tumoral ⁽⁷⁴⁾, apoyado del en la clínica exploratoria de la exploración pélvica para obtener un plan más detallado de tratamiento. Para determinar los volúmenes de tratamiento para este estudio fase II, todas las pacientes fueron planeadas con técnica conformada 3-D ya que el papel de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés) se considera actualmente emergente en el CaCu, pues permite una alta conformación de la distribución de la dosis con la consiguiente evasión de las estructuras normales circundantes (vejiga, recto, intestino delgado, etc) y la intensificación de la dosis al volumen tumoral macroscópico GTV (por sus siglas en inglés) ⁽⁷⁵⁾.

9.3.1 Delineación del volumen blanco clínico CTV ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾

Una parte importante del proceso de planeación es la exploración física, y se realiza en la consulta de primera vez de radioterapia, sobre la mesa ginecológica, con la paciente consciente, con dispositivos de exploración ginecológica. La única excepción tomada en cuenta en la exploración ginecológica es el sangrado activo que pudiera empeorar tras la exploración, poniendo en riesgo la vida de la paciente. *Para la simulación:* se realizó una tomografía computarizada simple abdomino-pélvica con cortes de 3-5 mm. con la paciente en posición de decúbito supino, con brazos al pecho o a la cabeza, piernas extendidas con/sin soporte en piernas, con/sin colchón al vacío, según el método de inmovilización preferido por el radio oncólogo. Se utilizará la fusión de imágenes de PET-CT. Se mantendrá vacía la vejiga en la simulación y en toda la duración del tratamiento con radioterapia externa.

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

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

* Útero: se incluirá el útero completo en el CTV.

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

* FIGO IIIB: en las pacientes con estadio FIGO IIIB o mayor y aquellas con enfermedades ganglionar extensa se incluirá el mesorecto completo en el volumen parametrial.

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

Componentes del CTV ganglionar: incluyeron los ganglios involucrados y los grupos de drenaje ganglionar relevantes (iliacos comunes, iliacos internos, iliacos externos)⁽⁷⁹⁾. La inclusión de los ganglios linfáticos para-aórticos dependían de la extensión de la enfermedad y debía *extenderse un cuerpo vertebral por encima del ganglio macroscópico más superior* ⁽⁸⁰⁾. Los vasos sanguíneos con un margen de 7 mm ofrecen un buen blanco para los ganglios pélvicos. Los ganglios inguinales podían incluirse en aquellas paciente FIGO IIIA ⁽⁸¹⁾.

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

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

Se realizaron verificaciones de la colocación del paciente cada semana.

9.3.2 Especificaciones de los equipos de tratamiento y sistema de cálculo

Se utilizaron aceleradores lineales con energía mínima de 6 MV que permiten el tratamiento conformado 3-D. Se empleó el sistema ECLIPSE versión mínima 11.0 para el cálculo de la distribución de la dosis con sistema pencil beam.

9.3.3 Dosis de tratamiento radioterapia externa

La dosis de tratamiento empleada fueron de 45 a 50.4 Gy en fraccionamiento convencional de 1.8 a 2.0 Gy con o sin Boost de 10 Gy en los casos de persistencia voluminosa de la enfermedad ⁽⁷⁷⁾.

9.4 Braquiterapia

Para este protocolo se utilizó el sistema de aplicadores Fletcher-Suit-Delclos. Las pacientes con enfermedad voluminosa central y anatomía favorable fueron tratadas con una dosis total (radioterapia externa + braquiterapia) de 85 Gy a 90 Gy al punto A (35 Gy a 40 Gy con Braquiterapia LDR (Low Dose Rate) o con la misma equivalencia radio-biológica para Braquiterapia HDR (High Dose Rate), utilizando el modelo cuadrático lineal para convertir dosis HDR en LDR según la recomendación de la ABS (American Brachytherapy Society). En tanto, dosis totales menores, de 75 a 85 Gy, serían utilizadas para tumores menores (IA-IB2). Para Braquiterapia HDR distintos fraccionamientos son utilizados, con variaciones de acuerdo a cada hospital, el fraccionamiento más utilizado en nuestro instituto es de 6 Gy por fracción en 4 aplicaciones. Sin embargo, en este fraccionamiento se consideró su modificación de acuerdo al estadio clínico, la dosis y a los órganos en riesgo (vejiga, recto) ⁽⁷⁹⁾.

La Braquiterapia se inició cerca de terminar o lo más cercano de ser finalizada la radioterapia externa, con una prostración no mayor a 8 semanas. Se realizaron dos aplicaciones semanales de Braquiterapia HDR. Previo al primer procedimiento de Braquiterapia la paciente tuvo un examen ginecológico completo durante el cual el médico radioncólogo valorará la anatomía, tumor remanente y factores médicos, y decidió cual aplicador de Braquiterapia es mejor para la anatomía de la paciente. La paciente contó con un asesoramiento preanestésico adecuado, con una valoración previa por el anestesiólogo. Las pacientes encamadas por periodos prolongados contarán con profilaxis tromboembólica. Para pacientes con valores de neutrófilos menores a 500 mm³ no se aplicó Braquiterapia hasta que estos se recuperaron. La estimulación de la médula ósea se facilitó con la administración de factores crecimiento para prevenir retardos en el tratamiento.

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

Serán utilizados los ovoides más grandes, colocados cómodamente. Se utilizó el histerómetro para confirmar la profundidad de la sonda uterina; de preferencia, los ovoides se encontraban laterales al orificio plegados cómodamente a los fondos de saco.

9.4.1 Anestesia

Es importante la adecuada anestesia para optimizar la colocación, así como para evitar estrés psicológico al paciente derivado de dolor o sensación no placentera. Los tipos de analgesia administrados para CaCu incluyen general, espinal, sedación consciente intravenosa y/o medicación oral contra el dolor⁽⁸⁰⁾.

9.4.2 Inserción de los aplicadores

Se colocaron a las pacientes en posición dorsal de litotomía con piernas. Se realizó exploración bimanual poniendo atención en la nodularidad residual, tamaño de cérvix, tamaño de los fondos de saco y posición del útero. Una sonda urinaria de Foley se colocó dentro de la vejiga y se inflará el balón con 7 ml de material de contraste diluido según la recomendación es ICRU ⁽⁸¹⁾. Se colocará una sonda rectal al finalizar el procedimiento. Un espejo vaginal estéril se colocó para una adecuada visualización del cérvix. El proceso de inserción de los aplicadores comenzará con la colocación de la sonda uterina. Es válido colocar un tentáculo para controlar la posición del cérvix. Se midió la longitud al fondo uterino con una sonda de histerometría, reproduciendo dicha medida en la sonda uterina y delimitándola con la arandela.

Para las aplicaciones con sonda uterina/ovoides, ovoides o sonda uterina, la vejiga y el recto serán desplazados lejos de la fuente. El movimiento del paciente será minimizado durante la transferencia con el uso de dispositivos de deslizamiento apropiados.

9.4.3 Imágenes

El equipo radiográfico empleado fue el de alta precisión geométrica según las recomendaciones de la ABS. Por lo que se empleó un simulador de radioterapia con arco en C para obtención de imágenes, las cuales se obtuvieron durante el procedimiento confirmando una adecuada colocación del aplicador, basándonos en los siguientes criterios:

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

9.4.4 Prescripción

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

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

- El plan de tratamiento incluyó:
La distribución de la dosis al objetivo.
Los órganos en riesgo con límite de dosis.
- Tipo de aplicador y características del tamaño

9.4.5 Plan de tratamiento

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

9.4.6 Especificación de la dosis al objetivo

El tratamiento estuvo basado en radiografías especificando la dosis al punto A, como lo define el Sistema Manchester ⁽⁸²⁾ modificado por recomendación de la American Brachytherapy Society (ABS) en 2011⁽⁸³⁾, en donde en el plan de tratamiento computarizado, se conectó un alinea a través del centro de cada ovoide, desde el punto de la sonda en donde la línea cruza, se extendió por encima del radio de los ovoides y se desplaza 2 cm a lo largo de la sonda uterina.

9.4.7 Especificación de los órganos de riesgo en imágenes de radiografía

El reporte 38 de la International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) ⁽⁸⁴⁾ define que el punto vesical se encuentra sobre la superficie de un balón de Foley llenado con 7 cc de contraste radiográfico iodado (diluido sin llegar a oscurecer la marca en la radiografía AP) situado en el triángulo vesical. En el caso de este protocolo se utilizará un método alternativo que consiste en la colocación de una sonda rectal con marcas radio-opacas para la identificación del recto en las radiografías.

9.4.8 Reporte

El reporte incluyó las recomendaciones de la ABS para inserciones intracavitarias. La dosis a la mucosa vaginal lateral y a 0.5 cm de profundidad de la superficie vaginal. El punto vaginal para sonda y ovoides debe estar a lo largo del plano del centro del colpostato y deberá estar limitado a 120%-150% del punto A.

10 Uso de métodos anticonceptivos

- Uso establecido de métodos anticonceptivos hormonales orales, inyectados o implantados.
- Abstinencia absoluta y continua: cuando esto está en línea con el estilo de vida preferido y acostumbrado de la paciente. Tomando en cuenta que la abstinencia periódica (como los métodos calendario, ovulación, sintotérmico, postovulación) y la eyaculación fuera no son métodos anticonceptivos aceptables.

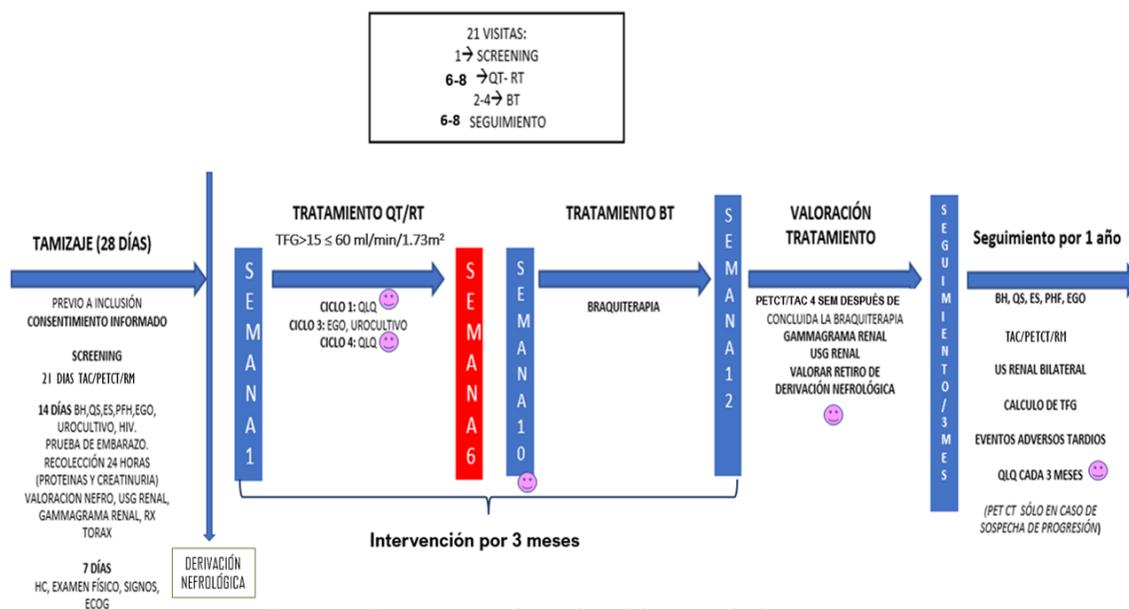
Nota: los sistemas/dispositivos intrauterinos no fueron utilizados ya que deben ser retirados antes de la QT-RT. El (los) método(s) anticonceptivos utilizados deben estar documentados en las notas médicas de las pacientes y en los cuadernos de recolección de datos. Si una paciente queda embarazada durante el estudio, debe informarse de inmediato al Comité de ética en Investigación y excluida de estudio. Las pacientes serán incluidas en

el ensayo luego de la firma del consentimiento informado y una vez que el investigador principal compruebe el cumplimiento de los criterios de inclusión.

11 Obtención de muestras biológicas

Se obtuvieron muestras de sangre en cada visita previa a la aplicación de quimioterapia para asegurar el buen estado del paciente. Por medio de estas muestras se determinó biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, electrolitos séricos. Las muestras y el análisis de las mismas se realizaron en el Instituto Nacional de Cancerología. Adicionalmente se tomó al inicio del estudio una muestra de sangre para evaluar prueba de embarazo. En este estudio no se recolectaron y por ende no se analizaron muestras de tumores.

12 . Procedimientos del estudio



Procedimientos del estudio. TAC: tomografía axial computada. PETCT: tomografía por emisión de positrones. HC: historia clínica. QLQ: Cuestionario de calidad de vida. TFG: tasa de filtrado glomerular.

Tabla de operacionalización de variables

VARIABLE	Definición Conceptual	Definición Operacional	ESCALA	Unidad de medición
Derivación Nefrológica	Técnica quirúrgica en la que se realiza una incisión en el flanco, a cuyo través se puede introducir un catéter en la pelvis renal, o uso de catéter doble J en ureteros, con fines de drenaje, para tratamiento de obstrucción renal.	Se le realizará a toda paciente que lo amerite que curse con datos de obstrucción renal y que el Nefrólogo considere necesario en su valoración	Cualitativa nominal dicotómica	Nefrostomía 1= Si 0= No Doble J 1= Si 0= No

		previa al inicio de tratamiento		
ECOG	Escala práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.	Se incluirán sólo a pacientes que tengan puntajes altos de score, es decir, aquellos que tengan 0,1,2 (escala de 0-5)	Cualitativa ordinal	0 1 2
Insuficiencia Renal	Trastorno parcial o completo de la función renal. Incapacidad de excretar los productos metabólicos residuales y agua.	Determinada directamente por la tasa de filtrado glomerular (TFG) Normal FG \geq 90 ml/min/1,73m ²	Cualitativa ordinal	G1 G2 G3 (Reducción moderada del FG 30-59 mL/min/1,73m ²) G4 (Reducción severa de FG: 15-29 mL/min/1,73m ²) G5 requiere hemodiálisis
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día de la inclusión	Edad de la paciente de acuerdo a los datos de su credencial de lector.	Cuantitativa continua	Números enteros 18 a 70 años
Peso	cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Medida será realizada cuando inicia el tamizaje y al momento de incluir la paciente al estudio	Cuantitativa continua	Será reportado en Kilogramos
Estatura	Determinada por la talla como instrumento de medición	Medida será realizada cuando inicia el tamizaje y reportada en expediente clínico	Cuantitativa continua	Será reportado en metros

Estadio clínico	Clasificación clínica para definir la extensión anatómica del tumor	La reportada en el expediente electrónico INCaNet o expediente físico por el departamento de patología del INCan.	Cualitativa nominal	IB2 IIA IIB IIIA IIIB IVA
Diabetes mellitus	Condición en la que el páncreas ya no produce suficiente insulina o las células dejan de responder a la insulina que se produce, de modo que la glucosa en la sangre no puede ser absorbida en las células del cuerpo.	Pacientes diagnosticados con DM controlada y no cursen con retinopatía o albuminuria > 300 mg/dL	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 0= No
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias	Pacientes diagnosticados con HTA controlada y no cursen con retinopatía o albuminuria > 300 mg/dL	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 0= No
Toxicidad farmacológica	Capacidad de un fármaco de producir efectos perjudiciales sobre el organismo.	Pacientes tratados con gemcitabina y presenten eventos adversos (EA) al fármaco.	Cualitativa ordinal	Valorados por los criterios CTCAE v.4.3 y catalogados en: G1 (leve), G2(moderado),G3(grave, no amenaza la vida del paciente),G4(grave, amenaza la vida), G5(muerte relacionada a EA)
Elevación de creatinina	Valor de creatinina en sangre mayor al normal esperado, que infiere una alteración de la función renal.	Pacientes que presenten un incremento >0.3mg/dL en el parámetro mayor normal	Cuantitativa continua	Creatinina sérica >1.1mg/Dl
Variables Dependientes				
Supervivencia Global	Tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico oncológico (biopsia) de la paciente y muerte	Tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico oncológico y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita	Dimensión al continua	Meses

		en caso de pérdidas o vivas al momento del análisis		
Supervivencia Libre de progresión	Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento de la paciente y el diagnóstico de progresión de la enfermedad	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de la paciente y la fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad	Dimensión a continua	Meses
Calidad de Vida	Medida en que se modifica el valor asignado a la duración de la vida en función de la percepción de limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento y/o las políticas de salud.	Evaluada por medio del puntaje del cuestionario genérico para cáncer de la EORTC QLQ-C30 y QLQ-C24 para cáncer cervicouterino A mayor puntaje mejor calidad de vida	Cuantitativa a continua	Puntaje de 1 a 4, de acuerdo a ca
Tasa de Filtrado Glomerular	Examen utilizado para verificar qué tan bien están funcionando los riñones, determinado por la fuerza física y neta que produce el transporte de agua y de solutos a través de la membrana glomerular.	Calculado por la fórmula CKD-EPI (la cual incluye valores de creatinina, edad y género del paciente) Se realizará de forma personalizada para cada paciente y se reporta en expediente clínico.	Cuantitativa a continua	$\geq 15 < 60$ mL/min/1,73m ² (basal) mL/min/1,73m ² (final)

12.1 Medición

Criterios de seguridad

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

13 Eventos adversos

Un efecto adverso es cualquier efecto colateral que ocurre después de que el paciente ha firmado la carta de consentimiento para entrar el estudio independientemente de la relación que guarde con la medicación en estudio aún sin que se haya administrado el medicamento en estudio. La falta de eficacia no se considera un evento adverso.

13.1 Reporte de eventos adversos

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

13.2 Eventos adversos serios

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

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

14 Evaluación de los desenlaces

De acuerdo a los objetivos del estudio, es pertinente señalar que por periodicidad de los desenlaces, se evaluará la en primer lugar la seguridad del fármaco, su eficacia, la calidad de vida, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global que presentaron las pacientes.

- ❖ La seguridad se evaluó en todos los pacientes que hayan recibido por lo menos una aplicación de quimioterapia. Para determinar la seguridad de la Gemcitabina se evaluó:
 - Los eventos adversos clínicos, incluyendo anormalidades de laboratorio, así como la toxicidad aguda y crónica producida por la radioterapia, clasificados de acuerdo a los Criterios Comunes de Toxicidad (CTCAE v.4.03).
 - Las complicaciones presentadas.
 - Se analizaron los cambios en la TFG antes y después de la QTRT concomitante con Gemcitabina.
- ❖ La eficacia (respuesta clínica) de la Gemcitabina se evaluó en las pacientes que clasificaron para ser incluidas en el análisis por protocolo y por intención de tratamiento, entre las semanas 6 a 8 posterior a la culminación del tratamiento. Para evaluar la eficacia se obtuvieron proporciones de respuesta clínica y objetiva por protocolo de la siguiente forma: $\text{Respuesta clínica} = \frac{\text{Número de pacientes sin tumor}}{\text{Número de pacientes a las que se realizó tacto vaginal}}$.

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

Además, se realizará la evaluación de la respuesta objetiva por medio del estudio de imagen TAC, PETCT y/o RM, con los criterios RECIST v1.1, PERCIST v.1.0) que se describen a continuación:

14.1 Criterios de evaluación de la respuesta en Tumores sólidos (RECIST v1.1/PERCIST v1.0)

Evaluación de lesiones diana

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

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

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

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

Evaluación de las lesiones no diana

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

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

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

Evaluación de la mejor respuesta global

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

Lesiones diana	Lesiones no diana	Lesiones nuevas	Respuesta Global
RC	RC	No	RC
RC	Respuesta incompleta/EE	No	RP
RP	Sin PE	No	RP
EE	Sin PE	No	EE

PE	Cualquiera	Si o No	PE
Cualquiera	PE	Si o No	PE
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PE

- ❖ Para evaluar la **Supervivencia Global**. Se tomó en cuenta como evento inicial el diagnóstico de biopsia positiva para cáncer cervicouterino y evento final la muerte. Se estimaron los tiempos de supervivencia mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se estimaron las varianzas y los intervalos de confianza para estos. Se compararon a las pacientes con y sin derivación nefrológica, sus curvas de supervivencia mediante la prueba de logrank, con el nivel de significación del 95%. Se exploró el Formato de regresión de Cox para evaluar la influencia de las variables de control en el tiempo de supervivencia.
- ❖ Para la **sobrevida libre de progresión**. se estimaron los tiempos de supervivencia mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se estimaron las varianzas y los intervalos de confianza para estos. Se compararon las curvas de la supervivencia de las pacientes con y sin derivación nefrológica, mediante la prueba de logrank, considerándose una prueba bilateral, y el nivel de significación del 95%. Se aplicó el Formato de regresión de Cox para evaluar la influencia de las variables de control en el tiempo de supervivencia.
- ❖ Para la **calidad de vida** se realizó la transformación lineal de los datos para obtener valores en una escala de 0 a 100. Se comparó la calidad de vida por medio de los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-CX24, en diferentes tiempos, previo, durante y posterior al tratamiento.

14.2 Método de Recolección de la Información:

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

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

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

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

14.3 Medidas para comprobar el cumplimiento del tratamiento (APEGO)

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

14.4 Aseguramiento de Calidad

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

14.5 Procedimiento de monitoreo y auditorías durante el estudio

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

En este ensayo clínico se utilizaron FRC en papel diseñados para el estudio. Las auditorías o monitoreos internos fueron realizadas por el investigador principal, tomando en cuenta los documentos fuentes y se realizaron, además, revisiones por parte del grupo de trabajo. El Investigador principal verificó las formas de reporte de caso y resolvió las dudas relacionadas con el desarrollo del estudio al staff de investigación. Cuando se encontró alguna desviación de los procedimientos de operación para la ejecución del proyecto; se implementaron medidas correctivas necesarias para garantizar que no vuelva a ocurrir dicha desviación al protocolo y se documentó por escrito.

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

14.6 Descripción de los sujetos que fueron incluidos en el estudio

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

15 Plan de análisis estadístico

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

- Para la descripción de las variables cualitativas (EC, grado de IR, escala ECOG, comorbilidades como HTA, DM2, catéter de nefrostomía, toxicidad: H, GI y N, respuesta al tratamiento) se obtuvieron frecuencias absolutas y porcentajes.

- Para la descripción de las variables cuantitativas (edad, peso, estatura, TFG) se realizó la prueba de normalidad: Shapiro-wilk, y así conocer la distribución de los datos, sea normal o libre distribución. El reporte se realizó en promedio y desviación estándar las variables con distribución normal y en mediana y rango intercuartílico, en las variables con libre-distribución.

Análisis bivariado:

- Para la evaluación del cambio en la función renal a través de la tasa de filtrado glomerular, antes y después del tratamiento se utilizó la prueba de t-student para muestras relacionadas o Wilcoxon en dependencia de la distribución de las variables.

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

- Para evaluar la **Supervivencia Global**. Se consideró como evento inicial el diagnóstico oncológico (biopsia) y evento final la muerte. Se estimaron los tiempos de supervivencia mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se estimaron las varianzas y los intervalos de confianza para estos. Se compararon las curvas de la supervivencia mediante la prueba de logrank, para el grupo de pacientes con derivación nefrológica y sin ella, considerándose una prueba bilateral, y el nivel de significación fue del 95%. Se aplicó el Formato de regresión de Cox para evaluar la influencia de las variables de control en el tiempo de supervivencia.

- Para la **sobrevivida libre de progresión** se estimaron los tiempos de supervivencia mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se estimaron las varianzas y los intervalos de confianza para estos. Se compararon las curvas de la supervivencia mediante la prueba de logrank, considerándose una prueba bilateral, y el nivel de significación del 95%. Se aplicó el modelo de regresión de Cox para evaluar la influencia de las variables de control en el tiempo de supervivencia.

- Para la **calidad de vida** se realizó la transformación lineal de los datos para obtener valores en una escala de 0 a 100.

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

2. Transformación lineal

- a. Para las escalas funcionales $\text{score} = (1 - ((RS - 1)/\text{rango})) \times 100$

- b. Para las escalas de síntomas $\text{score} = ((RS - 1)/\text{rango}) \times 100$

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

Se realizó el análisis basal entre los grupos por medio de la obtención de media y desviación estándar o mediana y rangos intercuantiles, previo análisis de normalidad de los datos mediante Shapiro-wilk. Se realizó un análisis longitudinal intragrupo para observar los cambios en la calidad de vida por medio de cambio entre la primera y segunda evaluación y el análisis bivariado mediante t pareada o Wilcoxon.

15.1 Procedimiento para reportar cualquier desviación del plan estadístico original:

No se realizaron desviaciones del plan de análisis planteado, por lo que no hubo necesidad de reportar al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, ni al registro de los Institutos Nacionales de Salud de los EU a través de su portal: <https://clinicaltrials.gov/> o el Registro Nacional de Ensayos Clínicos de la COFEPRIS a través de su portal: [http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Clínicos/Registro%20Nacional%20de%20Ensayos%20Clínicos%20\(RNEC\)/Registro-Nacional-de-Ensayos-Clínicos-\(RNEC\).aspx](http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Clínicos/Registro%20Nacional%20de%20Ensayos%20Clínicos%20(RNEC)/Registro-Nacional-de-Ensayos-Clínicos-(RNEC).aspx)

16 Consideraciones éticas

Este protocolo fue aprobado por los Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del INCan, con un número de registro de (016/009/ICI- CEI/1004/16), así como el informe de consentimiento, los cuales fueron evaluados desde el punto de vista científico, metodológico y ético, para como vigilar la conducta del estudio y revisarlo periódicamente. Dicha aprobación debió ser renovada anualmente y se presentó en adjunto los avances y desviaciones realizados, a ambos comités, para mantenerlos informados sobre eventos adversos, así mismo, se reportaron los mismos ante la autoridad regulatoria nacional Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), que aprobó el estudio con número de registro: 173300410A0101/2017.

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

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

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

16.1 Consideraciones reguladoras

Este estudio será conducido de acuerdo con los principios éticos establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en seres humanos. Este ensayo clínico se realizó conforme a lo promulgado en las Buenas Prácticas Clínicas, el Código de Núremberg, 1947 (<http://usafsg.satx.disa.mil>), la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, 1964 y enmendada por las 29ª, 35ª, 41ª, 48ª, 52ª y 59ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, 1975; Venecia, Italia, 1983; Hong Kong, 1989; Somerset West, Sudáfrica, 1996; Edimburgo, Escocia, 2000 y Seúl, Corea, 2008, respectivamente) (<http://www.wma.net>), así como en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E-6) y cualquiera que represente la mayor protección al individuo. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo sobre los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, párrafo III, se considera como una investigación de riesgo mayor al mínimo.

16.2 Justificación de la ausencia del grupo control

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

16.3 Proceso de obtención de muestras

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

16.4 Proceso de obtención del consentimiento informado

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

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

El investigador principal del sitio fue el responsable del proceso de obtención del consentimiento informado y de que este sea obtenido en cada paciente o representante legal

y así como de las firmas y fechas adecuadas en el documento de informe de consentimiento antes de llevar a cabo cualquier procedimiento del protocolo y antes de administrar el fármaco en estudio. El Investigador se registrará por los principios éticos establecidos en la Reunión de Helsinki.

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

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

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

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

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

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

17 Recursos disponibles

Recursos humanos:

El proyecto cuenta con el personal capacitado y apropiado para el desarrollo del proyecto, además de la autorización por los entes responsables para la realización del mismo en la institución:

- Oncólogos médicos (3). Capacitado en tratamiento de quimioterapia.
- Radiooncólogos (2). Especialistas en tratamiento de radioterapia externa y braquiterapia.

- Nefrólogo (1). Para valoración de tratamiento y seguimiento de función renal.
- Radiólogo intervencionista (1). Para valoración y derivación nefrológica en caso de requerirlo.
- Maestra en Ciencias (1).
- Médico pasante de servicio social (1)

Recursos Materiales:

- Servicio de urgencias con equipo necesario ante cualquier evento.
- Consultorio de oncología médica: con equipo necesario para exploración física de pacientes, antropometría y área adecuada para exploración ginecológica.
- Farmacia y almacén para cuidado y dotación del fármaco.
- Insumos (material de papelería, catéteres de nefrostomía)
- Pruebas de laboratorio e imagen: financiadas por el INCan.

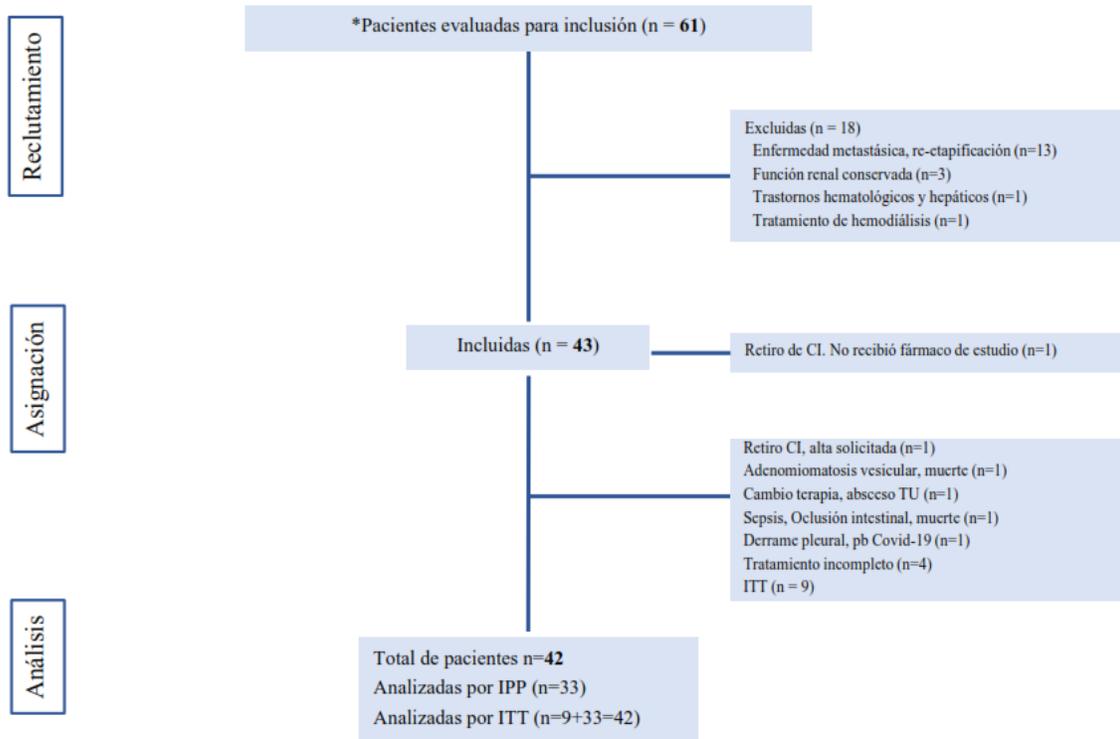
Aprobaciones:

- ❖ Comité de Investigación INCan: 016/009/ICI
- ❖ Comité de Ética en Investigación INCan: CEI/1004/16
- ❖ COFEPRIS: 173300410A0101/2017
- ❖ ClinicalTrials: NCT03101995
- ❖ Asignación Fondos CONACYT: I000/890/2015

18 Resultados

La presentación de los resultados preliminares desarrollado incluye a 42 pacientes (57.5%) del total del tamaño de muestra (73 pacientes), se expresan en el diagrama Consort (**gráfico 1**), reclutados desde diciembre del 2018 a la fecha, posterior a la aprobación del proyecto por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), se invitaron a participar al mismo, a 61 pacientes que firmaron el consentimiento informado, a las cuales se les realizaron los estudios de screening, tanto de imagen y laboratorios estipulados, de las que se excluyeron un total de 18 pacientes por no cumplir todos los criterios de selección, ya que se confirmó enfermedad metastásica (en 13 pacientes), otras con mejora de la función renal por encima de los 60ml/min estipulados por protocolo (en 3 pacientes), paciente con trastornos hematológicos y hepáticos (1 paciente) y una paciente derivada a tratamiento de hemodiálisis por falla renal, además de otra paciente que posterior a su inclusión retiró su consentimiento posterior al inicio de la pandemia COVID-19, antes de haber iniciado su tratamiento oncológico. Todas las pacientes que recibieron la intervención completa, quimioradioterapia concomitante seguida de braquiterapia (QT≥4ciclos+RT+BQT) se consideraron para el análisis por intención a protocolo (IPP), mientras que aquellas que no concluyeron la intervención (QT: 1-3 ciclos+RT con o sin BQT), fueron analizadas por intención a tratamiento (ITT).

Diagrama Consort



Gráfica 1. Diagrama Consort. IPP: Intención por Protocolo (QT \geq 4ciclos+RT+BQT, valoración de respuesta). ITT: Intención de tratamiento (QT 1-3 ciclos/RT/BQT)

Las características basales de la población de estudio se reportan en la **Tabla 1**, consideramos importante describir los datos más relevantes. El promedio de edad fue 53.28 ± 13.6 años, de las cuales el 69% (29 pacientes) pertenecían a <60 años, mientras que 31% (13 pacientes) pertenecían a pacientes ≥ 60 años. En cuanto a las comorbilidades las asociadas fueron: Hipertensión Arterial sistémica en el 35.7% (15 pacientes), Diabetes Mellitus tipo 2 en el 2.4% (1 paciente), DM+HTA en el 11.9% (5 pacientes), artritis reumatoidea en el 4.8% (2 pacientes) y sin comorbilidades asociadas en el 45.2% (19 pacientes).

En la escala de funcionalidad Karnofsky se encontró que el 95.2% (40 pacientes), presentaban un estado funcional mayor a 80, mientras que el restante 4.8% (2 pacientes) presentaban un estado funcional de 70 y 50 al momento de su inclusión. En cuanto al tipo histopatológico encontrado en el 95.2% (40 pacientes) de las pacientes fue el de Carcinoma epidermoide, mientras que el 4.8% (2 pacientes) fue Adenocarcinoma. El grado histopatológico moderadamente diferenciado fue el más prevalente, en el 86% (37 pacientes).

El promedio de Hemoglobina reportado fue de 11.5 g/dL \pm 1.8 en la población de estudio. Por otro lado, el tamaño del tumor tuvo una media de 6.6 \pm 2.0 cms.

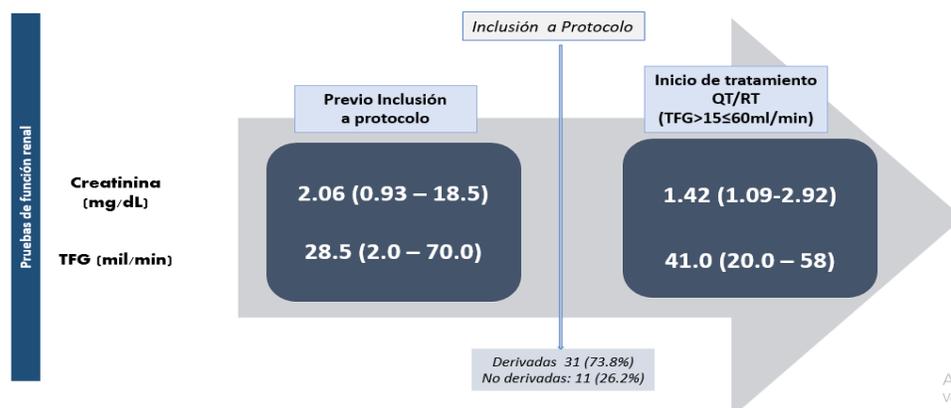
Tabla 1. Características basales de la población. Pacientes con CaCu y deterioro renal

Características basales de la Población	n= 42 (100%)
Edad (años)	53.28 \pm 13.6
Media-DE	
<60 años	29 (69)
\geq 60 años	13 (31)
IMC (kg/m ²)	26.2 \pm 4.7
Media-DE	
Estadio clínico, n(%)	
IIA2	1 (2.4)
IIB	2 (4.8)
IIIB	8 (19.0)
IIIC1	17 (40.5)
IIIC2	10 (23.8)
IVA	4 (9.5)
Grado Histopatológico, n(%)	
2: Moderadamente diferenciado	37 (86.0)
G3: Pobremente diferenciado	6 (14.0)
Tipo Histopatológico, n(%)	
Carcinoma epidermoide	40 (95.2)
Adenocarcinoma	2 (4.8)
Karnofsky escala, n(%)	
100	3 (7.1)
90	27 (64.3)
80	10 (23.8)
70	1 (2.4)
50	1 (2.4)
Comorbilidades, n(%)	
Sin comorbilidades	19 (45.2)
Hipertensión	15 (35.7)
Diabetes Mellitus	1 (2.4)
DM + HTA	5 (11.9)
Otras	2 (4.8)
<i>Estudios realizados</i>	
Hemoglobina (g/dL)	11.5 \pm 11.8
Tamaño del tumor (cm)	6.6 \pm 20.0

Se realizó Prueba de normalidad: Shapiro-Wilk. Cuantitativas: Media y desviación estándar: variables con distribución normal. Variables cualitativas: Frecuencias y porcentajes.

Se exploró el estatus de la función renal de las pacientes a su llegada a nuestra institución, previo a su inclusión al protocolo, cuya mediana de creatinina sérica fue de 2.06 mg/dL con rangos mínimos y máximos de (1.18 – 2.63) y la mediana de la tasa de filtrado glomerular fue de 28.5 ml/min (2.0 – 70.0); posterior a ello se decidió la derivación nefrológica en aquellos casos que presentaban hifronefrosis G3 o G4, con catéteres de nefrostomía o catéter doble j, según determinación del servicio de urología. Se realizaron laboratorios basales de la función renal previo al inicio de tratamiento, reportando una mediana de creatinina sérica de 1.42 mg/dL con rangos mínimos y máximos de (1.09 – 2.92) y la mediana de la tasa de filtrado glomerular fue de 41 ml/min (20.0 – 58.0), cumpliendo con los parámetros estipulados por protocolo, señalados en la **gráfica 2**.

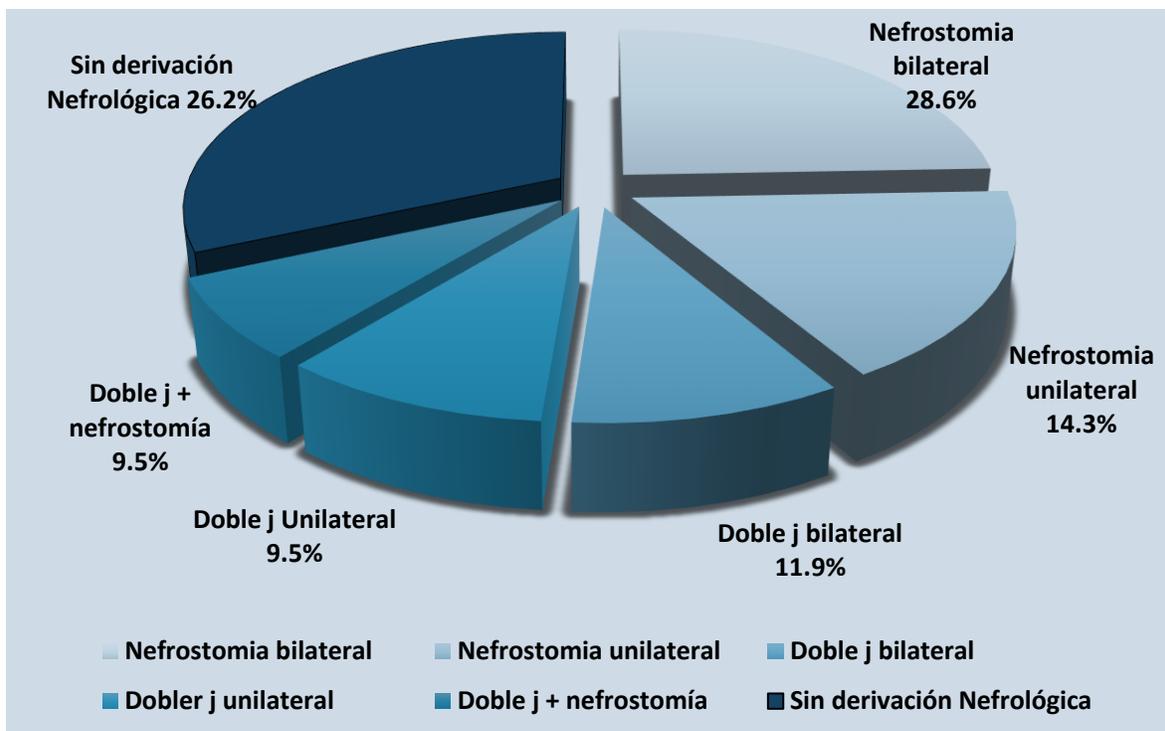
Gráfica 2. Características de la Función Renal: antes, durante y después del tratamiento en Pacientes con CaCu incluidas al Protocolo (n=42).



Se realizó Prueba de normalidad: Shapiro-Wilk. Cuantitativas: Mediana y rangos min-máx.: variables con libre distribución

El 73.8% (31 pacientes) de las pacientes incluidas al estudio presentaron obstrucción aguda y fueron sometidas a derivación nefrológica, de las cuales el 28.6% (12 pacientes) fueron sometidas a nefrostomía bilateral, otro 14.3% (6 pacientes) contaba con nefrostomía unilateral, el 11.9% (5 pacientes) con catéter doble j bilateral, el 9.5% (4 pacientes) contaban con catéter doble j unilateral, y el restante 9.5% (4 pacientes) eran portadoras tanto de catéter doble j y nefrostomía. Un grupo menor del total de pacientes correspondiente al 26.2% (11 pacientes) no tuvieron necesidad de derivación nefrológica, **gráfica 3**.

Gráfica 3. Pacientes con CaCu y deterioro renal con intervención nefrológica (n= 42)



Variables cualitativas: Frecuencias y porcentajes

En la **tabla 2** se describen las características del tratamiento, el 88.1% (37 pacientes) recibieron más de 4 ciclos de quimioterapia con Gemcitabina, todas recibieron radioterapia externa, con una mediana de dosis de 50 Gys, con rangos mínimos y máximos (12 – 50.4), además, el 66.7% (28 pacientes) recibieron Boost, a una dosis de 10 Gys, con rangos de (8 – 21.6). El 83.3% (35 pacientes) recibieron Braquiterapia, con una mediana de dosis de 26 Gys (16 – 35), de las cuales el 78.6% (33 pacientes) recibieron altas dosis, mientras solo el 4.8% (2 pacientes) recibió braquiterapia a baja dosis. Así mismo, se analizó el tratamiento otorgado tanto a las pacientes por IPP, y a las por ITT, mostrando sus características individuales en la misma tabla.

El promedio de tiempo de protracción fue de 80.5 ± 22 días.

Tabla 2. Características del Tratamiento de quimioradioterapia con Gemcitabina

Tratamiento	Total de Pacientes Incluidas	Pacientes por IPP	Pacientes por ITT
	n=42 (100%)	n= 33 (100%)	n=9 (100%)
Gemcitabina			
1 ciclo	1 (2.4)	-	1 (11.1)
2 ciclos	1 (2.4)	-	1 (11.1)
3 ciclos	3 (7.1)	-	3 (33.3)

4 ciclos	9 (21.4)	7 (21.2)	2 (22.2)
5 ciclos	22 (52.4)	21 (63.6)	1 (11.1)
6 ciclos	6 (14.3)	5 (15.2)	1 (11.1)
Radioterapia	42 (100%)	33 (100%)	9 (100%)
<i>Median dose (Gy)</i>	50	50	45
<i>Rango</i>	(12 – 50.4)	(45 – 50.4)	(12 - 50)
Boost	28 (66.7%)	27 (81.8%)	1 (11.1)
<i>Mediana de dosis(Gys)</i>	10	10	10
<i>Rango</i>	(8-21.6)	(8 – 21.6)	-
Braquiterapia	35 (83.3%)	33 (100%)	2 (22.2%)
<i>Median dose (Gy)</i>	26	26	26
<i>Rango</i>	(15 – 35)	(15 – 35)	-
Alta dosis	33 (78.6)	31 (93.9)	2 (22.2)
Baja dosis	2 (4.8)	2 (6.1)	-

Se realizó Prueba de normalidad: Kolmogorov-Smirnov. Cuantitativas: Mediana y rango intercuartílico: variables con libre distribución. Variables cualitativas: Frecuencias relativas y absolutas. IPP: QT/RT/BQT (≥ 4 ciclos). ITT:QT (1-3c)/RT/BQT. *tiempo de protracción: 80.5 ± 22 días

La valoración de respuesta al término de tratamiento se analizó en el total de pacientes, se encontró que el 66.7% (28 pacientes) tuvo una respuesta clínica completa, mientras que el 64.3% (27 pacientes) obtuvo una respuesta objetiva (RC+RP) por método de imagen. En el grupo de pacientes que concluyeron el tratamiento (IPP) el 78.8% (26 pacientes) obtuvieron una respuesta objetiva (RC+RP), mientras que el 18.2% (6 pacientes) tuvo progresión de la enfermedad, **ver tabla 3**.

Tabla 3. Respuesta objetiva y clínica al tratamiento de radioterapia concomitante con Gemcitabina seguido de braquiterapia

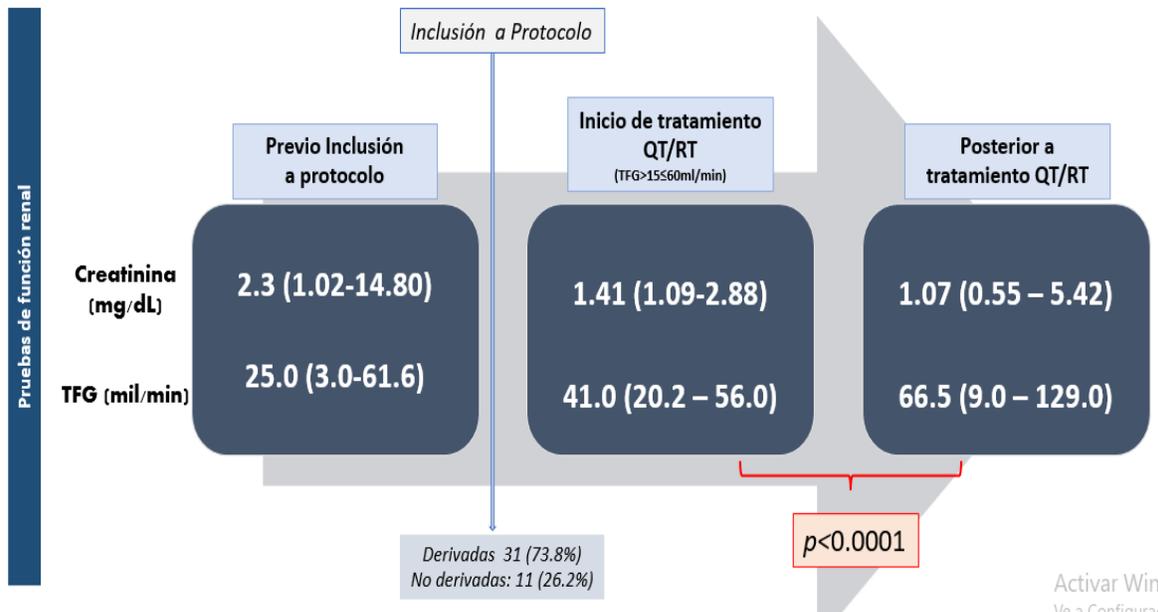
	Respuesta n=42 (100%)	PACIENTES POR IPP n= 33 (100%)	PACIENTES POR ITT n=9 (100%)
Respuesta Completa (RC)	14 (33.3)	13 (39.4)	1 (11.1)
Respuesta Parcial (RP)	13 (31.0)	13 (39.4)	-

Enfermedad Estable (EE)	1 (2.4)	1 (3.0)	-
Progresión de enfermedad (PE)	8 (19.0)	6 (18.2)	2 (22.2)
No valorable (NV)	6 (14.3)	-	6 (66.7)

Respuesta clínica presentada en frecuencias absolutas, evaluables por RECIST v 1.1/PERCIST v1.0

Al término del tratamiento se evaluaron las características de la función renal, se obtuvieron los controles de creatinina sérica, con una mediana de 1.07 mg/dL con rangos de (0.55 – 5.42), y la tasa de filtrado glomerular (calculada por fórmula de CKD-EPI), con una mediana de 66.5 ml/min (9.0 – 129), respectivamente. Las pacientes mejoraron de forma global su función renal postratamiento, reportando una diferencia entre la media basal de la TFG basal (41.0 ml/min) versus la mediana de TFG al término del tratamiento (66.5 ml/min) fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). gráfica 4.

Gráfica 4. Características de la Función Renal: antes y después del tratamiento en Pacientes con CaCu incluidas al Protocolo (n=42).



Se realizó Prueba de normalidad: Shapiro-Wilk. Cuantitativas: Mediana y rangos: variables con libre distribución.

También exploramos el impacto en la tasa de filtrado glomerular de las pacientes con derivación nefrológica (nefrostomía o catéter doble j uni o bilateral) versus las pacientes que no fueron sometidas a este procedimiento nefrológico, antes, durante y después del

tratamiento de QT-RT concomitante con gemcitabina; encontrándose una mediana basal de 44 ml/min (20 – 58) versus la mediana final de 67.5 (17.4 – 142) en las pacientes con derivación nefrológica, y una mediana basal de 35.0 (22 – 53) versus la mediana final de 41 (17 – 78.2) en pacientes del grupo sin derivación nefrológica, con una $p < 0.0001$, estadísticamente significativa en ambos grupos, que se ve reflejado en la **tabla 4 y 5**.

Tabla 4. Características de la Función Renal: antes y después del tratamiento en Pacientes CON Derivación Nefrológica incluidas al Protocolo (n=31)

Pruebas de función renal	Previo Inclusión 1ra vez INCan	Inicio de tratamiento QT/RT (TFG>15≤60ml/min)	Posterior a tratamiento QT/RT	p
Creatinina sérica (mg/dL) <i>mediana p5 – p95</i>	5.13 (0.93 – 18.54)	1.37 (1.09 – 2.92)	0.96 (0.55 – 3.39)	<0.0001
TFG (ml/min/1,73m2) <i>mediana p5 – p95</i>	11.0 (2.0 – 70.0)	44.0 (20.0 – 58.0)	67.5 (17.45 – 142.40)	<0.0001

Tabla 5. Características de la Función Renal: antes, durante y después del tratamiento en Pacientes SIN Derivación Nefrológica incluidas al Protocolo (n=11)

Pruebas de función renal	Previo Inclusión 1ra vez INCan	Inicio de tratamiento QT/RT (TFG>15≤60ml/min)	Posterior a tratamiento QT/RT	p
Creatinina sérica (mg/dL) <i>mediana p5 – p90</i>	1.46 (1.01 – 6.90)	1.64 (1.11 – 2.76)	1.4 (0.71 – 2.87)	0.424
TFG (ml/min/1,73m2) <i>mediana p5 – p90</i>	38.0 (19.0 – 58.0)	35.0 (22.0 – 53.0)	41 (17.0 – 78.20)	0.332

Se realizó Prueba de normalidad: Shapiro-Wilk. Cuantitativas: Mediana y rango intercuartílico: variables con libre distribución

La proporción de pacientes que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento de quimioradioterapia concomitante se reporta en la **tabla 5**. Dentro de la toxicidad hematológica reportamos las más frecuentes: Anemia grado 1 y 2 en el 21 y 47.6% (en 9 y 20 pacientes, respectivamente); Linfopenia grado 3 en el 35.7% (15 pacientes) y un menor porcentaje de pacientes presentó, anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia grado 4 en el 2.4 y 4.8% (1 y 2 pacientes). Dentro del grupo de toxicidad gastrointestinal, la más frecuentes fueron: náuseas grado 1 en el 35.7% (15 pacientes) y grado 2 en el 35.7% (15 pacientes); Diarrea grado 2 en el 54.8% (23 pacientes) y dolor

abdominal grado 1 en el 35.7% (15 pacientes) y grado 2 en el 28.6% (12 pacientes), sólo una paciente presentó estreñimiento grado 4. En cuanto a otro tipo de toxicidad, el 45% (19 pacientes) presentaron Fatiga grado 2, infección urinaria grado 3 en el 23.8% (10 pacientes), sangrado trasvaginal grado 1 en el 26.2% (11 pacientes), sepsis grado 4 el el 4.8% (2 pacientes), proctitis grado 4 en el 2.4% (1 paciente).

Tabla 5. Toxicidad asociada a tratamiento concomitante con Gemcitabina según CTCAE V4.03 (n=42)

Tipo de toxicidad	Grado 1 n(%)	Grado 2 n(%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)
<u>Hematológicas:</u>				
Anemia	9(21.4)	20(47.6)	9(21.4)	1(2.4)
Neutropenia	3(7.1)	6(14.3)	3(7.1)	2(4.8)
Leucopenia	6(14.3)	9(21.4)	2(4.8)	1(2.4)
Linfopenia	1(2.4)	11(26.2)	15(35.7)	1(2.4)
Trombocitopenia	9(21.4)	2(4.8)	2(4.8)	1(2.4)
Hipoalbuminemia	13(31.0)	4(9.5)	2(4.8)	--
Hipokalemia	1(2.4)	--	2(4.8)	1(2.4)
Hiponatremia	5(11.9)	--	1(2.4)	--
<u>Gastrointestinales:</u>				
Diarrea	7(16.7)	23(54.8)	4(9.5)	--
Náuseas	15(35.7)	15(35.7)	1(2.4)	--
Estreñimiento	6(14.3)	7(16.7)	--	1(2.4)
Vómito	9(21.4)	8(19.0)	--	--
Dolor abdominal	15 (35.7)	12 (28.6)	4 (9.5)	--
Dispepsia	1(2.4)	1(2.4)	--	--
Gastritis	1(2.4)	--	--	--
Rectorragia	3(7.1)	--	--	--
Dolor rectal	5(11.9)	3(7.1)	--	--
Estenosis rectal	1(2.4)	--	--	1(2.4)
Pérdida de peso	1(2.4)	2(4.8)	1(2.4)	--
Dolor neuropático	2 (4.8)	--	--	--

Otros:				
Dermatitis post-RT	4(9.5)	2(4.8)	--	--
Fatiga	8(19.0)	19(45.2)	3(7.1)	--
Infección urinaria	--	8(19.0)	10(23.8)	--
Hipotensión arterial	--	--	1(2.4)	--
Sepsis	1(2.4)	--	1(2.4)	2(4.8)
Proctitis post RT	4(9.5)	--	--	1(2.4)
Insuficiencia renal aguda	1(2.4)	4(9.5)	1(2.4)	1(2.4)
Fístula vesico-vaginal	--	--	2(4.8)	--
Dolor tracto urinario	7(16.7)	2(4.8)	--	--
Dolor lumbosacro	3(7.1)	--	--	--
Sangrado trasvaginal	11 (26.2)	4 (9.5)	4 (9.5)	--
Hematuria	1(2.4)	--	--	--
Deshidratación	--	1(2.4)	--	1(2.4)
Ac. metabólica	--	--	1(2.4)	--
Hiperglicemia	9(21.4)	1(2.4)	2(4.8)	--
Oclusión intestinal/VB*	--	--	--	2(4.8)
Incontinencia Urinaria	1(7.1)	--	--	--
Elevación de creatinina	9(21.4)	10(23.8)	2(4.8)	--
Dolor pélvico	8(19.0)	4(9.5)	--	--
Elevación TGO, TGP	2(4.8)	--	--	2(4.8)

Número de eventos adversos presentados en frecuencias absolutas, número en paréntesis son porcentajes (n=42) que culminaron tratamiento QT-RT).

En cuanto al análisis de Calidad de vida, se exploró el Cuestionario QLQ-C30, aunque no se encontraron diferencias significativas en el score global y las escalas funcionales: físico, rol, emocional, cognitivo y social (**tabla 6**), se reporta diferencia significativa en la escala sintomática, en la variable diarrea, se evidenció no mejora entre la mediana del tiempo basal versus el tiempo post-tratamiento, cambio estadísticamente significativo ($p=0.037$). En el Cuestionario QLQ-CX24, que es la específica para pacientes con CaCu, no se reportaron diferencias significativas en las escalas funcionales. Se encontraron cambios significativos en la escala sintomática, en los ítems de imagen corporal y funcionamiento sexual entre el tiempo basal versus al término de tratamiento, con mejoría de los mismos ($p<0.001$) y ($p=0.023$) respectivamente, ver **tabla 7**.

Tabla 6. Calidad de vida medida por el QLQ-C30

QLQ-C30t	T1 (n=42)	T2 (n=40)	T3 (n=35)	T4 (n=27)	P (T1-T4)
Score global	67 (50 – 83)	58 (33 – 75)	50 (33 – 83)	67 (33 – 83)	0.250
Escalas funcionales QLQ-C30					

Físico	80 (60 – 93)	76.5 (67 – 87)	73 (53 – 80)	87 (53 – 93)	0.692
Rol	75 (67 - 100)	83 (67 - 100)	67 (33 - 100)	83 (33 - 100)	0.182
Emocional	75 (50 – 92)	83 (67 – 92)	75 (50 – 92)	92 (58 – 100)	0.542
Cognitivo	83 (67 – 100)	91.5 (67 – 100)	100 (67 – 100)	100(83 – 100)	0.809
Social	83(62.75– 100)	67 (37.25 – 83)	67 (33 – 83)	83 (50 – 100)	0.696
Escalas sintomáticas QLQ-C30					
Fatiga	27 (11 – 56)	33 (22 – 53)	44 (22 – 67)	22 (22 – 56)	0.180
Náuseas y vómito	17 (0 – 33)	25 (0 – 50)	33 (0 – 50)	0 (0 – 17)	0.398
Dolor	33 (17 – 67)	33 (17 – 67)	33 (0 – 67)	33 (0 – 50)	0.207
Dispepsia	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0.805
Insomnio	33 (0 – 67)	33 (0 – 67)	33 (33 – 67)	33 (0 – 33)	0.829
Falta de apetito	33 (0 – 67)	33 (33 – 67)	33 (33 – 67)	33 (0 – 67)	0.501
Estreñimiento	33 (0 – 41.5)	0 (0 – 33)	33 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0.292
Diarrea	0 (0 – 33)	33 (0 – 58.5)	33 (33 – 67)	33 (0 – 67)	0.037
Dificultades financiera	33 (0 – 75.25)	33 (0 – 67)	33 (0 – 100)	33 (0 – 67)	0.560
Score total QLQ-C30	75 (56.75 – 95)	70 (57 – 83.75)	70 (53 – 82)	81 (63 – 94)	0.942

Tabla 7. Calidad de vida medida por el QLQ-CX24

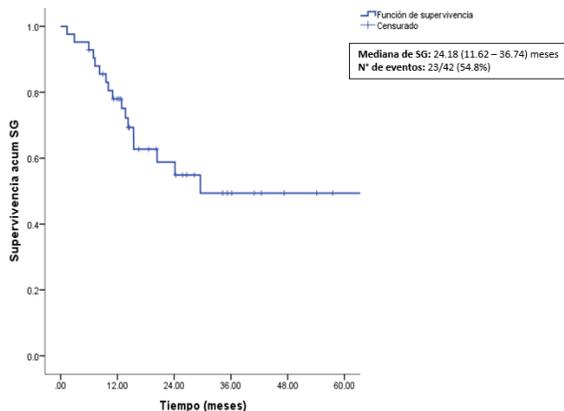
QLQ-Cx24	T1 (n=42)	T2 (n=40)	T3 (n=35)	T4 (n=27)	P (T1-T4)
Escalas funcionales					
Actividad sexual	100 (100 – 100)	100 (83.5 – 100)	100 (0 – 100)	100 (100 – 100)	0.083
Disfrute sexual*	100 (75.25 – 100)	100 (67 – 100)	100 (0 – 100)	100(91.75– 100)	0.317
Escalas sintomáticas QLQ-CX24					
Imagen corporal	83.5 (44 – 100)	0 (0 – 33)	11 (0 – 100)	0 (0 – 8.25)	<0.001
Funcionamiento sexual/vaginal*	100 (100 – 100)	0 (0 – 25)	17 (0 – 42)	0 (0 – 4.25)	0.023
Experiencia sintomática	18 (12 – 41.25)	21 (12 – 33)	15 (0 – 76)	15 (3 – 28.5)	0.490

Linfedema	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	17 (0 – 67)	0 (0 – 0)	0.719
Neuropatía periférica	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	17 (0 – 67)	0 (0 – 33)	0.626
Síntomas de la menopausia	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0 (0 – 67)	0 (0 – 33)	0.860
Preocupación sexual	0 (0 – 24.75)	0 (0 – 33)	0 (0 – 67)	0 (0 – 33)	0.717

Mediana (p25 - p75). Prueba estadística: Wilcoxon.

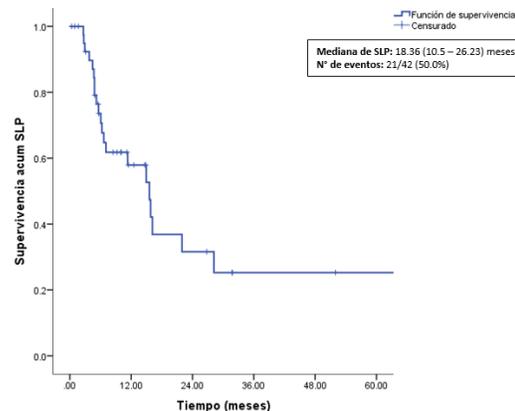
La mediana de supervivencia global (SG) al año de seguimiento fue del 73.8% (31 pacientes), y se decidió explorar el seguimiento a 5 años, reportando una mediana de seguimiento de 24.18 meses (IC95%:11.62 – 36.74), donde el 35.4% (19 pacientes) del universo de pacientes se encontraban vivas, **gráfica 5**. La supervivencia libre de progresión (SLP) al año de seguimiento reportó que el 63.1% (28 pacientes) de las pacientes se encontraban sin enfermedad oncológica, mientras que la exploración de datos a 5 años obtuvo una mediana de 18.36 meses (IC95%:10.5 – 26.23), en el 50% (21 pacientes) de la población, **gráfica 6**. Además, se analizaron a las pacientes con Derivación nefrológica versus las pacientes Sin derivación nefrológica; la mediana de SG en pacientes sin derivación fue de 29.5 (IC95%:14.7 – 44.4) meses, con el 54.5% de pacientes vivas a los 5 años; y en el grupo de pacientes con derivación nefrológica se obtuvo una mediana de 20.2 meses (IC95%: 11.4-29.1) con el 41.9% de pacientes vivas, con un log-rank de 0.413, **gráfica 7**.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP), el grupo de pacientes sin derivación nefrológica alcanzó una mediana de 24.8 meses (IC95%:9.4 – 40.3), con el 54.5% de pacientes libre de enfermedad a los 5 años; y en el grupo de pacientes con derivación nefrológica se reportó una mediana de 17.5 meses (IC95%:8.9 – 25.9), con un 48.4% de pacientes sin progresión a los 5 años, ver **gráfica 8**.



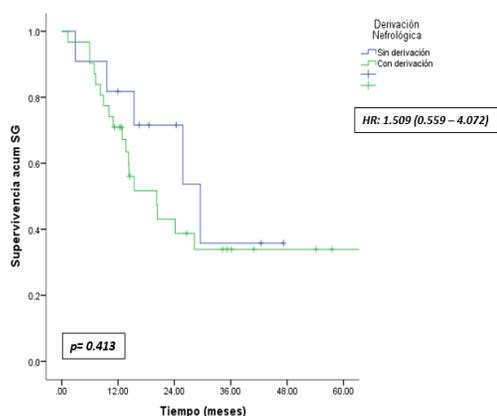
n	31	22	19	19	19
%	73.8	56.9	35.4	35.4	35.4

Gráfica 5. Kaplan-Meier: Estimación de Supervivencia Global en la población de estudio.



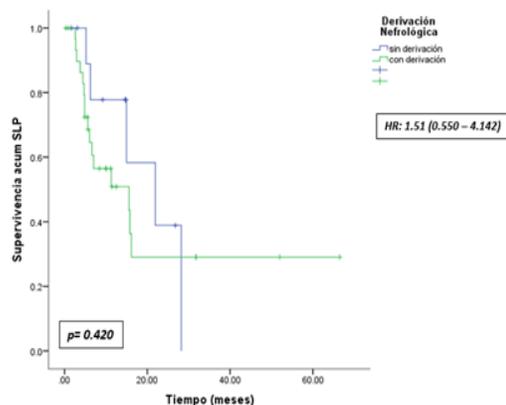
n	28	22	21	21	21
%	63.1	34.3	27.4	27.4	27.4

Gráfica 6. Kaplan-Meier: Estimación de Supervivencia Libre de Progresión en la población estudio.



	Mediana	IC 95%	Eventos
Sin Derivación (N=11)	29.5	(14.7 – 44.4)	5/11 (45.5 %)
Con Derivación (N=31)	20.2	(11.4 – 29.1)	18/31 (58.1%)
GLOBAL	24.2	(11.6 – 36.7)	23/42 (54.8 %)

Gráfica 7. Kaplan-Meier: Estimación de Supervivencia Global según Derivación Nefrológica.



	Mediana	IC 95%	Eventos
Sin Derivación (N=11)	24.8	(9.4 – 40.3)	5/11 (45.5 %)
Con Derivación (N=31)	17.5	(8.9 – 25.9)	16/31 (51.6 %)
GLOBAL	18.4	(10.5 – 26.2)	21/42 (50.0 %)

Gráfica 8. Kaplan-Meier: Estimación de Supervivencia Global según Derivación Nefrológica.

Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores asociados a una menor OS, **tabla 8**. La mediana de seguimiento para SG fue de 14.9 (10.7 – 28.6) meses, en este periodo de tiempo 23 pacientes presentaron el evento (muerte), y 19 fueron censurados (45.2%); se consideraron significativas aquellas variables con una $p \leq 0.20$, que fueron comorbilidades, ciclos de QT (<4), TFG (<30 ml/min), recibir Boost y No recibir BQT.

Tabla 8. Análisis bivariado para supervivencia Global

Variable	HR	(IC 95%)	p
Edad (≥ 60 años)	1.240	0.509 – 3.023	0.635
Derivación Nefrológica	1.509	0.559 - 4.072	0.417
Comorbilidades	1.199	0.752 – 3.919	0.199
Ciclos de QT (<4)	3.509	1.245 – 9.891	0.018
TFG (<30 ml/min)	2.302	0.938 – 5.650	0.069
Recibir Boost	2.451	1.075 – 5.585	0.033
No recibir BQT	3.431	1.341 – 8.780	0.010

Modelo de Regresión de Cox, bivariado.

En la **tabla 9**, se reportan las variables en el análisis multivariado que fueron asociadas a la OS. Aunque no hubo diferencia significativa en el modelo ajustado, existe una tendencia en el grupo de pacientes con comorbilidades asociadas, donde se estima que tienen un riesgo

de 1.92 (CI 95% 0.73 – 5.04) de morir comparado con las pacientes que no tienen comorbilidades, al igual que aquellas que reciben Boost con un riesgo de 2.13 (CI 95% 0.74 – 6.12) sobre las que no reciben dicho tratamiento.

Tabla 9. Análisis multivariado para supervivencia Global

Variable	HR	(IC 95%)	p
Comorbilidades	1.929	0.737 – 5.046	0.181
Ciclos de QT (<4)	2.051	0.476 – 8.834	0.335
TFG (<30 ml/min)	1.777	0.620 – 5.091	0.284
Recibir Boost	2.131	0.741 – 6.128	0.160
No recibir BQT	1.742	0.598 – 5.081	0.309

Modelo de Regresión de Cox, ajustado por las variables con p≤0.20.

Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores asociados a una menor SLP, expresado en la **tabla 10**. En el periodo de estudio, 21 pacientes presentaron el evento (progresión de la enfermedad), y otras 21 fueron censuradas (50.0%); sin embargo, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas para este desenlace.

Tabla 10. Análisis bivariado para supervivencia libre de Progresión

Variable	HR	(IC 95%)	p
Edad (≥ 60 años)	1.664	0.607 – 4.561	0.322
Derivación Nefrológica	1.509	0.550 – 4.142	0.424
Comorbilidades	1.218	0.508 – 2.922	0.659
Ciclos de QT (≥ 4)	1.401	0.319 – 6.147	0.655
TFG (<30 ml/min)	1.534	0.447 – 5.265	0.497
Recibir Boost	1.127	0.409 – 3.105	0.817
No recibir BQT	1.078	0.249 – 4.668	0.920
Estadio Clínico (EC)			
II	-	-	0.634
III	2.344	0.312 – 17.620	0.408
IV	3.214	0.286 – 36.165	0.345

Modelo de Regresión de Cox, bivariado.

19 Discusión

Las opciones de tratamiento en pacientes con CaCu y que presentan deterioro de la función renal son limitadas al día de hoy, por ser un grupo vulnerable, y que pueden cursar además, con comorbilidades, que pueden incrementar esta condición renal, como es el caso de las pacientes incluidas en este ensayo clínico, que en su mayoría están condicionadas al uso de derivación nefrológica por uropatía obstructiva, asociada a la enfermedad oncológica; es por ello que presentamos a la Gemcitabina como una opción de tratamiento en esta población especial, y pese a no contar con el número total de muestra calculada, como una de las principales limitantes, consideramos valiosos los resultados obtenidos, tanto en respuesta a tratamiento para la enfermedad oncológica en este grupo de pacientes, así como la evolución favorable de la función renal, además de las curvas de supervivencia global y libre de progresión con datos similares a los plasmados en pacientes tratadas con el fármaco estándar y contaban con función renal conservada; así también exponemos las toxicidades hematológicas y gastrointestinales como las más frecuentes reportadas durante el tratamiento, y su repercusión en la calidad de vida de nuestras pacientes.

El cáncer cervicouterino en México, representa el segundo cáncer más frecuente en la población femenina, siendo las etapas localmente avanzadas las más prevalentes, presente en el 68.5% de las pacientes⁽⁸⁵⁾, y continúa siendo un gran desafío de tratamiento en aquellas pacientes que además de la patología oncológica, también cursan con deterioro de la función renal, que representa entre el 14 y 44% en estas etapas⁽⁸⁶⁾, y al no contar con opciones de tratamiento, conlleva a incrementar el riesgo de muerte en este grupo tan vulnerable. Al no ser candidatas a recibir el tratamiento estándar a base de Cisplatino por su elevada toxicidad renal, posterior a realizar una búsqueda exhaustiva de evidencia, consideramos estudios que reportan la eficacia de la Gemcitabina como un agente radiosensibilizador en el tratamiento con CaCu y la consideramos una probable opción terapéutica adecuada. En el presente estudio tenemos como objetivo conocer la efectividad y seguridad de la gemcitabina en pacientes con CaCu y deterioro de la función renal, explorando, además, la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida de las pacientes desde el momento de su diagnóstico oncológico, previo a su inicio del tratamiento y al término del mismo.

El Instituto Nacional de Cancerología recibe por año alrededor de 400 pacientes con CaCu, de las cuales el 80% presenta CaCu localmente avanzado⁽⁸⁷⁾, y un 10 a 20%, presentan datos de deterioro renal franco, que en menor porcentaje puede estar condicionado por otras enfermedades comórbidas, como lo son Diabetes mellitus e Hipertensión arterial, que son consideradas de alta prevalencia en nuestra población, según lo reportado en estudios retrospectivos recientes, con 47 y 59% respectivamente^(30,31), mismas que están presentes en el 47.7% de las pacientes con CaCu y deterioro de la función renal⁽⁸⁸⁾, similar a lo reportado en nuestro ensayo clínico, con una prevalencia de comorbilidades en el 54.8% de

las pacientes. Otra variable significativa en la población de estudio es el estadio clínico de la enfermedad, donde confirmamos que sólo un 7.2% son diagnosticados en menores estadios (IIA2, IIB), mientras que la mayoría de ellas (83.3%) acuden en estados más complicados, EC III (19% IIIB, 40.5 IIIC1, 23.8% IIIC2), y un 9.5% en EC IVA, y sumado a ello, las pacientes cursan con mayor riesgo de deterioro de la función renal, como lo reportado en población latina por Bronzon y cols, *el año 2022*⁽³⁷⁾, quienes señalan una prevalencia del 85.9% en EC III y 14.1% en EC IVA respectivamente; lo que traduce en un mayor número de pacientes que requieren derivación nefrológica, secundaria a la obstrucción provocada por la masa tumoral. Según lo reportado en 2010⁽²⁹⁾, la hidronefrosis es un hallazgo frecuente en pacientes con CaCu con estadio clínico IIIB. Se ha documentado que las pacientes en este estadio clínico pueden llegar a cursar con hidronefrosis unilateral o bilateral en un 23- 44%, en nuestro estudio se reportó que el 14.3% de las pacientes con CaCu y EC IIIB y un 26.2% en EC IIIC1, presentaron hidronefrosis unilateral o bilateral; y una prevalencia del 73.8% de pacientes derivadas, similar a lo documentado en 2022⁽³⁷⁾, con un 77.4%.

La TFG post tratamiento con Gemcitabina tiene un incremento clínicamente y estadísticamente significativo; en nuestro estudio se reportó una diferencia de 25.5 ml/min de incremento en la TFG al término del tratamiento de 66.5 ml/min, versus el basal de 41 ml/min ($p < 0.0001$) este resultado es consistente con lo reportado por Cetina y cols, 2004⁽⁶²⁾, quienes documentaron una mejoría clínica en pacientes con CaCu tratado con Gemcitabina con una mediana de 31.5 ml/min ($p = 0.0058$). Asimismo, en el 2016, también refuerza la tendencia encontrada en nuestro estudio, ya que en su análisis de la función renal antes y después del tratamiento con un triplete de quimioterapia basado en Gemcitabina en pacientes con Cáncer Urotelial observaron una mejoría de la TFG con una mediana de 8.5 ml/min ($p = 0.0027$)⁽⁸⁹⁾.

Las pacientes con CaCu localmente avanzado y que cursan con deterioro de la función renal, representan un reto importante en el manejo y control de la enfermedad, por lo que reportar la eficacia y la seguridad del uso de gemcitabina como radiosensibilizador abre una posible terapia curativa para este grupo tan vulnerable. Mc Cormack y cols, realizaron un ensayo clínico fase I en pacientes con CaCu en EC IB2-IIIB, donde concluyeron que la gemcitabina podría ser una ventaja con respecto al cisplatino en esta población. Otro ensayo es el realizado por Pattaranatuporn y cols, que incluyeron a pacientes con CaCu EC IIIB y función renal conservada, que reportó una respuesta clínica completa del 89.5%; y posteriormente, otro pequeño estudio, pero con muestra más homogénea, de Boualga y cols, reportaron una respuesta completa del 80% en pacientes con CaCu (EC IIIA-IVA) y un bajo perfil de toxicidad^(58,59,60). Las tasas de respuesta completa reportadas para CaCu con QT-RT concomitante con Gemcitabina varían del 70 hasta el 91%^(62,59,60,63,64), nuestro estudio documentó respuesta clínica completa (RC+RP+EE), en el 66.7% de todas las pacientes evaluadas para eficacia; mientras que en el grupo de pacientes que concluyeron

el tratamiento (IPP) el 81.8% obtuvo respuesta clínica completa, y el 78.8% (RC+RP) obtuvo una respuesta objetiva, evaluada según los criterios RECIST v.1.1 y PERCIST v.1.0, concordante con lo expuesto en la literatura.

Las toxicidades más comunes por Gemcitabina fueron la hematológica y la gastrointestinal. Registramos que la toxicidad gastrointestinal más frecuente fue la náusea G1-G2 en el 71.4%, seguida de la diarrea G2 en el 54.8% de las pacientes. La toxicidad reportada en la literatura como esperada en náusea es del 42% y diarrea en el 58%^(62,59). El dolor abdominal G1-G2, estuvo presente en el 64.3% de nuestras pacientes, así como infección de vías urinarias G2 en el 19% y G3 en el 23.8%, similar a lo reportado por Brau-Figueroa, 2022, con el 42.8% en ambos síntomas. En cuanto a la Toxicidad hematológica reportamos anemia G1-G2 en el 69%, con G3-G4 en el 23.8%, con linfopenia G3-G4 en el 48.4% y leucopenia G3-G4 en el 9.7% de las pacientes evaluadas, dato que concuerda con lo reportado en 2009, quienes documentaron anemia G1-G2 en el 75%, y G3-G4 en un 20% , además de leucopenia G3-G4 en el 10% de sus pacientes⁽⁶³⁾; en el caso de neutropenia para nuestra población de estudio se evidenció G3-G4 en el 11.9%, mientras que Delagoge y cols., reportaron datos superiores a 33% de neutropenia G3⁽⁹⁰⁾. En nuestra experiencia la Gemcitabina fue fácilmente administrada, tolerada de forma concomitante con la radioterapia, cuyos eventos adversos fueron tratados de manera pertinente y óptima.

En cuanto a la Calidad de Vida de las pacientes, en la encuesta QLQ-C30, encontramos diferencia significativa en la escala de síntomas, esfera diarrea, entre el tiempo basal y posterior a tratamiento (T1-T4), $p=0.037$, donde se obtuvo una mediana de 33 puntos (0 – 67). En la encuesta QLQ-CX24, las pacientes presentaron cambios significativos en la escala sintomática, con mejora en las esferas de imagen corporal con una mediana de 0(0-8.25) y funcionamiento sexual/vaginal 0(0-4.25) al término del tratamiento, incremento de mejora en la primera parte del cuestionario, y se obtuvieron resultados similares en el cuestionario correspondiente a pacientes con CaCu (QLQ-CX24), acorde a lo reportado por Luvian y cols., en 2021, en pacientes con EC III-IV, donde se obtuvieron medianas de 0(0-33.3), 22.2(0-55.5) y 0(0-33), en las esferas de diarrea, imagen corporal y funcionamiento sexual/vaginal respectivamente⁽⁹⁰⁾.

Actualmente, hay varios estudios de carácter retrospectivo que han analizado los factores pronósticos para la supervivencia de las pacientes con CaCu localmente avanzado y deterioro renal. En una revisión de 4 ensayos clínicos del Gynecologic Oncology Group, se observó que la hidronefrosis, tanto unilateral como bilateral, es un factor de mal pronóstico, con supervivencias globales de 27 meses en pacientes con hidronefrosis unilateral, 12 meses con hidronefrosis bilateral y 68 meses sin hidronefrosis ($p=0.0001$), por esta razón se sugirió colocar la nefrostomía o sonda de derivación urinaria al inicio del tratamiento en

pacientes con TFG < 50 ml/min^(29,91). Se observaron resultados similares en un estudio, donde se documentó una prevalencia del 37.9% de pacientes con hidronefrosis al momento del diagnóstico del CaCu (en etapas IIIB-IVA), de los cuales el 44.4% fueron derivados de la vía urinaria, reportando medianas de supervivencia global de 19 y 10 meses en pacientes con derivación con obstrucción unilateral y bilateral, respectivamente ⁽³⁷⁾. En nuestro estudio la mediana de SG para las pacientes sin derivación fue de 29.5 meses comparada con 20 meses para las que tuvieron derivación nefrológica. Con una población donde el 83.3% presenta EC III (IIIB, IIIC1, IIIC2) y el 9.5% EC IVA, que además cursan con datos francos de deterioro renal, la mediana de SG encontrada de 24.2 meses, pudiendo ser la administración del boost, el grado de deterioro renal y el estadio clínico de las pacientes, factores determinantes que incrementan el riesgo de muerte, similar a lo reportado previamente por Hopkin y cols⁽³⁶⁾. Sin embargo, consideramos que la SLP reportada en el total de pacientes analizadas, 18.4 meses (IC95% 10.5 – 23.23), es significativa para este grupo poblacional tan vulnerable y que amerita cuidados y seguimientos estrechos a través del tiempo, ya que difiere considerablemente en un estudio de cohorte retrospectiva, donde se reporta una mediana de 9.3 meses en pacientes con características similares a nuestra población.

En el análisis multivariado, realiza en 2022, reportó que recibir un tratamiento diferente a la QT-RT (RT, QT sola o mejores cuidados de soporte), el CaCu y la hidronefrosis, fueron factores pronósticos para una menor SG; la TFG < 60 ml/min/1,73 m² no se asoció con una peor supervivencia ⁽⁹²⁾.

En nuestro estudio se realizó un estudio de análisis bivariado para identificar las variables asociadas a una menor SG, donde se reportaron como significativas el uso menor de 4 ciclos en el tratamiento, el recibir Boost al término de la RT externa y el no recibir Braquiterapia, no así la derivación nefrológica, ni una TFG < 30 ml/min/1,73m². Posterior a ello, se ajustó el análisis multivariado con dichas variables, pero sin otorgar datos estadísticamente significativos. En cuanto a los factores asociados a una menor supervivencia global fueron el recibir menos de 4 ciclos de quimioterapia y tener una TFG < 30 ml/min. De igual forma, no se encontraron factores asociados a SLP estadísticamente significativos, tanto en el modelo bivariado como el multivariado, quizás pudiera deberse al escaso número de eventos registrados en el grupo de referencia o de riesgo. Aun así, se observan tasas de respuesta completas y supervivencias largas, quienes siguen vivas a los 5 años de seguimiento.

20 Conclusión

Este ensayo clínico es el primer estudio controlado en pacientes con CaCu localmente avanzado y deterioro de la función renal. La Gemcitabina como radiosensibilizador es una alternativa para las pacientes con CaCu y deterioro renal donde el Cisplatino se encuentra

contraindicado; además, este fármaco es de fácil administración y posee una toxicidad bien tolerada, evitando que se incremente el deterioro renal. Resulta ser eficaz, con tasas de respuesta de hasta 83.3%, si es administrado en concomitancia con radioterapia y seguido de braquiterapia, similar a la documentada por Cisplatino, pero con un mejor perfil de seguridad nefrológica. La Calidad de Vida de las pacientes mejoró significativamente, posterior al tratamiento. Tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión reportaron medianas de 20 meses.

Fortalezas

Es el primer ensayo clínico en pacientes con CaCu y deterioro renal.

Se logró demostrar la eficacia de la Gemcitabina como opción de tratamiento en esta población especial, que muchas veces sólo era candidata a recibir sólo tratamiento de RT.

Las pacientes alcanzan una supervivencia similar a la obtenida por el tratamiento estándar a base de Cisplatino, en pacientes con función renal conservada.

Limitaciones

No se alcanzó aún el total de la n calculada para este ensayo clínico.

No a todas las pacientes se les logró realizar el estudio de Cistatina C, por cuestión de costos.

Es un ensayo clínico cuasiexperimental, ya que no cuenta con un grupo control.

El grupo de pacientes por intención a tratamiento no contaba con los estudios de imagen pertinentes para ser valorables en cuanto a respuesta al tratamiento.

Perspectivas a futuro

Consideramos que las pacientes con CaCu y deterioro tienen en la Gemcitabina una alternativa de tratamiento segura y efectiva, que esperamos logre considerarse como un estándar de tratamiento para este grupo tan vulnerable, y poder ampliar esta línea de investigación para observar los desenlaces tanto nefrológicos como oncológicos y su repercusión en su calidad de vida.

21 Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Publica Mex.* 2010 Dec;52(6):544–59.

3. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51:s208–19.
4. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer, version 1.2023.
5. Bhatla, N., Berek, J. S., Cuello Fredes, M., Denny, L. A., Grenman, S., Karunaratne, K., Natarajan, J. (2019). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* doi:10.1002/ijgo.12749.
6. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol.* 2019 Jan;152(1):87-93. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.026. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389105; PMCID: PMC7528458.
7. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1154–61.
8. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1144–53.
9. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan E V, Fowler WC, et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.*;17:1339–48.
10. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. *J Clin Oncol [Internet].* 2000 Apr 8;18(8):1606–13.
11. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1137–43.
12. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001. Sep 8;358(9284):781–6.
13. Vale CL, Tierney JF, Davidson SE, Drinkwater KJ, Symonds P. Substantial Improvement in UK Cervical Cancer Survival with Chemoradiotherapy: Results of a Royal College of Radiologists' Audit. *Clin Oncol [Internet].* 2010;22:590–601.
14. Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhüner A, Singh S, Bodis S. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017 May;145(2):374-385. doi:

- 10.1016/j.ygyno.2017.01.033. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28188016.
15. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2003 Oct 1;91(1):59–66.
16. Zuluaga, M. M. A., Arias, J. K. B., Barrera, M. E. G., & Sánchez LMM. Factores de riesgo para nefropatía inducida por agentes de contraste radiológico en pacientes sometidos a tomografía axial computarizada contrastada . *Clínica Universitaria Bolivariana* 2008. 2009;28(2):129–34.
17. Nicolet V, Carignan L, Bourdon F, Prosmann O. MR Imaging of Cervical Carcinoma: A Practical Staging Approach. *RadioGraphics*. 2000 Nov 1;20(6):1539–49.
18. Narayan K. Arguments for a magnetic resonance imaging-assisted FIGO staging system for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Jul;15(4):573–82.
19. Vargas VM, Acosta G, Vargas VM, Moreno MA, Rodríguez AI. Imagenología en la estadificación y recurrencia del cáncer cervicouterino. Artículo de revisión. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13-83): 172-182.
20. Carmelo Albillos Merino J, Mitjavila Casanovas M, Espino Hernández M. Las técnicas de imagen en el estudio de las enfermedades nefrológicas. Madrid, España. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1: 241-69.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. *CADTH Technol Overv*. 2010;1(4):e0128.
22. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, et al. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33:24-38.
23. Cetina L, Rivera L, Hinojosa J, Poitevin A, Uribe J, López-Graniel C, Cantú D, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-González A. Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results. *BMC Womens Health*. 2006 Feb 7;6:3. doi: 10.1186/1472-6874-6-3. PMID: 16464243; PMCID: PMC1420274.
24. Niho S, Yamanaka T, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Goto K, et al. Renal toxicity, caused by brand-name versus generic cisplatin: a comparative analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:390-5.
25. Oboh G, Akinyemi AJ, Ademiluyi AO. Inhibitory Effect of Phenolic Extract from Garlic on Angiotensin-1 Converting Enzyme and Cisplatin induced Lipid Peroxidation - In Vitro. *Int J Biomed Sci*. 2013 Jun;9(2):98-106. PMID: 23847460; PMCID: PMC3708274.
26. Stakisaitis D, Dudeniene G, Jankūnas RJ, Grazeliene G, Didziapetriene J, Pundziene B. Cisplatin increases urinary sodium excretion in rats: gender-related differences. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(1):45-50. PMID: 20234163.

27. Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network. Guidelines for cytotoxic chemotherapy in adults. A document for local expert groups in the United Kingdom preparing chemotherapy policy documents. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(1):s209-48. PMID: 11411452.
28. Goklu MR, Seckin KD, Togrul C, Goklu Y, Tahaoglu AE, Oz M, et al. Effect of hydronephrosis on survival in advanced stage cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(10):4219–22.
29. Rose PG, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, Stehman FB. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010 May 1;117(2):270–5.
30. Cetina L, Garcia-Arias A, Uribe M de J, Candelaria M, Rivera L, Oñate-Ocaña L, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol [Internet]*. 2008;29(6):608–12.
31. Brau-Figueroa H, Arango-Bravo E, Castro-Eguiluz D, Galicia-Carmona T, Lugo-Alferez LA, Cruz-Bautista I, Jiménez-Lima R, Cetina-Pérez L. Effectiveness of Concomitant Chemoradiotherapy with Gemcitabine in Locally Advanced Cervical Cancer Patients with Comorbidities. *Cancer Res Treat*. 2022 Apr;54(2):554-562. doi: 10.4143/crt.2021.375.
32. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014. May;63(5):713-35.
33. Perri T, Meller E, Ben-Baruch G, et al (2019). Palliative urinary diversion in patients with malignant ureteric obstruction due to gynaecological cancer. *BMJ Supp Palliat Care*, 2019
34. Pergialiotis V, Bellos I, Thomakos N, et al. (2019). Survival outcomes of patients with cervical cancer and accompanying hydronephrosis: A systematic review of the literature. *Oncol Rev*, 13.
35. Mishra K, Desai A, Patel S, et al (2009). Role of percutaneous nephrostomy in advanced cervical carcinoma with obstructive uropathy: A case series. *Indian J palliat Care*, 15, 37.
36. Hopkins MP, Morley GW. Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. *Cancer [Internet]*. 1993 Oct 15;72(8):2389–93.
37. Bronzon F., Kude F., Schmidt F., Foresti. (2022). Impact of hydronephrosis and kidney function on survival in newly diagnosed advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology Reports* 39 (2022) 100934. doi.org/10.1016/j.gore.2022.100934.
38. Sanchez-Periut E, Muro-Toledo G, Losada-Guerra J, Reyes-Almeida L. La nefrostomía percutánea en el carcinoma cérvico-uterino avanzado con uropatía obstructiva. *Rev Mex Urol*. 2016 Jul 1;76(4):207–12.
39. Duan SB, Wu HW, Luo JA, Liu FY. Assessment of renal function in the early stages of nephrotoxicity induced by iodinated contrast media. *Nephron [Internet]*. 1999;83(2):122–5.

40. Brenner B (Ed). WB Saunders Company. The Kidney, 7th Ed. 2004. 2 vol. Pags: 2870.
41. Farias R. Tasa de filtración glomerular mediante depuración de creatinina y fórmula MDRD en la enfermedad renal crónica. Saus online 2012;16: 1-11.
42. Bailie GR, Uhlig K, Levey AS. Clinical Practice Guidelines in Nephrology: Evaluation, Classification, and Stratification of Chronic Kidney Disease. *Pharmacotherapy*. 2005. Apr;25(4):491–502.
43. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001 Jan 1;37(1):S66–70.
44. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Surribas DP, Castela AM, Sanjuán JB. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. 2011;31(3):331–45.
45. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089–100.
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5 [;150(9):604.
47. Stevens LA, Levey AS. Current Status and Future Perspectives for CKD Testing. *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar 1;53(3):S17–26.
48. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
49. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Stevens PE; Conference Participants. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2021 Sep;100(3):516-526. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.028. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34252450.
50. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limonés R, Rodríguez E, Avila-Diaz M, Arreola F, Gomez A, Ballesteros H, Becerril R, Paniagua R. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl*. 2005 Aug;(97):S11-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09702.
51. Thanos L, Mylona S, Stroumpouli E, Kalioras V, Pomoni M, Batakis N. Percutaneous CT-Guided Nephrostomy: A Safe and Quick Alternative Method in Management of Obstructive and Nonobstructive Uropathy. *J Endourol* [Internet]. 2006 Jul 21;20(7):486–90.
52. Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria* [Internet]. 2014;46(9):501–19.
53. Cepeda FJ, Fernández E, Pobes A, Baños LM. Utility of cystatin-C in hospitalized patients. Comparing with different methods of assessing renal function. 2007;168–74.
54. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Management of Urinary Tract Obstruction Clinical Condition: Radiologic Management of Urinary Tract Obstruction.

55. Hui Y, Reitz J. Gemcitabine: a cytidine analogue active against solid tumors. *Am J Heal Pharm*. 1997;54(2).
56. Csoka K, Liliemark J, Larsson R, Nygren P. Evaluation of the cytotoxic activity of gemcitabine in primary cultures of tumor cells from patients with hematologic or solid tumors. *Semin Oncol*. 1995 Aug;22(4 Suppl 11):47–53.
57. Hernández P, Olivera P, Dueñas-Gonzalez A, Pérez-Pastenes M, Zárata A, Maldonado V, et al. Gemcitabine activity in cervical cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2001 Dec 1;48(6):488–92.
58. McCormack M, Thomas H. A phase Ib study of gemcitabine (gem) and concurrent radiotherapy (rt) in carcinoma of the cervix. *Clin Med* [Internet]. 2000; Available from: <https://insights.ovid.com/annals-oncology/anonc/2000/00/004/phase-ib-study-gemcitabine-gem-concurrent/401/00002352>
59. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Ieumwananontachai N, Thephamongkhol K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 Jun;81(3):404–7.
60. Boualga K. A phase II study of gemcitabine (G) and concomitant radiotherapy (R) in locally advanced carcinoma of the cervix (LACC). *Int J Cancer*. 2002;100:378.
61. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, Hollis D, Mani S, Hawkins M, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Jul 14;18(14):2780–7.
62. Cetina, L., Rivera, L., Candelaria, M., de la Garza, J., & Dueñas-González, A. (2004). Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anti-Cancer Drugs*, 15(8), 761–766.
63. Verma AK, Arya AK, Kumar M, Kumar A, Gupta S, Sharma D, et al. Weekly cisplatin or gemcitabine concomitant with radiation in the management of locally advanced carcinoma cervix: results from an observational study. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 Dec;20(4):221.
64. Brau-Figueroa H, Arango-Bravo E, Castro-Eguiluz D, Galicia-Carmona T, Lugo-Alferez LA, Cruz-Bautista I, Jiménez-Lima R, Cetina-Pérez L. Effectiveness of Concomitant Chemoradiotherapy with Gemcitabine in Locally Advanced Cervical Cancer Patients with Comorbidities. *Cancer Res Treat*. 2022 Apr;54(2):554-562. doi: 10.4143/crt.2021.375.
65. Luvián-Morales J, Flores-Cisneros L, Jiménez-Lima R, Alarcón-Barrios S, Salazar-Mendoza J, Castro-Eguiluz D, Cetina-Pérez L, Oñate-Ocaña LF. Validation of the QLQ-CX24 questionnaire for the assessment of quality of life in Mexican women with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Sep;31(9):1228-1235. doi: 10.1136/ijgc-2021-002720. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34353855.
66. Ramchandani P, Cardella JF, Grassi CJ, Roberts AC, Sacks D, Schwartzberg MS, et al. Percutaneous

Nephrostomy. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2003;14:277–81.

67. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365-76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365. PMID: 8433390.

68. Greimel ER, Kuljanic Vlastic K, Waldenstrom AC, Duric VM, Jensen PT, Singer S, Chie W, Nordin A, Bjelic Radisic V, Wydra D; European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Group. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24.

69. Bruner DW, Wasserman T. The impact on quality of life by radiation late effects. *Int J Radiat Oncol*. 1995 Mar 30;31(5):1353–5. A

70. Klee M, Thranov I, Machin D. Life after Radiotherapy: The Psychological and Social Effects Experienced by Women Treated for Advanced Stages of Cervical Cancer. *Gynecol Oncol*. 2000 Jan 1;76(1):5–13.

71. Espinosa JR, Cetina LC. Evaluación de la seguridad y eficacia de la gemcitabina en el tratamiento con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con deterioro renal. Tesis Biblioteca Universidad Autónoma de México. 2015

72. Lugo LA, Cetina LC. Evaluación de la seguridad y eficacia quimiorradioterapia concomitante con Cisplatino vs Gemcitabina como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y con comorbilidades. Tesis Biblioteca Universidad Autónoma de México. 2016

73. Cuevas M, Cetina LC. Evaluación de la seguridad y eficacia de la gemcitabina en el tratamiento con quimiorradioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con deterioro renal. Tesis Biblioteca Universidad Autónoma de México. 2016

74. Russell AH, Walter JP, Anderson MW, Zukowski CL. Sagittal magnetic resonance imaging in the design of lateral radiation treatment portals for patients with locally advanced squamous cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1992 Jan 1;23(2):449–55.

75. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1170–6.

76. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Feb 1;79(2):348–55.

77. Lee LJ, Das IJ, Higgins SA, Jhingran A, Small W, Thomadsen B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: Low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* [Internet]. 2012 Jan;11(1):53–7.

78. Eminowicz G, Hall-Craggs M, Diez P, McCormack M. Improving target volume delineation in intact cervical carcinoma: Literature review and step-by-step pictorial atlas to aid contouring. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2016 Sep 1;6(5):e203-13.
79. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, Powell MEB. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2005 Dec 1;63(5):1604–12.
80. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1170–6.
81. Beriwal S, Heron DE, Kim H, King G, Shogan J, Bahri S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of vulvar carcinoma: a comparative dosimetric study with early clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 Apr 1;64(5):1395–400.
82. Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, et al. NCCN Guidelines Version 1.2017 Panel Members Cervical Cancer Emily Wyse Patient Advocate. 2017
83. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* [Internet]. 2012 Jan;11(1):47–52.
84. Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, McCormack M, Toita T, Narayan K, et al. International Brachytherapy Practice Patterns: A Survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol*. 2012 Jan 1;82(1):250–5.
85. Torreglosa-Hernández S, Grisales-Romero H, Morales-Carmona E, Hernández-Ávila JE, Huerta-Gutiérrez R, Barquet-Muñoz SA, et al. Supervivencia y factores asociados en pacientes con cáncer cervicouterino atendidas por el Seguro Popular en México. *Salud Publica Mex*. 2022;64(1):76–86.
86. Nasri H. Cisplatin and renal injury; current concepts. *J Ren Inj Prev*. 2013;2(3):89–90
87. Diario Oficial de la Federación. Programa Institucional 2020-2024 del Instituto Nacional de Cancerología. [DOF - Diario Oficial de la Federación](#) (Internet).
88. Alarcón-Barrios S, Luvian-Morales J, Castro-Eguiluz D, Delgadillo-González M, Lezcano-Velázquez BO, Arango-Bravo EA, Flores-Cisneros L, Aguiar Rosas S, Cetina-Pérez L. Chemoradiotherapy treatment with gemcitabine improves renal function in locally advanced cervical cancer patients with renal dysfunction. *Curr Probl Cancer*. 2023 Nov 20;48:101041. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2023.101041. Epub ahead of print. PMID: 37988902.
89. Siefker-Radtke AO, Campbell MT, Munsell MF, Harris DR, Carolla RL, Pagliaro LC. Front-line Treatment with Gemcitabine, Paclitaxel, and Doxorubicin for Patients With Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer and Poor Renal Function: Final Results from a Phase II Study. *Urology*. 2016 Mar;89:83-9. doi: 10.1016/j.urology.2015.12.007. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26723185; PMCID: PMC4792756.

90. Delaloge S, Llombart A, Di Palma M, Tourani JM, Turpin F, Ni L, Forgue ST, Le Chevalier T. Gemcitabine in patients with solid tumors and renal impairment: a pharmacokinetic phase I study. *Am J Clin Oncol*. 2004 Jun;27(3):289-93. doi: 10.1097/01.coc.0000071382.14174.c5. PMID: 15170150.
91. Song Y, Fei X, Song Y. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stent in the management of gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(4):697–702.
92. Damian FB, de Almeida FK, Fernandes FS, Jimenez MF. Impact of hydronephrosis and kidney function on survival in newly diagnosed advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol Reports*. 2022;39:100934.



EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas “correctas” o “incorrectas”. La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor escriba sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para realizar actividades que requieren de un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compras pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al sanitario?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Sintió que se le corto la respiración?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
16. ¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Su condición física o su tratamiento médico le han causado dificultades financieras?	1	2	3	4

En las siguientes preguntas por favor, dibuje un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría, en general, su salud durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente

30. ¿Cómo valoraría, en general, su calidad de vida durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente



EORTC QLQ – CX24

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor, indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor, responda rodeando con un círculo el número que mejor describa su caso.

Durante la semana pasada:	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Ha tenido cólicos en el abdomen?	1	2	3	4
32. ¿Ha tenido alguna dificultad para controlar el intestino (ej.: involuntaria)?	1	2	3	4
33. ¿Ha observado la presencia de sangre en sus heces (evacuaciones)?	1	2	3	4
34. ¿Orinaba con frecuencia?	1	2	3	4
35. ¿Ha sentido dolor o ardor al orinar?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido pérdidas de orina (ej.: involuntaria)?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido alguna dificultad para vaciar su vejiga?	1	2	3	4
38. ¿Ha tenido hinchazón en una o ambas piernas?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido dolor en la espalda baja?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido hormigueo/entumecimiento y/o una disminución de la sensibilidad en manos o pies?	1	2	3	4
41. ¿Ha sentido irritación o molestias vaginales o vulvares?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido flujo vaginal?	1	2	3	4
43. ¿Ha tenido alguna hemorragia vaginal anormal?	1	2	3	4
44. ¿Ha sentido falta de aire y/o sudores?	1	2	3	4
45. ¿Se sintió menos atractiva físicamente a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
46. ¿Se sintió menos femenina a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
47. ¿Se sintió desilusionada con su cuerpo?	1	2	3	4

Por favor, pase a la siguiente página

Durante las últimas cuatro semanas:

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
48. ¿Le ha preocupado que el sexo pudiera resultar doloroso?	1	2	3	4
49. ¿Ha tenido una vida sexual activa?	1	2	3	4

Por favor responda a las siguientes sólo si ha estado sexualmente activo en las 4 últimas semanas

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
50. ¿Tuvo sequedad vaginal durante la actividad sexual?	1	2	3	4
51. ¿Tuvo problemas porque sintió que su vagina se había vuelto más corta?	1	2	3	4
52. ¿Tuvo problemas porque sintió que su vagina se había vuelto más estrecha?	1	2	3	4
53. ¿Tuvo problemas porque sintiera dolor durante las relaciones sexuales?	1	2	3	4
54. ¿Les resultaron placenteras las relaciones sexuales?	1	2	3	4