

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Estudio fase II de Capecitabina más Radioterapia
simultáneas en el tratamiento de primera línea del
carcinoma epidermoide del cuello uterino etapas
IIB - IIIB

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ONCOLOGO MEDICO
P R E S E N T A

ANGEL GOMEZ VILLANUEVA

Facultad de Medicina



DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LAURA TORECILLAS TORRES

MEXICO, D. F.

2005

m. 342196



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

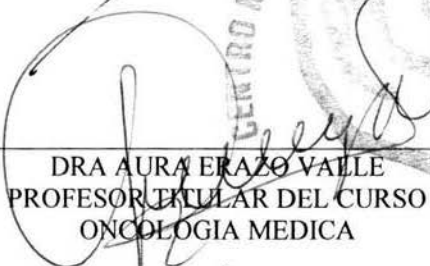
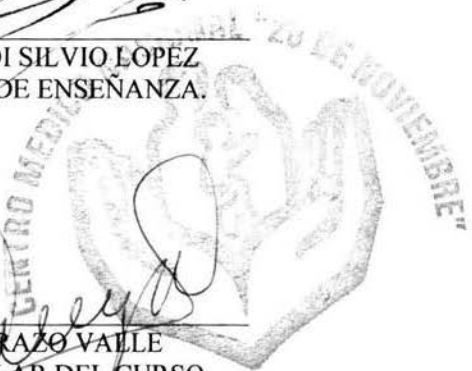
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.




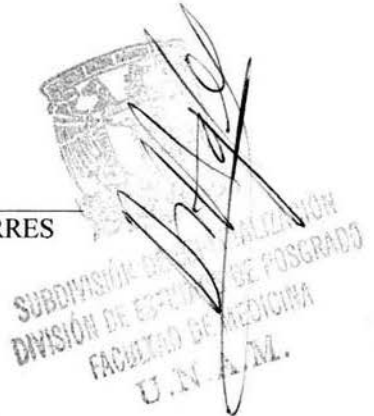
DR MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA.



DRA AURA ERAZO VALLE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
ONCOLOGIA MEDICA



DRA LAURA TORRECILLAS TORRES
ASESOR DE TESIS



DR ANGEL GOMEZ VILLANUEVA
AUTOR DE TESIS

INTRODUCCION

El cáncer del cuello uterino (CACU) es la neoplasia maligna más frecuente en México y en América Latina. De acuerdo al Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México del año 2000¹, este tumor maligno en su forma in situ e invasora ocupa el primer lugar en incidencia correspondiendo al 24 % de los casos totales y afectando con más frecuencia a los grupos de edad de 20-24, 35-39 y 40-44 años. En el periodo 1990 a 1994, el cáncer cérvico-uterino fue el responsable de 21,554 muertes y de 4,392 solamente en 1995². Esta neoplasia a pesar de ser de los escasos tumores malignos cuyo diagnóstico oportuno es sencillo, de bajo costo y eficaz en tamizaje de la población general, el diagnóstico en etapas avanzadas (II B en adelante) se establece con frecuencia en estadios incurables en más de dos terceras partes de nuestros casos.

La supervivencia a 5 años en pacientes con CACU y tratamiento quirúrgico en etapas tempranas (0 a IB) es del 85% al 100%. Sin embargo, a partir de etapas IB con gran volumen tumoral y etapas II en adelante, el tratamiento quirúrgico radical locorregional no es posible. La supervivencia con radioterapia, que es el tratamiento estándar, se reduce a 60% para etapas IIB, a 30% para etapas III A-B, a 25% para etapas IVA y menos del 10% en IVB³. Incluso, 16-20% de las enfermas sometidas a histerectomía radical tipo III, presentarán recaída pélvica y/o distante con pocas alternativas de curación⁴.

Para mejorar la supervivencia en pacientes con CACU localmente avanzado, se requiere una mejoría en el control pélvico y sistémico. Existen múltiples publicaciones que han demostrado la quimiosensibilidad del cáncer del cérvix⁵.⁵ Estos antecedentes dieron pie a múltiples estudios neoadyuvante fase II de quimioterapia en enfermas con CACU sin tratamiento previo, etapas IB a IVA, empleando combinaciones con los fármacos citotóxicos más activos conocidos: Ifosfamida, Cisplatino, Carboplatino, Bleomicina, Mitomicina y Vincristina^{6,7,8,9,10}. Las respuestas objetivas tumorales descritas fueron del 43% al 82% con remisiones completas entre 4% y 33%. La mayoría de estos pacientes fueron tratados posteriormente con radioterapia y la supervivencia así como el periodo libre de enfermedad parecían mejorar, en comparación con los resultados del tratamiento de radioterapia estándar sola. Estos estudios permitieron conocer aspectos útiles y prácticos relacionados con la respuesta a quimioterapia en CACU: responden mejor los tumores con menor volumen del tumor primario cervical; la respuesta es mayor en las etapas IB y IIA comparadas con las III y IV; la tolerancia general es satisfactoria sin aumentar la

toxicidad posterior asociada a la radioterapia; pocos casos progresaron bajo quimioterapia (la proporción fue similar a la observada durante el tratamiento de radioterapia solamente) y la reducción tumoral inicialmente se presenta en las regiones periféricas (parametrios y muy probablemente ganglios distantes afectados) con respuesta central del primario relativamente tardía (a partir del 2 ciclo en adelante).

Los resultados de los estudios mencionados ameritaban corroboración a través de protocolos prospectivos y comparativos (fase III) con un brazo control basado en el tratamiento estándar de radioterapia sola. Son pocos los estudios publicados que contienen un número importante de enfermas que permiten establecer conclusiones fidedignas. A pesar de esto, al menos dos de éstos confirman que pese a la elevada tasa de respuesta tumoral con quimioterapia, el índice de control de la enfermedad a largo plazo es similar para quimioterapia neoadyuvante + radioterapia comparada con radioterapia sola, así como la supervivencia a 3 años y el período libre de enfermedad ^{11,12,13}. En vista de estos antecedentes, la quimioterapia sola neoadyuvante ha dejado de ser un programa de tratamiento atractivo para ensayos clínicos.

Recientemente, grupos de trabajo cooperativo han demostrado el beneficio del uso simultáneo de quimioterapia con radioterapia en el tratamiento del cáncer del cuello uterino. Estos estudios muestran quizá, la mejoría más relevante obtenida en los últimos 30 años en el tratamiento de esta neoplasia maligna. La radioterapia se ha empleado desde principios del siglo pasado y en forma exitosa en el tratamiento del cáncer cérvico-uterino. Los lineamientos básicos permanecen prácticamente sin cambios desde 1970 ¹⁴. Se han explorado múltiples modificaciones con la intención de mejorar la eficacia, tales como hipertermia, irradiación con haz de neutrones, braquiterapia intersticial y terapia intracavitaria a altas dosis. Ninguna de estas modalidades ha mostrado un impacto importante en el resultado del tratamiento, ya que la recurrencia local en enfermedad localmente avanzada sigue siendo un problema.

Cuando la quimioterapia se emplea en combinación con la radioterapia, se puede obtener un beneficio teórico ya que el efecto sistémico controla las metástasis subclínicas situadas fuera del campo de irradiación. Adicionalmente, la quimioterapia puede incrementar el efecto local de la radioterapia por múltiples mecanismos, como efecto aditivo de la muerte celular, sincronización de las células en el período sensitivo a la radioterapia del ciclo celular, e inhibición de la reparación del daño subletal de la radiación ¹⁵. El empleo simultáneo de la quimioterapia y radioterapia explota por tanto, no sólo el efecto aditivo y sinérgico de ambos tratamientos, si no que evita el retraso local de la irradiación y deja menor oportunidad al desarrollo inducido de resistencia tumoral asociado a la exposición previa de la quimioterapia. Sin embargo, esta terapia combinada requiere un diseño especial para evitar la toxicidad grave relacionada con el efecto aditivo de daño a tejidos con ambos tratamientos ¹⁶. Los fármacos empleados en conjunto con radioterapia en el cáncer del cérvix

uterino incluyen hidroxiurea, cisplatino, fluorouracilo (5-FU) y mitomicina. Estudios iniciales *in vitro* demostraron toxicidad sinérgica de la hidroxiurea (inhibidor de ribonucleótido reductasa) y radiación. Los estudios iniciales por Piver¹⁷ y cols revelaron beneficio en pacientes con cáncer cérvico-uterino y el grupo colaborativo de trabajo GOG desarrolló dos estudios. El primero de Hreshchyshyn y cols¹⁸ comparando radioterapia + hidroxiurea vs radio terapia + placebo en 90 enfermas con etapas III B y IVA confirmando el incremento en la respuesta tumoral (68% vs 48%), en el período libre de progresión (13.6 vs 7.6 meses) y aumento de supervivencia media (19.5 meses vs 10.7 meses). El segundo de Stehman y cols comparando hidroxiurea + radioterapia vs misonidazol + radioterapia, demostró mejor supervivencia para la combinación de hidroxiurea ($p=0.07$) y menor neurotoxicidad.

La mayoría de los estudios aleatorizados posteriores han comparado programas que contienen cisplatino en terapia simultánea con radioterapia. El cisplatino tiene diversas ventajas teóricas y prácticas, incluyendo su eficacia antitumoral como agente solo y baja toxicidad medular, en pacientes con cáncer recurrente y previamente irradiadas. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado aumento de la citotoxicidad cuando el cisplatino se combina con la radioterapia. Uno de los mecanismos postulados es la inhibición de la reparación del daño subletal inducido por la radioterapia y una sensibilización preferencial en células hipóxicas, en donde la radioterapia sola puede tener efecto menor²⁰.

Varios de los estudios de quimio-radioterapia concomitante han combinado 5-FU con Cisplatino ya que ambos fármacos tienen efecto radiosensibilizador y ambos son sinérgicos entre ellos. El 5-FU probablemente interfiere con la reparación del daño por la radiación. En una serie de estudios *in vitro*, Bayfield y cols²¹ demostraron que para lograr los efectos sinérgicos, las células deben ser expuestas al 5-FU por lo menos durante 24 horas después de la radioterapia. Estos resultados y la experiencia del 5-FU en tumores del tracto digestivo, orientaron al empleo de infusiones continuas de 5-FU en conjunto con la radioterapia. Thomas y cols²² mostraron en un estudio aleatorizado, que la administración de 5-FU en infusión continua en conjunto con radioterapia en cáncer del cuello uterino etapas IB2, IIA y IIB mejoraba los resultados. En la mayoría los estudios de quimio-radioterapia en cáncer cérvico-uterino, se han empleado cisplatino y 5-FU en combinación. La hidroxiurea que inhibe la RNA reductasa, reduce la formación de deoxiuridin-monofosfato, que compite con la fluorodeoxiuridin monofosfato por la timidilato-sintetasa. En teoría, esto resultaría en un efecto aditivo o sinérgico si la hidroxiurea se combinase con 5-FU. Sin embargo existe poca información de estudios clínicos, ya que la combinación aumentaría la toxicidad.

Recientemente, 5 estudios aleatorizados han comparado programas basados en cisplatino con radioterapia vs radioterapia sola o con hidroxiurea (tabla 1).

Tabla 1. Estudios de quimio y radioterapia en cáncer del cérvix uterino

ESTUDIO	ETAPAS	RADIO-TERAPIA	QUIMIO-TERAPIA	NO. PTES	ILE/ILP 5 años	valor ρ	SOBREVIDA	valor ρ
RTOG 9001 (23)	IIB – IV A IB-IIA alto riesgo	pelvis/ paraórtico	-	193	40 %	<.001	5 años 58 %	.004
		pelvis	Platino+ 5 FUx 3	193	67 %		5 años 73 %	
GOG 120 (24)	IIB, III, IVA	pelvis teleterapia + braquiterapia	Platino	176	67%	<.001	4 años 66%	.004
			Platino +5 FU +Hidroxiurea	173	64%		4 años 67%	
			Hidroxiurea	177	47%		4 años 50%	
GOG 85 (25)	IIB, III, IVA	pelvis teleterapia + braquiterapia	Platino + 5 FU	177	51 %	.033	6 años 55 %	.018
			Hydoxyurea	191	40 %		6 años 43 %	
GOG 123 (26)	IB voluminoso > 4 cm	pelvis teleterapia + braquiterapia	Platino ⇨ histerectomía	183	79 %	<.001	3 años 83 %	.008
			⇨ histerectomía	186	63 %		3 años 74 %	
SWOG 8797 (27)	IA2, IB, IIA	post-cirugía ⇨ pelvis	Platino + 5 FU	243	80% a 4 años	.003	4 años 81 %	.007
			-		63% a 4 años		4 años 71 %	

En el estudio de Morris y cols ²³ del RTOG, se aleatorizaron 401 casos etapas IB-IVA para recibir quimio-radioterapia con Cisplatino y 5-FU o radioterapia con campos extendidos. El brazo control se basó en un estudio anterior del RTOG que mostró incremento de la sobrevida cuando la irradiación a la región para-aórtica se añadía a la irradiación pélvica estándar en casos con etapas IB-IIB. El estudio descrito en la tabla 1 confirma que la sobrevida a 5 años mejoró en el grupo de quimio-radioterapia comparado incluso con el tratamiento de campos extendidos. En tratamiento combinado además redujo la tasa de fallas locales y la frecuencia de recurrencia sistémica. La toxicidad fue mayor en este brazo combinado, pero después de 60 días, los efectos residuales fueron similares.

Otro estudio del grupo GOG ²⁴ comparó 3 brazos: radioterapia + cisplatino, radioterapia + cisplatino, 5-FU, hidroxiurea y radioterapia + hidroxiurea. La sobrevida observada en los dos brazos que contenían platino fue mayor que la del brazo de hidroxiurea solo (66%, 64% vs 39%). Las fallas locales también fueron menores en los dos brazos que contenían cisplatino. Como era esperable, la toxicidad del brazo que contenía los 3 fármacos fue

mayor que el brazo de cisplatino solo.

El tercer estudio descrito en la tabla 1 pertenece al grupo GOG ²⁵ y aleatorizó 388 pacientes etapas IIB-IVA a dos brazos: cisplatino y 5-FU + radioterapia vs hidroxiurea + radioterapia. Las pacientes del grupo basado en cisplatino tuvieron menor toxicidad hematológica y mayor sobrevida a 5 años (63% vs 47%) que las del grupo de hidroxiurea.

El cuarto estudio analizado pertenece también al grupo GOG ²⁶ y el diseño se basó en la experiencia de un estudio anterior de los 1980's que demostró que la histerectomía radical en etapas IB posterior a la radioterapia lograba reducir el índice de recaídas. El grupo control por tanto, consistió en radioterapia seguida de histerectomía en etapas IB voluminosas vs. quimio-radioterapia con cisplatino semanal seguida de histerectomía. Los resultados de la pieza histopatológica revelaron un índice significativamente menor de enfermedad residual en los casos de tratamiento de quimio-radioterapia inicial. La sobrevida libre de progresión y la sobrevida total también fueron más favorables para el grupo de quimio-radioterapia. La leucopenia y la toxicidad gastrointestinal fueron más importantes en el brazo de quimio-radioterapia, pero fue transitoria.

El quinto estudio del grupo SWOG ²⁷ difiere de los anteriores ya que analiza el tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia basada en cisplatino y 5-FU por dos ciclos, seguida de 2 ciclos más de quimioterapia sola vs radioterapia sola, aplicadas en casos de alto riesgo de recurrencia posterior a histerectomía radical. Los casos de alto riesgo se consideraron aquellos con metástasis ganglionares, extensión parametrial y márgenes con actividad tumoral). Los casos tratados fueron etapas 1A2, IB y IIA. El estudio confirmó una mejoría en la sobrevida de 63% a 81%.

Globalmente, las conclusiones de los cinco estudios mostraron una mejoría del cisplatino más radioterapia comparada con radioterapia sola, al reducir el riesgo de recurrencia y muerte gracias al efecto de la quimio-radioterapia. En estos estudios involucraron un total de 1,894 enfermas con cáncer cérvico-uterino en diversas etapas y candidatas a radioterapia. La reducción relativa del riesgo de recaída en 30% y de muerte en 50% fueron similares en los 5 estudios y esta evidencia dio pie a que el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica emitieran un boletín de alerta anunciando que se debe "considerar de manera muy especial" la incorporación del cisplatino a la radioterapia en el manejo del cáncer del cuello uterino²⁸.

A pesar de los resultados en los estudios mencionados, aun quedan algunas interrogantes que ameritan respuesta. Por ejemplo, ¿cuál es el papel del 5-FU solo con radioterapia? Varios de los estudios publicados con 5-FU solo o combinado y los resultados son favorables. Los estudios iniciales han revelado

que el 5-FU solo puede ser de gran beneficio para algunas pacientes ²² y el papel del 5-FU en infusión continua en modelos de carcinoma epidermoide queda claro en el beneficio antitumoral logrado en tumores malignos de cabeza y cuello ²⁹.

Por otro lado, el intento de incorporar quimioterapia a la radioterapia se ha acompañado de mayor toxicidad asociada al efecto sinérgico en tejidos sanos así como el efecto puramente tóxico relacionado con los citotóxicos. El cisplatino se acompaña de toxicidad renal y los enfermos con trastornos funcionales previos o problemas obstructivos de las vías urinarias (como sucede en varias pacientes con cáncer del cuello uterino), tienen un mayor riesgo de este tipo de toxicidad. El cisplatino, por otro lado, se acompaña de emesis importante que requiere tratamiento de apoyo, en ocasiones prolongado, ya que la misma radioterapia incrementa esta toxicidad. Las pacientes tratadas necesitan ser hospitalizadas si la administración cada 21 días o al menos ameritan un período de hidratación parenteral en un área hospitalaria y supervisión médica durante el tratamiento si se aplica semanalmente. En conclusión, la administración es tóxica e incómoda para la enferma así como para el equipo médico. Por lo tanto es necesario explorar nuevos fármacos con menor complejidad en su administración y en la vigilancia de toxicidad.

Capecitabina es una fluoropirimidina oral. La estructura del carbamato permite que se absorba rápidamente como molécula intacta, a diferencia del 5-FU que se absorbe erráticamente por esta vía. En el primer paso, la Capecitabina es hidrolizada por la carboxilesterasa en el hígado al intermediario a 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). El siguiente paso ocurre en el hígado o en el tejido neoplásico, donde la citidinda aminasa convierte la 5'-DFCR al segundo intermediario, 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). La timidina fosforilasa (TP), es altamente activa y se encuentra en grandes concentraciones en el tejido tumoral, convierte la 5'-DFUR en 5-FU en el paso de transformación final. Por consiguiente, el 5-FU se genera preferentemente en tejido neoplásico. Los niveles de TP son mayores en algunos tejidos tumorales comparativamente con el tejido normal, lo que permite que las concentraciones finales de 5-FU intratumoral sean altas. Un ejemplo muy claro es la concentración 13 veces de TP en el tejido con carcinoma del cuello uterino en contra de la concentración 8 veces de TP en tejido sano del cervix³⁰ lo que en teoría hace a Capecitabine un fármaco ideal para estas neoplasias. La información internacional de la utilidad de Capecitabine en cáncer del cervix uterino es escasa. Moiseyenko y colaboradores ³¹. Basados en las ventajas teóricas de altas concentraciones de TP en el tejido tumoral del cervix, sometieron a tratamiento a 24 enfermas con carcinoma epidermoide previamente tratado con radioterapia y quimioterapia sistémica paliativa. Observaron 2 respuestas completas y 2 respuestas parciales (respuesta objetiva 17%) lo que representa una elevada actividad en estas condiciones.

La TP es una enzima esencial en la activación citostática de Capecitabina dentro del tumor. Sawada y cols³² demostraron que la exposición del tejido neoplásico a la irradiación, induce un incremento en la concentración de TP intracelular hasta 13 veces más en el curso de 9 días de irradiación con 5 Gy. Esta "sobre-regulación" de TP por la radioterapia es otra ventaja teórica del empleo simultáneo de Capecitabina y radioterapia (sinergismo) a diferencia de otras pirimidinas fluorinadas como UFT o el mismo 5 FU que no muestran efecto sinérgico con radioterapia relacionado con el TP. Clínicamente, la administración simultánea de Capecitabina más radioterapia se ha estudiado en tumores malignos del recto con el objeto de preservar la función.

Los estudios de Capecitabine más radioterapia en cáncer de recto permiten tener una idea de la dosis y toxicidad para en cáncer del cérvix uterino. Dunst y cols³³ describieron un proyecto de escalación de dosis de 250 mg a 1000 mg/m² dos veces/día, por 5 días a la semana asociado a radioterapia 1.8 Gy al día a pelvis para una dosis total planeada de 50.4 Gy y sobredosis de 5.4 en algunos casos. La dosis máxima tolerable (DMT) fue 1000 mg dos veces al día, lo que significa que la dosis recomendable para estudios fase II es la inmediata inferior de 825 mg/m² dos veces al día. Aunque esta información es de utilidad para programar dosis iniciales en casos de cáncer del cérvix uterino, ortodoxamente se requiere información de un estudio de escalación de dosis en cáncer del cérvix con la intención de encontrar la DMT para estos casos. Las dosis de radioterapia, el isocentro de la irradiación y la toxicidad a tejidos difieren discretamente de los tratamientos para recto. Por esta razón, se desarrolló un estudio fase I de escalación de dosis de Capecitabine más radioterapia simultánea en CACU etapas IIB a IIIB en el hospital 20 de Noviembre del ISSSTE³⁴. La DMT encontrada en un grupo de 21 pacientes fue 825 mg/m² dos veces al día. Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar eficacia antitumoral por ser fase I, cabe notar que 10 de 12 pacientes evaluables al momento del corte del estudio contaban con remisión completa por exploración ginecológica y estudio histopatológico. El único efecto tóxico observado grado 3 fue elevación transitoria por más de 8 días, de ALT. Este perfil de toxicidad se compara favorablemente con la toxicidad grado 3-4 descrita para las pacientes tratadas con Cisplatino semanal y radioterapia simultáneas en el estudio de Pearcy y cols³⁵: genitourinaria 17%, gastrointestinal 16% (incluso una defunción), hematológica 6%, cardiovascular 3%, metabólica 2%, neurológica 2% y cutánea 3%.

La supervivencia y el período libre de recurrencia en el cáncer de cervix uterino etapas II B a III B, han mejorado recientemente con quimioterapia basada en cisplatino más radioterapia radical. El cisplatino es un fármaco incómodo en su aplicación para la paciente y para el equipo médico, ya que requiere administración intravenosa e hidratación en áreas especializadas de quimioterapia o en hospitalización. Además, es nefrotóxico, neurotóxico, ototóxico y muy emetógeno³⁵. Capecitabina es un fármaco fácil de manejar para

las pacientes y el equipo médico, ya que es oral y de baja toxicidad. En el tejido neoplásico del cáncer del cérvix, existe una alta concentración de timidinafosforilasa de la cual depende la eficacia de Capecitabine³⁰. Además, la radioterapia origina sobrerregulación de esta enzima, lo que incrementa su eficacia teórica³². Capecitabine cuenta con efecto sinérgico clínico demostrado cuando se asocia a la radioterapia³³ y la experiencia en el estudio fase I³⁴ revela que una dosis de 825 mg/m² dos veces al día es segura y eficaz. Para poder confirmar que la aplicación de Capecitabine más radioterapia es de baja toxicidad y de fácil manejo, se requiere un estudio fase II cuya información garantice la seguridad del tratamiento en las pacientes para poder compararlo con radioterapia y cisplatino en un estudio posterior fase III.

Los objetivos del estudio fueron determinar la tolerancia y seguridad de la combinación de Capecitabine más radioterapia en el cáncer epidermoide del cuello uterino etapas IIB a IIIB y como objetivo secundario fue el determinar la respuesta tumoral de Capecitabine más radioterapia en el cáncer epidermoide del cuello uterino etapas IIB a IIIB. Se diseñó este estudio fase II de Capecitabina más radioterapia radical (teleterapia más braquiterapia) en cáncer del cuello uterino etapas IIB a IIIB sin tratamiento previo.

Pacientes

Se incluyeron enfermas del CMN 20 de Noviembre con cáncer de cérvix corroborado por biopsia y con histología de carcinoma epidermoide o cualquier grado de diferenciación, con etapas IIB a IIIA de la clasificación de la FIGO, con edades : \geq de 18 años y \leq 75 años, ECOG 1-2, con condiciones funcionales orgánicas normales a nivel renal y hepático: Hb $>$ 10g/l Leucocitos $>$ 4,000/mm³ Neutrófilos $>$ 1,500/mm³ Plaquetas $>$ 1 50,000/mm³ Depuración de creatinina en orina de 24 hrs $>$ 60 ml/mm (o calculada con la fórmula de Cockcroft Gault) Bilirrubina total $<$ 1.5xN, ALT y ST $<$ 1.5Xn, dentro de los estudios de extensión para confirmar etapa clínica se realizaron TAC abdominal y pélvico, cistoscopia y rectosigmoidoscopia. Urografía excretora según la discreción del investigador.

Se excluyeron si tuvieron enfermedades concomitantes de difícil control como diabetes mellitus dependientes de insulina, e infecciones no controladas pacientes con tratamiento previo de radio o quimioterapia para el cáncer del cervix, dificultad anatómica pélvica que impida valoraciones clínicas completas o braquiterapia, pacientes con SIDA pese a que cursen con buenas condiciones generales.

Método

Se emplearon las técnicas de radioterapia externa empleadas para el cáncer de cérvix en etapas IIB y IIIB recomendadas de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), en donde los parámetros son los siguientes: factores

físicos: megavoltajes con energías mayores de 6MV y la fuente de irradiación como mínimo a 100 cm a piel, con cobalto 60 (1.4 MV). La distancia mínima a 80 cm de la piel, los campos de radiación externa anterior-posterior, donde sus puntos de referencia son: el margen superior es una línea horizontal que pasa a través de la unión entre los cuerpos vertebrales L4-L5, el margen lateral es la línea intertrocanterea o 1.5 a 2 cm de línea innominada de la pelvis verdadera, el margen inferior se traza con una línea horizontal a través del borde inferior de los agujeros obturadores, los campos laterales pélvicos los márgenes superiores e inferiores son idénticos que los puntos de referencia del campo anterior-posterior, el margen del campo anterior se traza una línea en la sínfisis de pubis, y el margen posterior se traza una línea como punto de referencia en S3. El incremento de las técnicas de radiación externa parametrial en un campo de 8 cm de ancho y 12 cm de longitud para campo unilateral y para incremento parametrial bilateral el campo es de 16 cm de ancho y 12 cm de longitud. Las dosis de irradiación para tratamiento a la pelvis fue de 45 Gy, en 1.8 Gy por sesión, 5 fracciones por semana, por 5 semanas. La braquiterapia se realizó con una aplicación de baja tasa de dosis, la dosis a puntos A fue el equivalente a 30 Gy. La dosis de Capecitabine fue de 1650 mg/m² el tratamiento de quimioterapia inició a partir del primer día de la teleterapia se administraron los días lunes a viernes con descanso sábados y domingos, durante todo el período que duró la teleterapia. La dosis calculada se dividió en dos tomas, una después del desayuno y la segunda después de la comida. Las dosis se redondearon_hacia abajo en fracciones de 500 mg. Se utilizaron como medicamentos concomitantes Ondansetrón o Granisetron o Tropisetron sólo en caso de que la paciente inicie con náusea, Loperamida (Imodium) 1 tableta cada 6 hrs en caso de diarrea leve. Si la diarrea no cedió a pesar del tratamiento, se interrumpió temporalmente el Capecitabine evaluando de nuevo el caso el los próximos 3 días.

Ajuste de Dosis de Capecitabine durante el tratamiento

La dosis se redujo 20% en caso de toxicidad grado 3- 4 y que no ceda con el tratamiento para los síntomas. En caso de tratarse de una anomalía de laboratorio (neutropenia, anemia, elevación de enzima hepáticas), los estudios se repitieron a los 7 días para verificar si hay recuperación. Todos los eventos adversos se clasificaron de acuerdo al sistema de graduación de NCI/NIH versión 3.

Las dosis se modificaron por toxicidad como se menciona a continuación:

Modificaciones de las dosis de acuerdo a toxicidad		
Grado de toxicidad NCI/NIH	Durante el curso de tratamiento	Ajuste de dosis al reiniciar tratamiento
Grado 1		
1ª, 2ª, 3ª apariciones	Mantenga la misma dosis y no interrumpa el tratamiento	Mantenga la misma dosis
Grado 2		
1a aparición	Interrumpa hasta que se resuelva a grado 0-1	Continuar misma dosis
2a aparición	Interrumpa hasta que se resuelva a grado 0-1	Reinicia dosis al 80%
3a aparición en adelante	Interrumpa el tratamiento en definitiva	Sale de protocolo
Grado 3		
1a aparición	Interrumpa hasta que resuelva a grado 0-1	Reinicie dosis al 80%
2a aparición en adelante	Suspenda el tratamiento permanentemente	Sale de protocolo
Grado 4		
1ª. aparición	Suspenda el tratamiento permanentemente	Sale de protocolo

Se realizaron como estudios de gabinete para corroborar la etapa: Tele de torax, Rectosigmoidoscopia, Cistoscopia, urografía excretora. Se realizaron en la visita basal biometría hemática, ALT, AST, Bilirrubinas, Química sanguínea.

La toxicidad clínica como de laboratorio, se analizó al terminar la semana 2 y 5 del tratamiento de teleterapia, de acuerdo al sistema de graduación de toxicidad versión 3.0 de NIH/NCI marzo 2003. A sí mismo, se evaluó a las semanas 4 y 8 de terminada la braquiterapia. Las medidas de la lesión del cérvix, vagina, parametrios se efectuaron antes del inicio del tratamiento (basal), al final de la teleterapia. Además a la semana 4 y 8 después de terminada la braquiterapia.

La biopsia de la lesión cervical se efectuó antes de iniciar el tratamiento (basal); se repitió durante la exploración de planeación de la braquiterapia y a la semana 8 de terminada la braquiterapia, en caso de haber sido posible.

RESULTADOS

Del 1ero de Enero del 2003 al 1ero de Octubre del 2004, se trataron un total de 51 pacientes, Ver tabla 1. (Características de los pacientes), de las cuales 1 paciente se excluyó debido a pobre apego al tratamiento , sólo después de una semana de haber iniciado el tratamiento, y continuó tratamiento sólo con radioterapia.

TABLA 1. Característica de los pacientes

Característica n=51	% de pacientes
Edad (media)	51 años
Edad (media) de la menarca	13 años
Edad (media) IVSA	18.5 años
# Parejas Sexuales 1-2	83%
3-4	17%
ECOG 0	44%
1	49%
2	7%
ETAPA FIGO IIB	67%
IIIA	5%
IIIB	29%
Carcinoma Epidermoide	
Moderadamente diferenciado	67%
Pobrememente diferenciado	33%
Tamaño tumoral promedio (cm)	5.8cm

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Toxicidad

Sólo se pudo valorar la toxicidad en 50 pacientes, no se realizaron disminuciones en las dosis por toxicidad, el máximo retraso en el tratamiento fue de 3 días. La mayoría de las toxicidades presentadas fueron grado 1 y 2, siendo diarrea 50%, y radioepitelitis 29%. Se presentó diarrea G3 en un paciente, infección grado 3 en un paciente y no se registraron toxicidades G4.

Tabla 1. Toxicidad clínica expresada en porcentaje.

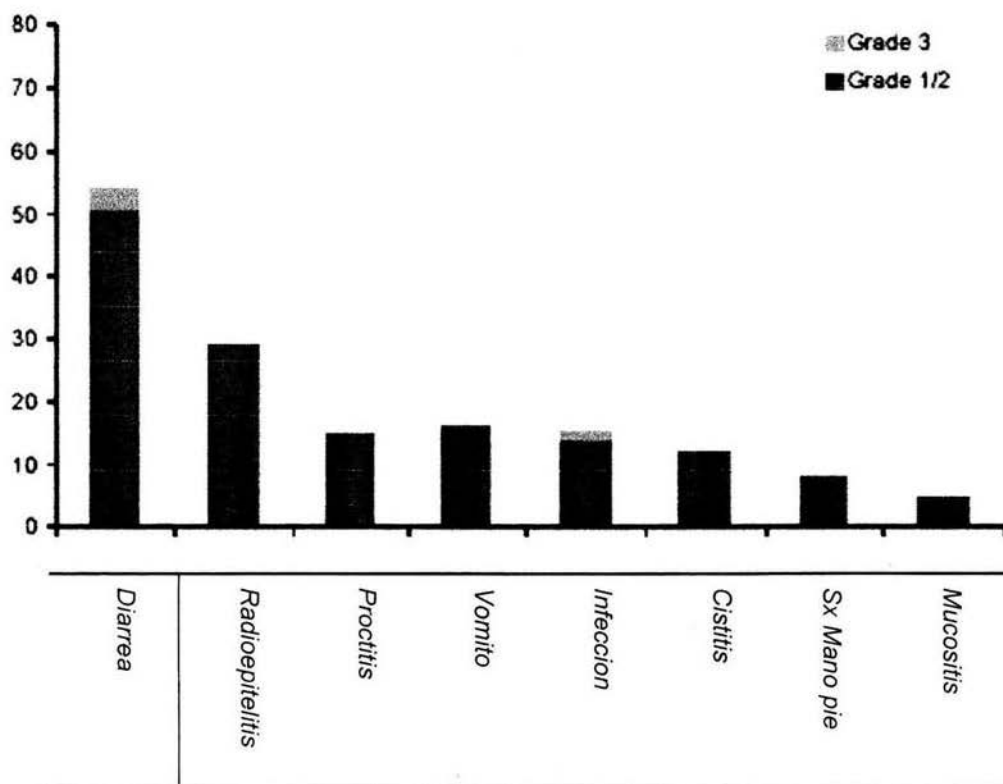
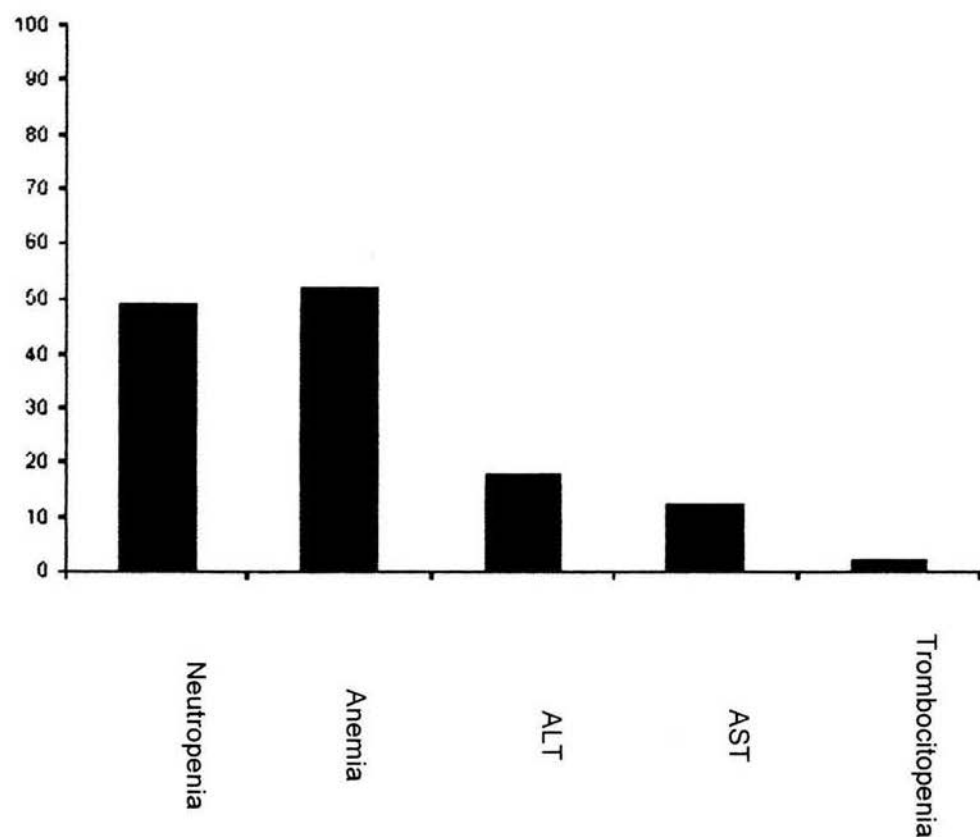


Tabla 2. Toxicidad por laboratorio por Grados



RESPUESTAS:

De los 51 pacientes evaluados, 1 no completó tratamiento por mal apego al mismo, 6 no fueron evaluables al momento del corte debido a que no habían pasado 2 meses posterior a la braquiterapia (tiempo necesario para medir la respuesta), 15 no fueron evaluables debido a que no recibieron durante la braquiterapia colpostatos o sonda intrauterina, las causas fueron por dificultades al momento de la braquiterapia como imposibilidad de realizar histerometría.

Esto nos da un total de 29 pacientes evaluables para respuesta, 79.3% de presentaron respuestas completas y un 20.7% presentaron recaídas. De las pacientes que presentaron recaída, una de ellas un mes al haber terminado la teleterapia, se ingreso por fiebre, dolor abdominal, con un cuadro sugestivo de perforación intestinal, falleciendo por sepsis abdominal. De las pacientes que no recibieron el tratamiento completo una paciente presentó progresión y falleció en su domicilio, antes de su egreso con datos clínicos francos de progresión.

Discusión

Si bien además de el meta análisis comentado previamente demuestra un beneficio del tratamiento de quimo-radioterapia concomitante en Cáncer cérvico uterino, donde se analizan 5 estudios aleatorizados, se ha publicado otro meta análisis en el cual se analizan 17 estudios en los cuales se compara la quimio radio terapia concomitante con la radioterapia sola, se incluyeron 4580 pacientes; el análisis demuestra claramente que la quimio radioterapia concomitante mejora la sobrevida (12%) y la sobrevida libre de progresión (16%). Así mismo la toxicidad hematológica y gastrointestinal fue significativamente mayor para el grupo que recibió el tratamiento combinado.³⁶

Estos estudios si bien se basan la mayoría en platino, se justifica la exploración de nuevas drogas. Al momento de la impresión de ésta tesis, algunos de los estudios que utilizan distintos radiosensibilizadores distintos al platino se encuentra el estudio de de Vos y colaboradores en el cual escalaron paclitaxel y agregaron carboplatino, sin embargo debido a la toxicidad gastrointestinal, consideraron no es un esquema bien tolerado³⁷, otro medicamento utilizado como radiosensibilizador es gemcitabine con o sin platino donde se ha documentado su tolerabilidad y eficacia^{38,39}

Dentro de los medicamentos mencionados previamente, las combinaciones basadas en 5 FU, debido al mecanismo de acción de Capecitabine, son las que podríamos esperar fueran similares en cuanto a tolerancia y efectividad a lo utilizado en capecitabine. Cuando se combina 5FU con cisplatino o carboplatino, la combinación es bien tolerada y eficaz.^{40,41}

Con capecitabine, sólo conocemos un estudio que lo ha utilizado concomitante con radioerapia, que es el estudio de escalamiento de dosis del cual se basa el presente estudio, hasta el momento no concemos de otros estudios que utilicen capecitabine de manera concomitante con radioterapia.

Se presentaron dos muertes en el presente estudio, una fue en una paciente que progresó y no recibió el tratamiento de braquiterapia completo, lo cual sabemos que disminuye la efectividad del tratamiento. Una paciente

progresó antes de poder recibir la braquiterapia, en esta paciente se presentó perforación intestinal, sabemos de un caso reportado por Lin, en el cual una paciente con Cáncer cérvico uterino IIB quien recibió tratamiento concomitante con cisplatino 50 mg y 5FU 4000 mg, concluyó teleterapia y posterior a ésta es que se presentó la perforación intestinal.⁴²

Sin bien no se puede establecer la relación causa efecto directa, consideramos que éste antecedente y el caso reportado por Li, nos obliga a tener en consideración esta posible complicación en la paciente quien recibe tratamiento concomitante basado en una fluouropirimidina.

La tolerancia del tratamiento es aceptable, y aunque es una muestra pequeña y un seguimiento corto, consideramos que los resultados con respecto a respuestas, son similares a lo reportado en estudios previos donde se utiliza quimioterapia y radioterapia simultáneas.

Conclusión.

El esquema es bien tolerado, y es eficaz en las pacientes con cáncer cérvico uterino etapas IIB a IIIB, y justifica el continuar con el estudio, continuar con el seguimiento de las pacientes y de acuerdo a resultados de mediano a largo plazo, se justifica el realizar un estudio fase III en el cual se compare Capecitabine contra cisplatino.

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas del 2000. Infonal. www.gob.mx
2. Estadísticas sobre tumores malignos en México. Salud Pública de México, 1997, 39(4):388-399.
3. Lwrey SG, mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the uterine intact cervix treated with irradiation: a multivariated analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992, 24: 205
4. Thomas GM, Stehman FB. Early Invasve Disease: risk assessment and management. Semin Oncol 1994, 21(1): 17-24.
5. Vermorken JB. The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix . A review. Int J Gynecol Cancer 1993, 3: 129-42.
6. DeJonge ETM, Falkson G, Burger W, Schoeman L, Lindeque BG. Neoadjuvant cisplatin plus ifsfamide in patients with stage IB cervical cancer: a single center phase II study. Int J Gynecol cancer 1997; 7, 158-162.
7. Tobias J. Buxton EJ, BlackledgeG et al. Neoadjuvsant Bleomicin, ifosfamide and cisplatin in cervical cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1990, 26 suppl: S59-S62
8. Lara PC, Garcia-Puche JL, Pedraza V. Cisplatin-Ifosfamide as neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB cervical uterine squamous cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1990, 26 suppl. S36-38
9. Kuehnle H. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. Gynecol Oncol 1993, 19 (suppl 2): 94-98).
10. Leone B, Vallejo C, Perez J et al. Ifosfamide and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Cervical Carcinoma. Am j Clin Oncol 1996, 19(2): 132-135.
11. Kumar L, Kaushal R, Biswal M. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiothrapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. Gynecol Oncol, 1994, 54: 307-315.
12. Chiara S, Bruzzone M, Merlini L. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy vs radiotherapy alone In FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. A J Clin Oncol, 1994, 17(4): 294-29.

13. Souhami L, Gil RA, Allan SE. Randomized trial of Neoadjuvant chemotherapy followed by pelvic radiotherapy (RT) vs RT alone in stage IIIB carcinoma of the cervix. *Proc. ASCO*, 1988: abstr. 538.
14. Fletcher HG. Female pelvis. En Fletcher HG ed. *Textbook of Radiotherapy*. Philadelphia, PA, Lea and Febiger 1980).
15. Fiona A Stewart, Bartelink Harry. The combination of radiotherapy and chemotherapy. In *Basic Clinical Radiobiology*, third edition. Gordon Steel Ed. Arnold Publ. 2002: 217-231
16. Eifel Patricia J, Rose Peter O. Educational Booklet ASCO, 2000:199-206).
17. Piver M, Barlow J, Vongtama et al. Hydroxyurea and radiation in advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 120: 969-972, 1974.
18. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:317-372, 1979
19. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G et al. Hydroxyurea vs misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long term follow up of the Gynecologic Oncology Study Group trial. *J Clin Oncol* 11:1523-1528, 1993.
20. Double EB, Richmond RC: a review of interactions between platinum coordination complexes and ionizing radiation: implications for cancer therapy, en Prestayko A, Croque ST, Carter SK eds: *Cisplatin, current status and new development*. New York NY, Academic Press Publishers, 1980:125-147
21. Bayfield J, Calabro-Jones P, Klisak I et al. Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to cobine 5-FU of fluorouracil and x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:1923-1933, 1982.
22. Thomas G, Dembo A, Ackerman I et al: a randomized trial of standard vs partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-FU in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 69:137-145, 1998
23. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al: Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-1143.
24. Rose PO, Bundy BN, Watkins EB, et al: concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-1153

25. Whitney OW, Sause W, Bundy BN et al: Randomized comparison of 5-fluorouracil plus cisplatin vs hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999, 17:1339-1348
26. Keys H, Bundy BN, Stehman FB et al: Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154-1161
27. Peters WAI, Liu PY, Barrett R 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* 2000, 18: 1606.
28. National Cancer Institute: Clinical announcement. Bethesda MD, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, February 1999.
29. Tapazogolu E, Kish J, Ensley J, Al-Sarrafe M The activity of single agent 5-fluorouracil infusión in advanced and recurrent head and neck cancer. *Cancer* 1986, 57:1105-1109
30. Miwa M, Ura M, Nishida M et al. Design of a novel fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998, 34:1274-81
31. Moiseyenko VM, Ermakova NA, Orlova RV et al. Phase II study of Xeloda in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. *American Society of Clinical Oncology*, 2001: abstract 2221.)
32. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, Tanaka Y, Ishitsuka H. X Ray irradiation induces thymidine phosphorilase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999, 5:2948-2953)
33. Dunst J, Reese T, Frings S, Phase I study of capecitabine combined with Standard radiotherapy in patients with rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:256a (abstract 995.
34. Torrecillas L, Ballesteros D, Cervantes G, Cortes P, Aldaco F, Martell R, Fernandez A, Ortega B, Rosas L, Erazo A. Capecitabine chemoradiation for stage II B- III B cervical cancer: preliminary phase I results, , Mexican Oncology Study Group (MOSG). Sometido para publicación ECCO 12, Octubre 2003, Copenhague Dinamarca.)

35. Pearcey R, Brundage M, Drouin P. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *Journal Clin Oncol* 2002; 20: 966-972):
36. Green J, Kirwan J, Tirney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Concomitant Chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Lancet*. 2001;358, 9284: pp781-6.
37. de Vos, Bos AM, Gietema JA, Pras E, Van der Zee AG. Paclitaxel and carboplatin concurrente with radiotherapy for primary cervical cancer. *Anticancer Res*. 2004;24, 1:pp345-8.
38. Zarba JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, Keropian M, Castagnino R, Mina C, Arroyo G. A phase I- II study of weekly cisplatin and gemcitiabine with concurrente radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol*.2003; 14(8):1285-90.
39. Alfonso Dueñas- Gonzalez, Lucely Cetina-Pérez, Carlos López-Graniel, Aarón González Enciso. A randomized phae II study of preoperative chemoradiation comparing weekly gemcitabine plus cisplatin against weekly cisplatin in cervical cancer. *Annals Oncol*. 2004(15)suppl3; pp128.
40. Savarese, A. Felici, A. Micheli, L. Mariani, E. Magnani, M. Carosi. Concomitant Chemo-radiotherapy with continous infusion cisplatin and 5 fluoruracil in locally advanced cervical carcinoma (LACC) : A single institution experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(2):381-3
41. Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo A. Concurrent Carboplatin /5Fluorouracilo and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Ann Oncol*. 1999 ;10(7): 803-7.
42. Lin H, Chang CI, Huang Ey, Changchien CC. Early- Onset sigmoid colon perforation during concurrent chemoradiation in a patient with cervical cancer. *Ann Oncol*. 2003; 14(8):1285-90.