

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO

NACIONAL SIGLO XXI



“EVALUACIÓN DE RECURRENCIA EN
PACIENTES CON CARCINOMA
CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLÍNICAS
IIB A IIB POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON
QUÍMICO-RADIACIÓN O RADIOTERAPIA SOLA”

T E S I S

Para obtener el título en Radio Oncología

P R E S E N T A

DR. CARLOS AARON RODEA AVILA

TUTORES:

DR. MARIO BUSTOS TREJO

DRA. DULCE MARÍA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

DR. JORGE A. VÁZQUEZ DELGADO

MÉXICO D.F.,

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1.- ANTECEDENTES.....	2
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
3.- JUSTIFICACIÓN.....	8
4.- PREGUNTA.....	9
5.- HIPÓTESIS.....	9
6.- OBJETIVOS.....	9
7.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
8.- TIPO DE ESTUDIO.....	10
9.- ELEGIBILIDAD.....	10
10.- VARIABLES.....	11
11.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	13
12.- TAMAÑO DE MUESTRA.....	14
13.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
14.- FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.....	15
15.- RESULTADOS.....	17
16.- DISCUSIÓN.....	31
17.- BIBLIOGRAFÍA.....	33
18.- ANEXOS.....	37

ANTECEDENTES:

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma cérvico uterino (CCU) invasor ocupa el segundo lugar en el mundo de todas las neoplasias, solo seguido del cáncer de mama (1). Tan solo para el año 2000 la OMS reportó una incidencia de 471,000 casos con 233,000 muertes atribuibles a esta enfermedad y con una prevalencia a 5 años de 1,401,000 y que corresponde al 6.3% anual (2,3). Las regiones más afectadas son Latino América, África y Asia, excepto China y Cuba.

Esta neoplasia es un grave problema de salud pública en la mayoría de los países económicamente no desarrollados y específicamente en México, ocupa la primera causa de neoplasias en mujeres (4). La Secretaría de Salud en el año 2000 a través de la Dirección General de Epidemiología reportó 9,801 casos nuevos con una tasa de morbilidad de 10.7 x 100,000 mujeres al año. Así mismo, se reportaron 4,620 defunciones atribuibles para una tasa de mortalidad de 13.6 x 100,000 mujeres con un pico de edad entre los 45 a 64 años, lo cual de acuerdo al INEGI, se considera la segunda etapa más productiva en la vida de esta población (5). El cáncer cérvico uterino por lo tanto, constituye la primera causa de muerte por cáncer del sexo femenino en nuestro país.

HISTOPATOLOGIA

Es importante resaltar que hasta el 75% o más de los casos de carcinoma invasor de cérvix corresponden a carcinomas escamosos. El carcinoma escamoso de células grandes no-queratinizantes es la variedad más común (6). La segunda histología más frecuente es el adenocarcinoma invasor de cérvix y se ha sugerido que es una histología más agresiva, lo cual no es completamente concluyente a la fecha (7, 8).

ESTADIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

La clasificación actual utilizada en el mundo para describir la etapa clínica (tabla 1), es la reportada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO por sus siglas en francés). La importancia de reportar la etapa clínica con esta clasificación tiene dos implicaciones, por una parte se unifica a nivel mundial para fines de reporte en la literatura y por otra parte la etapa clínica refleja la extensión de la enfermedad (9).

El tamaño tumoral ha mostrado, que es uno de los factores más importantes que condicionan recurrencia local y muerte en las pacientes con cáncer cérvico uterino (10). En relación directa con el tamaño tumoral se encuentran los sitios anatómicos afectados, que a su vez está en relación con la etapa clínica. Los otros factores como presencia de VHP tipos 16 y 18, edad mayor de 60 años y presencia de metástasis ganglionar, se han establecido de forma consistente en distintos análisis multivariados, como factores de mal pronóstico en pacientes con CCU localmente avanzado (11).

Existen otros factores pronóstico que se han considerado, pero a diferencia de los previos no son factores independientes. Algunos de ellos son la variedad histológica, al parecer el adenocarcinoma es de peor pronóstico (12), el grado de diferenciación celular y la concentración sérica del antígeno de carcinoma de células escamosas, el tabaquismo y la concentración de hemoglobina, con peor pronóstico entre mayor es el grado de anemia. Este último se le ha dado también un peso importante, al parecer con relación al efecto radiobiológico de los tejidos hipóxicos, incluyendo el

tumoral, que producen resistencia a la radiación al no facilitar la formación de radicales libres, los cuales finalmente causarán daño tumoral. En general se ha establecido que los pacientes no deben de someterse a manejo con radiaciones si presentan una hemoglobina por debajo de 10g/dl (13).

TABLA-1

ETAPA CLINICA DE ACUERDO A LA FIGO PARA CÁNCER CERVICO UTERINO

Etapa clínica de la FIGO	Descripción
-	Tumor primario no valorable
-	No evidencia de tumor primario
0	Carcinoma in situ
I	Carcinoma confinado al utero (la extensión al utero no se toma en cuenta)
IA	Carcinoma invasor solo demostrable con microscopia
IA1	Invasión al estroma de 3mm o < en profundidad y 7mm de longitud o <
IA2	Invasión estromal >3mm y <5mm en profundidad y 7mm de longitud o <
IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscopica > de IA2
IB1	Lesión clínicamente visible de 4cm o < en su diámetro mayor
IB2	Lesión clínicamente visible >4cm en su diámetro mayor
II**	Lesión cervical que invade útero, sin afectar la pared pélvica, ni el tercio inferior de la vagina
IIA	Tumor sin invasión parametrial o a los dos tercios superiores de vagina
IIB	Tumor con invasión a uno o a los dos parametrios
III**	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de vagina y/o provoca hidronefrosis* y/o falla renal
IIIA	Tumor que involucra el tercio inferior de vagina y no se extiende a pared pélvica
IIIB	Tumor que se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis y/o falla renal
IVA	Tumor que invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende a la pelvis verdadera
IVB	Metástasis a distancia

*La Hidronefrosis detectada por cualquier estudio de imagen (urografia excretora, USG o TAC)

**La mayor parte de la población en nuestro centro hospitalario se encuentra en etapas clínicas IIB a IIIB correspondiendo al 80% aproximadamente.

TRATAMIENTO

Para el tratamiento del CCU existen diferentes modalidades de manejo como los son la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía. La utilidad de una o más de estas modalidades, depende de la etapa clínica, enfermedades concomitantes, edad de la paciente, efectos secundarios del tratamiento y necesidades personales de la paciente (14).

En las últimas décadas se han hecho diversos intentos por mejorar la eficacia de los tratamientos y con ello aumentar la respuesta clínica, el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global de las pacientes con CCU. El tratamiento con Radiaciones está bien establecido y se considera la piedra angular del manejo en pacientes con CCU localmente avanzado, sin embargo, existe literatura reciente en cuanto a el uso concomitante de radiación y quimioterapia para el CCU con ciertos aspectos que continúan siendo controversiales (15).

Radioterapia en cáncer cérvico uterino

Tradicionalmente, la piedra angular del tratamiento en el CCU para etapas clínicas localmente avanzadas (IB2 hasta IVA) es la radioterapia. El objetivo de la radioterapia es optimizar la tasa de control tumoral y disminuir el porcentaje de complicaciones o morbilidad generada por la misma. Para lograr esto de forma satisfactoria, es necesario utilizar un buen balance entre la Teleterapia o Radiación Externa y la Braquiterapia o Radiación Intracavitaria (16).

La Teleterapia se puede administrar mediante fuentes de Cobalto 60 (Co-60) o mediante aceleradores lineales, los cuales emiten radiación ionizante mediante fotones de supra y mega energía respectivamente. Esta radiación se emite desde una fuente distante hacia los sitios de interés, para depositarse en el tejido neoplásico macroscópico y a estructuras con alta probabilidad de metástasis microscópica, que generalmente son los relevos ganglionares del drenaje linfático correspondiente (17).

La segunda es conocida como Braquiterapia, que como su nombre lo indica, la fuente que genera la radiación ionizante se encuentra muy cerca o en contacto directo al tejido neoplásico. En este caso, se utilizan dispositivos que se colocan dentro de la cavidad uterina, en el cérvix y a lo largo de la vagina. Existen a su vez dos formas en que se administra y deposita la Braquiterapia, conocidas como Alta Tasa de Dosis (ATD) y Baja Tasa de Dosis (BTD) las cuales utilizan distintas fuentes radioactivas como lo son el Iridio, Cesio, Radio, etc. Actualmente la forma más recomendada para su administración es con ATD (18, 20), la cual es la que se utiliza en nuestra unidad, con una fuente radioactiva de Iridio-192 (Ir-192).

La dosis de radiación aceptada para etapas localmente avanzadas consiste en 50Gy con Teleterapia y un incremento con Braquiterapia de 30 a 35Gy. Esta dosis es calculada para erradicar la enfermedad macroscópica y microscópica y lograr una dosis acumulada a un punto establecido cercano al cérvix denominado punto "A" (18).

Estas dos formas de radiación deben ser administradas como un paquete de tratamiento, es decir, que la dosis total de 80-85Gy depositada al punto A, se debe fraccionar de forma diaria y que se finalicen las dos fases en un periodo no mayor de 8 a 9 semanas, habitualmente iniciando con una primera fase de Teleterapia y hacia la 4ta o 5ta semana, si las condiciones anatómicas lo permiten, se agrega una segunda fase de Braquiterapia.

Este esquema de tratamiento esta basado en las características histológicas de reparación celular, reoxigenación, repoblación y redistribución tumoral. En los estudios clásicos de Fletcher (19), se

describe como los tumores de origen epitelial tienen un comportamiento biológico, tanto in-vivo como in-vitro, de alta susceptibilidad a la radiación ionizante. Estos estudios han dado pauta a determinar que en el tratamiento con radiación para el CCU, se deben de considerar la dosis total de Teleterapia de 50Gy y la forma en que se fracciona dicha dosis, que corresponde a 200cGy diarios cinco días a la semana con dos días de descanso, es importante mencionar que el efecto radiobiológico en los tejidos puede continuar hasta 8 semanas posterior a que la radiación haya finalizado.

En el caso de la Braquiterapia el fraccionamiento es distinto, existiendo varios esquemas que se pueden adaptar de acuerdo a las necesidades de cada centro oncológico. El fraccionamiento utilizado en la actualidad generalmente está adecuado para Braquiterapia con ATD y las dosis recomendadas se han obtenido de acuerdo al modelo cuadrático lineal, del α y el β del tejido involucrado (20). Los tres esquemas de fraccionamiento más recomendados pueden ser: a) cuatro fracciones de 700cGy por semana durante 4 semanas, b) cinco fracciones de 600cGy por semana durante 5 semanas y c) seis fracciones de 530cGy con intervalos de 4 días entre fracción y fracción. Todos ellos con un efecto radiobiológico de 30 a 35Gy como dosis total acumulada al punto A.

QUIMIO-RADIACIÓN

Cisplatino

A mediados de los ochenta la GOG (Gynecology Oncology Group) realizó dos estudios donde evaluaron dos antineoplásicos diferentes Hidroxiurea (HU) y Cisplatino (CDDP) asociados a RT. Observaron que el único que aportaba mejoría en la supervivencia global fue el CDDP (21). Ante dicho hallazgo con CDDP, se decide explorar más su efecto sobre el CCU en diversos esquemas, para lo cual instituciones de los Estados Unidos llevaron a cabo varios ensayos clínicos, cinco de ellos publicados en 1999 (22, 23, 24, 25, 26). Estas publicaciones impactaron en las políticas de salud de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA, ya que reportaron por lo menos alguna mejoría en los distintos objetivos como son: la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, el control local y la enfermedad libre de metástasis.

En el 2002 el Instituto Nacional del Cáncer Canadiense publicó un estudio (27), donde también evalúa dos brazos de tratamiento en pacientes con CCU localmente avanzado, aleatorizando a 488 pacientes de la siguiente forma: a) en un brazo se utilizó RT sola a dosis radical de 85Gy promedio para todas las pacientes y b) el otro brazo utilizó también dosis radical de RT asociada de forma simultánea con CDDP. En este estudio a diferencia de los estadounidenses, no se encontró ninguna mejoría en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, control local y la enfermedad libre de metástasis.

Los resultados arrojados por el estudio canadiense colocaron en tela de juicio la validez de lo propuesto por el Instituto Nacional del Cáncer de los EUA. Al mismo tiempo existen indicios de que otros antineoplásicos pudiesen tener repercusión en mejorar la respuesta clínica y patológica tumoral. Dentro de estos, el que ha presentado gran inquietud en su investigación debido a su acción como radio-sensibilizador in vitro y in vivo, es el Gemcitabine. Debido a ello se han realizado diversos estudios fase I/II para comprobar su impacto como radio-sensibilizador en pacientes con tumores sólidos como el CCU (28).

Gemcitabine

Existen indicios de que otros antineoplásicos pudiesen tener repercusión en mejorar la respuesta clínica y patológica tumoral. Dentro de estos, el que ha presentado gran inquietud en su investigación debido a su acción como radio-sensibilizador *in vitro* y *in vivo*, es el Gemcitabine. Debido a ello se han realizado diversos estudios fase I/II para comprobar su impacto como radio-sensibilizador en pacientes con tumores sólidos como el CCU (28).

El Clorhidrato de Gemcitabine (GMC) es un fármaco análogo de nucleósido con gran actividad antitumoral al inhibir la síntesis del ADN y que ha sido bien tolerado al utilizarse en distintas neoplasias. Se ha observado adecuada respuesta citotóxica *in vitro*, cuando se exponen líneas celulares de tumor de cérvix al GMC a concentraciones similares a las que se alcanzan a nivel sérico (29). Esto impulsó a explorar la exposición de dicho antineoplásico *in vivo*, de forma inicial en pacientes con progresión de la enfermedad y enfermedad metastásica (30).

Al evaluar el uso del GMC con RT de forma concomitante los resultados fueron satisfactorios, como en el estudio de Pattaranutaporn (31) quien evaluó 19 pacientes con CCU en etapa IIIB. Se les administró dosis relativamente bajas de GMC, en forma concomitante con RT en etapa IIIB. En estas pacientes, la dosis de Gemcitabine fue de 300 mg/m² semanalmente más Radioterapia a dosis estándar con una toxicidad aceptable. De las 19 pacientes del estudio 89% tuvo respuesta completa al final del tratamiento y solo el 5% con respuesta parcial. Otros autores (32) han reportado una respuesta patológica tumoral similar que va del 80-90%, al igual que la respuesta parcial, sin embargo la progresión de la enfermedad tumoral a 2 años se registró hasta en un 19% como en el estudio de Zarbá (33).

VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER CERVICO UTERINO

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) se encuentra relacionada hasta en un 90 a 95% de los casos de cáncer cérvico uterino (34). Los papiloma virus son un grupo de DNA-virus pequeños que contienen 8 genes dentro de una cápside proteica, son capaces de infectar piel y mucosas, lo cual induce cambios del epitelio por lesiones proliferativas del mismo, dicha infección se ha observado en la mayoría de los mamíferos, incluyendo al ser humano (35).

Se han identificado alrededor de 150 tipos de virus de papiloma humano, de los cuales aproximadamente 25 producen lesiones en el área ano genital. Estableciéndose que los tipos de riesgo bajo como VPH-6 y 11 están asociados solo con el desarrollo de metaplasia o de lesiones de bajo grado, sin embargo, en un estudio reciente realizado con pacientes de nuestra población se identificó una variante del VPH-6 (HPV-6b) presente en el 2.6% de una serie de 191 pacientes con Cáncer Cervical (34). Por otro lado, los tipos VPH-16 y 18 (riesgo alto) principalmente se encuentran asociados a lesiones de alto grado y al carcinoma invasor, al igual que los tipos 31, 33 y 51, aunque estos en menor medida (36).

Se ha estudiado ampliamente la forma en que el Virus del Papiloma Humano induce a la formación de neoplasias epiteliales como lo es en el CCU. De los 8 genes que codifican para los VPH se ha identificado que los genes E6, E7 y L1/E1 consistentemente expresan sus productos en células neoplásicas, no así en células normales. Dentro de los productos expresados, el mejor identificado y de mayor trascendencia es la proteína E2. La proteína E2 se une fuertemente a sitios específicos del DNA viral, actuando como regulador o "switch" para el apagado o encendido de los genes E6, E7 y L1/E1 (37, 38). El grado de expresión de E6 y E7 a través de los años va provocando mutaciones en las células huésped hasta producir neoplasia. Actualmente la vacuna desarrollada en la Universidad

de John Hopkins, que se encuentra ya bajo ensayo clínico a gran escala, iniciado en el 2002 por el Dr. Pardoll, están dirigidas hacia la producción de células T CD-8+ y anticuerpos específicos contra E6 y E7, al igual que otras formas de terapéutica molecular (39, 40, 41).

El papel que juega el VPH en el desarrollo de CCU está firmemente establecido. Sin embargo, la importancia que tiene la infección por VPH y su relación con el tratamiento de pacientes con CCU ha tenido resultados controversiales en la literatura. Muchos autores han obtenido resultados a favor de que la presencia de infección por VPH condicione una disminución en la respuesta al tratamiento de pacientes con CCU (42, 43, 44, 45, 46)

Como se muestra en el estudio realizado por Nagai y cols. (47), en un total de 97 pacientes estudiadas de forma retrospectiva, se encontró que 42 de ellas no tenían persistencia de VPH posterior a la RT sola y 55 tenían persistencia de la infección posterior al tratamiento con RT. A su vez de las 97 pacientes 92 tuvieron respuesta completa con radioterapia. Sin embargo al compararse los porcentajes de recurrencia en este grupo de pacientes, se observó que la persistencia de infección por VPH es un factor determinante para predecir dicha recurrencia de la neoplasia, ya que de las pacientes que recurrieron 34% de ellas tuvieron persistencia de infección posterior al tratamiento y tan solo el 7% fueron negativas para la persistencia de infección. Lo cual nos indica la asociación tan importante que puede existir entre la persistencia de infección por VPH y el desenlace de las pacientes tratadas para CCU (48). Por otra parte no existe información si disminuye la persistencia de infección por VPH cuando al tratamiento con radiación se le asocia algún esquema de quimioterapia, como Gemcitabine o Cisplatino.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la evidencia que se ha recolectado hasta este momento, la piedra angular del tratamiento para el cáncer cérvico uterino localmente avanzado, es el uso de la radioterapia con fotones de alta energía asociado a braquiterapia. Sin embargo, se han realizado diferentes esfuerzos para disminuir la falla de respuesta clínica a dicho tratamiento y de esta manera incrementar el periodo libre de enfermedad, así como la sobrevida global de estas pacientes. Desde hace varias décadas se ha considerado que la quimioterapia asociada a la radioterapia podría mejorar la respuesta en esta neoplasia

Los ensayos clínicos con el uso de radioterapia y quimioterapia concomitantes han continuado y de los publicados en 1999 (22-25), el de mayor trascendencia es el descrito por Morris (25) ya que comparando el uso de Radioterapia sola en el brazo A vs. Radioterapia concomitante con Cisplatino en el brazo B, se asume que el periodo libre de enfermedad se incrementa en un 20% a los dos años de seguimiento para el brazo de quimio-radiación. Sin embargo, el ensayo clínico encaminado por el Instituto Nacional del Cáncer Canadiense (Pearcey 27), no encontró ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento donde también se compara quimio-radiación contra radioterapia sola. El uso de quimio-radiación es probable que beneficie en mayor medida al subgrupo de alto riesgo para recurrencia tumoral (etapa clínica IIB a IIIB), por lo que la problemática actual está en determinar si este subgrupo realmente se beneficia con el uso de quimioradiación y si a su vez, está influido por otros factores tales como, la persistencia de infección por VPH, subetapificación clínica ganglionar, entre otros.

JUSTIFICACIÓN

En México el cáncer cérvico uterino es la primera causa de muerte atribuible a neoplasias en mujeres. Por lo tanto, es indispensable establecer abordajes terapéuticos que mejoren el porcentaje de respuesta clínica, así como otros factores que intervienen en dicha respuesta, para incrementar el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global de estas pacientes.

De tal manera que es necesario, seguir explorando con que esquema de tratamiento hay mayor respuesta terapéutica, mayor periodo libre de enfermedad y sobrevida.

Nuestro hospital no cuenta con experiencia respecto al uso de quimio-radiación en pacientes con carcinoma cervico uterino, se desconoce el grado de morbilidad generada, la calidad de vida, así como el alcance en el posible aumento del periodo libre de enfermedad de estas pacientes, lo cual justifica la realización de este estudio.

PREGUNTA

¿Existe diferencia en el periodo libre de enfermedad de acuerdo al tipo de tratamiento en pacientes con carcinoma cervico uterino en etapas clínicas IIB a IIIB?

HIPOTESIS

La quimio-radiación incrementa por lo menos un 20% el periodo libre de enfermedad a 2 años en comparación con radioterapia sola en pacientes con carcinoma cervico uterino en etapas clínicas IIB a IIIB

OBJETIVOS

Objetivo Principal

1.- Demostrar diferencia en el porcentaje del periodo libre de enfermedad de pacientes con Carcinoma Cervico Uterino en etapas clínicas IIB-IIIB tratadas con quimio-radiación en comparación con radioterapia sola

Objetivos Secundarios

2.- Describir la frecuencia de la morbilidad generada por cada uno de los esquemas de tratamiento (ANEXO 2).

3.- Establecer el grado de correlación entre la etapificación clínica y la etapificación ganglionar mediante laparoscopia endoscópica

4.- Establecer el grado de correlación entre la etapificación clínica y los hallazgos tomográficos antes y después del tratamiento de pacientes con Carcinoma Cervico Uterino en etapas clínicas IIB-IIIB

5.- Identificar el grado de adherencia terapéutica en la población de estudio, a través del cumplimiento a citas de tratamiento y asistencia a sus estudios paraclínicos.

6.- Evaluar el porcentaje de persistencia de infección por VPH en pacientes con Carcinoma Cervico Uterino en etapas clínicas IIB-IIIB (ANEXO-1)

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un Ensayo Clínico Controlado.

POBLACIÓN Y LUGAR DEL ESTUDIO

Se llevará a cabo en el Hospital de Oncología, CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en todas aquellas pacientes referidas a dicho hospital con diagnóstico de cáncer cérvico uterino y que cumplan los criterios de inclusión.

ELEGIBILIDAD

Criterios de Inclusión

-Pacientes de 18 años y menores de 70 que acepten participar en el estudio bajo previa firma de consentimiento informado que sean enviadas al servicio de Radio-Oncología en el H.O. CMN SXXI.

-Diagnóstico por biopsia de cáncer cérvico uterino cualquier variedad de carcinoma escamoso

-Etapas clínicas desde IIB hasta IIIB

-Pacientes que sean positivas para infección por VPH en cérvix

-Capacidad funcional con ECOG de 0-2 o Karnofsky mayor de 70%

-Pruebas de laboratorio en valores aceptables:

Hg >10g/dl

Neutrófilos totales > 1500 dl

Plaquetas > 150,000 dl

Creatinina < 1.5mg/dl

Pruebas de Función Hepática < 3X arriba del basal.

Criterios de Exclusión

-Otras variedades histopatológicas

-Pacientes que hayan recibido algún tratamiento oncológico previo

-Pacientes que hayan tenido otra neoplasia previamente

-Pacientes con otra neoplasia simultánea (sincrónica)

-Que estén embarazadas o lactando.

-Infecciones serias concurrentes (HIV)

-Cardiopatía isquémica en descontrol o infarto al miocardio previo con menos de 12 meses de evolución

-Insuficiencia renal grave con una depuración de creatinina en 24hrs menor de 30ml/min

VARIABLES

Variable Independiente:

Modalidad terapéutica para cáncer cérvico uterino en etapas IIB a IIIB con cualquiera de los 3 esquemas:

- Esquema de Radioterapia sola
 - Esquema de Radioterapia asociada a Cisplatino concomitantes
 - Esquema de Radioterapia asociada a Gemcitabine concomitantes
- *Ver TABLA 2

Variable Dependiente:

-Periodo libre de enfermedad posterior a los esquemas de tratamiento de pacientes con Carcinoma Cervico Uterino en etapas clínicas IIB a IIIB

* Ver TABLA 2

Variables Probablemente Confusoras

*Ver TABLA 2

**TABLA 2
VARIABLES**

Variable	Nombre	Conceptual	Operativa	Tipo	Categoría
Independiente (tratamiento)	Teleterapia	Radiación ionizante distante al órgano involucrado (tele = lejos) utilizada para diferentes neoplasias	Radiación producida por fuente radioactiva de Co60 o acelerador lineal que es dirigida a cierta distancia de forma precisa a la estructura afectada	Cualitativa binomial	Recibió tratamiento si o no
	Braquiterapia	Radiación ionizante cercana al órgano involucrado (braqui = cerca) para el tratamiento de neoplasias	Radiación producida por una fuente radioactiva de Ir que hace contacto directo con la estructura afectada	Cualitativa binomial	Recibió tratamiento si o no
	Cisplatino	Antineoplásico de unión covalente al DNA y que inhibe la síntesis del mismo	Administración IV 50mg/m2/semanal x 5 semanas	Cualitativa binomial	Recibió tratamiento si o no
	Gemcitabine	Antineoplásico, antimetabolito que actúa en la fase S del ciclo celular	Administración IV 300mg/m2/semanal x 5 semanas	Cualitativa binomial	Recibió tratamiento si o no
Dependiente (persistencia)	Persistencia de VPH	Presencia de partículas virales dentro de células del cervix de pacientes con diagnóstico de cáncer cervico uterino antes y después de su tratamiento	Mediante técnica de PCR tiempo real, se realizará detección del DNA de VPH de los 50 tipos más frecuentes (incluyendo riesgo alto, intermedio y bajo) en biopsia de cervix de pacientes con diagnóstico de CCU	Cuantitativa binomial	Presencia o Ausencia de VPH

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

Nombre	Conceptual	Operativa	Escala	Categorías
Edad	Edad en años	Referida en la Historia Clínica	Unidad de medición en años: Cuantitativa continua	
ECOG	Estado funcional del paciente, de acuerdo a la clasificación aceptada internacionalmente para pacientes con cáncer	Referido por la paciente o su familiar y de acuerdo con la exploración del médico tratante	Unidad de medición en grados: Nominal Categórica	Grado 0 = 1 grado I = 2 grado II = 3 grado III = 4 grado IV = 5
Etapas Clínicas	Estructuras pélvicas involucradas por el tumor antes y después del tratamiento	Mediante la exploración Ginecológica del médico tratante corroborada por un segundo médico	Unidad de medición en etapas: Nominal Categórica	IIB = 1 IIIA = 2 IIIB = 3
Tamaño Tumor	Tamaño tumoral central (cervix) medido en centímetros antes y después del tratamiento	Mediante exploración Ginecológica del médico tratante	Unidad de medición en centímetros: Cuantitativa continua	
Ganglios Pélvicos	Tamaño de ganglios presentes en la imagen de TAC	Mediante estudio de TAC-Abdomino-pélvica observado por 2 expertos adscritos del servicio de Rx	Unidad de medición en centímetros: Cuantitativa Continua	
Ganglios Para-aórticos	Tamaño de ganglios presentes en la imagen de TAC	Mediante estudio de TAC Abdomino-pélvica observado por 2 expertos adscritos del servicio de Rx	Unidad de medición en centímetros: Cuantitativa Continua	
Tiempo total de Tx	Tiempo en días que tarda la paciente desde el inicio del tratamiento hasta el final del mismo	De acuerdo al registro de la hoja de tratamiento diario y expediente electrónico	Unidad de Medición: Cuantitativa Continua	
Diabetes Mellitus (DM)	Tiempo en años del diagnóstico de DM de acuerdo a la definición por la ADA	Mediante lo referido por el paciente en el cuestionario específico	Unidad de medición en años: Cuantitativa continua	
Hemoglobina en sangre	Concentración de gramos de hemoglobina sérica	Mediante Biometría hemática	Unidad de Medición: Cuantitativa Continua	

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1.- Captura e Inclusión de Pacientes:

- a) Todas las pacientes que sean enviadas al Servicio de Radio-Oncología con diagnóstico de CCU y que cumplan los criterios de inclusión. Previamente se les realizará detección de VPH para ser incluidas en el estudio
- b) Se asignarán en bloques de 10 pacientes mediante tabla de números aleatorios para cada uno de los brazos de tratamiento.
- c) Una vez incluidas en el estudio previo al inicio de tratamiento se les solicitarán los siguientes estudios paraclínicos: BHC, QS, PFH, Urografía Excretora y TAC Abdomino Pélvica.
- d) Se indicará la fecha de inicio del tratamiento, para controlar que la duración del mismo, independientemente del esquema, tenga una duración total menor a ocho semanas.

2.- Administración del Tratamiento:

- a) Aplicación de Radioterapia que constará de dos fases:
 - I) Primera fase de Teleterapia a la pélvis llegando hasta 50Gy fraccionados en 25 dosis, una fracción por día de 200cGy de lunes a viernes con descanso de sábado y domingo. Para la administración de Teleterapia se utilizarán máquinas con aceleradores lineales de fotones de alta energía y cuando esto no sea posible se utilizarán máquinas con fuente radioactiva de Cobalto-60
 - II) Segunda fase de Braquiterapia dentro de la cavidad vaginal llegando a una radioequivalencia de 35Gy fraccionado en 3 o 4 dosis, una fracción cada 4 a 7 días. Cuando sea factible, de acuerdo a la morfología y geometría vaginal se podrá empalmar la Braquiterapia en la penúltima o en la última semana de Teleterapia para que sean administradas de forma simultánea ambas variedades de radiación ionizante hasta alcanzar una dosis total al punto "A" de 85 a 90Gy. Para la administración de Braquiterapia se utilizará alta tasa de dosis, mediante un aparato Varisource con fuente radioactiva de Iridio 192.
- b) Aplicación de Gemcitabine que constará de 5 ciclos. Cada ciclo se administrará cada 7 días, a dosis de 300mg por metro cuadrado de superficie corporal, por vía intravenosa de forma ambulatoria
- c) Aplicación de Cisplatino que constará de 5 ciclos. Cada ciclo se administrará cada 7 días, a dosis de 50mg por metro cuadrado de superficie corporal, por vía intravenosa de forma ambulatoria

3.- Vigilancia y Apego al Tratamiento:

- a) Se obtendrá información de datos generales para la localización de las pacientes, como son teléfono, dirección, así como de familiar cercano.
- b) Una vez asignada la paciente, será citada a los servicios de Radio-Oncología (RO), Oncología Médica (OM) y Gineco-Oncología (GO), donde se revisarán los resultados paraclínicos antes del inicio del tratamiento.
- c) Se dará cita a RO a la semana 2 de iniciado el tratamiento, a la semana 4 y posteriormente en cada aplicación de braquiterapia (en un periodo total máximo de 8 semanas). Cita al mes y a los dos meses de terminado el tratamiento
- d) Se dará cita a OM a la semana 1, 2, 3, 4 y 5 de iniciado el tratamiento (previa a cada ciclo de QT).
- e) Se dará cita a GO antes del inicio del tratamiento y a los dos meses de finalizado el mismo donde se realizará la toma de biopsia de cérvix guiada por colposcopia.
- f) En cada cita de cada servicio se valorará la asistencia y tolerancia al tratamiento, así como el manejo de la morbilidad generada de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS (ANEXO 2)

g) Se tendrá apoyo por parte de una enfermera designada al seguimiento de las pacientes para corroborar el apego de las pacientes y el adecuado registro de las mismas. Así mismo para detectar las pérdidas y su causa.

4.- VPH y PCR

a) Detección y tipificación del VPH por PCR punto final y tiempo real

Para la detección del genoma de VPH en PCR punto final, se practicará una reacción de amplificación en cadena de la polimerasa (PCR) en el equipo *GeneAmp PCR System 9700* amplificando la región L1/MY con los oligonucleótidos universales MY09/MY11, 5'-CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC-3' y 5'-GCM CAG GGW CAT AAY AAT GG-3' [Gravitt and Manos, 1992] y la tipificación por medio de la secuenciación del producto de amplificación por el método de PCR con nucleótidos fluorescentes (*BigDye terminator Ready Reacción Kit*, Perkin-Elmer). Para la detección comparada de VPH de alto riesgo (VPH 16/18) utilizando la tecnología de PCR en tiempo real se utilizará el equipo Light Cycler de ROCHE, empleando los mismos oligos para amplificación (MY09/11) y las mismas muestras. Es importante destacar que este estudio comparativo de detección permitirá hacer un análisis duplicado de ambos sistemas de detección.

b) Análisis de la secuencia de DNA

Se realizará en un secuenciador automático de DNA (*Automatic Genetic Analyzer ABI PRISM 310*, Perkin-Elmer) y el análisis de la secuencia se hará a través del programa FASTA de alineamiento de secuencias con la base de datos del GeneBank para papilomavirus humanos (ANEXO 1)

5.- Control de Ceguedad del Estudio

a) La paciente sabrá que recibirá RT, pero no sabrá que tipo de QT recibió, al igual que el médico tratante de Radio-Oncología

b) La valoración clínica inicial y final se confirmará y comparará por un segundo evaluador que no esté involucrado con el caso

c) La revisión tomográfica antes y dos meses después de finalizado el tratamiento se llevará a cabo por dos expertos sin que uno conozca la opinión del otro

d) El análisis de los datos se realizará sin que se conozca a que brazo de tratamiento corresponde.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra esperado para cada brazo de tratamiento, en donde la diferencia entre los grupos esperada es de por lo menos 20% (delta), considerando un Alfa de 0.05 y un Beta de 0.20, el resultado de $n = 36$ pacientes para cada brazo de tratamiento. Considerando 20% de pérdidas correspondería un total de 43 pacientes por brazo de tratamiento.

FORMULA:

$$n = \frac{2p \times (100-p)}{d^2} \times f(\alpha, \beta) \text{ Donde la función de } \alpha, \beta = 7.9$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variables analizadas. Se calcularán frecuencias simples y frecuentes de proporciones así como medidas de tendencia central y de dispersión. Si no es posible demostrar una distribución normal de éste grupo de variables, se utilizará la mediana, el rango y cuartiles para su descripción. Los resultados serán representados en gráficos y/o tablas de contingencia. Toda paciente que haya cumplido con los criterios de inclusión será considerada como intención a tratar y se realizará el análisis respectivo. Las características de la población como son la edad, la etapa clínica, tamaño tumoral, niveles de hemoglobina, cumplimiento, ECOG, evaluadas al inicio del estudio serán comparadas entre cada uno de los grupos de tratamiento, para identificar si hubo diferencias entre ellas. Aquéllas que puedan afectar la asociación del tratamiento con el tamaño tumoral final de la hipótesis principal serán analizadas como potenciales confusoras. Para probar la hipótesis principal se utilizará prueba de ANOVA para diferencia de proporciones en tres grupos independientes. De existir diferencias significativas entre las variables se realizará modelo de regresión de acuerdo con la variable dependiente y análisis de supervivencia de Cox.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

En el Hospital de Oncología de CMN S-XXI se cuenta con los recursos de infraestructura para realizar todos los procedimientos terapéuticos y de diagnóstico antes mencionados, desde el personal específicamente capacitado, así como con 3 aceleradores lineales y un equipo de braquiterapia. También se cuenta con el fármaco de forma suficiente para poderle ofrecer a todas las pacientes el esquema terapéutico completo que así lo requiera. Los reactivos para el proceso de detección de DNA viral del VPH mediante técnica de PCR se cuenta en cantidad suficiente para los pacientes calculados. Las técnicas de proceso se encuentran bien estandarizadas y en función actual en la Unidad de Investigación de Enfermedades Oncológicas del Hospital de Oncología.

Se cuenta con el número suficiente de pacientes para poder integrarlas al protocolo de acuerdo al tamaño calculado de muestra, incluyendo las posibles pérdidas durante el seguimiento, ya que existe una población promedio de 280 pacientes al año que se les da tratamiento con Radioterapia en nuestro hospital y de ellas el 80% aproximadamente se encuentran en etapas IIB a IIIB.

Los procedimientos se realizarán con respecto a los estatutos internos del comité de ética del hospital, así como apoyados en las recomendaciones de las guías propuestas en la Declaración de Helsinki, donde se involucren seres humanos en la investigación biomédica. Anteponiendo sobre todo las garantías del paciente, de su confidencialidad del padecimiento y decisión del manejo y tratamiento. Todos los procedimientos se realizarán en apego a las normas del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, del Título Segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos.

De acuerdo con el tratado de Helsinki, la norma oficial Mexicana y la norma del IMSS este protocolo presenta un riesgo mayor al mínimo, sin embargo debido a la enfermedad a tratar el manejo terapéutico estándar considerando que es la Radioterapia, se administrará a todas las pacientes, sin que ninguna de ellas quede sin Radioterapia y la atención integral adecuada subsecuente. El uso del Gemcitabine y Cisplatino, así como las dosis por administrar para esta

entidad clínica está aceptado y avalado por la Secretaria de Salud, por lo que tampoco existe contraindicación ética al respecto.

El riesgo se podrá ver incrementado con la administración de quimioterapia, para lo cual se mantendrá estrecha vigilancia de los efectos colaterales o morbilidad esperada de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Todo procedimiento, así como posibles ventajas y probables efectos secundarios de los tratamientos deberán ser informados por el investigador ante el comité de ética. Los resultados y la evolución de la paciente deberán ser comentados con ella cuando así lo solicite. A toda paciente candidata para incluirse al protocolo se le tendrá que explicar una descripción general del estudio, firmando de consentimiento ante dicha información ANEXO 3.

No habrá remuneración económica para las pacientes, la valoración clínica y recolección de información cuando así lo permita se llevará a cabo en la misma consulta de sus citas programadas. Cuando no sea así se le dará una cita extra para llevar su seguimiento.

RESULTADOS

El protocolo fue aceptado por el comité de ética del Hospital de Oncología previo al inicio operativo del mismo con número de registro R-2006-3602-1, con fecha de 07 abril del 2006. Posterior al ajuste de los procedimientos se inicio la inclusión de pacientes, siendo la primera a partir del mes de Mayo del 2006.

Hasta el momento 56 pacientes han cumplido con los criterios de inclusión del protocolo, de las cuales 28 tienen por lo menos dos meses de haber concluido su brazo correspondiente de tratamiento, y de las cuales se observan los resultados que a continuación se describen.

Inicialmente todas las pacientes fueron evaluadas por los servicios de Gineco-Oncología y de Radio-Oncología del Hospital para comparar la etapa clínica correspondiente y hacer consenso de la misma. Cuatro de las veintiocho pacientes se les realizó Linfadenectomía vía laparoscópica retroperitoneal y para-aórtica para etapificación ganglionar. Sin embargo por razones de diferimiento en el inicio del tratamiento se decidió no continuar con la linfadenectomía.

Las 28 pacientes han sido tratadas con Teleterapia y técnica de caja isocéntrica en acelerador lineal de alta energía, a excepción de una paciente que se trató con Cobalto-60 por disponibilidad de equipo, la cual es la única que presentó morbilidad por radiodermatitis grado III. Posteriormente recibieron Braquiterapia con Alta Tasa de Dosis mediante fuente de Iridio-192.

Los tres brazos de tratamiento se encuentran bien compensados entre las diferentes variables tanto independientes como probablemente confusoras, no existiendo diferencia estadística entre ellos para su análisis, como se muestra en la tabla 1 y 2. Solo es importante mencionar que el ECOG a pesar de existir un valor de $p = 0.005$ entre los brazos, ninguna paciente violó el criterio de inclusión de tener un ECOG inicial máximo de 2.

TABLA-1 Características de pacientes con Cáncer de Cervix de acuerdo al Tipo de tratamiento

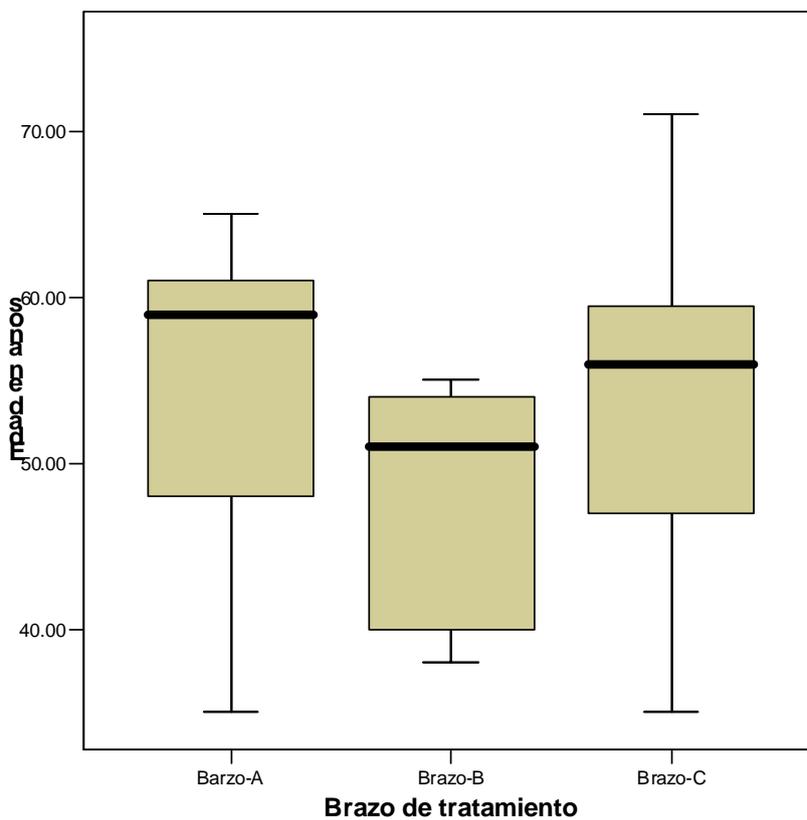
VARIABLE	RT sola		RT+C		RT+G		p
	χ	(d.s.)	χ	(d.s.)	χ	(d.s.)	
Edad	54.3	(10.3)	47.4	(7.8)	56	(11.2)	0.4
Peso	72.5	(13)	63.2	(10.2)	68	(15)	0.4
Talla	1.5	(0.07)	1.48	(0.07)	1.53	(0.06)	0.2
IMC	32.5	(5.8)	28.8	(5)	28.6	(4.9)	0.2
Tamaño Tumoral inicial	5.4	(1.5)	5.7	(1.5)	5.9	(1.3)	0.7
Glucemia	109	(24.1)	129	(72.2)	104	(19)	0.5
Creatinina	0.9	(0.1)	0.8	(0.1)	0.9	(0.9)	0.1
BUN	11.6	(0.9)	9.4	(2.5)	10.5	(3.9)	0.3
Proteínas Totales	7.2	(0.6)	7.3	(0.6)	7.1	(0.4)	0.7
Albúmina	4.2	(0.3)	4.3	(0.3)	4.2	(0.2)	0.6
Hb inicial	13.4	(1.9)	12.9	(1.3)	12.1	(2.0)	0.3
Intervalo Tele-Braquiterapia	10.9	(5.0)	14.9	(7.5)	12.7	(9.0)	0.5
Dosis RT (cGy)	5112	(354.2)	4857	(244.0)	4954	(150.0)	0.1
Dosis Braqui (cGy)	2280	(95)	2250	(0)	2250	(0)	0.4

TABLA-2 Características de pacientes con Cáncer de Cervix de acuerdo al Tipo de tratamiento

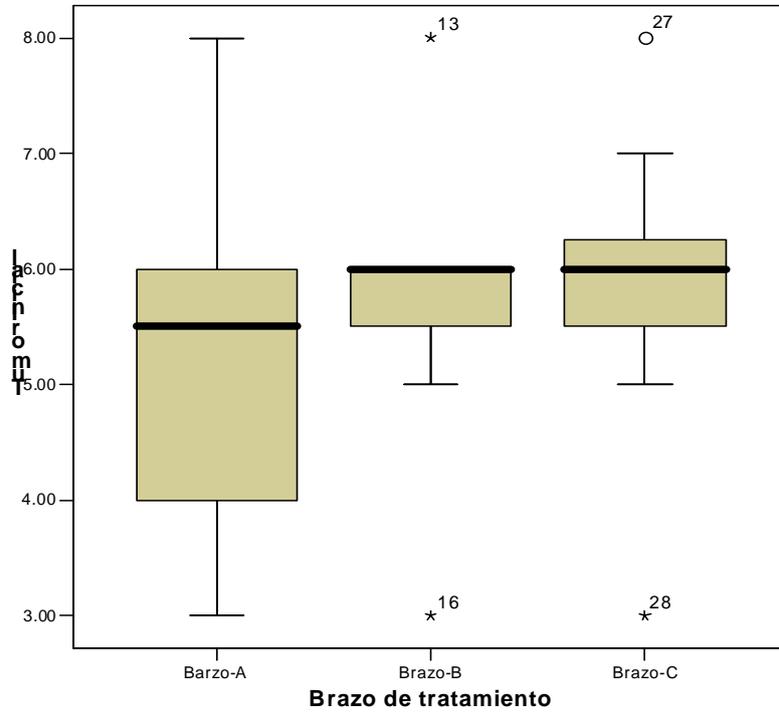
VARIABLE	RT sola		RT+C		RT+G		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Etapa Clínica							0.9
IIB	7	(70)	5	(71.4)	7	(63.6)	
IIIB	3	(30)	2	(28.6)	4	(36.4)	
ECOG							0.005
0	10	(100)	2	(28.6)	7	(63.6)	
1	0		5	(71.4)	2	(18.2)	
2	0		0		2	(18.2)	
Comorbilidad DM y/o HAS							0.8
No	6	(60)	3	(42.8)	6	(54.5)	
Si	4	(40%)	4	(57.1)	5	(45.4)	
Variedad Histopatológica							0.1
Ca escamoso	60	(60)	5	(71.4)	9	(81.8)	
Adenocarcinoma	4	(40)	1	(14.3)	0		
Adenoescamoso	0		1	(14.3)	2	(18.2)	

La media de edad del total de pacientes fue de 52.07 años, con una media de tamaño tumoral inicial de 5.2cm y un nivel de hemoglobina media de 12.8gr, sin existir diferencia significativa entre los grupos, ver GRAFICAS 1 a 3

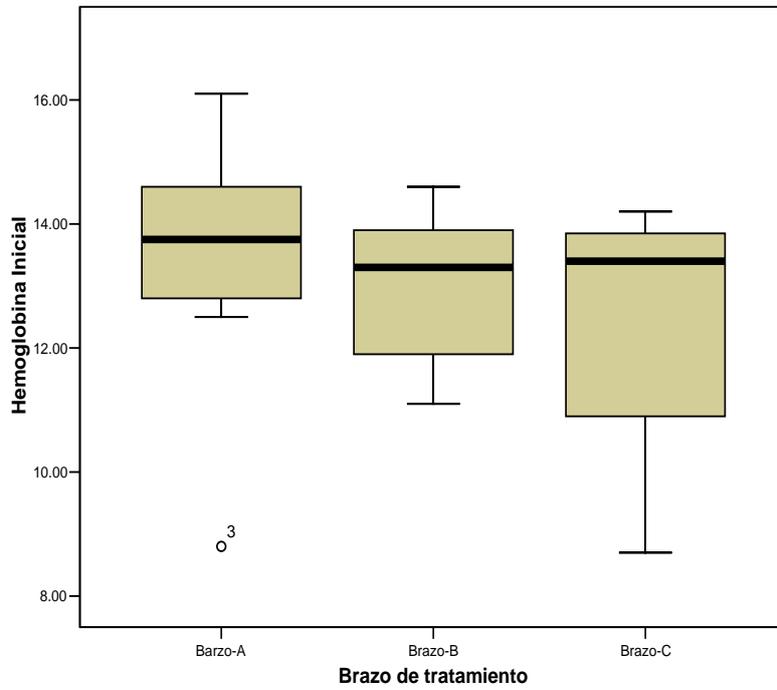
GRAFICA-1 Edad en años de acuerdo a tipo de tratamiento en pacientes con Cáncer de Cervix



GRAFICA-2 Tamaño Tumoral inicial de acuerdo a Tipo de Tratamiento en pacientes con Cáncer de Cervix

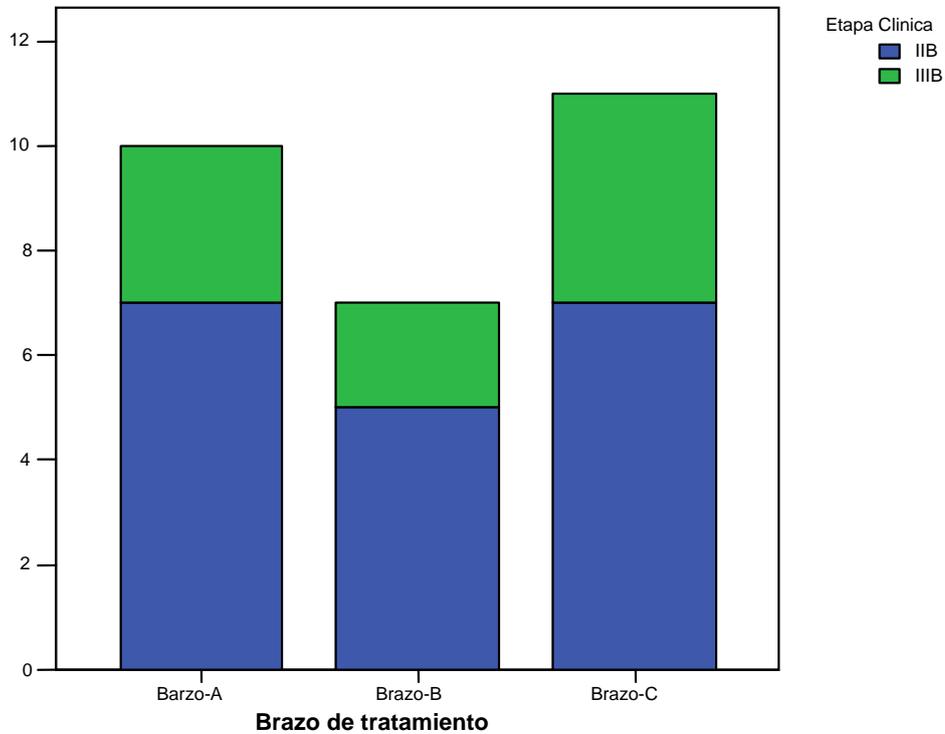


GRAFICA-3 Hemoglobina inicial de acuerdo a Tipo de tratamiento en pacientes de Cáncer de Cervix



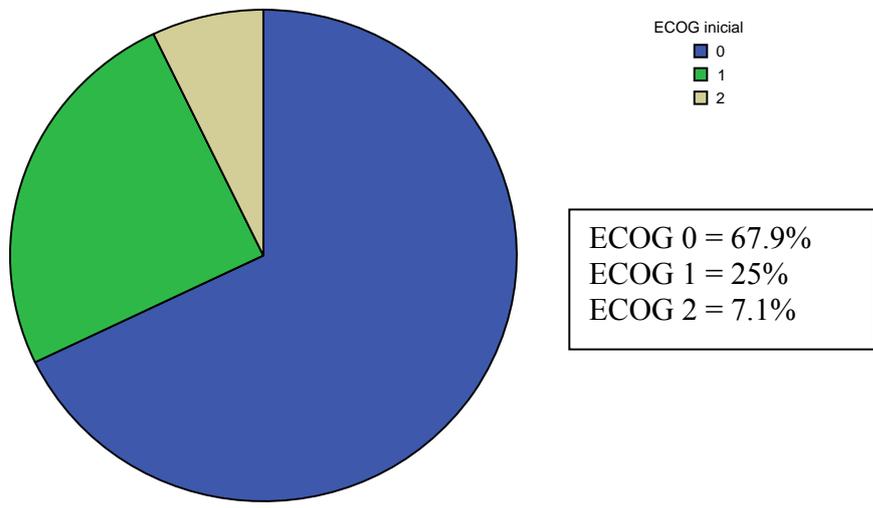
El 67.9% de las pacientes correspondieron a etapa clínica IIB y el 32.1% para etapa IIIB, no se registraron pacientes con etapa IIIA. De igual forma el 67.9% de pacientes presentó un ECOG de cero, el 25.0% un ECOG de 1 y el 7.1% un ECOG de 2 al momento de inicio del tratamiento, ninguna paciente obtuvo una calificación mayor de 2 antes del tratamiento. El 56.6% de las pacientes no padecían ninguna otra co-morbilidad como diabetes o hipertensión y el 46.4% si. Finalmente el 71.4% tenían Carcinoma Escamoso, el 17.9% Adenocarcinoma y el 10.7% Adenoescamoso, como variedades histopatológicas, ver GRAFICAS 4 a 7.

GRAFICA-4 Distribución de Etapa Clínica por Brazo de tratamiento de pacientes con Cáncer de Cervix

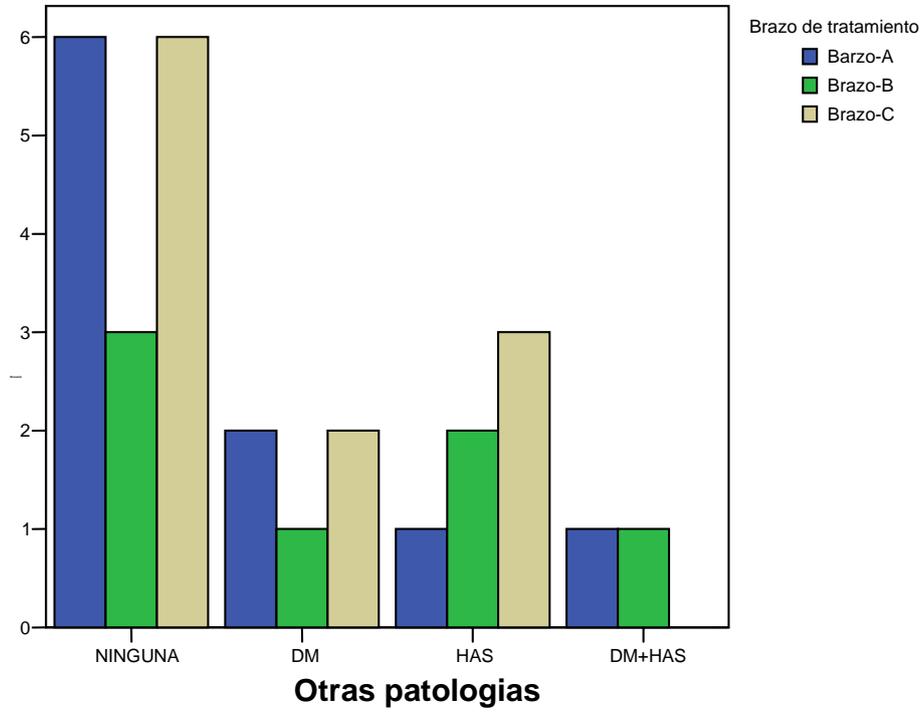


GRAFICA-5 ECOG al inicio del Tratamiento

Pacientes con Cáncer de Cervix



GRAFICA-6 Otras patologías asociadas a pacientes con Cancer de Cervix



GRAFICA-7 Reporte Histopatológico de pacientes con Cancer de Cervix

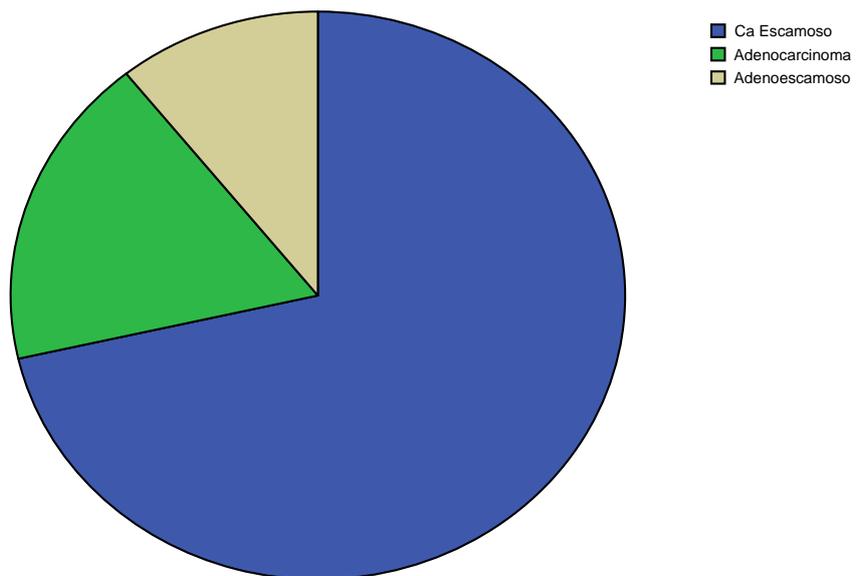


TABLA-3 Morbilidad durante Tratamiento de Pacientes con
Cáncer de Cervix

VARIABLE	RT sola		RT+C		RT+G		P
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	
Nauseas							0.008
No	9	(90)	1	(14.3)	6	(54.5)	
Si	1	(10)	6	(85.7)	5	(45.5)	
Vómito							0.04
0	10	(100)	2	(28.6)	7	(63.6)	
1	0		3	(42.9)	1	(9.1)	
2	0		2	(28.6)	2	(18.2)	
3	0		0		1	(9.39)	
Diarrea							0.04
0	7	(70)	1	(14.3)	2	(18.2)	
1	3	(20)	1	(14.3)	5	(54.5)	
2	1	(10)	4	(57.1)	3	(18.2)	
3	0		1	(14.3)	1	(9.1)	
Dolor Rectal							0.04
0	6	(60)	3	(42.9)	1	(9.1)	
1	4	(40)	3	(42.9)	4	(36.4)	
2	0		0		5	(45.5)	
3	0		1	(14.3)	1	(9.1)	
Leucopenia							0.4
Neutropenia							0.06
Anemia							0.06
Plaquetopenia							0.5
Astenia							0.1
Radiodermitis							0.2

La morbilidad registrada durante el tratamiento y hasta dos meses después de finalizar se resume en la TABLA-3, donde se reporta solamente el mayor puntaje obtenido en ese periodo. Aunque se presentó casos aislados anemia grave requiriendo hemotransfusión, esta no fue secundaria a toxicidad, sino a pérdidas por actividad tumoral. Los otros tipos de toxicidad hematológica ninguno sobrepasó el grado 3 y no tuvieron diferencia estadística entre los grupos, al igual que la Radiodermitis.

Por otra parte, la toxicidad gastrointestinal si presentó diferencia significativa entre los grupos, la nausea fue más frecuente para los Brazos B y C alcanzando hasta el 85.7% en el B. El brazo A de solo Radioterapia fue el que menos presentó.

También en el Brazo B de Radioterapia más Cisplatino el Vómito fue más frecuente con una diferencia estadística del 0.003.

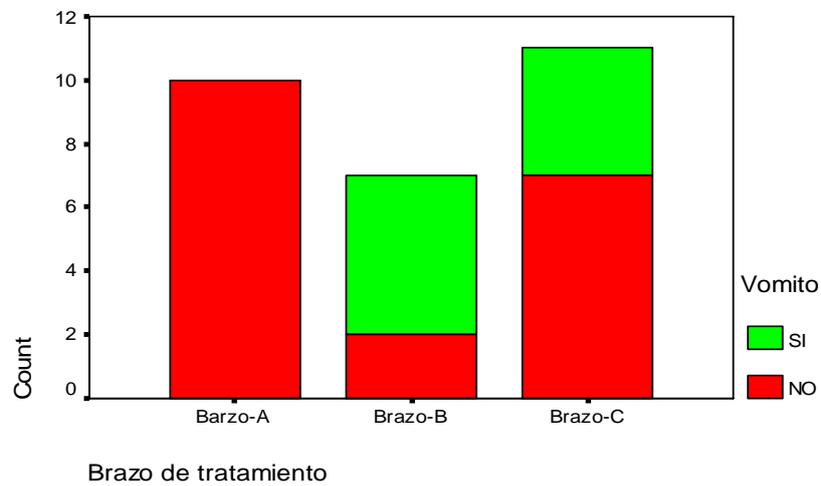
En el caso de la Diarrea fue más frecuente para los Brazos B (radioterapia más Cisplatino) y el Brazo C (Radioterapia más Gemcitabine), con significancia estadística de 0.036 y 0.024 respectivamente, y menos frecuente para el Brazo A (Radioterapia sola).

El Dolor Rectal fue mayor para el Brazo C y menor en los Brazos A y B con una diferencia significativa de 0.021. Las frecuencias se pueden observar representadas en las GRÁFICAS 8 a 10.

GRÁFICA 8

Morbilidad por Vomito

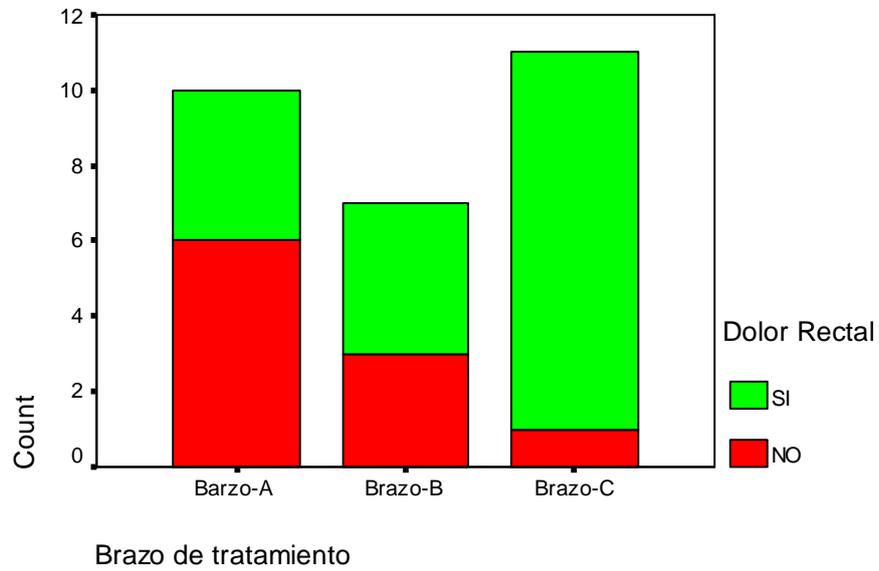
Pacientes con Cancer de Cervix



GRÁFICA 9

Morbilidad por Dolor Rectal

Pacientes con Cancer de Cervix



GRÁFICA 10

Morbilidad por Diarrea

Pacientes con Cancer de Cervix

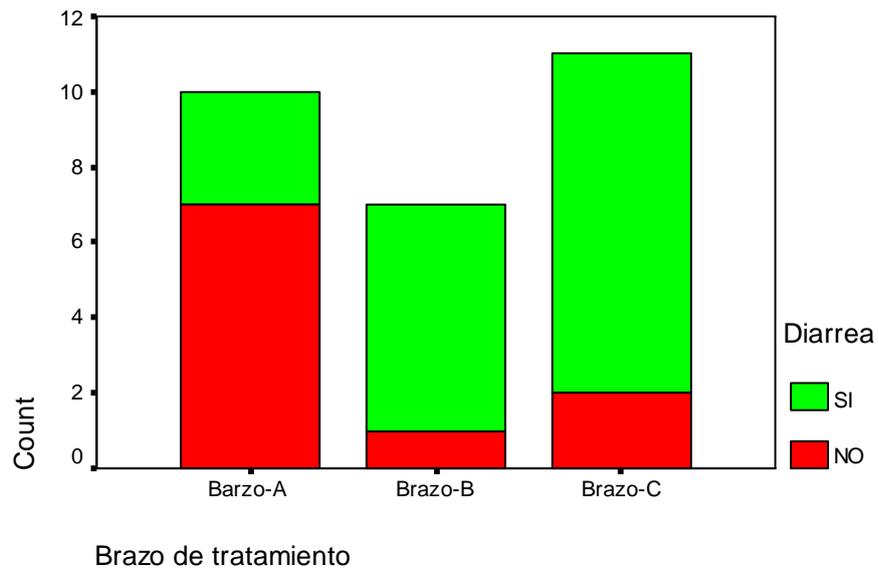


TABLA-4 Características de pacientes con Cáncer de Cervix al Final del Tratamiento

VARIABLE	RT sola		RT+C		RT+G		P
	N	(%)	n	(%)	N	(%)	
Tumor Final							0.8
No	6	(60)	3	(42.9)	6	(54.5)	
Si	4	(40)	4	(57.1)	5	(45.5)	
ECOG 2 meses después de Tx							0.03
0	10	(100)	3	(42.9)	4	(36.4)	
1	0		3	(42.9)	6	(54.5)	
2	0		0		1	(9.1)	
3	0		1	(14.3)	0		

TABLA-5 Características de pacientes con Cáncer de Cervix al Final del Tratamiento

VARIABLE	RT sola		RT+C		RT+G		P
	χ	(d.s.)	χ	(d.s.)	X	(d.s.)	
Duración de Tratamiento en días	67.3	(10.7)	68.7	(13.6)	69	(12.4)	0.9
Intervalo Tele-Braquiterapia en días	10.9	(5)	14.9	(7.5)	12.7	(9)	0.5
Tumor final en cm	1.5	(0.6)	2.8	(2.5)	1.6	(0.7)	0.1

Las TABLAS 4 y 5 corresponden a los resultados de las pacientes después de recibir tratamiento. Nuevamente se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento y que la respuesta clínica inicial se mantiene igual entre los grupos.

Dos meses después de finalizado el tratamiento 60% de las pacientes no tenían evidencia de tumor a ningún nivel para el Brazo A, 42.9% y 54.5% respectivamente para brazos B y C, con un valor de $p = 0.08$.

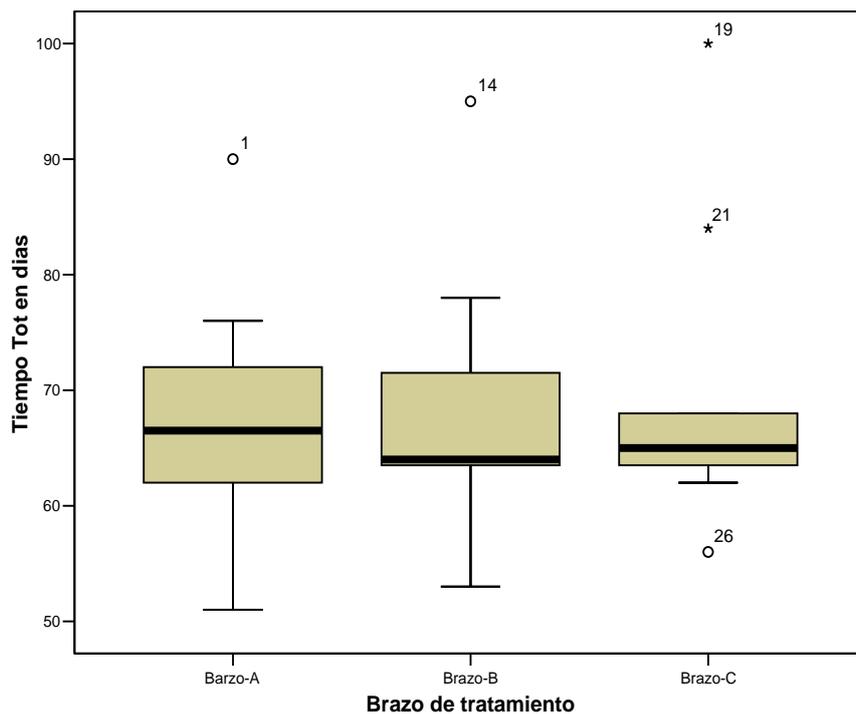
El estado funcional medido mediante la escala de ECOG a los dos meses posterior al tratamiento presento diferencias entre los grupos, ya que el 14.3% del Brazo B tuvo ECOG de 3, el 9.1% del Brazo C tuvo ECOG de 2, mientras que el 100% de los pacientes del Brazo A un ECOG de 0, con una diferencia significativa entre los grupos con valor de $p = 0.03$.

Para las variables cuantitativas en lo referente al Tiempo Total del Tratamiento se obtuvo una media global de 68.3 días (9.7 semanas). Para el Brazo A una media de 67.3 días (9.6 semanas), para los Brazos B y C, 68.7 días (9.8 semanas) y 69 días (9.8 semanas) respectivamente, sin encontrarse diferencia significativa de duración del tratamiento entre los grupos, con un valor de $p = 0.9$.

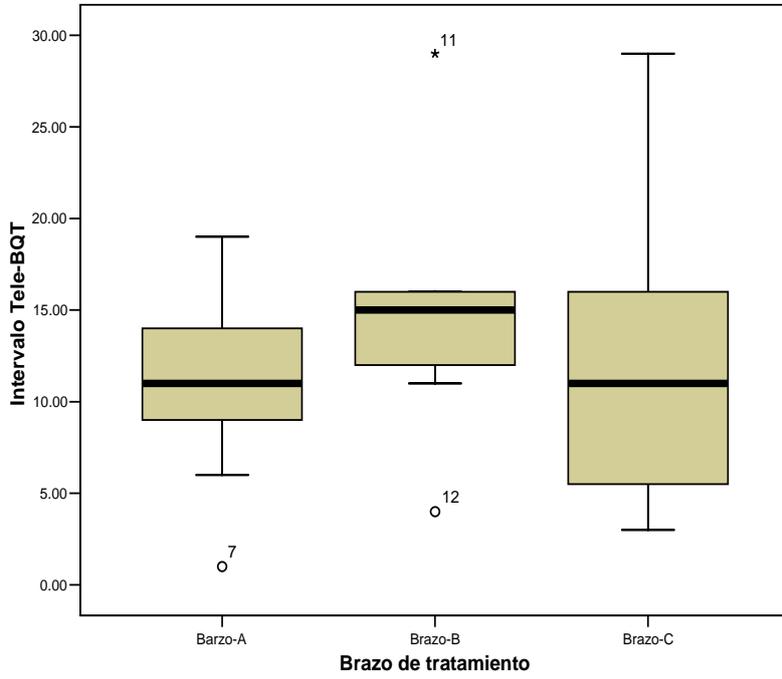
El Intervalo de tiempo entre la Teleterapia y la Braquiterapia mostró una media de 10.9 días para el Brazo A, 14.9 días para el Brazo B y 12.7 días para el Brazo C, sin diferencia estadística entre ellos con valor de $p = 0.5$.

Y el Tamaño Tumoral dos meses posterior a finalizar el tratamiento tuvo una media global de 1.8cm, mientras que las medias para los Brazos A, B y C fueron de 1.5, 2.8 y 1.6cm respectivamente, sin diferencia entre los grupos con un valor de $p = 0.1$. Esto se representa en las GRÁFICAS 11 a 13.

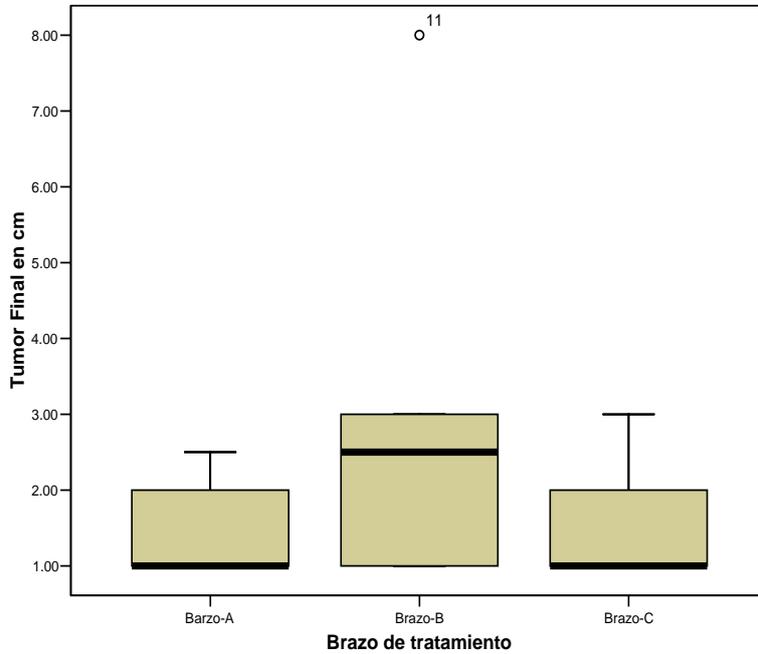
GRÁFICA-11 Tiempo Total de duración en días del Tratamiento de pacientes con Cáncer de Cervix



GRÁFICA-12 Intervalo en días en Teleterapia y Braquiterapia
En pacientes con Cáncer de Cervix

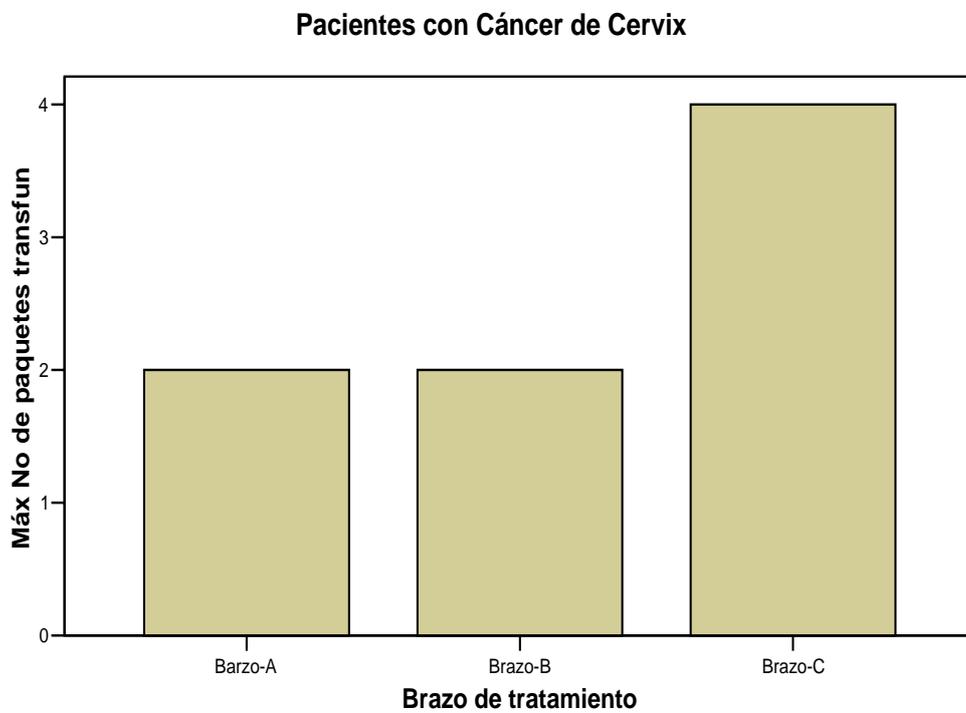


GRAFICA-13 Tamaño Tumoral en cm posterior
Tratamiento en pacientes con Cáncer de Cervix



Finalmente el número de paquetes transfundidos de acuerdo a los requerimientos de las pacientes se distribuyo de forma similar entre los Brazos A y B, siendo más alto para el Brazo C con un máximo de 4 paquetes para una de las pacientes, a pesar de ello tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos. Esto se puede observar en la GRÁFICA 14.

GRÁFICA-14 Paquetes globulares transfundidos



DISCUSIÓN

Es bien conocido que no es la primera vez que se intenta evaluar el uso combinado de la radiación y la quimioterapia para el cáncer de cervix. Para nuestro hospital es indispensable explorar y adquirir experiencia en los diferentes tratamientos para el cáncer cervicouterino, ya que hasta el año pasado, aun era la primera causa de cáncer en mujeres referidas a nuestro servicio. Para ello nos dimos a la tarea de hacer un análisis intermedio de 28 pacientes consecutivas incluidas en el estudio que hubiesen cumplido mínimo dos meses después del tratamiento.

Uno de los principales factores de nuestro estudio es que los tres brazos de tratamiento se encuentran bien compensados desde el inicio, cuidando aspectos que han sido criticados en otros protocolos.

La distribución de edad y el índice de masa corporal, se encontraron bien distribuidos en los brazos de tratamiento desde el principio lo cual hasta el momento no es causa de sesgo de selección.

Una variable importante que ha sido criticada en la literatura, es que la mayoría de los ensayos clínicos realizados combinan todas las etapas clínicas, sin estratificar de forma adecuada a las pacientes. Por dicha razón nos enfocamos en seleccionar solo a pacientes en etapas IIB a IIIB, quienes están bien distribuidas entre las 28 pacientes analizadas.

La dosis total de radiación recibida al punto A, también es uno de los aspectos más criticados en la literatura, ya que dicha dosis ha sido variable y poco comparable entre los grupos de tratamiento, quedando con sub-dosis de radiación al cervix en las pacientes en otros ensayos clínicos. Por tal motivo en este estudio nosotros hemos establecido y cumplido en administrar a las 28 pacientes una dosis mínima de 85Gy al punto A. Solamente dos pacientes por ser diabéticas de larga evolución y mayores de 65 años se decidió a criterio del médico tratante disminuir la dosis a 80Gy.

Los niveles de hemoglobina antes y durante el tratamiento han estado apegados de acuerdo a las recomendaciones internacionales, las cuales indican que las pacientes previo a la administración de radioterapia deben tener una hemoglobina de por lo menos 12g/dl y este nivel debe de mantenerse durante el tiempo de tratamiento. Nuestra media de nivel de hemoglobina fue de 12.8g/dl, manteniéndose prácticamente constante durante el tratamiento y sin diferencia entre los grupos, pudiendo esto evitar posible sesgo en la evaluación final.

Es importante señalar que a pesar de haberse considerado desde el inicio, el disminuir al mínimo el intervalo de días entre Teleterapia y Braquiterapia, por razones inherentes al servicio de Radio-Oncología no fue posible reducirlo, y nuestra media en días de intervalo fue de 11, para una media global de Tiempo Total de Tratamiento de 9.7 semanas. Aunque los lineamientos internacionales mencionan que el paquete total de tratamiento no debe exceder de las 10 semanas, el tiempo ideal debe ser menor a 8 semanas, por lo que estamos

1.7 semanas fuera de lo ideal. Sin embargo a pesar de ello, nuestros tres brazos de tratamiento están balanceados con esta variable probablemente confusora.

Con respecto a la morbilidad aguda asociada al tratamiento hay que destacar que ninguna paciente falleció secundario al tratamiento. Tampoco ninguna paciente presentó ni siquiera morbilidad grado cuatro que pudiera comprometer la función o la vida y todas las pacientes que en algún momento presentaron alguna variedad y grado de morbilidad se han recuperado satisfactoriamente. De acuerdo con lo esperado y lo ya reportado en la literatura sí existe una diferencia significativa en la presencia y grado de morbilidad entre los brazos de tratamiento, siendo menor para el brazo con Radioterapia sola y mayor para ambos brazos con terapia combinada. Sin embargo, aun entre estos últimos existen diferencias significativas, ya que para el brazo con Cisplatino fue mayor la presencia de náuseas y vómito. Mientras que la diarrea y el dolor rectal fue mayor para el brazo con Gemcitabine. La toxicidad hematológica se mantuvo constante, solo ligeramente mayor para los brazos con quimioterapia pero sin alcanzar una diferencia significativa con respecto a la Radioterapia sola. Estas observaciones son congruentes con el hecho de que la mayor parte de la morbilidad es local, ya que la quimioterapia tiene una función de radio sensibilizar y no de efecto sistémico. Finalmente solo una paciente presentó radiodermatitis grado 3, atribuible a la radiación, ya que esta paciente fue tratada con un equipo de Cobalto-60, haciendo evidencia de la ventaja en este caso del uso de acelerador lineal de alta energía.

En lo referente a la respuesta clínica inicial nosotros no encontramos diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento. De acuerdo con esto, a la exploración dos meses después del tratamiento el porcentaje de pacientes que cursaron sin evidencia clínica de tumor fue el siguiente: 60% para Radioterapia sola, 42.9% con Radioterapia y Cisplatino y 54.5% con Radioterapia y Gemcitabine. No hubo una diferencia significativa en la respuesta con un valor de $p = 0.8$. Por otra parte esta respuesta no coincide con lo reportado en la literatura donde la respuesta inicial es mayor entre un 70 a 80%. Sin embargo sabemos que la respuesta clínica inicial no necesariamente representa el desenlace final de las pacientes.

Otro dato importante es que del grupo total de pacientes existen dos con progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento y de estas una ya falleció por enfermedad local y a distancia peritoneal y pulmonar. La otra paciente se encuentra viva con invasión a recto y vejiga. La paciente fallecida se encontraba en el brazo de Radioterapia más Gemcitabine y la otra en el brazo de Radioterapia con Cisplatino. En esta última paciente llama la atención que clínicamente fue clasificada como etapa IIB, se le realizó Linfadenectomía pélvica y retroperitoneal, encontrando 3 ganglios para-aórticos con metástasis los cuales fueron resecados.

Hasta el momento el protocolo se encuentra abierto y con la seguridad de que los estándares para la factibilidad y credibilidad de un ensayo clínico se están cumpliendo, por lo que habrá que continuar con el estudio y esperar el seguimiento mínimo a tres años.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- World Health Organization, Statistical Information System 2003, (WHOSIS). <http://www.who.int/cancer/en/>
- 2.- Organización Mundial de la Salud, *Globocan*. 2000, UED Agencia Internacional para la Investigación Contra el Cáncer. <http://www-dep.iarc.fr/dataava/infodata.htm>
- 3.- Parkin DM, Bray FI and Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37: Suppl: s4-s66.
- 4.- Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología e Informática. 2001.
- 5.- Secretaria de Salud, Dirección General de Vigilancia Epidemiológica 2002. <http://www.epi.org.mx>.
- 6.- Eifel PJ, Levenback Ch. Human Papillomavirus in Cancer of the female lower genital tract, BC Decker, 2001, pp 5-8.
- 7.- Cox JD, Ang KK. The Uterine Cervix in Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results, Mosby 8th ed., 2003 pp 681-723.
- 8.- Cotran R, Kumar V, Collins T: Tumores del Aparato Reproductor Femenino en Robbins Patología Estructural y Funcional, Mc Grow Hill-Interamericana, 6ta ed., 2000, pp 642-697.
- 9.- AJCC Cancer Staging Manual: Uterine Cervix in *American Joint Committee on Cancer* 6th ed., 2002 pp 259-265
- 10.- Perez CA, Grisby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of the carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69: 2796-2086.
- 11.- Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ, et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 108-112.
- 12.- Chen RJ, Lin YH, Chen ChA, et al. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 184-190.
- 13.- Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and Ir-192 High-Dose-Rate Brachytherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 42: 531-540.
- 14.- Perez CA. Brady LW: The Uterine Cervix in *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Lipincott, 4th ed., 2004, pp 1800-1915
- 15.- Koh WJ. Controversies in Radiotherapeutic Management of Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: Supp: 218s-223s.
- 16.- Eifel PJ, Levenback Ch. Radiation Therapy for Invasive Cervical Cancer in Cancer of the Female Lower Genital Tract, BC Decker, 2001, pp 147-168.

- 17.- Bentel GC. External Beam Radiation Therapy Equipment in Radiation Therapy Planning, McGraw-Hill, 2nd ed. 1996, pp 16-31.
- 18.- Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for for-high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 48: 201-211.
19. –Fletcher GH. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumors. *B J R* 1973; 46: 1-12.
20. –Hall EJ. Repair of radiation damage and the dose-rate effect in *Radiobiology for the Radiologist* 2000, 5th ed. pp 67-90.
21. –Stehman FB, Bundy BN, Keys H, et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1523-1528.
22. –Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. A randomized comparison of fluororacil plus cisplatin versus 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 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348.
23. –Rose PG, Bundy BN, Watkins J, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.
24. –Keys HM, 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.
25. –Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143.
26. –Peters WA 3rd, Liu PY, Barret RJ Jr 2nd, 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: 1606-1613.
27. –Pearcey RG, Brundage MD, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patient with advance squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966-972.
28. -Savarese A, Cognetti F. New drugs in the treatment of recurrent or metastasic cervical cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 48: 323-327.
29. –Hernandez PO, Dueñas-Gonzalez A, et al. Gemcitabine activity in cervical cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48: 488-492.
30. –Dueñas-Gonzalez A, Hinojosa-Garcia L, Lopez-Graniel C, et al. Weekly cisplatin/low-dose Gemcitabine combination for advanced and recurrent cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 201-203.

31. –Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, et al. Phase II study of concurrent Gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 404-407.
32. –Mutch DG, Jeffrey D, Bloss D. Gemcitabine in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: Supp: s8-s15.
33. –Zarbá JJ, Jaremtchuk AV, Jazey PG, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and Gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1285-1290.
34. - Piña-Sánchez P, Hernández-Hernández DM, Vázquez-Ortíz G, López-Romero R, Lizano M, Salcedo-Vargas M. HPV Specific viral types are common in Mexican women affected by cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer*. Jun 2005. In press.
- 35.- Hebner CM, Laminis LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol*. 2006; 16: 83-97
36. -Matsukura M, Sugase M. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types. *Hum Pathol* 1995; 61: 13-22
- 37.- Gammoh N, Grm HS, Misimi P, Banks L. Regulation of human papillomavirus type 16 E7 activity through direct protein interaction with the E2 transcriptional activator. *J Virol* 2006; 80: 1787-1797.
- 38.- Molden T, Kraus I, Karlsen F, et al. Human papillomavirus E6/E7 mRNA expression in women younger than 30 years of age. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 95-100.
- 39.- <http://www.dtp.nci.nih.gov>
- 40.- Reinis M, Simova J, Bubenik J. Inhibitory effects of unmethylated CpG oligodeoxynucleotides on MHC class I deficient and proficient HPV16 associated tumors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1836-1842.
- 41.- D'Souza G, Sugar E, Ruby W, Gravitt P, Gillson M. Analysis of the effect of DNA purification on detection of human papillomavirus in oral rinse samples by PCR. *J Clin Microbiol* 2005;43: 526-535
- 42.- Bachtiry B, Obermair A, Dreier B et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer* 2002;102:237-243.
- 43.- Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P, et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2613-2619.
- 44.- Harima Y, Sawada S, Nagata K, et al. Human Papilloma Virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;52:1345-1351.
- 45.- Riou G, Favre M, Jeannel D, et al. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990;335:1171-1174.

46.- Chew GK, Cruickshank ME, Rooney PH, Miller ID, Parkin DE, Murray GI. Human papillomavirus 16 infection in adenocarcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2005; 93: 1301-1304

47.- Nagai Y, Toma T, Moromizato H, et al. Persistence of human papilloma virus infection as a predictor for recurrence in carcinoma of the cervix after radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1907-1913.

48.- Nakagawa S, Yoshikawa H, Onda T, et al. Type of human papillomavirus is related to clinical features of cervical carcinoma. *Cancer* 1996;78:1935-1941.

ANEXO1. DETERMINACION DE VPH POR PCR

Toma de biopsia cervical de las
pacientes antes y 8 semanas después del
Tx



Obtención del tejido en fresco para su proceso



Extracción del DNA a partir de cortes de
biopsias



DETERMINACION DEL VPH 16/18
METODO DE PCR EN TIEMPO REAL
Amplificación por PCR del gen L1 del VPH
(MY09/11)



Análisis por PCR en tiempo real
(curvas de disociación) y PCR punto final con los oligos
MY09/11.
ANALISIS DE LOS RESULTADOS

ANEXO 2. TABLAS DE TOXICIDAD

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Toxicidad	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Nausea	Ninguna	Capaz de comer ingesta normal	Ingesta disminuida pero puede comer	Ingesta Practicamente no tolera la via oral	No aplica
Vomito	Ninguna	Un episodio en 24 hrs	Dos a cinco episodios en 24 hrs	6 a 10 episodios en 24 horas	Mas de 10 episodios en 24 horas requiere apoyo parenteral
Diarrea	Ninguna	Dos o tres evacuaciones mas por dia	Aumento de 4 a 6 y dolor moderado	7 a 9 evacuaciones por dia o incontinencia, o dolor intenso	> de 10 evacuaciones dia, hemorragia Necesidad de soporte parenteral
Estomatitis	Ninguna	Eritema dolor leve	Eritema doloroso, edema, o ulceras. Pero puede comer.	Eritema doloroso, ulceras y no puede comer	Requiere soporte parenteral o entera

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Leucos 1,000/mm ³	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Plaquetas 1000/mm ³	Normal	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
Hemoglobina g/100ml	Normal	10.0-normal	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
Granulocitos/bandas 1000/mm ³	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Linfocitos	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Hemorragia clinica	Ninguna	Leve no requiere transfusion	Abundante Requiere 1 o 2 unidades de transfusion	Abundante Requiere 3 a 4 unidades de transfusion	Masiva requiere > 4 unidades de transfusion
Infeccion	Ninguna	Leve	Moderada	Grave	Amenaza la vida

TOXICIDAD URINARIA

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Creatinina	Normal	< 1.5	1.5 – 3.0	3.1-6.0	>6.0
Proteinuria	Ninguna	+ (< 3 gr/dl)	++ (3 a 10 gr/dl)	++++ > 100 gr/dl	Sx nefrotico
Hematuria	Negativa	Microscopica	Macroscopica Sin coagulos	Macroscopica con coagulos	Requiere transfusion



ANEXO 3
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, certifico que he sido informada ampliamente y a mi entera satisfacción por el (la) Dr(a) _____ del servicio de _____ del Hospital Oncología, CMN SXXI.

La neoplasia maligna (tumor maligno) que Usted padece amerita ser tratada con radioterapia (administración de radiación externa e interna hacia el cuello de la matriz). Este es el tratamiento ideal para el grado de avance de su enfermedad recomendado por los especialistas en Oncología y aceptado por la autoridad de salud nacional e internacional. Se ha dado a conocer información médica reciente, en donde es *PROBABLE* que el añadir medicamentos de quimioterapia a la radiación haga que se controle mejor su enfermedad y tal vez que las pacientes puedan vivir más. Por esta razón se le invita a participar en este estudio titulado:

“EVALUACIÓN DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLÍNICAS IIB A IIIB POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON QUIMIO-RADIACIÓN O RADIOTERAPIA SOLA” que será llevado a cabo en este hospital “Hospital de Oncología Siglo XXI”, en donde se le dará el tratamiento internacionalmente aceptado que es la radiación y también podrá recibir o no de forma aleatoria (al azar) quimioterapia simultánea. La quimioterapia propuesta en este estudio puede ser con cualquiera de dos medicamentos llamados Cisplatino o Gemcitabine. Es necesario informar que cuando se da tratamiento de radiación junto con la quimioterapia se pueden incrementar los efectos secundarios de estas dos (diarrea, baja de defensas, anemia, lesión en la piel y mucosas, entre otras), estos efectos secundarios casi siempre pueden ser tolerados y manejados con otros medicamentos o terapias. También debe estar informada de que la enfermedad (tumor maligno) que Usted padece, sino tuviera ningún tratamiento, invariablemente conduciría a la muerte.

Dentro de este estudio se llevarán a cabo otros procesos y evaluaciones como son:

- a) Exploración Ganglionar mediante laparoscopia.
- b) Biopsias del cuello uterino para identificar infección por Virus del Papiloma Humano

Por su seguridad este proyecto de investigación fue aprobado por el comité de ética del hospital con el número R-2006-3602-1. En caso de estar de acuerdo en participar en el estudio, autorizo a los médicos y equipo de investigación para incluirme en dicho proyecto. Finalmente puedo decidir interrumpir el tratamiento en cualquier momento sin tener que dar justificación alguna y sin que ello afecte los cuidados médicos a los que tengo derecho en esta Institución (IMSS). Y que todos los datos obtenidos serán estrictamente confidenciales para fines de este estudio.

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del responsable legal

Nombre y Firma de Testigo 1

Nombre y Firma de Testigo 2

Nombre y Firma del Médico responsable

Lugar y fecha _____

DATOS PARA LOCALIZAR AL INVESTIGADOR EN CASO DE URGENCIA _____

ANEXO 4.1

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

HOJA #1

NOMBRE PACIENTE: _____

Folio	Fecha	#Afilación	Edad	Teléfono	Dirección

CRITERIOS CLINICOS

ECOG	Karnofsky	Etapa Clínica	Tamaño T cm	DM-2 no/si (años)	HAS no/si (años)

CRITERIOS DE GABINETE INICIAL

Uro Excretora		TAC-Abd-Pelv	
Hidronefrosis Unilat		Afección Cervix	
Hidronefrosis Bilat		Afección Parametrios	
Compresión Ureteral		Afección Ganglios	
		Afección Vejiga/Recto	

CRITERIOS DE LABORATORIO INICIAL

HB		DHL	
HTO		ALT	
LEUCOS		AST	
PQTS		GGT	
GLUCO		BILIS TOTAL	
CR		COLESTEROL	
BUN		TRIGLICERIDOS	
UREA		ALBUMINA	
		PROTEÍNAS TOTALES	

REALIZO: _____

ANEXO 4.3

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

HOJA # _____

NOMBRE PACIENTE: _____

Folio	Fecha	#Afilación	Edad

CRITERIOS CLINICOS FINAL

ECOG	Karnofsky	Etapas Clínicas	Tamaño T cm

CRITERIOS DE GABINETE FINAL

Uro Excretora	TAC-Abd-Pelv
Hidronefrosis Unilat	Afección Cervix
Hidronefrosis Bilat	Afección Parametrios
Compresión Ureteral	Afección Ganglios
	Afección Vejiga/Recto

CRITERIOS DE LABORATORIO FINAL

HB	DHL
HTO	ALT
LEUCOS	AST
PQTS	GGT
GLUCO	BILIS TOTAL
CR	COLESTEROL
BUN	TRIGLICERIDOS
UREA	ALBUMINA
	PROTEÍNAS TOTALES

REALIZO: _____

