



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

TITULO:

**EFFECTIVIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON CISPLATINO VERSUS  
GEMCITABINA COMO PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON  
CANCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE AVANZADO Y CON COMORBILIDADES**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

**HASAN BRAU FIGUEROA**

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:

**DRA. LUCELY DEL CARMEN CETINA PÉREZ**  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

COMITÉ TUTORIAL:

**DR. ALFONSO DUEÑAS GONZÁLEZ**  
**DR. DANIEL CUEVAS RAMOS**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020**



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.

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Cancerología y en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres:

Rosalía Figueroa Serna y Pedro Brau Santacruz.

Por su apoyo incondicional, su amor y sus enseñanzas en este camino.

¡Gracias!

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>BT</b>	Braquiterapia
<b>CaCu</b>	Cáncer cervicouterino
<b>CDDP</b>	Cisplatino o cis-diaminodicloroplatino II
<b>CG</b>	Cockroft-Gault
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DMT2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>DR</b>	Deterioro renal
<b>EC</b>	Estadio clínico
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EE</b>	Enfermedad estable
<b>ELA</b>	Enfermedad localmente avanzada
<b>ENSANUT</b>	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
<b>FIGO</b>	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
<b>Fx</b>	Fracción
<b>Gy</b>	Gray
<b>HAS</b>	Hipertensión arterial sistémica
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ILR</b>	Intervalo libre de recurrencia
<b>INCAN</b>	Instituto Nacional de Cancerología
<b>IRM</b>	Imagen de resonancia magnética
<b>LRA</b>	Lesión renal aguda
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>PE</b>	Progresión de la enfermedad
<b>PET-CT</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>QT/RT</b>	Quimioterapia concomitante con radioterapia
<b>RC</b>	Respuesta completa
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
<b>RP</b>	Respuesta parcial
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SG</b>	Supervivencia global
<b>SLP</b>	Supervivencia libre de progresión
<b>SLR</b>	Supervivencia libre de recurrencia
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TFG</b>	Tasa de filtración glomerular
<b>TRO</b>	Tasa de respuesta objetiva

## INDICE

CONTENIDO	PAG
RESUMEN	7
I. ANTECEDENTES.....	9
a. Generalidades del Cáncer Cervicouterino.....	9
i. Epidemiología.....	9
ii. Diagnóstico y Estadificación.....	10
b. Tratamiento en CaCu-Enfermedad Localmente Avanzada.....	11
i. Quimio-radioterapia con Cisplatino .....	12
▪ Farmacología.....	12
▪ Estudios clínicos.....	13
▪ Eventos adversos.....	15
ii. Tratamiento de pacientes con comorbilidades.....	19
iii. Quimio-radioterapia con Gemcitabina.....	23
▪ Farmacología.....	22
▪ Estudios clínicos.....	23
▪ Eventos adversos.....	26
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
III. JUSTIFICACIÓN.....	27
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
V. HIPÓTESIS.....	28
VI. OBJETIVOS.....	28
a. Objetivo general.....	28
b. Objetivos particulares.....	28

VII.	METODOLOGÍA.....	29
	a. Diseño del estudio y temporalidad.....	29
	b. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	30
	c. Operalización de Variables.....	31
	d. Tamaño de la muestra.....	33
	e. Análisis estadístico.....	34
VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	34
IX.	RESULTADOS.....	35
	a. Población.....	35
	b. Tratamiento.....	37
	c. Efectividad.....	38
	d. Seguridad.....	40
X.	DISCUSIÓN.....	45
XI.	CONCLUSIONES.....	50
XII.	REFERENCIAS.....	51
XIII.	ANEXOS.....	57
	a. ANEXO A. Carta de aceptación del Comité de Investigación.....	57
	b. ANEXO B. Eventos adversos por grupos de tratamiento.....	58

## LISTA DE FIGURAS y CUADROS

FIGURA/CUADRO	PAG
<b>Cuadro 1.</b> Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.....	11
<b>Cuadro 2.</b> Estudios clínicos que avalan el tratamiento con QT/RT a base de CDDP.....	14
<b>Figura 1.</b> Descripción de los eventos fisiopatológicos en la nefrotoxicidad por CDDP.....	17
<b>Cuadro 3.</b> Recomendaciones para uso de CDDP dependiente de funcionamiento renal..	18
<b>Cuadro 4.</b> Gradificación de la lesión renal aguda por CTCAE.....	19
<b>Cuadro 5.</b> Tratamientos en pacientes con CaCu-ELA con comorbilidades.....	21
<b>Figura 2.</b> Diseño arquitectónico del estudio.....	29
<b>Cuadro 6.</b> Tipos de Variables Dependientes e Independientes.....	31
<b>Cuadro 7.</b> Características Sociodemográficas.....	35
<b>Cuadro 8.</b> Características Basales.....	36
<b>Cuadro 9.</b> Características Generales de los Tratamientos.....	37
<b>Cuadro 10.</b> Evaluación de Respuesta por grupos de tratamiento.....	38
<b>Figura 3.</b> Supervivencia Global por grupos de tratamiento.....	39
<b>Figura 4.</b> Supervivencia Libre de Enfermedad por grupos de tratamiento.....	40
<b>Figura 5.</b> Principales Eventos Adversos por grupos de tratamiento.....	41
<b>Cuadro 12.</b> Tasa de Filtrado Glomerular por grupos de tratamiento.....	42
<b>Cuadro 13.</b> Pacientes que presentaron lesión renal por grupos de tratamiento.....	43
<b>Cuadro 14.</b> Reducción o Aumento de la Tasa de Filtrado Glomerular .....	43
<b>Cuadro 15.</b> Regresión Logista Multivariada para valorar el cambio en TFG .....	44



## RESUMEN

**ANTECEDENTES.** El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública en México. El tratamiento estándar para las pacientes con enfermedad localmente avanzada es quimio radioterapia concomitante a base de cisplatino. La toxicidad de este fármaco es alta, siendo la principal la nefrotoxicidad. Los pacientes con comorbilidades. tienen mayor riesgo de nefrotoxicidad. Existe evidencia que sugiere tasas de respuesta de las pacientes con comorbilidades tratadas con gemcitabina son similares a aquellas tratadas con cisplatino, pero con menor toxicidad asociada.

**OBJETIVO:** Evaluar la efectividad de la quimio radioterapia concomitante con gemcitabina versus cisplatino en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado con comorbilidades.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, pareado y retrolectivo, en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado. Se establecieron dos grupos de pacientes tratadas con quimioterapia semanal mas radioterapia seguido de braquiterapia: 1. Gemcitabina 300 mg/m<sup>2</sup> y 2. Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> - de enero del 2003 a diciembre del 2015 en el servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología. Durante y posterior a la intervención se registraron supervivencias, tasas de respuesta y toxicidades.

**RESULTADOS:** La mediana de seguimiento de los casos fue de 32.3 meses. La tasa de respuesta completa fue de 87.5% en el grupo de gemcitabina y de 86.5% en cisplatino (p=0.094). La supervivencia global fue de 108.5 y 110.9 meses (p=0.179), respectivamente. En el grupo de cisplatino se presentó con mayor frecuencia neutropenia, leucopenia, linfopenia y neuropatía (p<0.05) - la toxicidad hematológica fue G3-4 en 43% de los casos. En el grupo

tratado con gemcitabina se presentó en mayor frecuencia vómito, estreñimiento, diarrea, fiebre, fatiga y cistitis no infecciosa ( $p < 0.05$ ) - siendo la toxicidad gastrointestinal la más prevalente, con G3-4 en el 12% de los casos. Al realizar un análisis en el funcionamiento renal pretratamiento versus postratamiento (1 año), se observó una disminución en la tasa de filtrado glomerular en el grupo de cisplatino ( $-3.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ;  $p=0.002$ ); mientras que en el grupo de gemcitabina se mantuvo ( $+1.9 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ;  $p=0.667$ ).

**CONCLUSIÓN:** En pacientes con cáncer cervicouterino (enfermedad localmente avanzada) con comorbilidades tratadas con cisplatino al compararse con gemcitabina no existe diferencia en tasas de repuesta ni en supervivencia global. En el grupo de cisplatino se presentó mayor toxicidad hematológica, mientras que con gemcitabina fueron las toxicidades gastrointestinales. El tratamiento con cisplatino se asocia con una disminución significativa en la tasa de filtrado glomerular antes y después del tratamiento, en comparación con el tratamiento con gemcitabina que no la disminuye.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, cervicouterino, quimioterapia, enfermedad localmente avanzada, gemcitabina.

## **ANTECEDENTES**

### **a. Generalidades del Cáncer Cervicouterino**

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer cervicouterino (CaCu) representa un problema de salud pública a nivel mundial, nacional y local. En el mundo, representa la cuarta causa más frecuente de cáncer en mujeres – con 569,847 nuevos casos por año (13.1 casos por 100,000 habitantes), causando 311,365 muertes por año (6.9 casos por 100,000 habitantes).<sup>1</sup> En México, representa la tercera causa más frecuente de cáncer en mujeres – con 7,869 nuevos casos por año (11.0 casos por 100,000 habitantes), causando 4,121 muertes por año (5.8 casos por 100,000 habitantes).<sup>1</sup> Mientras, que en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) durante el período de 2000-2004, el CaCu ocupó el segundo lugar en prevalencia – solo después del cáncer de mama, con reporte de 2,824 casos; con alrededor de 550 casos al año.<sup>2</sup> La edad promedio al diagnóstico de la enfermedad es de 52 años;<sup>3</sup> con una supervivencia global a 5 años del 67%.<sup>4</sup>

El CaCu es un problema más frecuente en las regiones más desfavorecidas<sup>5</sup> y es considerada una enfermedad asociada a la pobreza - dado que afecta en mayor medida a mujeres que viven en áreas de marginación.<sup>6</sup> América Latina y el Caribe tienen las tasas más altas de incidencia y mortalidad por cáncer CaCu en el mundo.<sup>7</sup> Existe una mayor incidencia en los estados de mayor pobreza y menor infraestructura en salud.<sup>8</sup>

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La estadificación del CaCu se establece de acuerdo con el tamaño del tumor primario, la afectación vaginal o parametrial, la extensión a vejiga/recto y las metástasis a distancia; por lo tanto, se requiere de un examen clínico, imágenes radiológicas como radiografía de tórax, pielografía intravenosa, tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones (PET-CT).<sup>9</sup> La tomografía computarizada puede detectar ganglios linfáticos patológicos; la resonancia magnética puede determinar el tamaño del tumor, el grado de penetración estromal, la afectación parametrial, la extensión vaginal y la extensión del corpus con gran precisión; y el PET-CT tiene el potencial de delinear con precisión la extensión de la enfermedad, particularmente en los ganglios linfáticos que no se observan macroscópicamente y en sitios distantes.<sup>9-12</sup>

El objetivo primario de los sistemas de estadificación es ofrecer una clasificación de la extensión de la enfermedad que permita comparar pacientes y métodos de tratamiento entre diferentes centros, y dividir a los pacientes en grupos para conocer su pronóstico.<sup>9</sup> La primera clasificación conocida tiene sus orígenes en el año de 1928, y fue propuesta por un grupo de médicos interesados en manejar una nomenclatura en común. En 1958, La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) adaptó esta clasificación y creó su propio sistema debido a la necesidad de un instrumento uniforme de clasificación y criterios de nomenclatura comunes. El sistema FIGO es actualmente el más aceptado en el mundo. Se han realizado cambios graduales con el tiempo con el objetivo de mejorar la validez del sistema de estadificación. La versión más reciente fue definida en 2018, aunque por la temporalidad del estudio, se utiliza la versión de 2009 (**Cuadro 1**).<sup>9,10</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, 2009)

<b>Estadio</b>	<b>Características</b>
<b>I</b>	<b>Carcinoma limitado al cérvix (no se cuenta la extensión al cuerpo)</b>
<b>IA</b>	Carcinoma infiltrante diagnosticado al microscopio
<b>IA1</b>	Infiltración del estroma < 3 mm de profundidad, extensión superficie > 7 mm
<b>IA2</b>	Infiltración > 3 mm, pero < 5 mm en profundidad, con extensión de superficie < 7 mm
<b>IB</b>	Lesión visible clínicamente, limitada al cérvix
<b>IB1</b>	Lesión visible clínicamente <4 cm en su diámetro máximo
<b>IB2</b>	Lesión visible clínicamente >4 cm en su diámetro máximo
<b>II</b>	<b>Carcinoma invade más del útero, no afecta pared pélvica o tercio inferior de vagina</b>
<b>IIA</b>	Sin invasión parametrial
<b>IIA1</b>	Lesión clínicamente visible <4 cm
<b>IIA2</b>	Lesión clínicamente visible >4 cm
<b>IIB</b>	Clara invasión a parametrios
<b>III</b>	<b>Tumor que se extiende a tercio inferior de la vagina / pared pélvica / hidronefrosis / exclusión renal</b>
<b>IIIA</b>	Tumor que invade tercio inferior de la vagina / no extensión a pared pélvica
<b>IIIB</b>	Extensión a pared pélvica / hidronefrosis / exclusión renal
<b>IV</b>	<b>El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera y toma mucosa de recto o vejiga.</b>
<b>IVA</b>	Diseminación a órganos subyacentes
<b>IVB</b>	Metástasis a distancia

Adaptado de Pecorelli S, et al. Int J Gynaecol Obstet 2009;105(2):107-108<sup>10</sup>

#### **b. Tratamiento en CaCu-Enfermedad Localmente Avanzada**

El tratamiento establecido para el CaCu depende del avance de la enfermedad: temprana, localmente avanzada (ELA, estadios clínicos [EC] IB2-IVA) y avanzada. A pesar de los

métodos de detección temprana, en México alrededor del 80% se diagnostican en ELA,<sup>9</sup> de acuerdo con la clasificación de la FIGO.

La quimioterapia de manera concomitante con radioterapia (QT/RT) es el estándar de tratamiento en ELA, ya que mejora el control locorregional óptimo y el tiempo de supervivencia<sup>13</sup>, sin embargo, como se detalla a continuación este medicamento presenta importante toxicidad renal y se están probando otros esquemas de tratamiento con menor nefrotoxicidad.

## **QUIMIO-RADIOTERAPIA CON CISPLATINO**

### *Farmacología*

El cisplatino o cis-diaminodicloroplatino II (CDDP) es un agente alquilante con un amplio espectro de actividad en muchos tumores sólidos. Su mecanismo de acción es mediante su unión covalente al ácido desoxirribonucleico (ADN) con unión preferencial en la posición N-7 de guanina y adenina. También, reacciona con dos sitios diferentes en el ADN para producir enlaces cruzados, ya sea intracadena (90%) o intercadenas (5%); la formación de aductos en el ADN provoca la inhibición de su síntesis y función, así como la inhibición de la transcripción. La unión a proteínas nucleares y citoplasmáticas puede provocar efectos citotóxicos.<sup>14</sup>

El cisplatino es un agente antineoplásico muy potente. Por lo general, se administra por vía intravenosa y la excreción es predominantemente renal. El fármaco sufre una extensa unión a proteínas plasmáticas (>90%), lo que resulta en un patrón de descomposición bifásico. Después de la administración, inicialmente hay una eliminación rápida del fármaco intacto no unido a proteínas y los metabolitos (vida media 20-45 min). A medida que se produce una

extensa unión a proteínas, el aclaramiento disminuye rápidamente, dando como resultado una fase excretora prolongada (vida media terminal ~5 días). Aproximadamente del 10% al 40% de una dosis dada de cisplatino se excreta en la orina en 24 horas, y del 35% al 50%, se excreta en la orina después de 5 días de administración. Aproximadamente el 15% de la droga se excreta sin cambios.<sup>14</sup>

El cisplatino actúa como radiosensibilizador y también puede tener un efecto citotóxico independiente, por lo que reduce la incidencia de metástasis a distancia.<sup>15</sup> Se ha estimado que cada ciclo de quimioterapia aporta un equivalente de 2–4 Gray (Gy) al tratamiento.<sup>16</sup>

### *Estudios clínicos*

La QT/RT con cisplatino es el tratamiento estándar para el CaCu-ELA. Durante las últimas décadas, la radioterapia (RT) fue el tratamiento estándar para la ELA;<sup>17</sup> sin embargo, en 1999 se realizó un estudio clínico fase III, con 369 pacientes con CaCu EC IB, para comparar RT externa vs RT más cisplatino seguido de histerectomía adyuvante; en el seguimiento a 4 años, el riesgo relativo de progresión de la enfermedad y muerte entre los dos subgrupos fue de 0.51 (IC 95%, 0.34-0.75) y 0.54 (IC 95%, 0.34-0.86), respectivamente. Se concluyó que agregar quimioterapia (QT) a la RT externa disminuye el riesgo de recurrencia y muerte de la enfermedad.<sup>18</sup>

Este beneficio quedó sustentado en múltiples ensayos clínicos donde se comparó el tratamiento combinado (QT/RT) contra la RT sola, mostrando un beneficio absoluto en supervivencia a favor del tratamiento combinado.<sup>19-22</sup> Un metaanálisis evaluó los esquemas de quimioterapia a base de agentes platinos vs no platinados, la periodicidad de aplicación (semanal vs más de una semana) y la intensidad de dosis (<25 mg/m<sup>2</sup>/semana de cisplatino vs

>25 mg/m<sup>2</sup>/semana). Se concluyó que el cisplatino a dosis >25 mg/m<sup>2</sup>/semana es el mejor esquema radio sensibilizador, ya que reduce en 20% el riesgo de muerte.<sup>23</sup>

Otro metaanálisis, que incluyó 18 estudios prospectivos aleatorizados y 13 ensayos, comparo QT/RT concomitante vs RT sola, demostró un claro beneficio a favor del tratamiento concomitante en supervivencia global, así como en el intervalo libre de recurrencia, con un adecuado perfil de toxicidad – observando 6% de beneficio absoluto en supervivencia global y 8% en intervalo libre de recurrencia a 5 años.<sup>24</sup>

La adición de la QT a la RT en el tratamiento de las pacientes con CaCu ELA tiene un beneficio absoluto del 10% en la supervivencia global, así como en la reducción significativa en la recurrencia local. Es relevante mencionar, que la evidencia sustenta que el beneficio que otorga la QT se logra en aquellas pacientes que reciben al menos 3 ciclos de cisplatino a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> semanalmente.<sup>25</sup>

**Cuadro 2.** Estudios clínicos que avalan el tratamiento con QT/RT a base de CDDP

Autor / Estudio	Pacientes	Esquema	SLR %	SG %	Conclusión
<u>Estudio Fase III</u> Keys et al. NEJM 1999; 340:1154	EC IB N=369	RT: 45 Gy/24 Fx + BT 30Gy RT: 45 Gy/24 Fx + BT 30Gy + CDDP 40mg/m <sup>2</sup> /sem x6	71 79	74 83	Agregar QT a la RT disminuye el riesgo de recurrencia (p<0.001) y muerte (p=0.008)



<u>Metaanálisis</u> Vale et al. JCO 2008; 26:5802- 5812	ELA 15 estudios N=3,452	RT vs. QT/RT	Beneficio absoluto a 5 años: SG 6% (p<0.001) ILR 8% (p<0.001)
<u>Metaanálisis</u> Tzioras et al. Cáncer Treat Rev 2007;33:24-38	ELA 64 estudios N=11,180	Platino vs. no platino Semanal vs. > semanal CDDP <25 mg/m2/semana vs. ≥ 25 mg/m2/semana.	CDDP ≥ 25 mg/m2/semanal: mejor esquema radiosensibilizador, reduce 20% el riesgo de muerte

SLR: Supervivencia libre de recurrencia; SG: supervivencia global; EC: estadio clínico; RT: radioterapia; Gy: Gray; Fx: fraccion; BT: braquiterapia; CDDP: cisplatino; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; ELA: enfermedad localmente avanzada.

#### *Eventos adversos*

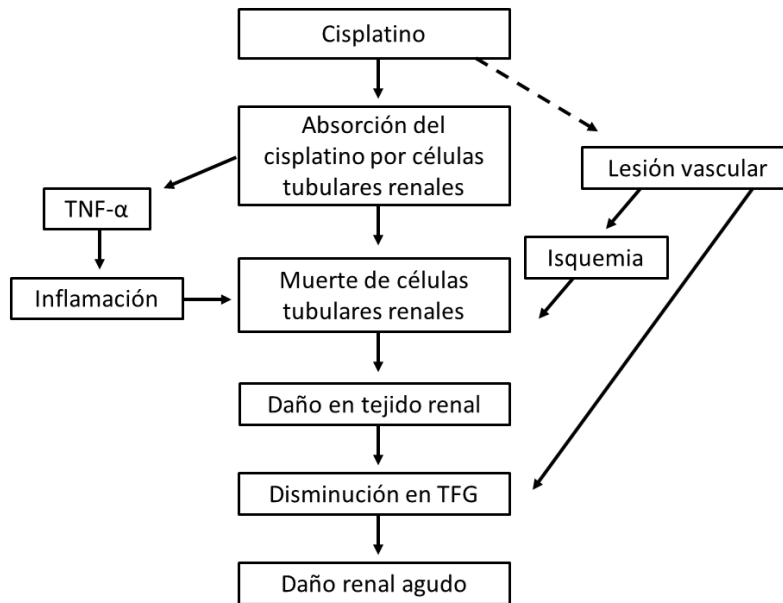
Es relevante mencionar que el tratamiento con CDDP puede generar considerables toxicidades, entre las que se incluyen su potencial emético, nefrotóxico, neurotóxico y ototóxico; dichas toxicidades son dosis dependiente y acumulativa. La sobredosis con cisplatino puede resultar en muerte debida a lesión renal o a mielosupresión.<sup>26</sup>

Diversos estudios han demostrado que la principal limitante para la dosis del cisplatino es la nefrotoxicidad. La elección de cisplatino como radio sensibilizante requiere una evaluación cuidadosa de la función renal, antes de decidir su administración.<sup>27-28</sup> La nefrotoxicidad por cisplatino puede presentarse de varias maneras. Sin embargo, la presentación más grave y una de las más comunes es la lesión renal aguda (LRA) que ocurre en el 20-30% de los pacientes, seguida de la hipomagnesemia (40–100%), síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal distal, hipocalcemia, pérdida de sal renal, defecto de concentración renal, hiperuricemia, proteinuria transitoria, deficiencia de eritropoyetina, microangiopatía trombótica y lesión renal crónica.<sup>29</sup>

Clínicamente, la nefrotoxicidad por cisplatino a menudo se observa después de 10 días de administración y se manifiesta como una disminución de la tasa de filtración glomerular y niveles séricos de magnesio y potasio reducidos. Por otro lado, los efectos a largo plazo del cisplatino sobre la función renal no se comprenden completamente, pero se cree que el tratamiento con cisplatino puede conducir a una reducción subclínica pero permanente en la tasa de filtración glomerular.<sup>30</sup> El principal sitio de daño renal se da en los túbulos distales y proximales sobre todo el segmento S1.<sup>31</sup>

La base fisiopatológica de la nefrotoxicidad por cisplatino se ha estudiado durante las últimas tres décadas. Sin embargo, solo investigaciones recientes han revelado su mecanismo celular y molecular. La exposición de las células tubulares al cisplatino activa complejas vías de señalización que conducen a la lesión de las células tubulares y la muerte. Mientras tanto, se estimula una respuesta inflamatoria robusta, lo que exacerba aún más el daño del tejido renal. El cisplatino también puede inducir lesiones en la vasculatura renal y provocar una disminución del flujo sanguíneo y lesiones isquémicas de los riñones, lo que contribuye a una disminución en la tasa de filtración glomerular. Estos eventos, juntos, culminan en la pérdida de la función renal durante la nefrotoxicidad por cisplatino, lo que desencadena la insuficiencia renal aguda. La nefrotoxicidad por cisplatino se reconoce ahora como un proceso multifactorial muy complejo.<sup>30</sup> **(Figura 1).**

**Figura 1.** Descripción general de los eventos fisiopatológicos en la nefrotoxicidad por cisplatino



El cisplatino ingresa a las células renales por mecanismos pasivos y/o facilitados. La exposición de las células tubulares al cisplatino activa las vías de señalización que promueven la muerte celular (MAPK, p53, ROS, etc.) o citoprotectoras (p21). Mientras tanto, el cisplatino induce la producción de TNF- $\alpha$  en las células tubulares, lo que desencadena una respuesta inflamatoria robusta, contribuyendo aún más a la lesión y muerte de las células tubulares. El cisplatino también puede inducir lesiones en la vasculatura renal, lo que conduce a la muerte isquémica de las células tubulares y a una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Juntos, estos eventos patológicos culminan en insuficiencia renal aguda.<sup>30</sup>

El tratamiento de cisplatino concomitante con RT se asocia con una tasa importante de discontinuación del tratamiento debido a LRA. En un estudio realizado en población con CaCu-ELA geriátrica, se observó suspensión del tratamiento en 39%, con presencia de lesión renal aguda en 28%.<sup>32</sup>

En la práctica clínica, el cisplatino se evita en pacientes con insuficiencia renal. Aunque no hay estudios definitivos que indiquen en qué momento no se debe utilizar, una revisión de ensayos clínicos confirma que el umbral estándar es una concentración de creatinina  $\geq 1$  mg/dl, la presencia de un solo riñón ha sido un criterio controvertido, y el mal estado funcional del paciente (ECOG 3) se ha asociado con un aumento de los efectos tóxicos.<sup>33</sup>

**Cuadro 3.** Recomendaciones para uso de CDDP dependiente de funcionamiento renal

Colegio Británico de Radiólogos <sup>34</sup>	Agencia del Cáncer de British Columbia <sup>35</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de la dosis total de CDDP, si el aclaramiento de creatinina es <math>&gt; 50</math> mL/min.</li> <li>• Reducción del 25%, si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30-50.</li> <li>• Omisión de la dosis, si el aclaramiento de creatinina se encuentra por debajo de 30 ml/min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso del 75 de la dosis total de CDDP, si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 45-59 mL/min.</li> <li>• Omisión de la dosis, si el aclaramiento de creatinina se encuentra <math>&lt; 45</math> mL/min.</li> </ul>

Aunque el aclaramiento de creatinina, calculado por la ecuación de Cockcroft-Gault (CG), es comúnmente utilizado para categorizar a un paciente candidato a la administración de cisplatino, la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha surgido como un método más preciso para estimar la función renal – principalmente por que la ecuación de CG pierde exactitud en pacientes mayores. En comparación con la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), la ecuación CKD-EPI es tan precisa como la ecuación MDRD en el subgrupo con la TFG estimada  $<60$  ml / min por 1.73 m<sup>2</sup> pero sustancialmente más precisa en el subgrupo con TFG estimada  $>60$  mL / min por 1.73 m<sup>2</sup>. Como resultado, la fórmula CKD-EPI se considera el estándar para estimar la función renal en la comunidad de nefrología.<sup>36</sup>

Las toxicidades relacionadas al tratamiento con QT comúnmente se clasifican en grados de acuerdo con la escala CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).<sup>37</sup> En la **Cuadro 4** se presenta la estratificación de la lesión renal aguda de acuerdo con CTCAE v4.03 (que por su temporalidad fue la utilizada en este estudio), aunque la versión mas actual es la 5ta.

**Cuadro 4.** Estratificación de la lesión renal aguda por CTCAE v4.03

<b>Evento Adverso</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Lesión renal aguda	Incremento de creatinina >0.3 mg/dL; incremento de creatinina 1.5-2 veces el LSN	Incremento de creatinina 2-3 veces el LSN	Incremento de creatinina más de 3 veces el LSN; creatinina >4 mg/dL (Hospitalización indicada)	Consecuencias potencialmente mortales (Diálisis indicada)	Muerte

LSN: Límite superior normal. TFG: tasa de filtrado glomerular. Tomado de CTCAE v4.03<sup>37</sup>

## **TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CACU Y COMORBILIDADES**

Se ha observado que el número de comorbilidades presentes se encuentra relacionado con la supervivencia global<sup>40</sup> y con la presencia de mayor toxicidad asociado al tratamiento con quimioterapia – principalmente nefrotoxicidad.<sup>41</sup> Un estudio demográfico de más de 7,600 pacientes > 55 años con cáncer, analizó las principales comorbilidades presentes; encontrando que en pacientes entre 55-64 años de edad el número de comorbilidades encontradas es de 2.9 y en pacientes de 65-74 años es de 3.6 comorbilidades.<sup>39</sup>

Un estudio en población japonesa evaluó el grado de nefrotoxicidad que presentaron 1,721 pacientes tratados en una primera línea de QT con cisplatino. Los factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad severa fueron: DMT2 (RR 3.45), enfermedad cardiovascular (RR 3.61) y estadio clínico IV (RR 2.6).<sup>42</sup> Además, estos factores de riesgo se asociaron a un período más corto de supervivencia.<sup>42</sup>

Se ha observado que en pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con cisplatino la hipertensión en combinación con cardiopatía isquémica o DMT2 en combinación con cardiopatía isquémica, presentan mayor riesgo de nefrotoxicidad. Se analizaron un total de 242 pacientes y se encontró que la TFG en los pacientes sin comorbilidades fue de  $57 \pm 3$  mL/min y de  $42 \pm 2$  mL/min en pacientes con comorbilidades. En los pacientes sin comorbilidades 7.5% desarrollaban nefrotoxicidad, 20.9% en pacientes con HAS y cardiopatía isquémica y 30.8% en pacientes con DMT2 y cardiopatía isquémica. Este estudio demuestra que los pacientes con comorbilidades tienen mayor riesgo de presentar nefrotoxicidad asociada al tratamiento con cisplatino.<sup>43</sup>

En México se presentan problemas emergentes en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hipertensión arterial sistémica (HAS). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 reporta, en población mayor de 20 años, DMT2 en 10.3% e HAS en 18.4%.<sup>38</sup> Mientras que las comorbilidades presentes en pacientes con CaCu, en el INCAN, son: HAS en 20% y DMT2 en 13%.<sup>3</sup> Estos problemas imponen una variable más a la paciente con CaCu, que por sus comorbilidades tiene limitaciones para recibir el tratamiento estándar (cisplatino) ya que puede deteriorar su función renal, o incrementar la incidencia de efectos adversos.

El riesgo de toxicidad que conlleva el tratamiento estándar con cisplatino ha llevado a la búsqueda de otras drogas radio sensibilizadoras que presenten la misma eficacia, pero sin exponer a los pacientes a las toxicidades asociadas a este fármaco. Entre los fármacos radio sensibilizadores evaluados, se encuentran: carboplatino, vinorelbine y gemcitabina - con similares tasas de respuesta y supervivencia, pero con mejor perfil de toxicidad. En el **Cuadro 5** se presentan los estudios clínicos en esta población con comorbilidades, siendo escasos y de diseño retrospectivo y fase I-II.

**Cuadro 5.** Tratamientos en pacientes con CaCu-ELA con comorbilidades

Estudio	Diseño	N	Esquema	Comorbilidad	Resultados	Toxicidad
Cetina L. Anticancer Drugs. 2004	Estudio piloto	EC IIIB N=9	QT/RT con gemcitabina 300 mg/m <sup>2</sup>	Deterioro renal	TRO: 89%, mejoría de TFG	Neutropenia G3: 60%
Cetina L. Eur J Gynaecol Oncol. 2008	Estudio retrospectivo	EC IB2- IIIB N=59	QT/RT con carboplatino semanal	DMT2, HAS y pacientes geriátricas	TRO: 83%, SG a 30 meses: 63%	Diferente perfil de toxicidad
Coronel JA. Int J Gynecol Cáncer. 2013	Estudio Fase II	EC IB2- IVA N=39	QT/RT con CDDP vs QT/RT con vinorelbine	HAS, DMT2, > 65 años	SLP a 29 meses: 63% vs 64%	Linfopenia G2-3 en brazo de vinorelbine
Nam EJ. Oncologist. 2013	Estudio prospectivo	EC IB2- IVA N=51	QT/RT con CDDP (cohorte histórica) vs QT/RT con carboplatino 100 mg/m <sup>2</sup> semanal	> 60 años, enfermedad renal con TGF < 40 ml/min, DMT2	TRO: 77.5% vs 90%; p=0.3. SLP a 3 años: 80% vs 78%. SG a 3 años:	Diferente perfil de toxicidad. Mejor tolerancia a carboplatino

					90% vs 88%	
--	--	--	--	--	---------------	--

EC: estadio clínico; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TRO: tasa de respuesta objetiva; TFG: tasa de filtrado glomerular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; CDDP: cisplatino; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

## QUIMIO-RADIOTERAPIA CON GEMCITABINA

La propiedad radio sensibilizadora de la gemcitabina la ha llevado a ser aprobado en CaCu como agente único, con eficacia histórica similar al cisplatino, pero sin nefrotoxicidad asociada.

### *Farmacología*

La gemcitabina es un análogo de deoxicitidina específico, con actividad en la fase S. Después de ser introducido a la célula, la droga es fosforilada a sus metabolitos activos, gemcitabina di y trifosfato, los cuales a su vez inhiben la elongación de la cadena de ADN conduciendo a fragmentación del ADN y apoptosis. Estos efectos se aumentan por varios mecanismos de autopotenciación que mantienen concentraciones intracelulares altas de los metabolitos de gemcitabina.<sup>44</sup> La gemcitabina ha mostrado efectos citotóxicos contra una gran variedad de células tumorales in vitro y efectos antitumorales in vivo en modelos animales.<sup>45</sup>

La gemcitabina se administra vía IV; tiene baja biodisponibilidad oral como resultado de una desaminación extensa dentro del tracto gastrointestinal. Se somete a un metabolismo extenso por desaminación al metabolito de difluorouridina con aproximadamente el 90% del fármaco que se recupera en la orina en esta forma. La desaminación ocurre en el hígado, el plasma y los tejidos periféricos. La enzima principal implicada en el catabolismo de drogas es la citidina desaminasa. La vida media de eliminación terminal depende del tiempo de infusión. Con



infusiones cortas, 70 minutos, la vida media oscila entre 30 y 90 minutos, mientras que, para infusiones de 70 minutos, la vida media es de 4 a 10 horas. Este fármaco es un potente radiosensibilizador.<sup>14</sup>

### *Estudios clínicos*

La gemcitabina ha sido evaluada en múltiples estudios Fase I y II en combinación con RT concomitante en el tratamiento de varios tipos de cáncer, demostrando diferentes perfiles de toxicidad cuando se utiliza desde 100-1000 mg/m<sup>2</sup>/semana.<sup>46</sup> La gemcitabina, usada en un rango micromolar de dosis, es activa en 6 líneas de carcinoma de cérvix (INBL, CALO, SIHA, HeLa, C33 y CASKI) - a concentraciones nanomolares es altamente sinérgica con el cisplatino y la RT contra células HeLa.<sup>47</sup>

El primer estudio reportado fue realizado en pacientes con CaCu fue llevado a cabo por McCormack y colaboradores, e incluyó a 10 pacientes con EC IB2-IIIB que no habían recibido tratamiento previo. Todas las pacientes recibieron RT externa a razón de 50.4 Gy en 28 fracciones durante 5.5 semanas seguida de braquiterapia intracavitaria. La dosis inicial de gemcitabina fue de 50-150 mg/m<sup>2</sup>. A esta dosis, la gemcitabina fue bien tolerada; ningún paciente experimentó toxicidad severa, todos presentaron diarrea leve o moderada y solo 3 presentaron mielosupresión moderada - por tanto, la dosis limitante de toxicidad no fue determinada en este estudio. Con una mediana de 29 meses, 9 pacientes estuvieron libre de enfermedad y 1 paciente recurrió. Esto confirma los datos preclínicos sobre la potencia de este medicamento como radiosensibilizante.<sup>48</sup>

Pattaranutaporn y colaboradores, evaluaron en un estudio fase II la actividad y seguridad de gemcitabina con una dosis semanal de 300 mg/m<sup>2</sup> durante 5 semanas concomitantemente con

RT externa a una dosis de 2 Gy en fracciones hasta alcanzar 50 Gy, seguido de braquiterapia. Se reportaron los resultados de 19 pacientes, documentando una adecuada tolerancia a la dosis establecida, únicamente una paciente con diarrea grado 3 y anemia; y ninguna toxicidad grado 4. De manera relevante, solo en dos pacientes no obtuvo respuesta completa. La mediana de seguimiento fue de 19.9 meses (IC 7.4- 22.9), con una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al año de haber completado el tratamiento de 84% y 100%, respectivamente.<sup>49</sup>

Otro estudio con gemcitabina como agente único fue reportado por Boualga y colaboradores, quienes trataron a 19 pacientes con CaCu-ELA, con un esquema que consistió en administrar gemcitabina a 3 subgrupos para comparar dosis diferentes: 300, 500 y 600 mg/m<sup>2</sup>; administrando en los días 1, 8, 15, 40 y 47 junto con RT pélvica externa. No se presentaron toxicidades grado 3 ni 4 y se alcanzó respuesta completa en el 80% de los pacientes.<sup>50</sup>

La gemcitabina también se ha estudiado en pacientes con CaCu-ELA en presencia de comorbilidades. En un estudio piloto en pacientes con obstrucción ureteral asociada a insuficiencia renal se evaluó el beneficio clínico y la tolerancia de gemcitabina durante la radioterapia en 9 pacientes con EC IIIB y IV (por ganglios retroperitoneales). Estas pacientes presentaban creatinina sérica de 3.3 mg/dL (IC 1.6-18.5). Todas las pacientes fueron sometidas semanalmente a QT-RT concomitante con gemcitabina a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>; el 46% de ellas completó 4 ciclos y el 55% recibió 5 aplicaciones. Todas completaron RT externa y braquiterapia con dosis al Punto A. A 4 pacientes se les aplicó nefrostomía percutánea; y 3 de los casos de nefrostomía tuvieron datos clínicos de síndrome urémico. A pesar de que algunas pacientes presentaron leucopenia, neutropenia, dermatitis, colitis y proctitis grado 3; ocho de los nueve pacientes (89%) obtuvieron respuesta completa y presentaron mejoría en la depuración de creatinina (pre-tratamiento: 22.78 vs. post- tratamiento: 54.3 mg/ml/min;

p=0.0058) - todas presentaron normalización de la creatinina sérica. Se reportó mejoría de la función renal en más del 50% de las pacientes, corroborado con estudios clínicos y de imagen. Se concluyó que la obstrucción ureteral que causa cualquier grado de insuficiencia renal, no es contraindicación de brindar QT/RT con la intención de curación. Este uno de los primeros trabajos que evidencia a una droga distinta al cisplatino como radiosensibilizador, lo cual es especialmente relevante para pacientes en las que el cisplatino se encuentra contraindicado.<sup>51</sup>

En un estudio observacional, Verna y colaboradores estudiaron 36 pacientes con CaCu-ELA para valorar los tratamientos con QT/RT concomitante con CDDP 40 mg/m<sup>2</sup> vs gemcitabina 150 mg/m<sup>2</sup> – durante cinco semanas. Todas las pacientes recibieron RT pélvica a una dosis de 50 Gy / 25 fracción / 5 semanas. Se observó respuesta completa, en el 68.8% en el brazo de cisplatino y el 70% en el brazo de gemcitabina (p=0.93). Se observaron perfiles de toxicidad similares en ambos brazos. Se concluyó que la gemcitabina puede usarse como alternativa al cisplatino en aquellos pacientes con función renal comprometida.<sup>52</sup>

En un estudio retrospectivo que se realizó en el INCAN, se incluyeron 114 pacientes con EC IB2 - IVA, que presentaban alguna comorbilidad (DMT2, HAS, cardiopatías, enfermedades autoinmunes, epilepsia), y se le dio tratamiento concomitante con gemcitabina a una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> semanal con RT externa a pelvis. Se observó beneficio clínico en 90% de las pacientes y 84.5% presentó respuesta completa. La mediana de supervivencia global a 10 años fue de 103.9 meses y la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 86.4 meses. La principal toxicidad grado 3 fue gastrointestinal por diarrea en un 14%, y hematológica por neutropenia en el 12.3% de las pacientes. No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento. En conclusión, en dicho estudio se observó que en pacientes con comorbilidades, el tratamiento de quimio radioterapia usando gemcitabine es benéfico sin incrementar el riesgo de toxicidades asociadas al tratamiento.<sup>53</sup>

### *Eventos adversos*

Dentro de las principales toxicidades asociadas al tratamiento con gemcitabina, la mielosupresión es limitante de dosis, siendo la neutropenia lo más común (el nadir ocurre en los días 10-14, con recuperación en el día 21). Las náuseas y vómitos ocurren en el 70% de los pacientes, por lo general, de grado leve a moderado. Se observa diarrea y/o mucositis en 15-20% de las pacientes.<sup>14</sup>

Se puede observar síndrome pseudogripal manifestado por fiebre, malestar, escalofríos, dolor de cabeza y mialgias en el 20% de los pacientes. La fiebre, en ausencia de infección, se desarrolla en el 40% de los pacientes dentro de las primeras 6-12 horas después del tratamiento, pero generalmente es leve. Puede existir disfunción hepática transitoria con elevación de las transaminasas séricas y la bilirrubina.<sup>14</sup>

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública en México, el 80% de las pacientes se presentan en etapas localmente avanzada al diagnóstico y cerca del 30% de estas pacientes presentan alguna comorbilidad. El tratamiento estándar para las pacientes con enfermedad localmente avanzada es quimio radioterapia concomitante a base de cisplatino, ya que es aquel con mayores tasas de respuesta y tiempo de supervivencia. Sin embargo, la toxicidad de este fármaco es alta, siendo la principal la nefrotoxicidad. Los pacientes con comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares) tienen mayor riesgo de nefrotoxicidad (RR 3.45) al exponerse a cisplatino en comparación con pacientes sin comorbilidades.

Existe evidencia retrospectiva que sugiere tasas de respuesta de las pacientes con comorbilidades tratadas con gemcitabina son similares a aquellas tratadas con cisplatino, pero con menor toxicidad asociada.

## **III. JUSTIFICACIÓN**

En el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino con comorbilidades se han evaluado otros fármacos radio sensibilizadores como gemcitabina, con similares tasas de respuesta y supervivencia al tratamiento estándar con cisplatino, pero sin la presencia de nefrotoxicidad asociada. Esto se debe a que tiene una baja excreción renal de su metabolito activo.

Sin embargo, no existe un estudio que compare la efectividad y seguridad de manera directa del tratamiento entre gemcitabina y el estándar a base de cisplatino en pacientes con cáncer y comorbilidades - a mismas dosis y similares características basales. Este estudio permitirá

generar evidencia científica de la utilidad de la gemcitabina en este subgrupo de la población con cáncer cervicouterino, y de esta manera realizar ensayos clínicos.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Existen diferencias en la efectividad del tratamiento radiosensibilizador con gemcitabina comparado con cisplatino en pacientes con CaCu EC IB2-IVA y comorbilidades?

#### **V. HIPÓTESIS**

El tratamiento con gemcitabina como agente radiosensibilizador en pacientes con CaCu EC IB2-IVA y comorbilidades presentan tasas de respuesta, supervivencia libre de recurrencia y global similares al tratamiento a base de cisplatino.

#### **VI. OBJETIVOS**

##### **a. Objetivo general**

Evaluar la efectividad de la quimio radioterapia concomitante con gemcitabina vs cisplatino en pacientes con CaCu localmente avanzado con comorbilidades.

##### **b. Objetivos particulares**

- 1) Evaluar las tasas de respuesta, supervivencia libre de recurrencia y global en pacientes que recibieron gemcitabina vs. cisplatino.
- 2) Evaluar la toxicidad durante el tratamiento en pacientes que recibieron gemcitabina vs cisplatino.

- 3) Evaluar la función renal en pacientes que recibieron con gemcitabina vs cisplatino.

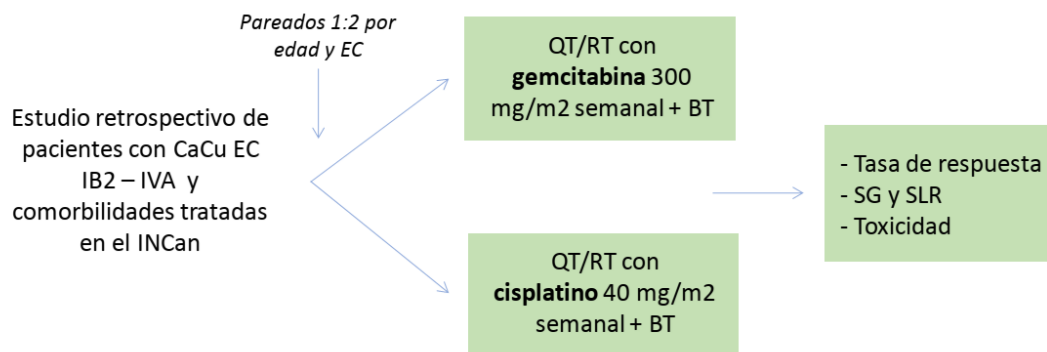
## VII. METODOLOGÍA

### a. Diseño del estudio y temporalidad (Figura 2)

- **Tipo:** Estudio observacional, longitudinal, pareado y retrolectivo.
- **Temporalidad:** Enero del 2003 a diciembre del 2015.
- **Lugar:** Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología.

Se establecieron dos grupos de estudios definidos:

1. Pacientes tratadas con Gemcitabina 300 mg/m<sup>2</sup> semanal / RT seguido de BT
2. Pacientes tratadas con Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal / RT seguido de BT



#### Estratificación pronóstica:

- Edad: </>65 años
- Comorbilidades: Numero

- ✓ Evaluación de **respuesta**: clínica y por TAC s/c toraco-abdominal concluido el tratamiento completo.
- ✓ Evaluación de **toxicidad**: criterios de CTCAE v.5 en cada consulta médica realizada.

**Figura 2.** Diseño arquitectónico del estudio

Los tratamientos fueron administrados por especialistas en oncología médica, gineco-oncología y radio oncología en un solo centro terciario de cáncer en México – el Instituto Nacional de Cancerología. Durante y posterior a la intervención observada, se registraron las toxicidades en cada consulta médica – mediante criterios de CTCAE v4.03. Las tasas de respuesta fueron registradas y establecidas mediante la evaluación clínica y por TAC s/c posterior a finalizar el tratamiento – determinado utilizando los criterios radiológicos de RECIST 1.1.

## **b. Criterios de inclusión y exclusión**

### **Criterios de Inclusión**

- Diagnóstico de CaCu EC IB2 – IVA, con confirmación histológica (epidermoide o adenocarcinoma).
- Pacientes que presenten alguna comorbilidad, como: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca congestiva) y antecedente de lesión renal aguda.
- Depuración de creatinina por CKD-EPI  $\geq 60$  ml/min.
- Edad  $\geq 18$  años.
- Escala funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2.
- Presencia de expediente clínico completo.

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con presencia de una segunda neoplasia.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con CaCu de células pequeñas y/o neuroendocrino.



Se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de CaCu EC IB2 – IVA que presentaran alguna comorbilidad y que hubieran sido tratados con gemcitabina 300 mg/m<sup>2</sup> semanal. Posteriormente, se realizó un pareo o *matching* 2:1 por edad y estadio clínico en pacientes tratados con cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal; de esta manera se limita el potencial efecto confusor de estas variables.

**c. Operalización de variables (Cuadro 6)**

**Cuadro 6.** Tipos de Variables Dependientes e Independientes

<b>Variables Dependientes</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
Supervivencia global	Periodo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte (cualquier causa) o fecha de último contacto	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita / fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia libre de recurrencia	Período desde el inicio del tratamiento hasta recaída local/ sistémica. Implica que alcanzaron remisión completa	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y la fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses
Tasa de respuesta	Cambios en los diámetros mayores de las lesiones blanco	Se evaluará con IRM pelvis y TAC s/c toracoabdominal a través del reporte por escrito	Categórica ordinal	1. RC 2. RP 3. PE 4. EE

		<p>del radio-oncólogo – investigador asociado.</p> <p>Respuesta Completa (RC): Desaparición de todas las lesiones diana.</p> <p>Respuesta Parcial (RP): Reducción de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana.</p> <p>Progresión de la Enfermedad (PE): Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de base.</p> <p>Enfermedad Estable (EE): Reducción no suficiente para calificar como RP o incremento insuficiente para calificar como PE.</p>		
Toxicidad	<p>Cualquier suceso adverso de tipo médico en un paciente al que se le ha administrado un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento.</p>	<p>Se registrará en la nota clínica de cada una de las pacientes; los cuales se clasificarán de acuerdo a CTCAE v4.03</p>	<p>Categorica ordinal</p>	<p>1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4 5. Grado 5</p>
Tasa de filtrado glomerular	<p>Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares</p>	<p>Se estimó mediante la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>mL/min/1.73 m<sup>2</sup></p>

	renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Collaboration)		
<b>Variables Independientes</b>				
Quimioterapia concomitante	Tratamiento de quimioterapia aplicado como radio-sensibilizador en conjunto con radioterapia	Se recabaron a partir de la hoja de QT.	Categórica nominal	1. Cisplatino 2. Gemcitabina
Numero de comorbilidades	Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales en relación con el diagnóstico en estudio	Se recabará en el expediente clínico, aquellas enfermedades (definidas en este estudio) con diagnóstico ya conocido y/o tratamiento ya establecido.	Cuantitativa discreta	No. comorbilidades

#### **d. Tamaño de la muestra**

Se estableció como tamaño de muestra en el grupo de casos (tratamiento con gemcitabina) a todas las pacientes que cumplieran con los criterios de exclusión inclusión y exclusión expuestos (n=63) en el periodo establecido; para el tamaño de la muestra en el grupo de controles (tratamiento con cisplatino) se realizó un pareo 2:1 con el grupo control (n=126)

#### **e. Análisis estadístico**

Los datos recolectados se analizaron en el Paquete IBM SPSS Statistics versión 23.0. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínico patológicas. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar tipo de distribución. Para las variables cuantitativas se estimaron medidas de tendencia central y de dispersión (media  $\pm$  DE y mediana [IC]); y para las variables cualitativas se reportaron frecuencias relativas y absolutas.

El análisis de las supervivencias se estimó mediante el método Kaplan-Meier con el estadístico de contraste de Log Rank. Se realizaron pruebas para estadística analítica: para variables cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrada; y para variables cuantitativas - muestras NO relacionadas: paramétricas con t-student independientes y no paramétricas con U de Mann-Whitney; y muestras relacionadas: paramétricas con t-student relacionadas y no paramétrica con Wilcoxon. Se consideró estadísticamente significativo el resultado con valor de  $p < 0.05$ . Se realizó un análisis multivariado a través de regresión logística, para valorar el aumento o disminución de la TFG.

### **VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Para el presente estudio, al ser de diseño retrospectivo y no requerir de material biológico, no se requirió toma de consentimiento informado de los pacientes. Sin embargo, se solicitó autorización para la revisión de expedientes clínicos al Comité de investigación del INCAN (no. aprobación: SR01/CI/SIC/01-2019) al (**Anexo A**).

## IX. RESULTADOS

### a. Población

Las características sociodemográficas de las participantes son similares en ambos grupos de tratamiento. La edad promedio fue 56.3 años (no hubo diferencias entre grupos,  $p=0.668$ ), la mayoría tenía estado civil de casada, una escolaridad máxima de primaria, y se dedica a labores del hogar. Casi la mitad de las participantes procedían del Estado de México y la Ciudad de México, y el resto de otros estados, principalmente Morelos, Hidalgo y Guerrero.

#### (Cuadro 7)

**Cuadro 7.** Características sociodemográficas por grupos de estudio

<b>Variable</b>	<b>Cisplatino, n=126 (%)</b>	<b>Gemcitabina, n=63 (%)</b>
<b>Edad (años)</b>	55.4 ± 10.9	57.9 ± 12.5
<b>Estado Civil</b>		
Soltera	17 (13.5)	9 (14.3)
Casada	59 (46.8)	22 (34.9)
Divorciada	3 (2.4)	2 (3.2)
Unión Libre	18 (14.3)	6 (9.5)
Separada	9 (7.1)	9 (14.3)
Viuda	20 (15.9)	14 (22.2)
<b>Escolaridad</b>		
Analfabeta	30 (23.8)	18 (28.6)
Primaria	70 (55.6)	36 (57.1)
Secundaria	14 (11.1)	6 (9.5)
Bachillerato	10 (7.9)	2 (3.2)
Licenciatura	2 (1.6)	1 (1.6)
<b>Ocupación</b>		
Ama de Casa	91 (72.2)	45 (71.4)

Empleada	9 (7.1)	6 (9.5)
Desempleada	20 (15.9)	7 (11.1)
Comerciante	6 (4.8)	5 (7.9)
<b>Estado Procedencia</b>		
Estado de México	40 (31.7)	16 (25.4)
Ciudad de México	16 (12.7)	17 (27.0)
Morelos	14 (11.1)	5 (7.9)
Hidalgo	12 (9.5)	4 (6.3)
Guerrero	7 (5.6)	6 (9.5)
Otros	37 (29.3)	15 (23.8)

La media de edad en el grupo de cisplatino fue de 55.4 años, mientras que en el grupo de gemcitabina de 57.9 años – sin una diferencia significativa entre ambos subgrupos. Las etapas clínicas más prevalentes fueron la IIB y IIIB y el tipo histológico predominante fue epidermoide – ambas características sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Dentro del rubro de comorbilidades, si existen diferencias estadísticamente significativas – siendo la HAS más común entre las pacientes que recibieron tratamiento con cisplatino y “otras” entre las pacientes con gemcitabina. (**Cuadro 8**)

**Cuadro 8.** Características clínicas basales por grupos de estudio

<b>Variable</b>	<b>Total n=189</b>	<b>Cisplatino, n=126 (%)</b>	<b>Gemcitabina, n=63 (%)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Etapas Clínicas</b>				
IB2	12 (6.3)	8 (6.3)	4 (6.3)	0.975*
IIA	6 (3.2)	4 (3.2)	2 (3.2)	
IIB	108 (57.1)	72 (57.1)	36 (57.1)	
IIIA	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0)	
IIIB	59 (31.2)	39 (31.0)	20 (31.7)	
IVB	3 (1.6)	2 (1.6)	1 (1.6)	

<b>Comorbilidades</b>				
Numero	1.24 ± 0.48	1.23 ± 0.50	1.26 ± 0.44	0.051 <sup>‡</sup>
DM2	89 (46.8)	57 (45.2)	32 (50.8)	
HAS	112 (58.9)	81 (64.3)	31 (49.2)	
Ant. lesión renal aguda	19 (10.0)	14 (11.1)	5 (7.9)	<0.001 <sup>*</sup>
Otras	15 (7.9)	3 (2.4)	12 (19.0)	
<b>Tipo Histológico</b>				
Epidermoide	157 (83.1)	102 (81.0)	55 (87.3)	
Adenocarcinoma	23 (12.2)	17 (13.5)	6 (9.5)	0.536 <sup>*</sup>
Adenoescamoso	9 (4.8)	7 (5.6)	(3.2)	

\*Prueba de Kolmogorov-Smirnov (Se asume normalidad). ‡ Prueba T de Student para muestras independientes. • Prueba Chi cuadrada. DE: desviación estándar; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; HAS: Hipertensión Arterial Sistémica; DR: deterioro renal.

## b. Tratamiento

Con respecto a las características generales de los tratamientos establecidos entre ambos subgrupos, no existen diferencias estadísticamente significativas ni en el número de ciclos de QT, dosis total de RT, tiempo de protracción y el tipo de braquiterapia establecida. (**Cuadro 9**)

**Cuadro 9.** Características generales del tratamiento

<b>Tipo de Tratamiento</b>	<b>Cisplatino, n=126 (%)</b>	<b>Gemcitabina, n=63 (%)</b>	<b>Valor de P</b>
No de ciclos de QT			
3 ciclos	8 (6.3)	5 (7.9)	
4 ciclos	31 (24.6)	20 (31.7)	0.159 <sup>*</sup>
5 ciclos	48 (38.1)	24 (38.1)	
6 ciclos	38 (30.2)	14 (22.2)	
7 ciclos	1 (0.8)	0 (0)	
Dosis Total de RT (Gy)	78.7 ± 5.9	79.6 ± 5.3	0.526 <sup>‡</sup>

media / DE			
Tiempo de Protracción (días) media / DE	75.4 ± 22.1	76.8 ± 21.2	0.384‡
Tipo de braquiterapia			
Alta Tasa	67 (53.2)	35 (55.6)	0.757*
Baja Tasa	59 (46.8)	28 (44.4)	

‡ Prueba T de Student para muestras independientes. \*Prueba Chi cuadrada. Abreviaturas: QT: quimioterapia; RT: radioterapia; DE: desviación estándar; Gy: Gray.

### c. Efectividad

La mediana de seguimiento de los casos fue de 32.3 meses. En la evaluación de las tasas de respuesta por RECIST 1.1, la respuesta completa se presenta en aproximadamente 87.5% en ambos subgrupos de estudio – sin diferencias significativa entre ambos subgrupos. (**Cuadro 10**)

**Cuadro 10.** Evaluación de Respuesta por grupos de tratamiento

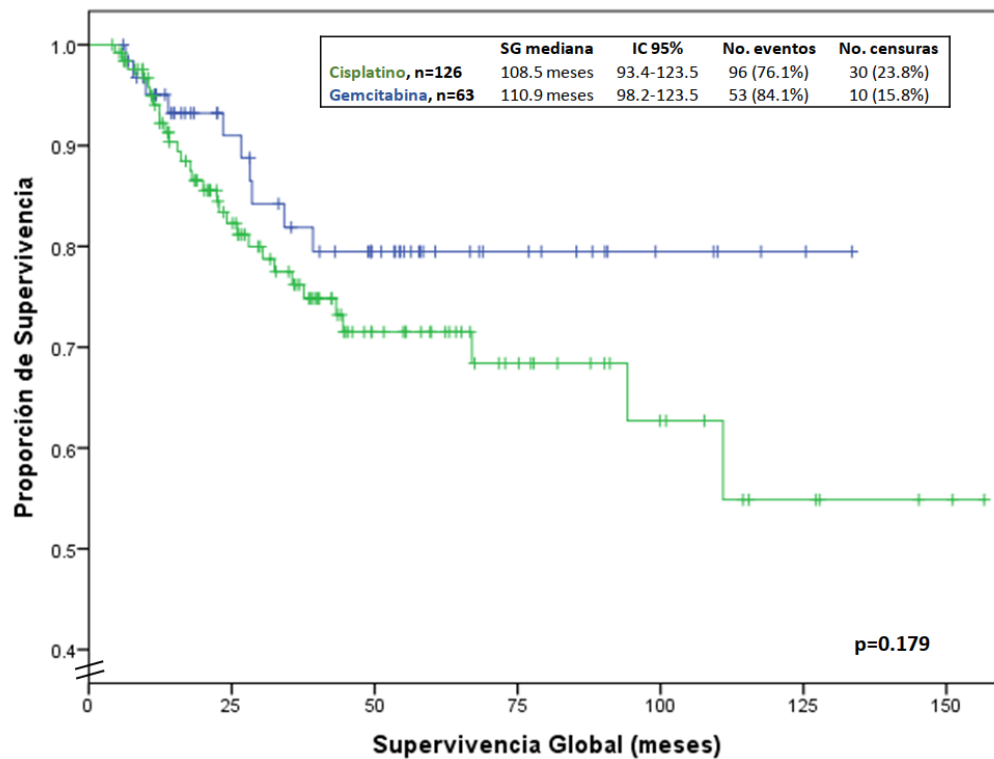
	<b>Cisplatino, n=126 (%)</b>	<b>Gemcitabina, n=63 (%)</b>	<b>Valor de p</b>
Respuesta Completa	109 (86.5)	56 (88.9)	0.094*
Respuesta Parcial	4 (3.2)	5 (7.9)	
Progresión de la Enfermedad	13 (10.3)	2 (3.2)	

\*Prueba Chi cuadrada.

Se realizó un análisis de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia global entre los subgrupos de pacientes tratadas con cisplatino vs gemcitabina (**Figura 3**). Se observó una

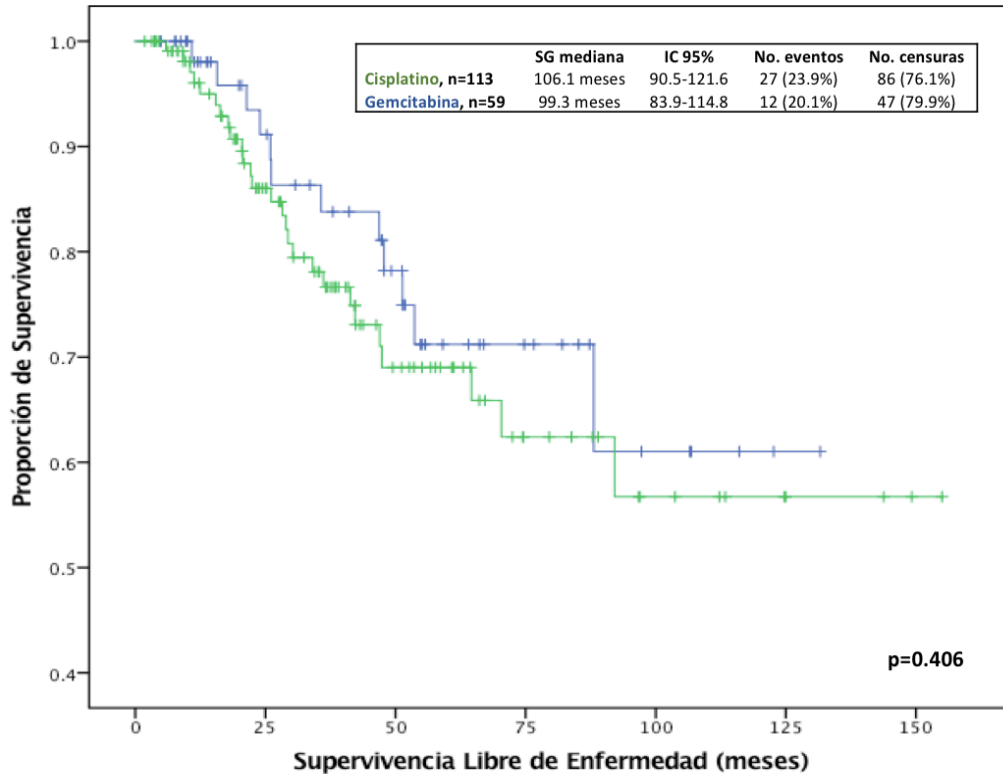


mediana de 108.5 y 110.9 meses, respectivamente – sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.



**Figura 3.** Supervivencia Global por grupos de tratamiento

Tampoco se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad entre los subgrupos de cisplatino vs gemcitabina, con una mediana de 106.1 y 99.3 meses, respectivamente. (**Figura 4**)

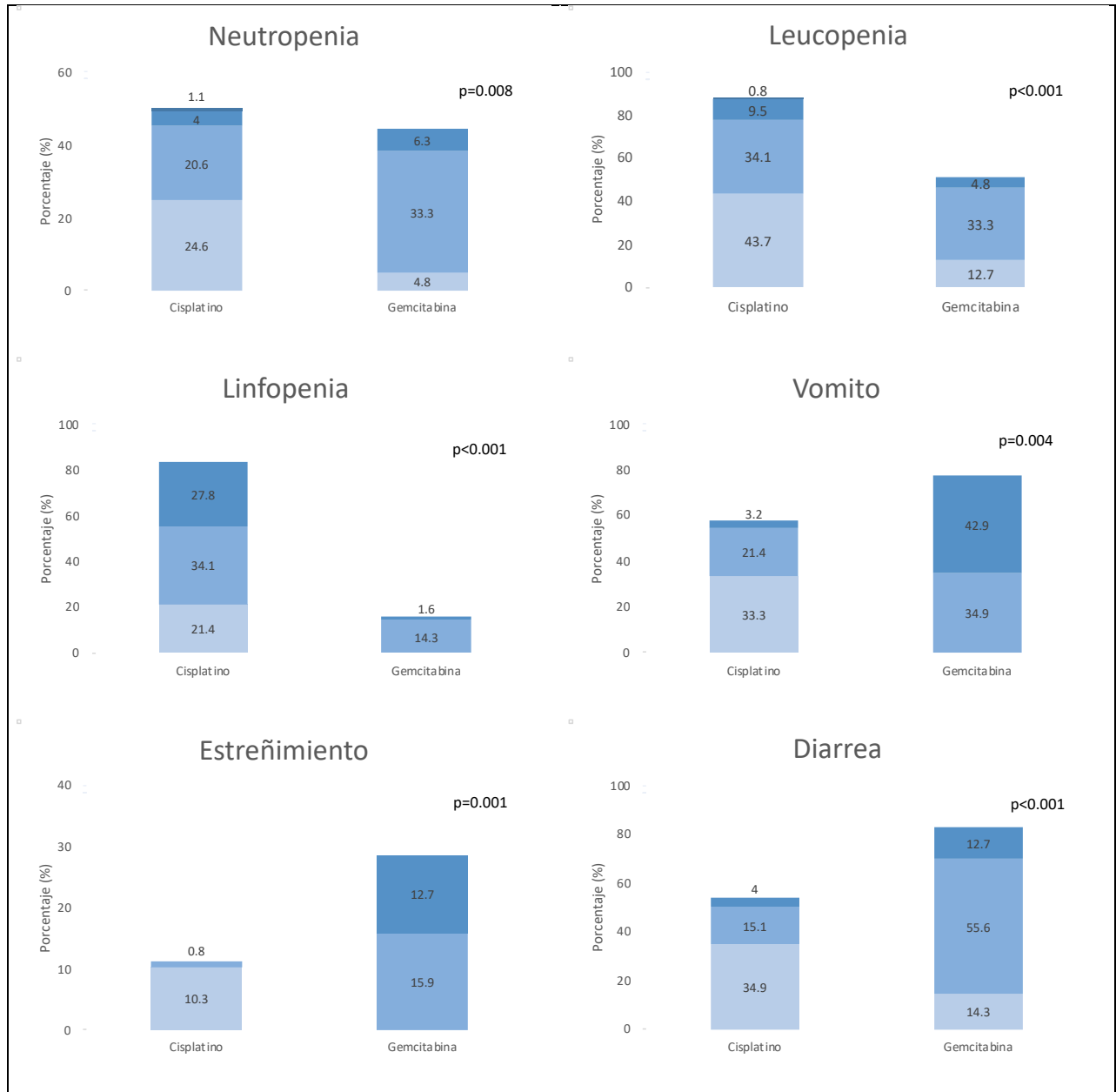


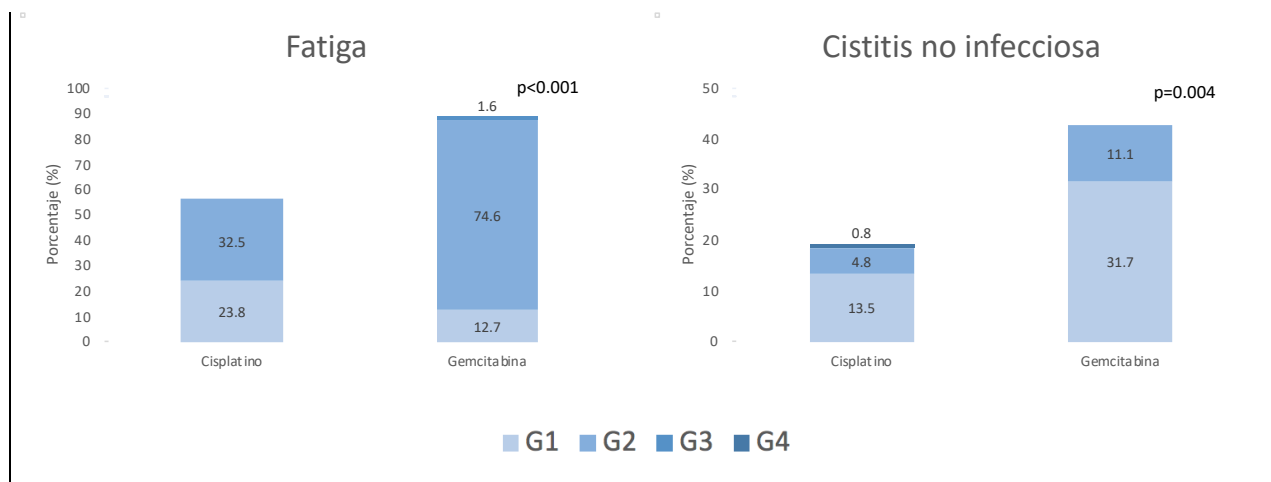
**Figura 4.** Supervivencia Libre de Enfermedad por grupos de tratamiento

#### d. Seguridad

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos que presentaron las pacientes de cada grupo de tratamiento. En el grupo de cisplatino se presentó con mayor frecuencia neutropenia, leucopenia, linfopenia y neuropatía - la toxicidad hematológica fue mas severa, con G3-4 en 43% de los casos. En el grupo tratado con gemcitabina se presentó en mayor frecuencia vómito, estreñimiento, diarrea, fiebre, fatiga y cistitis no infecciosa - siendo la toxicidad gastrointestinal la más prevalente y más severa, con G3-4 en el 12% de los casos. **(Figura 5, Anexo 2)**

**Figura 5. Principales eventos adversos por grupos de tratamiento<sup>‡</sup>**





‡ Prueba Chi cuadrada.

Al realizar un análisis de los cambios (pretratamiento vs postratamiento [1 año]) en la tasa de filtrado glomerular por grupos de tratamiento, se observa una disminución estadísticamente significativa en de la TFG en el grupo de cisplatino; mientras que en el grupo de gemcitabina se mantiene la TFG – basal comparada con la de postratamiento. Al valorar los cambios en la TFG entre grupos, se observa que existen diferencias entre ellas. **(Cuadro 12)** Es relevante comentar que 10 pacientes presentaron lesión renal, documentada al año de finalizar el tratamiento – de las cuales 7 fueron del grupo de cisplatino y 3 del grupo de gemcitabina. **(Cuadro 13)**

**Cuadro 12.** Tasa de Filtrado Glomerular (CKD-EPI, mL/min/1.73m<sup>2</sup>) por grupos de tratamiento

	Pre-tratamiento	Post-tratamiento (1a)	Δ TFG	Valor de p <sup>‡</sup>
Cisplatino	94.5	90.9	- 3.6	0.002
Gemcitabina	93.2	95.1	+ 1.9	0.667
			p=0.025*	

‡ Prueba de Wilcoxon. \* Prueba de U de Mann-Whitney.

**Cuadro 13.** Pacientes que presentaron lesión renal por grupos de tratamiento

Individuo	Tratamiento	TFG pre-tratamiento	TFG post-tratamiento
Paciente 1	Gemcitabina	71.4	23.1
Paciente 2	Cisplatino	82.3	33.1
Paciente 3	Gemcitabina	72.8	40.7
Paciente 4	Cisplatino	111.3	41.6
Paciente 5	Cisplatino	96.3	45.4
Paciente 6	Cisplatino	66.6	47.5
Paciente 7	Cisplatino	68.5	57.3
Paciente 8	Cisplatino	64.3	57.3
Paciente 9	Gemcitabina	71.5	57.3
Paciente 10	Cisplatino	93.5	59.3

Se dividió la muestra de acuerdo a la TFG, dependiendo si existía un aumento o disminución en los parámetros. Al realizar la comparación entre grupos, se observa una disminución de la TFG en el 60% los pacientes en el grupo de cisplatino, mientras que solo 38% en el grupo de gemcitabina tuvo una disminución de la TFG – siendo esta diferencia, estadísticamente significativa. (**Cuadro 14**)

**Cuadro 14.** Reducción o Aumento de la Tasa de Filtrado Glomerular (CKD-EPI, mL/min/1.73m<sup>2</sup>) por grupos de tratamiento

	Cisplatino, n=108 (%)	Gemcitabina, n=52 (%)	Valor de p
Reducción en TFG	64 (59.3)	20 (38.5)	0.011*
Aumento en TFG	44 (40.7)	32 (61.5)	

\* Prueba Chi cuadrada.

Se realizó un análisis multivariado a través de una regresión logística, el modelo incluyó las variables: tipo de tratamiento, número de comorbilidades, estadio clínico y edad; en el cual solo el tipo de tratamiento establecido (CDDP o gemcitabina) se correlaciona con el cambio en la TFG (HR 2.42, p=0.012). Demostrándose que el tratamiento con CDDP incrementa 1.42 veces mas el riesgo de disminuir la TFG comparado con gemcitabina (**Cuadro 15**).

**Cuadro 15.** Análisis Multivariado para valorar la disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Tipo de Tratamiento</b>			
Gemcitabina	1 (ref)		
Cisplatino	2.425	1.211-4.858	0.012
<b>No. comorbilidades</b>			
1 comorbilidad	1 (ref)		
> 2 comorbilidades	0.659	0.301-1.444	0.298
<b>Estadio Clínico</b>			
IB2, IIA, IIB	1 (ref)		
IIIA, IIIB, IVB	1.446	0.718-2.912	0.301
<b>Edad</b>	0.975	0.946-1.004	0.095

## X. DISCUSIÓN

La presente investigación demuestra que el tratamiento con gemcitabina en pacientes con cáncer cervicouterino asociada a comorbilidades presenta similares tasas de respuesta y supervivencia que el tratamiento estándar con cisplatino - pero con un perfil de toxicidad diferente. Las principales toxicidades asociadas con cisplatino fueran las hematológicas (neutropenia, leucopenia y linfopenia), mientras que para gemcitabina fueron las gastrointestinales (vómito, estreñimiento y diarrea). El tratamiento con gemcitabina no disminuyó la TFG, mientras que la QT/RT con cisplatino se asoció con una disminución significativa de la función renal.

Dentro de la búsqueda de un mejor tratamiento para pacientes con CaCu que tienen comorbilidades, esta investigación establece a la gemcitabina como un régimen alternativo al cisplatino en pacientes con riesgo de presentar nefrotoxicidad como limitantes de dosis. Estos datos son novedosos, debido a que no se habían comparado directamente estos esquemas de tratamiento en este subgrupo de población.

Dentro de las características basales, la media de edad en nuestra población fue de 56 años - siendo una cifra mayor que la reportada en la literatura, que es de 52 años de edad.<sup>54</sup> Esto se podría explicar porque nuestra población de estudio son mujeres con comorbilidades, que generalmente se asocian a mayor edad. El estudio se estableció en paciente con ELA, siendo las etapas clínicas más prevalentes IIB (57%) y IIIB (31%); al compararse con otros estudios, se reportan datos similares, siendo el II (45%) y EC III (35%) los más prevalentes.<sup>54</sup> Las comorbilidades más prevalentes en nuestra población fueron HAS en 37% y DMT2 en 25%; mientras que las comorbilidades más prevalentes en pacientes con CaCu en el INCAN son

HAS en 20% y DMT2 en 13%.<sup>3</sup> Esta diferencia probablemente debe al criterio de inclusión de las participantes de este estudio de tener diagnóstico previo de una comorbilidad.

La gemcitabina es un potente radiosensibilizador en las líneas celulares de cáncer cervicouterino.<sup>14</sup> Se ha demostrado que el tratamiento con gemcitabina en tratamiento concomitante con radioterapia es efectivo<sup>48-50,52</sup>. Sin embargo, son pocos los estudios que han valorado pacientes con comorbilidades.<sup>51,53</sup> En nuestro estudio, las tasas de respuesta completa en ambos grupos de tratamiento no fueron estadísticamente distintas: en el subgrupo de cisplatino fueron de 86.5% y para gemcitabina de 88.9.5%. Esto es similar a lo reportado a otros estudios. En pacientes con CaCu-ELA sin comorbilidades, McComarck y colaboradores realizaron un estudio en 10 pacientes con gemcitabina a dosis de 50-150 mg/m<sup>2</sup> semanal, obteniendo tasas de RC de 90%<sup>48</sup>; mientras que Pattarranutaporn y colaboradores realizaron un estudio en 19 pacientes con gemcitabina a 300mg/m<sup>2</sup> semanal, obteniendo tasas de RC de 89%<sup>49</sup>; por otra parte, Boualga y colaboradores realizaron un estudio en 19 pacientes de esta misma población, con gemcitabina 300–600mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15, 40 y 47, y se observó una tasa de RC de 74%.<sup>50</sup>

Cuba y colaboradores evaluaron en un estudio retrospectivo (114 pacientes) la eficacia de la QT con gemcitabina a 125mg/m<sup>2</sup> semanal como radiosensibilizador en pacientes con CaCu-ELA con comorbilidades y/o frágiles, con RC en 84.5% - se destaca que no existió fármaco comparador y la dosis es menor a nuestro estudio.<sup>53</sup> La eficacia de este tratamiento también se ha probado en pacientes con insuficiencia renal asociada a obstrucción ureteral, Cetina y colaboradores realizaron un estudio piloto en 9 pacientes que valoró el uso de gemcitabina concomitante a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> semanal, obteniendo 89% de RC.<sup>51</sup> Los estudios referidos previamente reflejan similares tasas de RC de gemcitabina al compararse con el mismo



medicamento en pacientes con y sin comorbilidades; además de presentar la misma eficacia histórica que cisplatino.

Este estudio se basó en la presunción de que el tratamiento con gemcitabina concomitante reduciría el riesgo de presentar toxicidades en este grupo poblacional comparado con el tratamiento estándar con cisplatino - nuestros resultados revelan un perfil de toxicidad distinto. El grupo de cisplatino presentó mayor toxicidad hematológica, con neutropenia 50.3%, leucopenia 88.1%, linfopenia 83.3% y neuropatía 16.3% - con toxicidad hematológica G3-4 en el 43%. En un metanálisis de 8 ensayos clínicos realizado en 2002, se reportó que la toxicidad más severa (G3-4) fue la hematológica con 5-47%, similar a nuestro estudio.<sup>58</sup> Mientras que, en el estudio de Jakubowicz y colaboradores – basado en la revisión de 120 pacientes con CaCu-ELA tratados con QT/RT con CDDP - los efectos tóxicos G3-4 ocurrieron en el 21.6% de los pacientes.<sup>54</sup>

En nuestro estudio, el grupo de gemcitabina presentó con mayor frecuencia toxicidad gastrointestinal con vómito en 77.8% de los casos, estreñimiento en 28.6%, y diarrea en 82.6%; con una toxicidad gastrointestinal G3-4 del 12%. También fue frecuente la presencia de fatiga (88.9%). Las toxicidades agudas mas comunes que se habían documentado en población sin comorbilidades, son la náusea y vómito en el 70% y la diarrea en 15-20% de las pacientes - por lo general G1-2.<sup>14</sup> Pattaranutaporn y colaboradores, en un estudio de 19 pacientes, reportaron náusea y vómito en el 42% y diarrea en el 47% de los pacientes, con G3-4 en solo el 5% de los casos.<sup>49</sup> La toxicidad gastrointestinal reportada por Verma y colaboradores en 20 pacientes fue náusea/vómito en 35% y diarrea en 70%; con G3-4 en el 25%.<sup>52</sup> Mientras que en población con comorbilidades, Cuba y colaboradores (n=114) reportaron toxicidad gastrointestinal G3-4 del 17.6%<sup>53</sup>; y Cetina y colaboradores (n=9) reportaron fatiga en el 88% y náusea/vómito en todos los pacientes, siendo esta toxicidad G3-4 en 55%.<sup>51</sup>

La principal dosis limitante del cisplatino es la nefrotoxicidad, por lo tanto, la elección como radio sensibilizante requiere de una evaluación cuidadosa de la función renal antes de decidir su administración.<sup>27-28</sup> Clínicamente, la nefrotoxicidad por cisplatino a menudo se manifiesta como una TFG más baja - se cree que el tratamiento puede conducir a una reducción subclínica pero permanente en la tasa de filtración glomerular.<sup>30</sup> La presencia de comorbilidades como DMT2 (RR 3.45) e historia de enfermedad cardiovascular (RR 3.61) son factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad severa.<sup>42</sup>

En nuestro estudio se observó que el cisplatino reduce la TFG en 3.6 mL/min (estadísticamente significativa); y con una reducción de la TFG en el 59% de la muestra. Mientras que el tratamiento con gemcitabina se observa una mejoría en la TFG de 1.9 mL/min; y con una mejoría de la TFG en el 61% de la muestra. En un análisis de regresión logista multivariada, se observa que solo tipo de tratamiento establecido se correlaciona con el cambio en la TFG.

Los tratamientos fueron administrados por especialistas en oncología médica, gineco-oncología y radio oncología en un solo centro terciario de cáncer en México – el Instituto Nacional de Cancerología - lo que establece homogeneidad y calidad de los datos. Las principales limitantes de este estudio, recaen en su naturaleza retrospectiva. Para minimizar las posibles variabilidades a través se realizó el pareo de variables como edad y estadio clínico, y hacer los grupos comparables en sus características basales. Otra debilidad es que el estudio no considera la administración de medicación concomitante, esto debido a que los expedientes no contemplan la información necesaria para que pueda ser evaluada de forma objetiva.

Estos resultados son promisorios, por lo que es necesario la realización de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para confirmar que la aplicación de gemcitabina presenta similares

supervivencias y tasas de respuesta, y que las toxicidades presentes en este tratamiento sean grado 1-2, tratables y no limitantes de dosis. De esta manera se podrá establecer a la gemcitabina como una opción a considerar cuando existe contraindicación para la aplicación de cisplatino.

## **XI. CONCLUSIONES**

En pacientes con CaCu-ELA con comorbilidades se presentan diferentes perfiles de toxicidad entre las pacientes tratadas con cisplatino y aquellas tratadas con gemcitabina. La toxicidad hematológica con cisplatino podría ser una limitante de dosis, mientras que las principales toxicidades asociadas a gemcitabina fueron gastrointestinales G1-2 y bien toleradas por la población de estudio. El tratamiento con cisplatino se asocia con una disminución significativa en la TFG antes y después del tratamiento, en comparación con el tratamiento con gemcitabina que no disminuye la TFG. Con respecto a la efectividad, no existe diferencia en las tasas de respuesta entre los dos grupos de tratamiento y tampoco existe diferencia en la supervivencia global entre los dos grupos de tratamiento.

Dentro de la búsqueda de un mejor tratamiento para pacientes con CaCu que presentan comorbilidades, esta investigación representa el primer estudio que compara el tratamiento estándar basado en cisplatino contra un régimen alterno como lo es gemcitabina. Estos resultados son promisorios, por lo que es necesario la realización de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para confirmar que la aplicación de gemcitabina es segura y comparable al cisplatino en su efectividad en pacientes con comorbilidades, para que pueda ser considerada cuando existe contraindicación para la aplicación de cisplatino.

## XII. REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
2. Rizo P, Sierra-Colindres M, Velazquez G, et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-200. *2007(2):203-287.*
3. Gómez-Aguilar M et al. Prevalence of comorbidities in cervical cancer patients in National Cancer Institute of Mexico. Universidad Nacional Autonoma de Mexico (en prensa 2018).
4. Gloeckler R. SEER program. *Oncologist.* 2003;8(6):541-52
5. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud pública Méx.* 2010 Dic; 52(6): 544-559.
6. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51:s208–19.
7. Villa L. Cervical cancer in Latin America and the Caribbean: The problem and the way to solutions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Sep;21(9):1409-13.
8. Meneses-García A, Ruiz-Godoy LM, Beltrán-Ortega A, Sánchez-Cervantes F, Tapia-Conyer R, Mohar A. Main malignant neoplasms in Mexico and their geographic distribution, 1993-2002. *Rev Invest Clin.* 2012 Jul-Aug;64(4):322-9.
9. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv72-iv83.
10. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):107-108.

11. Wagenaar HC, Trimbos JB, Postema S, et al. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2001 Sep;82(3):474-82.
12. Patel CN, Nazir SA., Khan Z, Gleeson F V, Bradley KM. 18F-FDG PET/CT of Cervical Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 May;196(5):1225-33.
13. Fu ZZ, Li K, Peng Y, Zheng Y, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(2):e5853.
14. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2015. Edward Chu & Vincent T. DeVita. Jones & Bartlett Learning. Burlington, MA © 2015.
15. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001 Sep 8;358(9284):781-6.
16. Jones B, Dale RG. The potential for mathematical modelling in the assessment of the radiation dose equivalent of cytotoxic chemotherapy given concomitantly with radiotherapy. *Br J Radiol*. 2005 Oct;78(934):939-44.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(35): 79-91.
18. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999,340:1137-1143.
19. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999,340: 1337-1143.
20. Peters WA, Liu PY, Barret RGW. Cisplatin, 5-Fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high risk, early stage carcinoma of the cervix

after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a Phase III inter group study, Presented at Soc Gynecol Oncol 30h Annual Meeting, San Francisco, CA, February 3-9, 1999.

21. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153.
22. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomised comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea in stage IIB/IVA in carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348.
23. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, et al. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007 33:24-38.
24. Vale C, et al. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic Review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-5812.
25. Grigsby PW et al. Cervical Cancer: combined modality therapy. *Cancer J.* 2001;7,Supple 1: S47-50.
26. Zahra M, Tan LT et al. Long-term Survival and Late Toxicity after Chemoradiotherapy for Cervical Cancer - The Addenbrooke's Experience. *Clinical Oncology* 2008;20:358-364.
27. Tanji N, Fukumoto T, Miura N, et al. Combined chemotherapy with gemcitabine and carboplatin for metastatic urothelial carcinomas in patients with high renal insufficiency. *Int J Clin Oncol.* 2013 Oct;18(5):910-5.
28. Niho S, Yamanaka T, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Goto K, et al. Renal toxicity, caused by brand-name versus generic cisplatin: a comparative analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:390-5.

29. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010 Nov;2(11):2490-518.
30. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008 May;73(9):994-1007.
31. Stakisaitis D, Dudeniene G, Jankunas RJ, Grazeliene G, Didziapetriene J, Pundziene B. Cisplatin increases urinary sodium excretion in rats: gender-related differences. *Medicina (Kaunas)* 2010;46:45-50.
32. De Souza Caires IQ, Souza KT, Negrão MV, De Oliveira JA, Barroso-Sousa R, De Lima RCA, et al. Definitive chemoradiotherapy for advanced cervical cancer: should it be different in the elderly? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;192:86–9.
33. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):211-4.
34. British Columbia Cancer Agency. Cancer drug manual. British Columbia Cancer Agency (2006).
35. Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network. Guidelines for cytotoxic chemotherapy in adults. A document for local expert groups in the United Kingdom preparing chemotherapy policy documents. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(1):s209-48.
36. Tsao CK, Moshier E, Seng SM, et al. Impact of the CKD-EPI equation for estimating renal function on eligibility for cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2012 Mar;10(1):15-20.
37. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. National Cancer Institute. 2007.
38. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT MC 2018). SSA México.
39. Yancik R. Cancer Burden in the Aged. *Cancer*. 1997;80: 1273-1283.



40. Piccirillo J, Ryan M, Costas I, et al. Prognostic Importance of comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. *JAMA* 2004;29 1 (20): 2441 -2447.
41. Asmis TR, Ding K, Seymour L, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trials. *J Clin Oncol* 2008,25(1):54-59.
42. Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, et al. The Risk Factors of Severe Acute Kidney Injury Induced by Cisplatin. *Oncology* 2013; 85:364-369.
43. Mathé C, Boha'cs A, Duffek L, et al. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. *Eur Respir J.* 2011; 37:888-894.
44. Hui YF, Reitz J. Gemcitabine: a cytidine analogue active against solid tumors. *Am J Health Syst Pharm.* 1997,54(2): 1 62- 1 70;quiz 97-98.
45. Csoka K, Liliemark J, Larsson R, Nygren P. Evaluation of the cytotoxic activity of gemcitabine in primary cultures of tumor cells from patients with hematologic or solid tumors. *Semin Oncol.* 1995;22:4 Suppl 11:47-53.
46. Pauwels B, Korst AE, Lardon F, Vermoken JB: Combined modality therapy of radiation. *Oncologist* 2005; 10:34-51.
47. Hernández P, Olivera P, Dueñas-González A, et al. Gemcitabine activity in cervical cancer cell gemcitabine and lines. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;48:488-492.
48. McCormack M, Thomas H. A phase Ib study of gemcitabine (GEM) and concurrent radiotherapy (RT) in carcinoma of the cervix. *Ann Oncol* 2000, 11:88-89.
49. 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.
50. Boualga K, Aksil N, Ayad M, Hasnaoui N, Moussaoui D. Phase I/II study of gemcitabine (GEM) and concomitant radiotherapy (RT) in locally advanced carcinoma of the cervix (LACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:542.

51. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Duenas-Gonzalez A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs*. 2004;15:761-766.
52. Verma AK, Arya AK, Kumar M, et al. Weekly cisplatin or gemcitabine concomitant with radiation in the management of locally advanced carcinoma cervix: results from an observational study. *J Gynecol Oncol*. 2009 Dec;20(4):221-6.
53. Cuba M, Cetina LC. Quimioradioterapia con gemcitabina en pacientes vulnerables con cáncer cervicouterino EC IB2-IVA. (Tesis de postgrado). 2015. Universidad Nacional Autónoma de México. México, Distrito Federal.
54. Jakubowicz J, Blecharz P, Skotnicki P, Reinfuss M, Walasek T, Luczynska E. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):393-9.
55. Dueñas-González A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: A randomized phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:817-823.
56. Tan LT, Russell S, Burgess L. Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004 Jun;16(4):255-60.
57. Nam EJ, Lee M, Yim GW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *Oncologist*. 2013;18(7):843-9.
58. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14:203–212.

**XIII. ANEXOS**

**ANEXO A. Carta de aceptación del Comité de Investigación**



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD

Instituto Nacional de Cancerología



**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

**REF/INCAN/CI/0360/2019**

CDMX, a 11 de Abril de 2019

**ASUNTO:** Estudio Retrospectivo

**Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez**  
Investigador Principal  
**P r e s e n t e.**

**Estimada Dra. Cetina:**

El proyecto titulado: “Evaluación de la eficacia y la seguridad de la quimiorradioterapia concomitante con gemcitabina versus cisplatino como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado y deterioro renal. Análisis retrospectivo de pacientes tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología”, se recibió y se registró en esta institución con el No. 2019/0021.

**Atentamente**

**Dr. Luis Alonso Herrera Montalvo**  
Presidente del Comité de Investigación

**Dr. David F. Cantú de León**  
Secretario del Comité de Investigación

Av. San Fernando No. 2 Puerta 1, Colonia Barrio del Niño Jesús C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México  
Tel. (55)56 28 04 00 [www.incan.salud.gob.mx](http://www.incan.salud.gob.mx)

**ANEXO B. Eventos adversos por grupos de tratamiento**

	Cisplatino, n=126 (%)				Gemcitabina, n=63 (%)				Valor de p <sup>‡</sup>
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	
Toxicidad									
Neutropenia	31 (24.6)	26 (20.6)	5 (4.0)	2 (1.1)	3 (4.8)	21 (33.3)	4 (6.3)	-	<b>0.008</b>
Leucopenia	55 (43.7)	43 (34.1)	12 (9.5)	1 (0.8)	8 (12.7)	21 (33.3)	3 (4.8)	-	<b>&lt;0.001</b>
Linfopenia	27 (21.4)	43 (34.1)	35 (27.8)	-	-	9 (14.3)	1 (1.6)	-	<b>&lt;0.001</b>
Anemia	15 (11.9)	7 (5.6)	-	-	6 (9.5)	5 (7.9)	2 (3.2)	-	0.200
Trombocitopenia	7 (5.6)	-	-	-	2 (3.2)	2 (3.2)	-	-	0.105
Nauseas	57 (45.2)	53 (42.1)	7 (5.6)	-	24 (38.1)	35 (55.6)	-	-	0.128
Vomito	42 (33.3)	27 (21.4)	4 (3.2)	-	22 (34.9)	27 (42.9)	-	-	<b>0.004</b>
Estreñimiento	13 (10.3)	1 (0.8)	-	-	10 (15.9)	8 (12.7)	-	-	<b>&lt;0.001</b>
Diarrea	44 (34.9)	19 (15.1)	5 (4.0)	-	9 (14.3)	35 (55.6)	8 (12.7)	-	<b>&lt;0.001</b>
Prurito	3 (2.4)	-	-	-	2 (3.2)	1 (1.6)	-	-	0.346
Fiebre	3 (2.4)	-	-	-	11 (17.5)	-	-	-	<b>&lt;0.001</b>
Neuropatia	8 (6.3)	-	-	-	-	1 (1.6)	-	-	0.047
Cefalea	7 (5.6)	2 (1.6)	-	-	5 (7.9)	-	-	-	0.502
Anorexia	3 (2.4)	-	-	-	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	-	0.244

Fatiga	30 (23.8)	41 (32.5)	-	-	8 (12.7)	47 (74.6)	1 (1.6)	-	<b>&lt;0.001</b>
Edema	2 (1.6)	-	-	-	3 (4.8)	2 (3.2)	-	-	0.056
Dolor abdominal	32 (25.4)	5 (4.0)	-	-	26 (41.3)	1 (1.6)	-	-	0.069
Cistitis no infecciosa	17 (13.5)	6 (4.8)	-	1 (0.8)	20 (31.7)	7 (11.1)	-	-	<b>0.004</b>
Proctitis	7 (5.6)	7 (5.6)	5 (4.0)	5 (4.0)	-	4 (6.3)	3 (4.8)	-	0.170
Toxicidad dérmica	9 (7.1)	5 (4.0)	1 (0.8)	-	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	-	0.516

‡ Prueba Chi cuadrada.