

**DETERMINACION DE LA SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN CANCER
DE CERVIX UTERINO CON CISPLATINO Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE**

Dra. MARTHA JOHENNY MARIN RAMIREZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE MEDICINA
FACULTAD DE SALUD
BUCARAMANGA,
2004**

**DETERMINACION DE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN CANCER
DE CERVIX UTERINO CON CISPLATINO Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE**

Dra. MARTHA JOHENNY MARIN RAMIREZ

**Trabajo de Grado Presentado como Requisito para Optar al Título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Directores:

**Dr. JAIRO CORSO SALAMANCA
MD. Ginecólogo Oncólogo
Profesor Departamento de Gineco-Obstetricia
Coinvestigador**

**Dr. JESÚS S. INSUASTY
MD. Internista Oncólogo
Profesor Departamento de Medicina Interna
Coinvestigador**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE MEDICINA
FACULTAD DE SALUD
BUCARAMANGA,
2004**

AGRADECIMIENTOS

Al personal MÉDICO Y PARAMÉDICO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DE LA EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN GONZÁLEZ VALENCIA por su colaboración.

Al Dr. JESÚS S. INSUASTY por su constante interés, guía y estímulo durante la realización de este trabajo.

Al Dr. JAIRO CORSO por su trabajo incansable y dedicación.

A mis compañeros residentes de Gineco-Obstetricia por su continuo apoyo y colaboración.

A mi familia por su amor
comprensión y apoyo

CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCIÓN	14
1. JUSTIFICACIÓN	16
2. OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GENERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. DISEÑO METODOLÓGICO	19
3.1 TIPO DEL ESTUDIO	19
3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	19
3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
3.5 VARIABLES	20
3.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	27
3.7 RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO	30
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	30
4. HIPÓTESIS	41
4.1 HIPOTESIS NULA	31
4.2 HIPOTESIS ALTERNA	31
5. MARCO TEORICO	32
5.1 GENERALIDADES	32
5.2 IMPACTO DE LA HIPOXIA TUMORAL Y LA ANEMIA EN LA RESPUESTA A LA RADIOTERAPIA	35
5.3 FACTORES PRONÓSTICOS	38
5.4 TRATAMIENTO DEL CANCER DE CERVIX UTERINO RECURRENTE	39
5.5 TRATAMIENTO DE CANCER CERVICAL LOCALMENTE AVANZADO	42

	Pág
5.6 REGIMENES DE QUIMIORADIOTERAPIA CON CISPLATINO USADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	45
5.7 ESTUDIOS CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE:	46
6. RESULTADOS	53
6.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
6.1.1 Pacientes Incluidas	53
6.2. DISCUSIÓN	66
CONCLUSIONES	71
RECOMENDACIONES	73
BIBLIOGRAFÍA	74
ANEXOS	80

LISTA DE TABLAS

	Pág
Tabla 1. Causas de exclusión	54
Tabla 2. Incidencia de efectos tóxicos	62

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Riesgo Relativo de Supervivencia	48
Figura 2. Riesgo Relativo de Supervivencia	50
Figura 3. Tiempo abandono del tratamiento de pacientes excluidas	54
Figura 4. Flujo de pacientes a Diciembre 31 de 2003	55
Figura 5. Distribución por edad de las pacientes	56
Figura 6. Volumen tumoral	56
Figura 7. Estado clínico (FIGO) de las pacientes	57
Figura 8. Estado funcional (OMS)	57
Figura 9. Respuesta a la teleterapia	58
Figura 10. Respuesta a la Braquiterapia	58
Figura 11. Tipo de respuesta a Tele y Braquiterapia en el Brazo A	59
Figura 12. Tipo de respuesta a tele y braquiterapia en brazo B	59
Figura 13. Respuesta histopatológica de las pacientes operadas	60
Figura 14. Complicaciones Quirúrgicas	61
Figura 15. Incidencia de los efectos tóxicos	61
Figura 16. Tiempo de seguimiento de las pacientes en las que se logró remisión a 31 Dic/03	62
Figura 17. Sobrevida libre de enfermedad de las pacientes que lograron remisión clínica	64
Figura 18. Mortalidad	65
Figura 19. Sobrevida global de las pacientes estudiadas	65

LISTA DE ANEXOS

	Pág
ANEXO 1. ESTADIAJE DEL CARCINOMA DE CERVIX (FIGO)	81
ANEXO 2. TOXICIDAD	82
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO	83
ANEXO 4. FORMATO DE RECOLECCIÓN	90

RESUESPA

TITULO: DETERMINACION DE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN CANCER DE CERVIX UTERINO CON CISPLATINO Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE*.

AUTOR: Marín R. Martha Johenny** Corso S. Jairo*** Insuasty E. Jesús Solier **** Alarcón N. Miguel *****

PALABRAS CLAVES: Cáncer cervical, quimioterapia y radioterapia concomitante, Sobrevida.

El tratamiento convencional del cáncer de cervix avanzado ha sido la radioterapia, pero en las últimas décadas emerge como alternativa la quimioterapia y radioterapia concomitante con la potencial eliminación de micrometástasis, aumento en la sobrevida total y libre de progresión y disminución en el riesgo de muerte hasta en un 40% con respecto a la radioterapia sola.

El estudio actual es un ensayo clínico controlado que se inició a partir de Enero/2002 en dónde se compara la radioterapia y quimioterapia concomitante con cisplatino Vs la radioterapia sola en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia y del cual se hace un análisis interino de lo encontrado hasta el momento.

El análisis provisional del presente estudio muestra que a la fecha de corte, la respuesta completa a la teleterapia en pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia concomitante fue 59.1% Vs 70% en el grupo con radioterapia sin diferencias estadísticamente significativas; igual sucedió con la respuesta a la braquiterapia.

No hubo diferencias en la respuesta histopatológica de las pacientes llevadas a cirugía entre los dos grupos de tratamiento, ni tampoco en la toxicidad (90.9% Vs 90%) para el grupo de quimioterapia y radioterapia concomitante Vs radioterapia sola.

La sobrevida global fue 85.7% Vs 88.9% para los grupos quimioterapia y radioterapia concomitante Vs radioterapia sola sin diferencias significativas durante el tiempo de seguimiento.

Los hallazgos encontrados hasta este momento dejan entrever la necesidad de continuar el estudio hasta alcanzar el tamaño de muestra estipulada y así poder sacar conclusiones definitivas.

* Tesis de Grado

** Residente III año Especialización Ginecología y Obstetricia. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. UIS

*** Docente de Ginecología y Obstetricia UIS. Oncólogo. Asesor científico y coautor

**** Docente de Medicina Interna UIS, Oncólogo. Coautor

***** Docente de Ginecología y Obstetricia UIS. Asesor Epidemiológico

RESUMEN

SUMMARY

TÍTULO: DETERMINATION OF DISEASE FREE SURVIVAL IN CERVICAL CARCINOMA WITH CIS-PLATIN AND RADIOTHERAPY CONCOMITANT.

AUTOR: Marín R. Martha Johenny** Corso S. Jairo*** Insuasty E. Jesús Solier **** Alarcón N. Miguel *****

WORDS KEYS: Cervical Carcinoma, chemotherapy and Radiotherapy Concomitant, Survival

The conventional treatment of the cancer of advanced cervix has been the radiotherapy, but in the last decades it emerged as alternatives a chemotherapy and the concomitant radiotherapy with the potential elimination of micro metastasis, increase of the total survival free of progression and decrease the risk of death until 40% with regard to the alone radiotherapy.

The current study is a controlled clinical assay that that is beginning from January 2002 where it is compared the radiotherapy and concomitant chemotherapy with cisplatino vs alone radiotherapy in the unit of oncology of the University Hospital Ramón González Valencia and of which an interim analysis is made of that found until the moment.

The provisional analysis of the present study shows that to date of court, the full answer to the teletherapy, in the patients that received chemotherapy and concomitant radiotherapy was 59.1% Vs 70% in the group with radiotherapy. Without differences statistically significant. Equal happened to the answer to the braquitherapy.

There was not difference in the histopathology answer of the patients taken to surgery among the treatment group, neither in the toxicity (90.9% vs 90%) for the chemotherapy group and radiotherapy concomitant vs alone radiotherapy.

Global Survival it was of 85.7% vs 88.9% for the two groups, chemotherapy plus radiotherapy concomitant vs alone radiotherapy without significant differences during the following times. The opposing discoveries until this moment allow seeing the necessity to continued the study until reaching the specified sample and this way to be able to take out definitive summations.

** Residente III año Especialización Ginecología y Obstetricia. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. UIS

*** Docente de Ginecología y Obstetricia UIS. Oncólogo. Asesor científico y coautor

**** Docente de Medicina Interna UIS, Oncólogo. Coautor

***** Docente de Ginecología y Obstetricia UIS. Asesor Epidemiológico

INTRODUCCIÓN

En la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia el 85% de las pacientes con cáncer de cervix se encuentran al ingreso en estadíos avanzados (33).

El tratamiento tradicional del cáncer cervical invasivo ha sido la cirugía y radioterapia, y en ciertas situaciones la combinación de ambos. Para enfermedad localmente avanzada con compromiso más allá del útero (estadío IIB a IVA de acuerdo al sistema de estadificación de la FIGO), la radioterapia es la modalidad primaria de tratamiento. Para esas pacientes las tasas de curación disminuyen con estadíos avanzados y con el tamaño tumoral. Una de las razones de falla en tratamiento es la inhabilidad para controlar el cáncer primario y las metástasis a ganglios linfáticos; al mejorar el control local se mejoran las tasas de curación. Aumentando la dosis de radioterapia incrementará las tasas de control local, pero a expensas de aumentar las tasas de complicaciones. Otras estrategias como oxígeno hiperbárico, terapia con partículas pesadas, sensibilizador de las células hipóxicas, quimioterapia neoadyuvante e hipertermia se han investigado para determinar su valor en mejorar las tasas de control local, pero no han sido adoptadas en la práctica de rutina (23,30).

Otras estrategias han sido el uso de quimioterapia citotóxica concomitantemente con radioterapia. Como el cis-platino ha mostrado ser la droga más activa en el tratamiento de cáncer cervical y porque actúa como radiosensibilizador y sensibilizador de las células hipóxicas, varios estudios en fase II y III de quimioterapia concomitante y radioterapia han sido conducidos con resultados alentadores (14,15, 16, 17, 19).

Basados en esto consideramos de gran importancia y utilidad realizar un análisis de los resultados obtenidos hasta el momento con el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante en cuanto al tipo de respuesta, sobrevida libre de enfermedad, efectos tóxicos entre otros; que esta modalidad de tratamiento ofrece a estas pacientes.

1. JUSTIFICACIÓN

Pese a que el Instituto Nacional de Cancerología de Estados Unidos proclamó en Febrero de 1999 el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante para el tratamiento del cáncer de cerviz (20), no existen en el momento ensayos clínicos que comparen la quimioterapia con radioterapia concomitante con respecto a la radioterapia como tratamiento único.

Estudios en fase II y III de investigación realizados por Morris, Keys, Peters, Rose entre otros demuestran como el uso de radioterapia y quimioterapia concomitante mejora la sobrevida total, la sobrevida libre de enfermedad y disminuye el riesgo de recaídas (14, 15, 16, 17, 22) en comparación con la radioterapia sola.

Otros autores como Pearcey intentaron resolver este interrogante comparando quimioterapia y radioterapia concomitante utilizando como sensibilizador cisplatino y comparando con un brazo control que utilizaba radioterapia como tratamiento único. El estudio mostró resultados aparentemente negativos al parecer por fallas en el tiempo de suministro de la radioterapia y falta de poder en el diseño del mismo. (25)

La mayoría de los autores sostienen que la evidencia favorece el uso del tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante (14, 15, 16, 17, 18, 26, 31)

Teniendo en cuenta que el cáncer de cervix es la principal causa de mortalidad en nuestra población Colombiana y que el 85% de las pacientes llegan en estadíos avanzados (33), se hace necesario ofrecer una herramienta adicional al tratamiento estándar de cáncer de cervix que mejore las tasas de curación y

aumente la sobrevida total y libre de enfermedad como lo demuestran algunos estudios (14, 15, 16, 17, 18, 22) y además nos permite sacar conclusiones acordes a las características étnicas, constitucionales y sociodemográficas de nuestra población.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si el uso del cis-platino administrado concomitantemente con radioterapia estándar mejora la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer escamocelular de cérvix avanzado.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la respuesta histopatológica de los pacientes susceptibles de manejo quirúrgico
- Evaluar la tasa recaída o progresión de la enfermedad.
- Medir el grado de respuesta de la braquiterapia y teleterapia
- Evaluar la toxicidad de las estrategias terapéuticas utilizadas
- Evaluar la sobrevida libre de enfermedad luego de cada tratamiento en forma comparativa
- Evaluar tasa de abandono de cada uno de los tratamientos y sus causas

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado no aleatorizado

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

El **universo** lo conforman las pacientes que consultan a la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV) a partir del 1º de Enero del 2002. La **población** la conforman las pacientes con carcinoma escamocelular de cérvix que cumplan los criterios de inclusión.

Se calculó un tamaño de **muestra** que permite detectar un aumento en la tasa de sobrevida a 3 años del 15%, con respecto al grupo tratado únicamente con radioterapia, de tal manera que se espera un aumento en la sobrevida, pasando del 50% al 65% al suministrar radioterapia y quimioterapia concomitante. Con un error α de 0.05 y un error β de 0.01 se calculó un tamaño muestra de 227 pacientes.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma escamocelular de cérvix que consulten a la unidad de oncología del HURGV a partir de Enero 1 del 2002.
2. Pacientes con estadíos IB2 (≥ 4 cm en diámetro), IIA, IIB, IIIA, IIIB y IVA según la FIGO (Anexo 1).
3. Pacientes entre 18 y 75 años de edad.

4. Pacientes con estado funcional OMS entre 0 y 2.
5. Recuento absoluto de neutrófilos $> 1500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas superior a $100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\geq 10\text{mg/dl}$ y depuración de creatinina $\geq 60\text{ml/min}$.
6. Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo para carcinoma cervical
7. Ausencia de neoplasia actual o previa en otra parte del organismo, excepto cáncer de piel
8. Carcinoma de cérvix sangrante con estabilidad hemodinámica, es decir, que en caso de presentarse la hemorragia esta responde a maniobras de compensación.
9. Pacientes que no se ajusten a la secuencia radioterapia o radioterapia más quimioterapia seguidas por braquiterapia o cirugía previa evaluación en junta multidisciplinaria.

3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con cáncer de cérvix que abandonan el tratamiento en etapas iniciales sin haber completado el tratamiento con radioterapia y mínimo 3 dosis de quimioterapia en el brazo A (Radioterapia+ Quimioterapia) o sin haber completado el tratamiento con radioterapia en el brazo B (Radioterapia sola).

3.5 VARIABLES

Cada una de las pacientes incluidas en el estudio se les realizó historia clínica y examen clínico completo. En cada paciente que ingresó al estudio se tuvieron en cuenta los siguientes datos:

- **Fecha del Diagnóstico Histopatológico:** Hace referencia a la fecha de recepción de la muestra de la biopsia de cérvix y que aparece registrada en el reporte de patología anotada en secuencia día/mes/año en que se realiza el

diagnóstico. En los casos en los que no se detalle la fecha del diagnóstico histopatológico se tomará la fecha de presentación en junta oncológica.

- **Edad:** Hace referencia a los años cumplidos por la paciente anotados en años al inicio del tratamiento.
- **Estado Funcional OMS:** Hace referencia al desempeño funcional de la paciente según la clasificación internacional de la OMS, así:
- **Estado Funcional OMS 0:** Corresponde a la paciente que realiza sus actividades laborales normales.
- **Estado Funcional OMS 1:** Corresponde a la paciente que tiene limitación para el desempeño laboral por su enfermedad.
- **Estado Funcional OMS 2:** Corresponde a la paciente quien ha perdido su capacidad laboral pero permanece más del 50% de su tiempo sin postración en la cama.
- **Estado Funcional OMS 3:** Corresponde a la paciente quien permanece más del 50% de su tiempo en la cama pero tiene la capacidad de autosatisfacer sus necesidades mínimas.
- **Estado Funcional OMS 4:** Corresponde a la paciente con dependencia absoluta, incluso para suplementar sus necesidades mínimas y fisiológicas.

Las pacientes en las que no se detalla el estado funcional en la forma pre-establecida se interpretará la descripción “Buenas condiciones generales” como estado funcional OMS 2.

- **Estadio Clínico:** Hace referencia a la clasificación internacional de Cáncer de cérvix según la Federación de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (Anexo 1). Se considera estadio avanzado a partir del IIB.
- **Tamaño Tumoral:** Hace referencia a la medición de las dimensiones del tumor que reemplaza el cérvix y se medirá en centímetros (cm).
- **Tratamiento:** Se refiere al tipo de terapia en investigación así:

Brazo A: Suministro concomitante de radioterapia más quimioterapia con cisplatino a razón de 40 mg/m² hasta máximo 70 mg/m².

Brazo B: Tratamiento con radioterapia solamente.

- **Semanas de Tratamiento con Cisplatino:** Hace referencia al número de semanas durante las cuales se suministrará cis-platino-
- **Radioterapia:** Hace referencia a la dosis en cGy recibidos durante el tratamiento con teleterapia bien sea como tratamiento concomitante con quimioterapia o radioterapia como tratamiento único.
- **Duración de la Radioterapia:** Hace referencia al tiempo durante el cual se suministra el tratamiento con radioterapia (teleterapia + braquiterapia) y se hará la cuantificación en días.
- **Abandono de la Radioterapia:** Hace referencia al abandono de RT ya sea por toxicidad o suspensión de la terapia. En los casos en los que no se presente toxicidad ni abandono se codificará como no aplica.

- **Dosis de Braquiterapia:** Hace referencia a la aplicación de radioterapia intracavitaria mediante sonda larga y colpostato pequeño para administrar 3500 CGy a los puntos A (2 cm hacia arriba y 2cm hacia la derecha e izquierda del orificio cervical externo). Este procedimiento se realizará en pacientes que no resulten operables después de la aplicación de la radioterapia (teleterapia) y quimioterapia simultánea o radioterapia sola y se codificará así:
 - 0: Recibió braquiterapia completa: 3500cGy en el punto A o sea 8500 cGy al punto A y 6600 cG y al punto B sumando teleterapia y braquiterapia.
 - 1: Recibió braquiterapia incompleta.
 - 2: No aplica
- **Medición de la Respuesta al Tratamiento:** Se valora a las 4 semanas de terminado el tratamiento así:
- **Respuesta Completa (RC):** Hace referencia a la desaparición clínica o imagenológica completa de las lesiones medibles con ausencia de sintomatología y sin aparición de lesiones.
- **Respuesta Parcial (RP):** Hace referencia a la disminución en la suma de los diámetros de las lesiones medibles por encima de un 50% tanto por clínica como por imagenología.
- **Enfermedad Estable (EE):** Hace referencia a la ausencia de respuesta de la enfermedad documentada por clínica o imagenología y que como mínimo presente la paciente aumento en el tamaño de las lesiones no superior al 25% de sus dimensiones basales.

- **Progresión (PROG):** Hace referencia al aumento en el tamaño de las lesiones tumorales documentada por clínica o imagenología en un mínimo superior al 25% por encima de las dimensiones basales.

NO APLICA: Hace referencia a que la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento.

Las pacientes se valoraron en junta para definir de acuerdo a los hallazgos la posibilidad de cirugía y/o radioterapia completa.

Las pacientes con respuesta completa fueron llevadas a cirugía y las demás continuaron tratamiento con radioterapia completa (teleterapia + braquiterapia)

- **Respuesta Histopatológica:** Hace referencia a la evaluación histopatológica de las pacientes que fueron llevadas a cirugía así:

Completa: Hace referencia a la desaparición absoluta de lesión tumoral en la pieza quirúrgica documentada por histopatología, con ausencia de tumor residual y de compromiso ganglionar, con bordes libres de tumor.

Incompleta >50%: Hace referencia a la presencia de infiltración tumoral del cérvix en un espesor superior al 50%, o compromiso ganglionar, o extensión parametrial, o márgenes de sección positivos o márgenes a < 3mm de la línea de sección.

Parcial: Hace referencia a la presencia de infiltración tumoral del cérvix en un espesor inferior al 50%, sin compromiso ganglionar, sin extensión a parametrios, sin márgenes de sección positivos y sin línea de sección comprometida a < 3 mm.

No Aplica: hace referencia a que la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento

- **Estado de los Ganglios:** Se valorará el compromiso y la ubicación así:
- **Compromiso:** Hace referencia al número de ganglios comprometidos por invasión tumoral documentados por histopatología. Se codificará como no aplica cuando la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento.
- **Ubicación:** Hace referencia a la ubicación de los ganglios comprometidos tabulados así: Iliacos internos y externos (0), iliaca común (1), Obturador (2), para-aórticos (3) Ninguno (4) No aplica (5) cuando la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento.
- **Bordes Quirúrgicos:** Hace referencia a la invasión tumoral que compromete el margen de resección o la pieza quirúrgica presenta excesiva proximidad al límite de corte, en el cual la decisión de riesgo de recaída local y necesidad de tratamiento complementario con radioterapia será determinada en junta multidisciplinaria. Se tabulará así:
 - 0: Bordes positivos
 - 1: Bordes negativos
 - 2: No aplica, cuando la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento.
- **Complicaciones:** Hace referencia a las complicaciones post-quirúrgicas así:

Tempranas: Cuando aparecen antes de 30 días. Son: infección del sitio quirúrgico (ISQ), infección vías urinarias (IVU) y otras. Se tendrá en cuenta cuando no aplica, es decir, cuando la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento.

Tardías: Cuando aparecen luego de 30 días. Son las fístulas, los linfoquistes u las otras complicaciones que aparezcan en ese lapso como linfedema. Se tendrá en cuenta cuando no aplica, es decir, cuando la conducta a seguir no es opción o no es parte del tratamiento.

Toxicidad: Hace referencia al grado de toxicidad más profunda experimentado por la paciente mientras reciba manejo concomitante con quimioterapia y radioterapia o radioterapia como tratamiento único y se anotará según las especificaciones de la escala internacional de toxicidad (Anexo 2). Esta guardará correlación con el número de días de tardanza para la recuperación y reinicio del tratamiento y se deducirá de acuerdo al tiempo de duración del tratamiento con radioterapia.

Fecha de Recaída: Hace referencia a la fecha anotada en secuencia (día/mes/año) en la cual la paciente que ha presentado respuesta completa presenta recaída local o a distancia.

Fecha de Progresión: Hace referencia a la fecha en la cual la paciente que no ha presentado respuesta se evidencia progresión de la enfermedad y se anota en secuencia (día/mes/año). Se adoptará como fecha la evaluación que muestre la paciente al primer mes de terminado el tratamiento o la progresión franca durante el tratamiento. Se adoptará como progresión franca imposibilidad de realizar braquiterapia después de 7000 cGy. Para efectos de registro se anotará cualquiera de los dos eventos que presente primero.

Fecha de la Última Consulta y Tipo de Respuesta en la Última Consulta: Hace referencia a la fecha del último control médico y al tipo de respuesta alcanzado en ese momento. La fecha de la última consulta será tomada en cuenta para el cálculo de la supervivencia total y libre de enfermedad en las pacientes que se encuentren en respuesta completa con el propósito de facilitar el análisis provisional. Se codificará como paciente en seguimiento aquella que asiste a

consulta de control pero que aún no ha alcanzado la fecha de corte para el primer análisis interino (Diciembre 31 de 2003).

Fecha de Muerte: Hace referencia al día de la muerte y se anota en secuencia (día/mes/año).

Fecha de Pérdida de Seguimiento: Hace referencia a la pérdida del seguimiento y se anota en secuencia (día/mes/año).

3.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

A todas las pacientes se les realizó una historia clínica completa, examen físico por ginecólogo oncólogo, exámenes de laboratorio (CH, plaquetas, pruebas de función hepatorrenal), ECO pélvica con barrido hepatorrenal, y cistoscopia biopsia en las pacientes que así lo requirieron.

La asignación del tratamiento se realizó en la junta de ginecología oncológica teniendo en cuenta que la población que asiste al Hospital Universitario Ramón González Valencia es de bajo nivel socioeconómico en su mayoría, por lo que dicha la asignación al tratamiento con radioterapia más quimioterapia dependió de la disponibilidad de seguridad social que asegurara la consecución de la droga para quimioterapia (Cis-platino), de lo contrario se le asignó solo tratamiento con radioterapia.

- **Quimioterapia:** Cis-platino se administró a una dosis de 40 mg/m² en días 1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43 hasta máximo de 70 mg en cada ciclo concomitantemente con la radioterapia de campo externo. Se realizó una hidratación adecuada y se administró antieméticos antes y después de la administración de cis-platino.

La quimioterapia se administró con niveles de creatinina de <1.2 mg/dl, recuento de granulocitos > 1500/mm³, recuento de plaquetas >100.000/mm³

y niveles de hemoglobina $>10\text{mg/dl}$. El esquema de administración de cisplatino se esquematiza en el anexo 3.

Las pacientes fueron atendidas en consulta de oncología clínica los días martes de cada semana.

- **Radioterapia:** La radioterapia de megavoltaje de campo externo se administró de acuerdo al volumen tumoral detectado clínicamente y que incluya el cáncer primario, el útero, ganglios iliacos comunes, iliacos internos, iliacos externos y presacros. Esto se logró por la técnica de los cuatro campos así:

a) Campo anterior y posterior

1. Límite superior: Intersección L4-L5
2. Límite inferior: Porción inferior del isquión o más abajo en función de la extensión vaginal.
3. Límites laterales: 2cm por fuera del agujero pélvico
4. Protecciones sobre iliacos y a veces sobre cabezas femorales

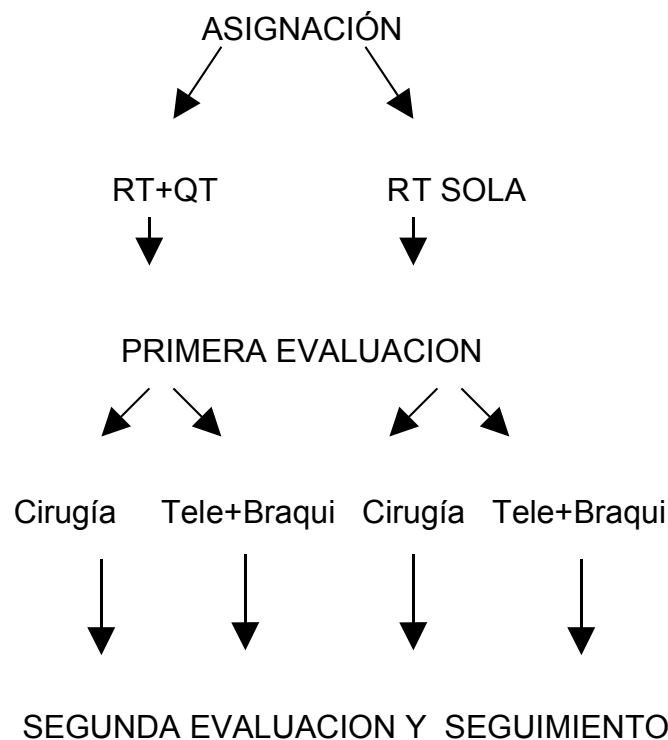
b) Campos laterales

1. Límite anterior: Porción media del pubis
2. Límite posterior: La mitad del recto
3. Límites superior e inferior: Los mismos de los campos AP.
4. Dosis total con teleterapia y braquiterapia: 8500cGy a puntos A y 6600cGy a puntos B

Puntos A: 2 cm hacia arriba y 2 cm a la derecha o izquierda del orificio cervical externo. Equivale a la dosis recibida por el cérvix.

Puntos B: 3 cm a la derecha e izquierda de los puntos A. Equivale a la dosis recibida por los parametrios.

Inicialmente a todas las pacientes se les administrará 25 fracciones de teleterapia (200 cGy) hasta completar una dosis total de 5000 cGy durante un periodo de 7 semanas. A las pacientes a quienes se les administró radioterapia y quimioterapia concomitante, la dosis de radioterapia fue fraccionada a 150 cGy. Las pacientes fueron revaloradas en la junta oncológica a las 4 semanas de terminado el tratamiento para determinar si eran o no candidatas a manejo quirúrgico (Histerolinfadenectomía) el cual se realizará a las 6 semanas de terminado el tratamiento, de lo contrario se programaban para continuar el tratamiento con teleterapia + braquiterapia.



A todas las pacientes se les dió un formato donde se explica exhaustivamente el protocolo y dieron su consentimiento. (Anexo 4).

Los datos fueron recolectados semanalmente y consignados en un formato de recolección individual para cada paciente (Anexo 5).

3.7 RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO

El reclutamiento de pacientes se empezó a realizar desde Enero/2002 y se continuará hasta completar el tamaño de la muestra calculada, se seguirán las pacientes hasta alcanzar un tiempo mínimo de seguimiento de 5 años después de completar el reclutamiento. De ahí en adelante se seguirán anualmente hasta completar 10 años. Se realizó un punto de corte a Diciembre 31/2003, para realizar un análisis interino luego de un periodo de seguimiento de dos años.

El seguimiento se realizó en consulta de Gineco-oncología del HURGV. El primer control se realizó al mes, y posteriormente cada 4 meses por dos años., luego cada 6 meses por 3 años y luego anualmente mediante examen físico, citología. La realización de colposcopia, biopsia y ECO pélvica dependerá de los hallazgos al examen clínico y citológico durante el seguimiento.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó de conformidad con los principios fijados en la declaración de Helsinki siguiendo las regulaciones éticas del país y de acuerdo con los parámetros del artículo 15 de la resolución 008430 del Ministerio de Salud; tiene riesgo mayor que el mínimo por lo cual requiere consentimiento informado, en la medida que las pacientes deben aceptar la terapia que se le recomienda, así como las pruebas de evaluación que se estiman convenientes. Se adjunta formato de consentimiento informado (ANEXO 3).

4. HIPÓTESIS

4.1 HIPOTESIS NULA

El uso concomitante de quimioterapia con cis-platino y radioterapia mejora la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con carcinoma escamocelular de cérvix avanzado en un 15% a tres años.

4.2 HIPOTESIS ALTERNA

El uso concomitante de quimioterapia con cis-platino y radioterapia no mejora la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con carcinoma escamocelular de cérvix avanzado en un 15% a tres años.

5. MARCO TEORICO

5.1 GENERALIDADES

A pesar de programas de Screening, aproximadamente 14000 casos de cáncer cervical invasivo son diagnosticados en Estados Unidos. En aproximadamente la mitad de esos casos la enfermedad está presente al momento del diagnóstico (32). En países en vía de desarrollo y específicamente en nuestro medio pese al éxito del tratamiento local en la curación del cáncer cervical, todavía continúa siendo frecuente la presentación como enfermedad metastásica y existe un subgrupo de pacientes en estadíos tempranos que no responderán a la cirugía y a la radioterapia. En la unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia, Castro, Cobos, Forero e Insuasty, encontraron que el carcinoma escamocelular de cervix es la neoplasia más frecuente en mujeres en la zona de influencia del hospital seguido por el cáncer de mama, piel y luego ovario. Únicamente 1% corresponden a carcinoma in situ, 2% estadio IA, 9.5% estadio IB, 1.3% estadio IIA, 27.5% estadíos IIB, IIIA son 0.7% y IIIB el 48%, IVA 5.9% y IVB el 2.7%. Este estudio muestra que en el HURGV el 85% de los casos se presentan como carcinomas localmente avanzados (33,34), contrastando con lo encontrado en países desarrollados en donde los estadíos III se encuentran en el 30% (35).

La radioterapia pélvica ha sido el tratamiento estándar para enfermedad avanzada (21, 30, 36), con este tratamiento la tasa de supervivencia total a 5 años es del 65% con rangos entre 15-80%, dependiendo de la extensión de la enfermedad. La principal causa de muerte es enfermedad pélvica no controlada. Aunque incrementar la dosis de radiación mejora el control de la enfermedad en la pelvis, la dosis debe limitarse por las complicaciones tardías severas del tratamiento.

Se han realizado muchos intentos para mejorar el pronóstico dado por la radioterapia pero ninguno de ellos ha sido exitoso (27,30). Como resultado de ello el uso de quimioterapia neoadyuvante o de quimioterapia concurrente han sido consideradas como alternativas.

Surge la necesidad de encontrar una quimioterapia efectiva para los casos de enfermedad avanzada, recurrente o metastásica como también para la enfermedad en estadio temprano con grandes volúmenes tumorales (14, 15, 16, 17, 25, 26, 30, 31). Aunque ocurren respuestas dramáticas en algunos pacientes algunos resultados son inconsistentes, breves y no reproducibles. Los porcentajes de respuesta son más altos cuando la quimioterapia es utilizada como tratamiento primario también conocida como quimioterapia neoadyuvante, en oposición a su uso luego de cirugía o radioterapia conocido como tratamiento adyuvante. La alteración en la suplenencia sanguínea después de estos tratamientos, hace que los posibles focos recurrentes o persistentes de cáncer sean más resistentes (28). De igual forma estos pacientes presentan menos tolerancia a la quimioterapia, ante todos los que han recibido radioterapia previa.

Con respecto al cáncer recurrente en pelvis previamente irradiada Vs sitios extrapélvicos no irradiados, algunas pocas investigaciones no reportan diferencias con respecto a la respuesta a las drogas, mientras que la mayoría encuentran que los sitios extrapélvicos responden con mayor facilidad. Sin embargo se debe tener en cuenta que las lesiones pélvicas son generalmente más difíciles de medir y seguir y esto constituye una limitante para hacer mediciones objetivas de respuesta (32, 36).

El papel de la quimioterapia en cáncer localmente avanzado tiene buena aceptación por las siguientes razones: reduce el tamaño tumoral, mejora la efectividad de la radioterapia, disminuye el riesgo de recaída sistémica al erradicar la enfermedad micrometastásica y de este modo mejorar la sobrevida; funciona como radiosensibilizador para potenciar los efectos de la radioterapia contribuyendo de esta forma a mejorar el control local (6, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 26, 29).

La utilización de la radioterapia a dosis convencionales con toxicidad aceptable puede fallar para erradicar la enfermedad pélvica si existe gran volumen tumoral (3,30). La cirugía impide la recurrencia central si los márgenes están libres de tumor.

El pronóstico es pobre en pacientes en quienes se encuentra enfermedad metastásica durante la cirugía (21,36) y a excepción de pacientes altamente seleccionados, este enfoque es únicamente aplicable a pacientes con enfermedad estadio IB y IIA. Las limitaciones del tratamiento convencional sugieren un papel potencial para el tratamiento sistémico como adición a la paliación de la enfermedad que no es susceptible de tratamiento radical local: primero, como se dijo previamente como tratamiento neoadyuvante en pacientes que se presentan con gran volumen tumoral en estados tempranos o enfermedad en estados avanzados, y segundo la enfermedad en la cual los factores pronósticos adversos indican alto riesgo de recurrencia (34).

Se han reportado porcentajes de respuesta hasta del 92%, con protocolos basados en cisplatino. Sin embargo algunos estudios aleatorizados han fracasado en mostrar beneficio en la sobrevida con la quimioterapia en el manejo del cáncer tratado con quimioterapia por primera vez (4); pese a la falta de beneficio en la sobrevida, los pacientes tratados con quimioterapia en la mayoría de los estudios han mostrado alto porcentaje de respuesta inicial como se mencionó anteriormente y evidencia de reducción del estado patológico como es reflejado por una tasa baja de metástasis ganglionares (4,36,37). La experiencia aportada por estos ensayos lleva a considerar como elegibles a las pacientes de alto riesgo de recaída local y a distancia que incluyen los estados IIB, III y IVA; volúmenes tumorales estados IB mayores de 4 cm y pacientes con compromiso tumoral de ganglios pélvicos (36).

5.2 IMPACTO DE LA HIPOXIA TUMORAL Y LA ANEMIA EN LA RESPUESTA A LA RADIOTERAPIA

La radioterapia para erradicar las células malignas fue introducida a finales de 1800, y actualmente es usada con criterio curativo o paliativo en la mayoría de los cánceres. La radioterapia estándar continúa siendo un componente básico en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos localmente avanzados (30, 36).

La recurrencia local en el área irradiada es muy frecuente lo cual disminuye la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total. Varios factores como dosis total de radiación, dosis por fracción, estadio de enfermedad, tipo histológico influyen en el control local. Los datos sugieren fuertemente que la radioterapia con intento curativo está influenciada adversamente por la hipoxia tumoral y la anemia (23). Anemia definida con niveles de hemoglobina <12 mg/dl es común en pacientes que se presentan para radioterapia con una incidencia de 40-60% (19) y se incrementa a un 80% durante el curso de la radiación; por lo que la corrección temprana de ésta puede mejorar el control logoregional, así como también la calidad de vida y retardar el desarrollo o progresión de la hipoxia intratumoral (28).

La importancia clínica de los niveles de hemoglobina bajo antes del tratamiento con radioterapia disminuyen el pronóstico en pacientes en quienes ésta se administra con criterio curativo. El impacto negativo de la anemia pretratamiento en el control logorregional y en la supervivencia se ha documentado desde hace 35 años (23,28) con disminución en la sobrevida libre de enfermedad y aumento en las tasas de recaídas.

Los tumores sólidos están conformado por gran número de células hipóxicas en comparación con el tejido que lo rodea (28). Los fenómenos encargados de generar este ambiente hipóxico aún no han sido claramente definidos; sin embargo se incluyen mecanismos tales como anomalías vasculares, gradientes de presión intratumoral, anemia aguda o crónica, alteración en la matriz de las metaloproteinasas, disfunción de la óxido nítrico sintetasa (23,28). La hipoxia

tumoral es frecuente en tumores grandes con áreas de necrosis sin embargo también puede estar presente en tumores pequeños. La Hipoxia tumoral aumenta los radicales libres de oxígeno e incrementa las mutaciones sobre el gen p53 encargado del reparo celular, además aumenta la angiogénesis, la agresividad tumoral y el potencial metastásico.

La efectividad de la radioterapia depende del contenido intratumoral de oxígeno y de hecho es uno de los factores más importantes que determina una adecuada respuesta. Estudios experimentales sugieren que las células hipóxicas son tres veces más resistentes que aquellas células con niveles normales de oxígeno (28).

En un intento por resolver la pregunta a cerca del efecto deletéreo de la anemia sobre el pobre pronóstico en cáncer de cervix el Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) del Suroeste de USA inició un estudio multicéntrico prospectivo (GOG 0191) en fase III en el cual los pacientes con cáncer cervical localmente avanzado se les inició quimioterapia y radioterapia concomitante con cisplatino y fueron asignadas a mantener la hemoglobina en 10mg/dl o intervención agresiva mediante transfusión y eritropoyetina para mantener niveles en 12 o 13mg/dl. Los resultados de este estudio ayudarán a clarificar la interacción entre la anemia y el pobre pronóstico (28)

Con base en lo anterior un gran número de estrategias han sido diseñadas con el fin de aumentar la radiosensibilidad y radiocurabilidad de tumores sólidos (23,28) tales como:

- * Planeación sofisticada de la radioterapia
 - Radioterapia conformacional 3D
 - Radioterapia intensiva
 - Radiación estereotáctica y radiocirugía
 - Braquiterapia y radioterapia intraoperatoria

- * Regímenes alternativos a la radioterapia
 - Transferencia de radiación de alta energía
 - Régimenes fraccionados
 - Modalidad combinada

- * Estrategias para mejorar la hipoxia intratumoral
 - Incremento de la perfusión con agentes vasoactivos (nicotinamida, hidralazina)
 - Modificación en la difusión de oxígeno con carbógeno
 - Incremento en el transporte de oxígeno a los pulmones con oxígeno hiperbárico
 - Manejo de la anemia con transfusiones

- * Agentes radiosensibilizantes
 - Nitroimidazoles (nimorazol, misonidazol)
 - Análogos de la timidita
 - Agentes quimioterápicos (Cisplatino, 5FU)

- * Agentes selectivos de las células hipóxicas
 - Mitomicina C
 - Porfiromicina
 - Tirapazamine

En cáncer cervical localmente avanzado, numerosos estudios en fase I y II y algunos en fase III se han realizado usando quimioterapia y radioterapia concomitante. Resultados de esos estudios se mencionarán mas adelante (14, 15, 16, 17, 25).

5.3 FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos de respuesta a la quimioterapia en cáncer de cervix no han sido estudiados en forma extensa, pero se identifican como factores favorables para carcinoma escamocelular avanzado o recurrente los siguientes (38): Buen estado funcional OMS<2, edad avanzada, intervalo libre de enfermedad e histología pobremente diferenciada.

Si bien es cierto que el cisplatino es el agente más activo para el tratamiento del cáncer de cerviz, con respuestas en casos iniciales del 50%, para las recurrencias es sólo del 18-21%. Usando dosis entre 50-100mg/m² se alcanzan respuestas completas (RC) del 10-13% sin lograrse mejoría en la duración de la respuesta, la sobrevida libre de progresión o la sobrevida total (38, 39).

En relación al carboplatino se ha usado en pacientes previamente irradiadas a nivel pélvico alcanzando respuestas del 15% (6, 34, 40). En sitios extrapélvicos la respuesta observada es 26%. Aunque muchos oncólogos consideran carboplatino es equivalente al cisplatino, su severo efecto tóxico mielosupresor luego de radioterapia impide su uso. Ni la respuesta total ni la respuesta completa han mejorado por la adición de otros agentes al cisplatino (15, 16, 17, 34). Incluso la combinación de cisplatino + Bleomicina da reapiques completas que fluctúan entre 32-56% lo que hace sospechar que existe una diferencia en la población de pacientes que explicaría las divergencias en estas respuestas.

El metrotexate como droga individual no es muy activa a nivel del cervix, sin embargo en combinación con cisplatino puede alcanzar respuestas hasta del 57%, principalmente en sitios no irradiados. Esta droga constituye una medicación de alto riesgo en pacientes que reciben concomitantemente drogas nefrotóxicas y que están en riesgo de uropatía obstructiva. Se ha usado metrotexate en combinación con el protocolo MVAC (methrotexate, vinblastina, doxorubicina, cisplatino), el cual es altamente activa (34).

La utilización de doxorrubicina ha mostrado un 16% de respuesta en sitios pélvicos y del 26% en sitios extrapélvicos.

Con respecto al adenocarcinoma de cervix existe información insuficiente para afirmar si ellos responderían a drogas diferentes a las usadas en el carcinoma escamocelular(34).

5.4 TRATAMIENTO DEL CANCER DE CERVIX UTERINO RECURRENTE

El 30% de las pacientes con cáncer cervical invasivo mueren debido a la enfermedad recurrente o persistente después del tratamiento inicial (21,36)

El cáncer cervical usualmente recurre en una distribución local o regional en la forma de adenopatías pélvicas o para-aórticas, pero puede dar metástasis a sitios distantes como pulmón o hueso. Generalmente el pronóstico es muy malo. Puesto que la recurrencia local es un componente de la recaída, los pacientes pueden tener dolor pélvico y edema en una extremidad inferior debido a obstrucción linfática y pueden morir eventualmente por obstrucción ureteral. Un pequeño número de pacientes presentará recaída local sin metástasis a distancia, pero la mayoría de las pacientes tienen enfermedad tanto a nivel local como distal (21, 36)

Dentro de las opciones de manejo de estas pacientes se pueden usar las siguientes alternativas (34) dependiendo de si la metástasis es local o a distancia :

- Exanteración pélvica
- Quimioterapia
- Cirugía para metástasis a distancia únicas
- Radioterapia
- Observación y cuidado paliativo

Si técnicamente es posible la exanteración pélvica, o la radioterapia se pueden lograr sobrevividas a largo plazo en una minoría de pacientes; la morbilidad asociada con la exanteración pélvica se ha disminuido con el desarrollo de derivaciones urinarias, métodos para reconstruir el tracto gastrointestinal y técnicas innovativas para reconstrucción vaginal (5, 34).

El agente más activo en el tratamiento del cáncer escamocelular metastático de cervix es el cisplatino (2,3,8,9) el cual induce respuestas en aproximadamente el 20% de las pacientes con enfermedad recurrente. Otros agentes activos incluyen la ifosfamida y el mitolactol, aunque la mayoría de esquemas combinados que incluyen cisplatino no son claramente superiores al cisplatino usado como agente quimioterapéutico único (16). Uno de los estudios que compara cisplatino, cisplatino más ifosfamida y cisplatino más mitolactol encontró que aunque la combinación de cisplatino e ifosfamida produjo más altos porcentajes de respuesta que el cisplatino sólo, este efecto no resultó en beneficio de la sobrevivida total y el tratamiento combinado estuvo asociado con mayor toxicidad (34). La combinación del cisplatino con mitolactol no resultó ser superior al cisplatino sólo.

Los estudios realizados en 1989 por Buxton y colaboradores (41), al igual que los realizados por Kumar con Bleomicina, Ifofasmida y cisplatino (BIP o PIB) en pacientes con cáncer cervical avanzado o recurrente reportan porcentajes de respuesta que oscilan entre 66-69% respectivamente (37, 38). Estos hallazgos no fueron encontrados en el estudio de Hempling, para quienes la respuesta fue únicamente del 23.5% al usar BIP y del 27.5% al usar cisplatino e ifofasmida, diferencia atribuida a que estos últimos pacientes recibieron en su mayoría radioterapia (37,38). Sin embargo es importante destacar que en este estudio no se halló diferencia en la utilización de bleomicina, de tal manera que no se encontró diferencia estadísticamente significativa al utilizar PIB Vs PI, como tampoco se hallaron diferencias en la proporción de respuestas completas entre

los dos grupos de tratamiento, pero el esquema PIB tuvo una mayor tendencia a inducir neutropenia febril (80%) en comparación con aquellos que recibieron PI (39%) (38). Ningún paciente tratado con PI presentó toxicidad pulmonar pero si se observó una disminución del monóxido de carbono en el 40% de los pacientes tratados con BIP. Autores como Buxton y colaboradores (41) en el Reino Unido discuten un efecto sinérgico entre ifosfamida y cisplatino, con respuestas totales con BIP del 69%, correspondiendo a las respuestas más altas de todas las reportadas entre los protocolos que usan cisplatino. Esta combinación es mejor que el uso de cisplatino con bleomicina, bien con Vincristina o con vinblastina, los cuales sólo han mostrado porcentajes de respuesta del 40-66% (34).

Los principales efectos tóxicos reportados con ifosfamida fueron mielosupresión, alopecia, náuseas, vomito, hematuria, pero estos fueron fácilmente manejados en la mayoría de pacientes (41).

Aunque se presentó leve toxicidad en el sistema nervioso central, en la mayoría de los pacientes la forma severa y amenazante para la vida fue observada solo en tres pacientes. Estos fácilmente se pueden predecir tomando como base la creatinina sérica y los niveles de albúmina pretratamiento.

Aunque se ha demostrado una alta tasa de respuesta, la duración de la sobrevida con BIP es similar a la encontrada con otros esquemas. Sin embargo este esquema ofrece hasta en el 50% de los casos mejoría del dolor de las pacientes (41). Si la enfermedad tumoral compromete sitios extrapélvicos tales como pulmón es más probable que responda a la quimioterapia que la misma enfermedad confinada a la pelvis. Esta observación puede ser en parte relacionada con la dificultad para apreciar exactamente la extensión de la enfermedad pélvica por examen físico y TAC, así como también con la menor posibilidad de penetración de las drogas a los tumores pélvicos debido al daño vascular inducido por la radioterapia previa.

Otros autores como Rose y colaboradores que usaron ifosfamida en combinación con cisplatino, obtuvieron respuestas totales del 27%. Los autores atribuyeron esos resultados a la utilización de menores dosis de ifosfamida en relación con las usadas por Buxton (41). Los autores concluyen que el uso de cisplatino con ifosfamida no ofreció mejores resultados que el uso individual de cada una de ellas (16, 38, 41)

En conclusión la meta de la quimioterapia en pacientes con enfermedad en recaída es netamente paliativa; el uso del cisplatino puede requerir derivación ureteral si la obstrucción renal está presente y el beneficio del tratamiento con quimioterapia sistémica no puede sobrepasar el riesgo en esta situación (34).

5.5 TRATAMIENTO DE CANCER CERVICAL LOCALMENTE AVANZADO

Ante un cáncer invasivo la pregunta que surge es: Cuál es la mejor modalidad de tratamiento? El tratamiento depende de la edad, estadio clínico, estado funcional y complicaciones relacionadas con la enfermedad (34).

El tratamiento estándar para el cáncer de cerviz es la cirugía y radioterapia; pero actualmente nuevos esquemas han empezado a incorporar la quimioterapia principalmente. Es así como podemos tener diferentes alternativas y su uso depende de un análisis juicioso multidisciplinario. Tales alternativas son:

- Cirugía radical
- Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía radical
- Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía radical + Radioterapia POP según hallazgos quirúrgicos y factores pronósticos
- Radioterapia externa y braquiterapia
- Quimioterapia neoadyuvante y radioterapia completa
- Radioterapia preoperatorio + Cirugía

- RADIOTERAPIA + QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE.

El tratamiento en estadíos tempranos ha sido la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica o radioterapia completa. Los estudios sugieren que la sobrevida total a 5 años para pacientes con lesiones estadio IB y fluctúa entre 80-90% (36). Sin embargo factores como compromiso linfovascular, compromiso parametrial, bordes positivos, tipo histológico mal diferenciado o tumores profundamente invasivos o grandes masas tumorales disminuye la sobrevida incrementa las tasas de recurrencias (5,34); y en estas pacientes se usa radioterapia adyuvante.

Pacientes tratadas con histerectomía radical primaria estadio IB2 tienen peor pronóstico que estadio IB1 a pesar el uso de radioterapia postoperatoria (15). El rol de la histerectomía adyuvante para grandes masas tumorales ha sido evaluada por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG 123) comparando pacientes sometidas a radioterapia Vs radioterapia + histerectomía; y los resultados preliminares muestran una tasa más baja de recaídas locales a pacientes a quienes se les realiza histerectomía.

Para enfermedad local más avanzada con extensión más allá del útero (IIB a IVA), la radioterapia es la modalidad de tratamiento primaria. Una razón para falla en el tratamiento en muchas pacientes es la incapacidad de control local sobre el tumor primario y los ganglios linfáticos. (8)

La habilidad de la radioterapia para curar cáncer cervical localmente avanzado está limitado por el tamaño tumoral, porque la dosis requerida para tratar grandes tumores excede el límite de toxicidad de los tejidos normales y aumenta la tasa de complicaciones, motivo por el cual se han usado otras estrategias como: oxígenos hiperbárico, sensibilizador de células hipóxicas, quimioterapia neoadyuvante, hipertermia; pero no han sido adoptadas en la práctica de rutina (9, 14, 30).

Desde 1980 muchos estudios en fase I y II habían establecido que el tratamiento con cis-platino, fluoruracilo y mitomicina podrían ser combinados en forma segura con la irradiación pélvica. Puesto que la tasa de respuesta esperada con el uso únicamente de radioterapia es alta, si había algún beneficio con la adición de quimioterapia no podía ser apreciado con estudios de fase II.(14,15, 16,17,20, 25,26,29,30,31)

Estudios realizados por Morris, Keys, Rose, Whitney entre otros se han sido realizados con el objetivo de demostrar como la administración de cis-platino dada concomitantemente con radioterapia para carcinoma escamocelular de cérvix localmente avanzado mejora el control pélvico y las tasas de supervivencia. (14, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 26, 29).

Teóricamente la quimioterapia y la radioterapia tienen un efecto sinérgico así: la quimioterapia incrementa la sensibilidad del tumor a la radiación, la quimioterapia puede ser usado para enfermedad sistémica mientras que la radioterapia para enfermedad local; la quimioterapia inhibe el daño subletal de la radioterapia y sincroniza las células a una fase del ciclo celular radiosensible y es citotóxica in vitro (3, 7, 8, 14, 15, 16)

Peter Rose realiza un análisis de los seis grandes estudios randomizados que usan quimioradioterapia (26). Los agentes más comúnmente usados han incluido hidroxiúrea, cisplatino, fluoruracilo y mitomicina. Entre esos agentes el cisplatino ha mostrado los efectos más benéficos que cuando se usa la hidroxiúrea (26).

5.6 REGIMENES DE QUIMIORADIOTERAPIA CON CISPLATINO USADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

- GRUPO ONCOLOGIA DEL SUROESTE 8797 (SWOG-8797/GOG-109) Peters: cisplatino 70mg/m² en días 1, 29, 50 y 71 seguidos por 5FU 1g/m²/d en una infusión por 96 h en días 1, 29, 50 y 71
- GRUPO DE ONCOLOGIA GINECOLOGICA 123 (GOG 123) Keys: Cisplatino 40mg/m² en días 1, 8,15, 22, 29 y 35
- GRUPO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA 85 (GOG 85) Whitney: Cisplatino 50 mg/m² en días 1,29 seguidos por 5FU 1 g/m²/d en infusión por 96 horas en días 1 y 29
- GRUPO DE ONCOLOGIA DE RADIOTERAPIA 9001 (RTOG-9001) Morris: Cisplatino 75 mg/m² en días 1,29 seguidos por 5FU 1g/m²/d en infusión por 96h en días 1 y 29
- GRUPO ONCOLOGIA GINECOLOGICA 120 (GOG-120) Rose: cisplatino 40mg/m² en días 1,8,15,22,29 y 35 o cisplatino 50mg/m² en días 1 y 29 seguidos por 5FU 1g/m² en infusión por 96h en días 1 y 29 e hidroxiúrea 2g/m² 2 veces / semana VO
- INSTITUTO NACIONAL DE CANCER DE CANADA (NCIC) Pearcey: Cisplatino 40 mg/m² en días 1,8,15,22 y 29

5.7 ESTUDIOS CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE:

El grupo de Oncología del Suroeste (SWOG8797) realizado por Peters evaluó 243 paciente con estadíos IA2, IB y IIA quienes luego de histerectomía radical tenían factores de alto riesgo (ganglios positivos, bordes positivos, compromiso de parametrios) y fueron randomizadas para recibir radioterapia con cisplatino y fluoruracilo o radioterapia sola. (22)

La sobrevida libre de enfermedad a 4 años fue del 80% en el grupo con quimioradioterapia vs 63% en el grupo con radioterapia (18). Dentro de las variables incluidas en el análisis multivariado el tamaño tumoral fue el único factor pronóstico estadísticamente significativo tanto para la sobrevida total como para la sobrevida libre de enfermedad. (22)

El estudio GOG 123 realizado por Keys se comparó la radiación + Histerectomía adyuvante Vs quimiorradiación + histerectomía en pacientes con estadíos IB2 (>4cm). Entre 369 pacientes randomizadas a uno de los dos tratamientos se encontró que el riesgo relativo de progresión de la enfermedad y muerte en pacientes sometidas a quimioradioterapia Vs radioterapia sola fue de 0.51 y 0.54 respectivamente (15). La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total fue mayor en el grupo quimioradioterapia con tasas del 86% Vs 74% (P=008). Keys sostiene que la adición semanal de infusiones de cisplatino durante el tratamiento con radioterapia seguida por cirugía reduce significativamente el riesgo de recurrencia en mujeres con estadio IB con gran masa tumoral.

La tasa de recurrencia fue de 37% en el grupo radioterapia Vs 21% con el tratamiento combinado. El examen histopatológico demostró una disminución significativa en la enfermedad persistente con quimioradioterapia. Hubo mayor toxicidad hematológica y del tracto gastrointestinal con el tratamiento combinado (14 Vs 5%) pero los efectos fueron transitorios y sin secuelas.

El estudio GOG 85 realizado por Whitney randomizó 368 pacientes con cáncer cervical localmente avanzado estadíos IIA a IVA para recibir radioterapia y quimioterapia con cisplatino y 5 fluoruracilo Vs hidroxiúrea. Luego de un seguimiento de 8.7 años los pacientes en los cuales el tratamiento tenía cisplatino mostraron mejor sobrevida total y libre de enfermedad, con tasas de sobrevida de 55% vs 43% (17).

Un subsecuente estudio RTOG 9001 realizado por Morris randomizó 386 pacientes con estadios IB hasta IVA para quimiorradioterapia con cisplatino y 5FU Vs radioterapia de campo extendido. (14)

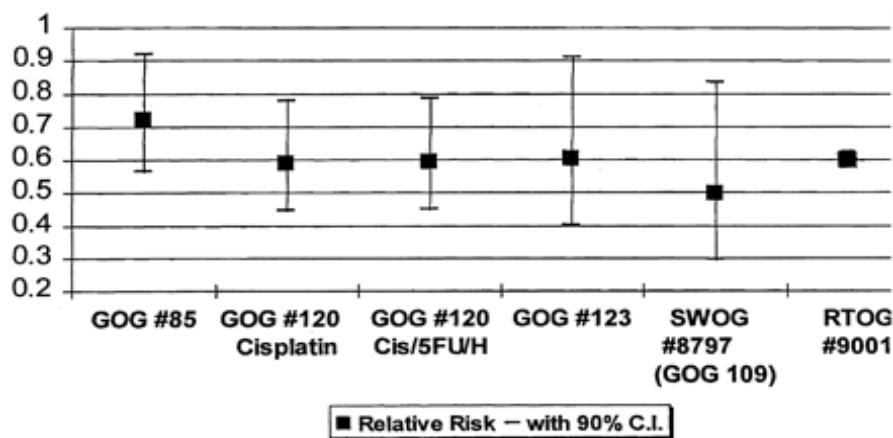
Luego de un seguimiento de 43 meses la supervivencia total fue del 73% con quimiorradioterapia Vs 58% con radioterapia ($P=0.004$), la tasa de sobrevida libre de enfermedad fue de 67% en grupo con quimiorradioterapia Vs 40% con radioterapia ($P<0.001$).

La quimiorradioterapia disminuyó la tasa de recaída local y a distancia. La tasa de efectos secundarios fue similar en ambos grupos.

El estudio GOG 120 realizado por Rose (16), compara 3 esquemas de tratamiento así: cisplatino, Cisplatino+5FU e hidroxiúrea e hidroxiúrea en 526 pacientes con estadios IIB hasta IVA administrados concurrentemente con radioterapia. Este estudio mostró luego de un seguimiento de 35 meses mejor tasa de supervivencia total y de sobrevida libre de enfermedad con regímenes que incluyeron cisplatino 67% vs 50% cuando se usa hidroxiúrea. La tasa de progresión en grupos con cisplatino fue 20% Vs 30% en el grupo con hidroxiúrea.

Los cinco estudios que comparan quimiorradioterapia con cisplatino con radioterapia sola mostraron una disminución significativa en el riesgo de recurrencia e incremento en la progresión libre de enfermedad y en la supervivencia total del 30-50% tal como se muestra en la siguiente gráfica.

Figura 1. Riesgo Relativo de Supervivencia



Fuente: Peter Rose, Brian Bunday, Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: Does it Help?, Journal of Clinical Oncology; Feb/2002 Vol 20 : 891-893.

Esta consistencia de resultados provee evidencia para la inclusión de cisplatino junto con radioterapia en el tratamiento de cáncer cervical (26). Con base en esos estudios el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos hizo un anuncio a la comunidad médica en Febrero/99 sobre la incorporación de quimioterapia en el tratamiento del cáncer cervical (20).

Más recientemente se publicó el resultado de un sexto estudio (Pearcey et al) el cual no demostró beneficios estadísticos cuando se usa quimiorradioterapia con Cisplatino. Pearcey randomizó 253 pacientes con estadios IB hasta IVA para recibir tratamiento con radioterapia sola VS quimiorradioterapia con cisplatino. Luego de un seguimiento de 82 meses encontró que no había diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida a los 3 años de tratamiento 69% Vs 66% para quimiorradioterapia Vs radioterapia, ni en la sobrevida libre de enfermedad. (21)

La fortaleza del estudio fue la randomización adecuada, fue un estudio multicéntrico prospectivo, dosis adecuada de cisplatino (40mg/m²) y la dosis de radioterapia fue similar en ambos grupos. Sin embargo el número de pacientes

fue relativamente pequeño con intervalos de confianza amplios que fallaron en reconocer una mejoría significativa, además no usó la estadificación quirúrgica para identificar y excluir pacientes con compromiso de ganglios para-aórticos y la estadificación se basó en los hallazgos a nivel del TAC. El TAC tiene una sensibilidad del 34% para detectar metástasis a nivel de para-aórticos. (25)

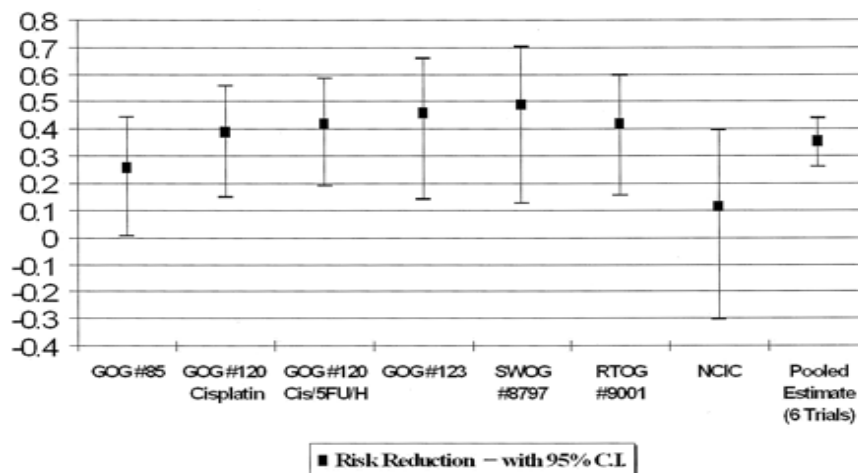
Una posible explicación para la falta de efecto benéfico del cisplatino en este estudio podría ser que la adición del cisplatino sólo es efectiva cuando la radioterapia es protraída o retardada.

La importancia del tiempo de tratamiento total es un factor pronóstico importante en radioterapia para cáncer cervical. Una dosis total de 8500 CGy en el punto A en menos de 8 semanas se ha aceptado como óptima. La radioterapia óptima se define como tener >85% de la dosis prescrita sin demora sustancial en promedio 57 días.

En el GOG 120 los pacientes que recibieron radioterapia óptima tuvieron un riesgo de muerte de 0.66 Vs 0.56 para cisplatino y las tres drogas combinadas. Aunque lo ideal es usar la radioterapia óptima, tanto la radioterapia óptima como retardada han mostrado disminución en el riesgo de muerte cuando se adiciona cisplatino.

A pesar de este estudio, los resultados colectivos de estos seis estudios que involucran más de 1800 mujeres apoyan el uso de quimioradioterapia.

Figura 2. Riesgo Relativo de Supervivencia



Fuente: Peter Rose, Brian Bunday, Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: Does it Help?, Journal of Clinical Oncology; Feb/2002 Vol 20 : 891-893.

Los seis estudios en forma colectiva muestran una disminución en recaída pélvica y en el riesgo de muerte hasta en un 39% indicando un efecto aditivo o sinérgico en la modalidad combinada. (20)

La quimioterapia no debe interferir con el curso planeado de irradiación, sin embargo la mielosupresión es un efecto tóxico limitante especialmente con hidroxíurea.

La capacidad del carboplatino que es menos tóxico que el cisplatino para actuar como quimiosensibilizador ha sido apreciado en pacientes con muchas clases de tumores sin embargo los autores recomiendan el cisplatino como el medicamento convencional para quimiosensibilización. (6)

Es importante señalar en este momento que el beneficio se adquiere por la concomitancia en el suministro de la radioterapia y quimioterapia y son los grandes meta-análisis los que sostienen esta afirmación si se extrapolan al cérvix uterino los hallazgos obtenidos por Bourthis y colaboradores (42) en su metaanálisis que evalúa los resultados de pacientes sometidos a tratamiento

logoregional Vs el mismo tratamiento más radioterapia. Para tal efecto el autor incluyó 63 estudios aleatorizados publicados entre 1965-1993 que incluyeron 10717 pacientes. La mediana del periodo de seguimiento fue de 6 años. El riesgo relativo de muerte para todos los pacientes entrados en el estudio fue 0.89, correspondiendo a un beneficio absoluto de 4% para las pacientes tratadas con tratamiento locoregional y quimioterapia pasando del 32 al 36%. El efecto disminuyó a medida que aumentaba la edad de la paciente ($p = 0.05$). Los autores concluyen que la utilización de radioterapia y quimioterapia simultánea conllevan a una pequeña pero significativa mejoría en la sobrevida y el beneficio es dependiente de la sincronía en el suministro (14, 15, 16, 17, 18). Se han usado otros radiosensibilizadores pero no han convencido ni han sido aceptados. La mitomicina y el 5FU usado en cáncer anal también se ha estudiado en cáncer de cervix.

Estudios en fase II y III realizados en el Hospital Margaret Princess de Toronto Canadá con 5FU y mitomicina fueron suspendidos por la toxicidad gastrointestinal producida por la mitomicina (28).

Estudios randomizados muestran como el cisplatino usado como agente único ha mostrado ser superior a la hidroxiúrea y al 5FU y es igualmente y menos tóxico que cuando se administra combinado (17). No se cuentan con estudios randomizados controlados que evalúen el uso del carboplatino como radiosensibilizador a pesar de menos efectos tóxicos renales, gastrointestinales y neurológicos.

Recientemente se han usado nuevas drogas para cáncer cervical recurrente y metastático tales como paclitaxel, gemcitabine, topotecan y vinorelbine los cuales han mostrado tasas de respuesta como agente único del 17%, 8%, 12.5% y 18% respectivamente (10,11,12,13). Estudios en fase III con esos nuevos agentes ayudarán a definir su rol en cáncer cervical localmente avanzado.

La terapia biológica para cáncer cervical parece ser promisorio, el cáncer de cervix expresa factores de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento endotelial y vascular (28). Inhibidores de estos factores de crecimiento solos o en combinación con cisplatino deberían ser estudiados para cáncer cervical metastático y recurrente.

6. RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables captadas en el formulario se transcribieron a una base de datos en Epi info 6.04d, a partir de la cual se hizo con el mismo programa el análisis estadístico inicial, con la descripción de cada variable captada, para ello se calcularon las proporciones o promedios con su error estándar según fuera el tipo de variable. Posteriormente se determinó el tiempo medio libre de enfermedad por medio del análisis de sobrevivencia de Kaplan y Meier.

6.1.1 Pacientes Incluidas. A 31 de Diciembre de 2003 se han reclutado 84 pacientes, dos de las cuales no han iniciado tratamiento.

De las 44 pacientes incluidas en el brazo A (RT+QT) se excluyeron 22 pacientes debido a: Abandono del tratamiento en fases iniciales (9), No asistencia a cirugía luego de haber recibido tratamiento con teleterapia (5), edad mayor de 75 años (2), antecedente de tratamiento previo(2), pésimo estado funcional OMS>2 (1), Menos de 3 ciclos de quimioterapia (3).

De las 38 pacientes del grupo B (RT sola) se excluyeron 18 debido a: Abandono del tratamiento en fases iniciales (8), no asistencia a cirugía luego de haber recibido teleterapia (6), tratamiento previo (3), violación del protocolo (1).

En la tabla 1 se esquematizan las causas de exclusión en cada uno de los tratamientos.

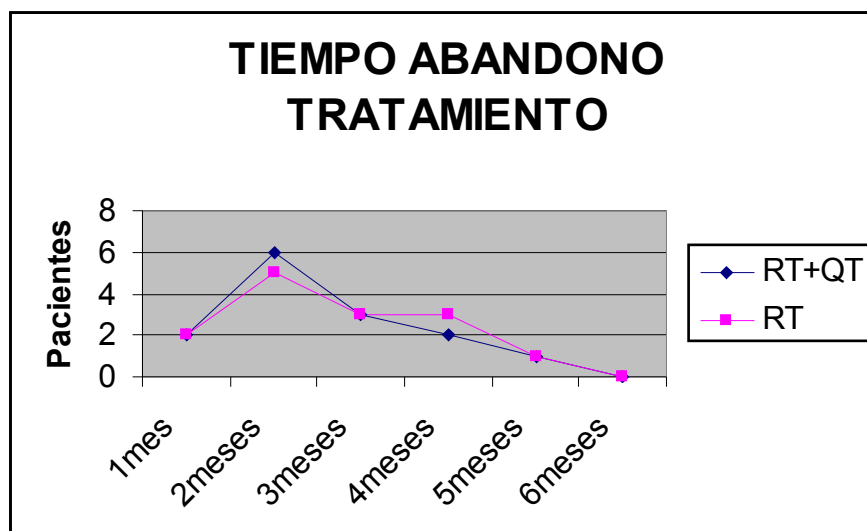
Tabla 1. Causas de exclusión

CAUSA	RT+QT	RT
Abandono TTo en fases iniciales	9	8
Inasistencia a Cx luego de Teleterapia completa	5	6
Edad	2	0
Tratamiento previo	2	3
OMS>2	1	0
No seguimiento Protocolo	0	1
QT incompleta	3	0

Fuente: Formato de recolección

Entre las pacientes excluidas se observó que en el grupo de RT+QT el 78.57% abandonan el tratamiento en los primeros tres meses, y en grupo de RT sola el 71% (Figura 3)

Figura 3. Tiempo abandono del tratamiento de pacientes excluidas

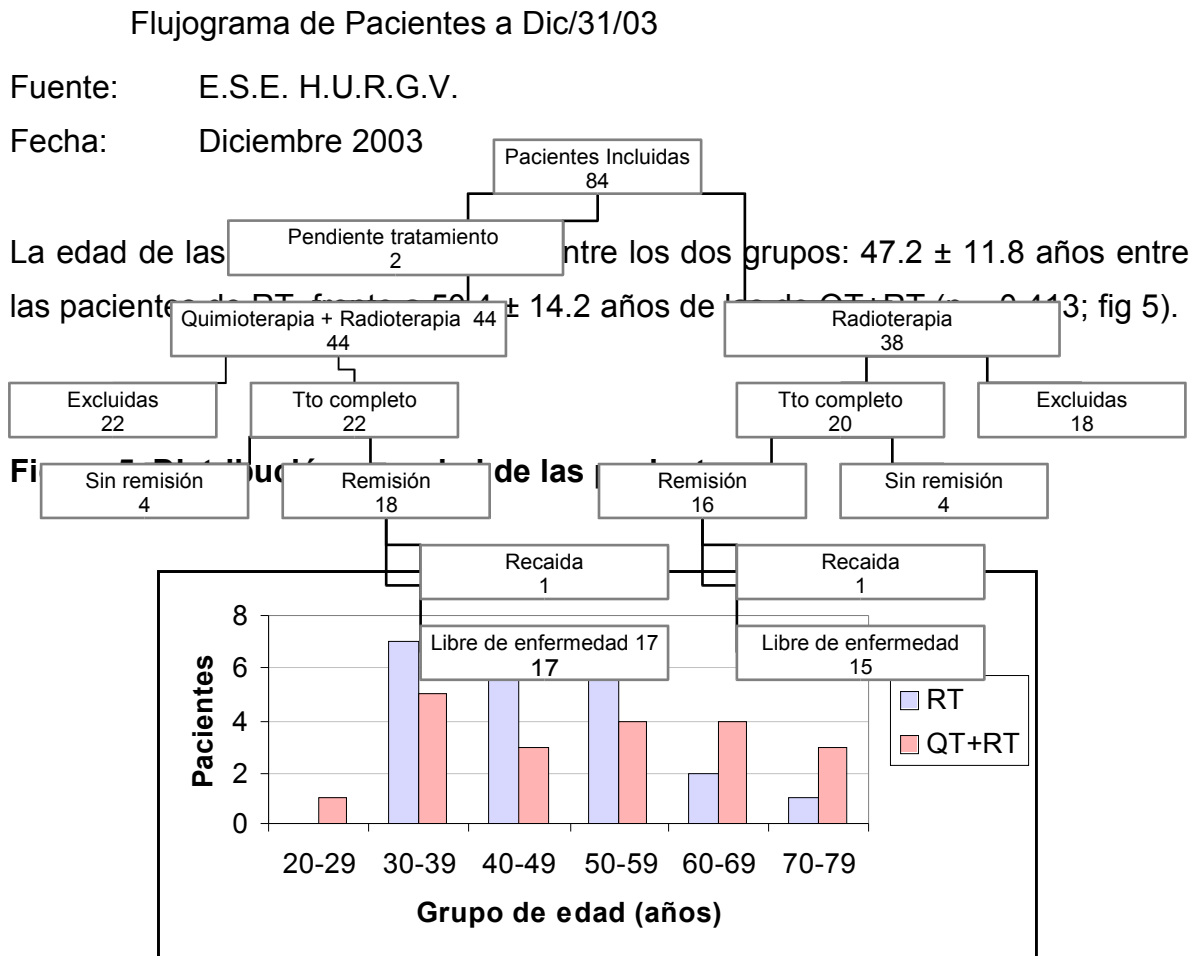


Fuente: Formato de recolección

En la figura 4 se aprecia como ha sido el comportamiento de las mujeres reclutadas. Este análisis preliminar se hace con las 42 pacientes que han

completado el tratamiento, 22 (52.4%) que recibieron radioterapia + quimioterapia y 20 (47.6%) solo radioterapia.

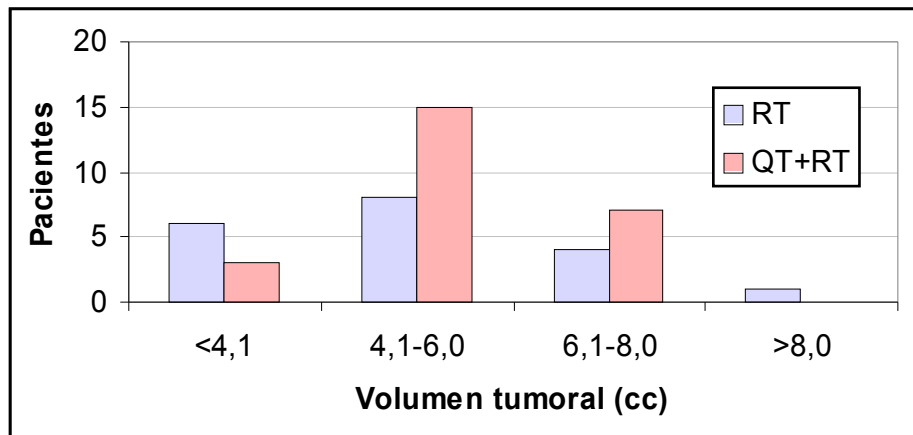
Figura 4. Flujo de pacientes a Diciembre 31 de 2003



Fuente: Formato de recolección

A su vez, el volumen tumoral promedio entre las pacientes de RT fue de 5.77 ± 1.34 cc, mientras que el de las pacientes de QT+RT fue de 5.35 ± 1.87 cc, diferencias que tampoco son significativas ($p = 0.402$; figura 4).

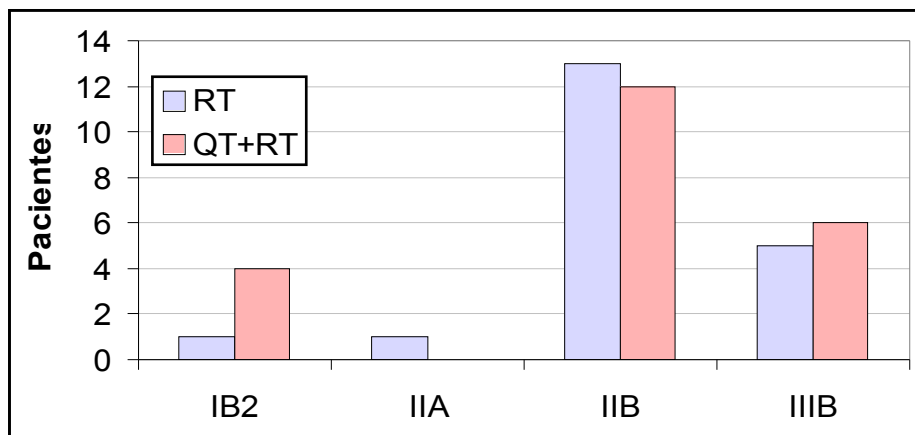
Figura 6. Volumen tumoral



Fuente: Formato de recolección

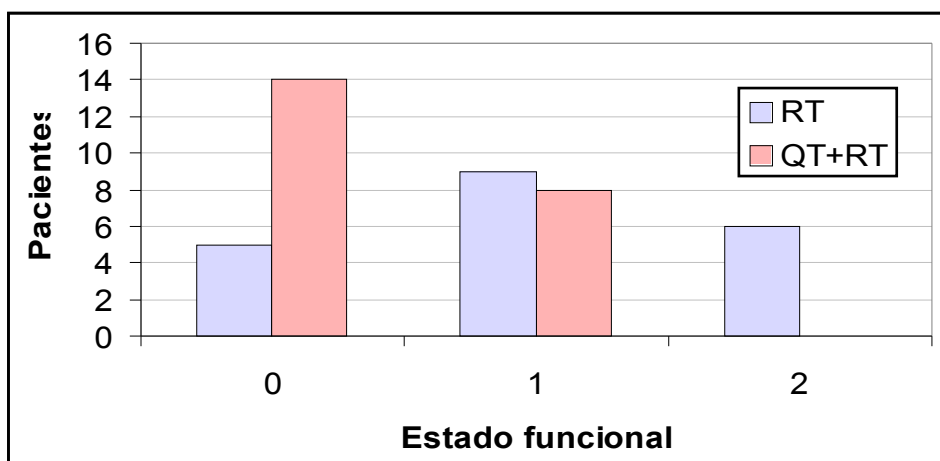
No hay diferencias en la proporción de pacientes en cada estadio clínico ($p = 0.417$, figura 7), pero sí en el del estado funcional ($p = 0.046$, figura 8).

Figura 7. Estado clínico (FIGO) de las pacientes



Fuente: Formato Recolección

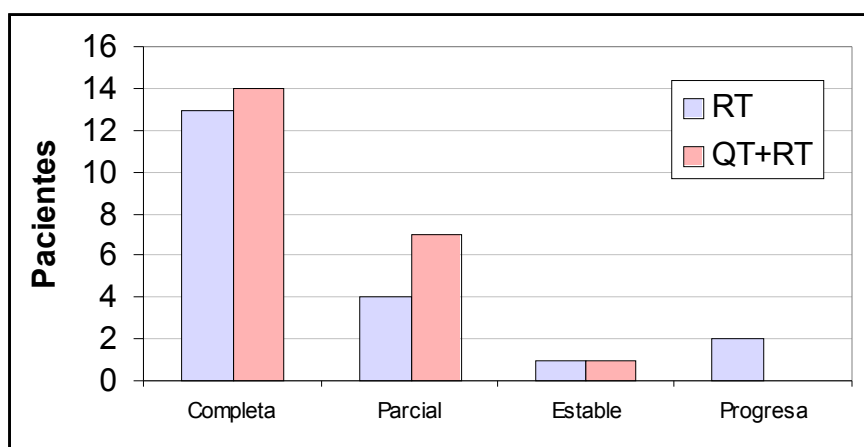
Figura 8. Estado funcional (OMS)



Fuente: Formato recolección

La respuesta a la teleterapia fue similar entre los dos grupos de pacientes ($p = 0.429$, figura 9), con respuesta completa en 13 (59.1%, IC 95% 36.4 – 79.3) de las de QT+RT y 14 (70.0%, IC 95% 45.2 – 88.1) de las de RT (RR 0.89, IC 95% (0.59 – 1.35; $p = 0.593$).

Figura 9. Respuesta a la teleterapia

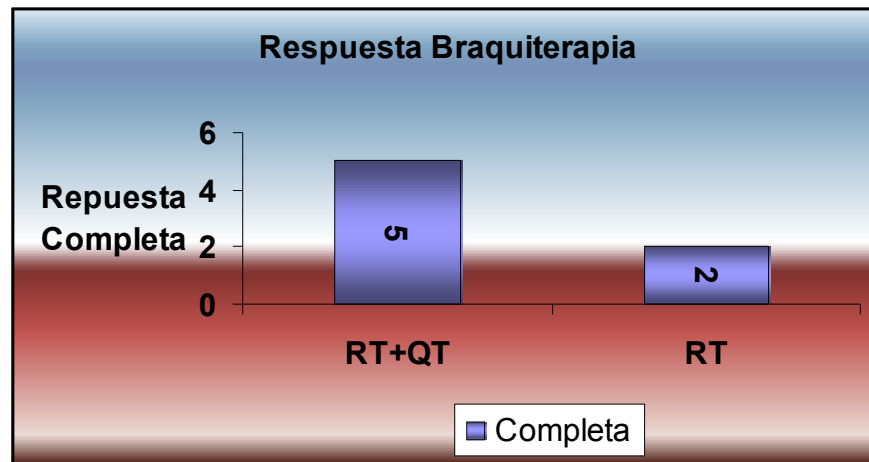


Fuente: Formato Recolección

Siete pacientes recibieron braquiterapia. Entre las cinco pacientes del grupo de QT+RT que recibieron braquiterapia se obtuvo respuesta completa en todas

(100%), al igual que en las dos pacientes del grupo RT sola (100%) $RR=1.0$ ($P=0.647$) (fig.10)

Figura 10. Respuesta a la Braquiterapia

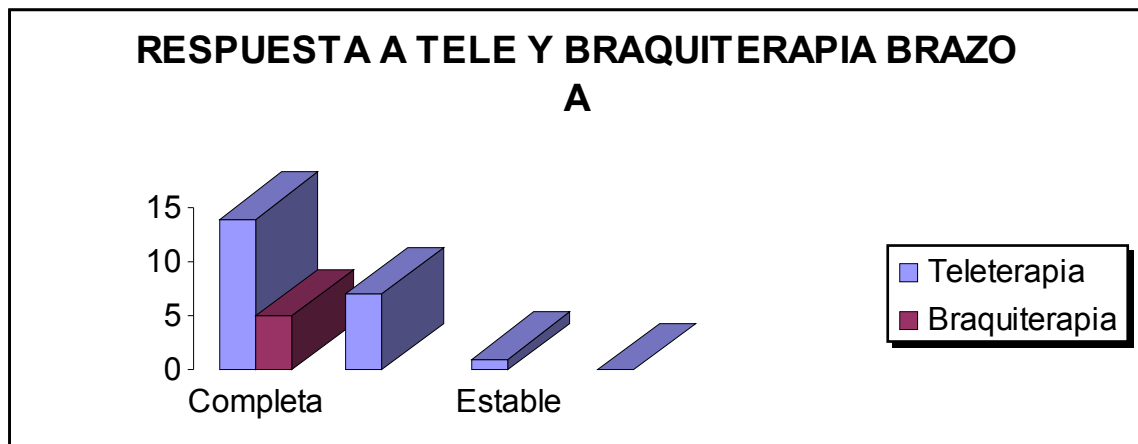


Fuente: Formato Recolección

La dosis de teleterapia fue similar en los dos grupos (5107 ± 204 Gy entre las de QT+RT vs 5155 ± 288 Gy en RT; $p = 0.680$), al igual que el tiempo en que esta se administró (60 ± 14 vs 52 ± 11 días, $p = 0.06$).

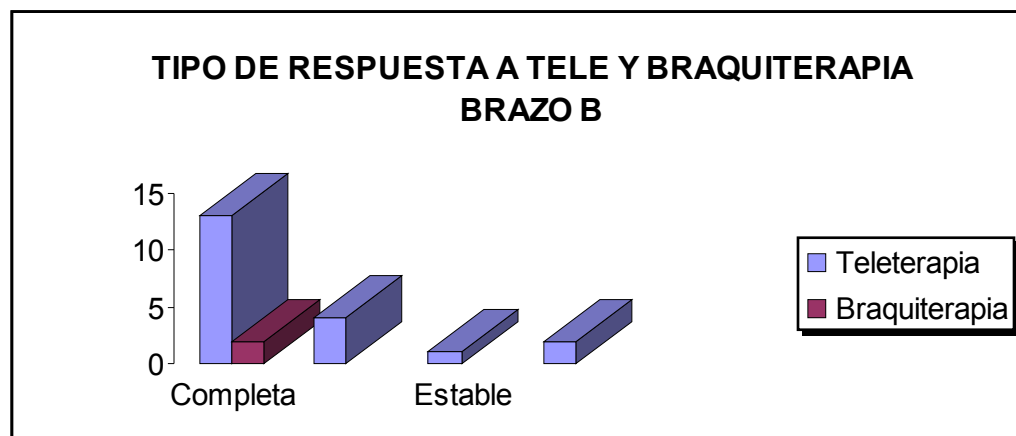
En las figuras 11 y 12 se esquematizan las respuestas a la tele y braquiterapia en los brazos A(RT+QT) y B (RT sola)

Figura 11. Tipo de respuesta a Tele y Braquiterapia en el Brazo A



Fuente: Formato Recolección

Figura 12. Tipo de respuesta a tele y braquiterapia en brazo B

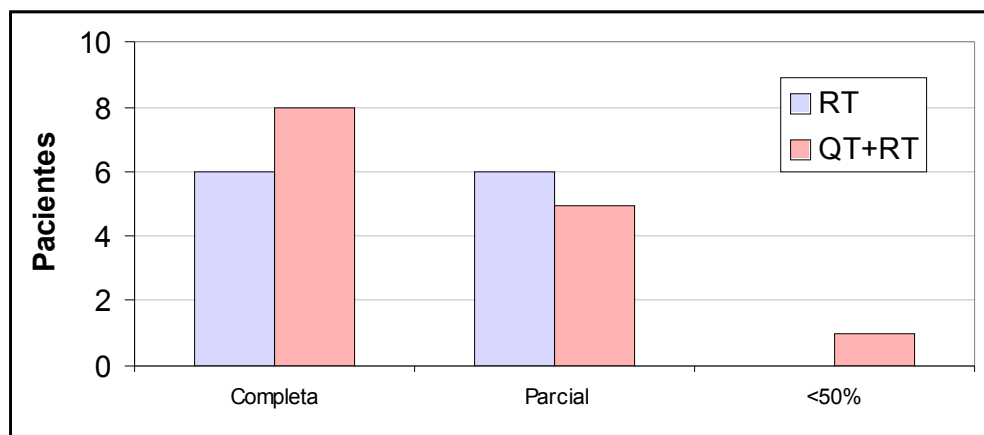


Fuente: Formato Recolección

Un total de 26 pacientes fueron llevadas a cirugía, 12 (60.0%) del grupo de RT y 14 (63.6%) del de QT+RT, diferencias que no es significativa ($p = 0.856$). En todas ellas se encontró que los bordes quirúrgicos estaban libres de enfermedad, sin que hubiese diferencia en la respuesta histopatológica lograda en los dos grupos (RT+QT: 57%, RT:50% $P=0.541$ Fig. 13).

En todas menos una paciente del grupo de QT+RT (94.2%, $p = 0.874$) se encontraron los ganglios linfáticos extirpados libres de compromiso tumoral. En promedio se extrajeron 23 ganglios, con rango que oscila entre 12 y 39 ganglios.

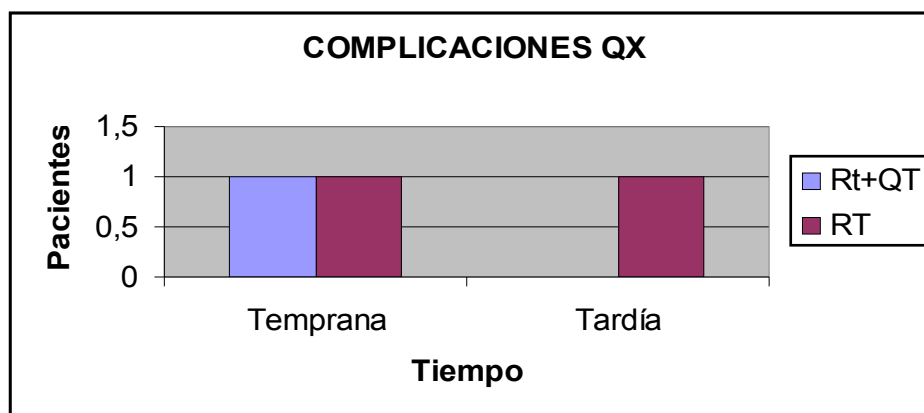
Figura 13. Respuesta histopatológica de las pacientes operadas



Fuente: Formato Recolección

En dos de las 26 pacientes operadas se presentaron complicaciones quirúrgicas tempranas (7.7%), ambas con fístula vesicovaginal, una en cada grupo ($p = 0.720$; RR 0.86, IC 95% 0.06 – 12.28), y que respondieron al tratamiento instaurado. Sólo una paciente del grupo de radioterapia realizó una complicación quirúrgica tardía (linfedema: 3.8%) (Figura 14).

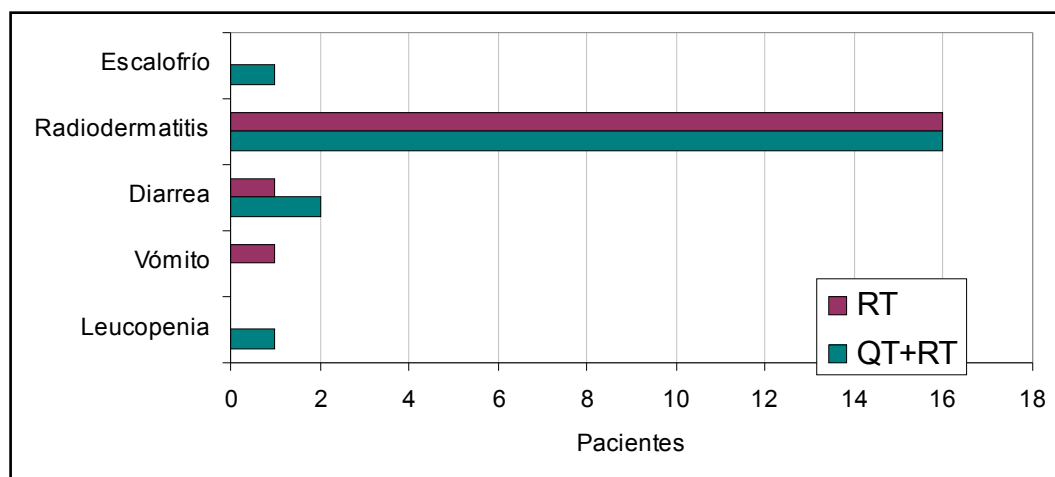
Figura 14. Complicaciones Quirúrgicas



Fuente: Formato Recolección

Se presentaron efectos tóxicos en 20 de las 22 pacientes con QT+RT (90.9%), frente a 18 de las 20 de RT (90%; RR 1.01, IC 95% 0.83 – 1.23; $p = 0.662$); la proporción de efectos tóxicos particulares se puede apreciar en la figura 15, diferencias que no son significativas (Tabla 2).

Figura 15. Incidencia de los efectos tóxicos



Fuente: Formato Recolección

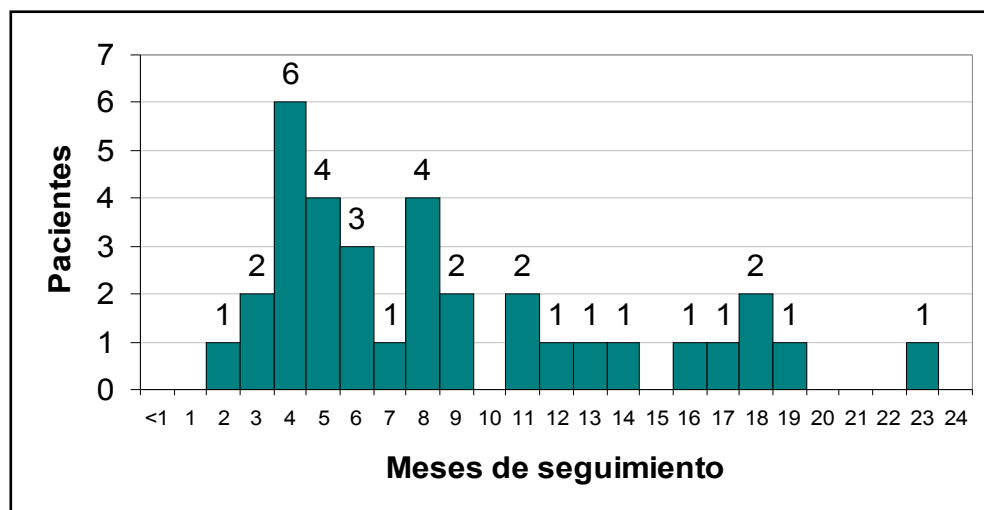
Tabla 2. Incidencia de efectos tóxicos

Efecto tóxico	Grupo		RR (IC 95%)	p
	QT+RT	RT		
Leucopenia	1	0	Indeterminado	0.500
Vómito	0	1	Indeterminado	0.488
Diarrea	2	1	1.82 (0.18 – 18.55)	0.537
Radiodermatitis	16	16	1.0 (0.65 – 1.27)	0.426
Escalofrío	1	0	Indeterminado	0.500

Fuente: Formato Recolección

El tiempo de seguimiento entre las pacientes que se logró remisión clínica se puede apreciar en la figura 16; este tiempo es ligeramente mayor entre las pacientes del grupo de RT (5,122 días-persona, promedio de 320 ± 179 días) frente a las del grupo de QT+RT (4,203 días-persona, promedio de 236 ± 129 días), pero no es estadísticamente significativo ($p = 0.118$).

Figura 16. Tiempo de seguimiento de las pacientes en las que se logró remisión a 31 Dic/03



Fuente: Formato Recolección

Se logró remisión clínica de la neoplasia en 18 de las 22 pacientes con QT+RT (81.8%), mientras que de las 20 con RT se logró similar resultado en otras 16

(80.0%). El riesgo relativo para no lograrse la remisión clínica de las pacientes con QT+RT fue de 0.91 (IC 95% 0.26 – 3.16, P = 0.594).

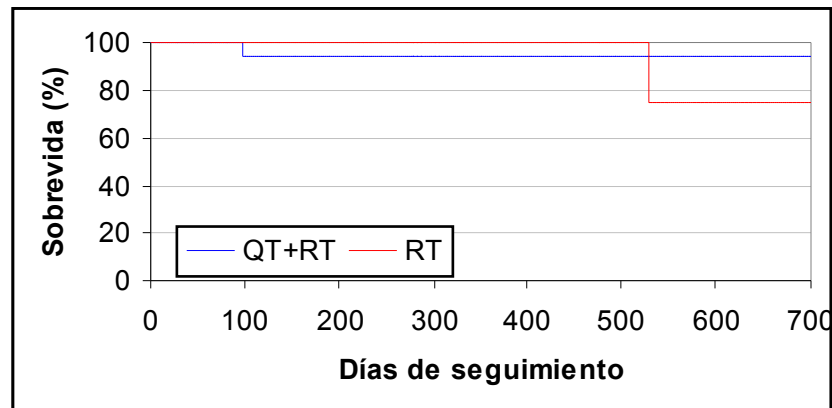
Dos pacientes recayeron, una en el grupo de RT (6.3%, IC 95% 0.2 – 30.2) y otra en el de QT+RT (5.6%, IC 95% 0.1 – 27.3) sin que la recaída acumulada fuese diferente entre los dos grupos (RR QT+RT vs RT 0.99, IC 95% 0.84 – 1.17; P = 0.727).

Si se analiza la recaída en relación al tiempo de seguimiento, es decir, como tasa de incidencia, el fenómeno es similar, ya que la tasa de incidencia de las pacientes de QT+RT (2.38 recaídas/10,000 días-persona; IC 95% 0.00 – 13.25) es similar a la de las pacientes con RT (1.95 recaídas/10,000 días-persona, IC 95% 0.00 – 10.87) dado un IRR de 1.22 (IC 95% 0.08 – 19.48, P = 0.889).

De las ocho pacientes en las que no se logró remisión, dos de las cuatro del grupo de RT ha permanecido durante el seguimiento con el mismo grado de compromiso (50.0%), mientras que las otras dos han progresado; a su vez, dos de las cuatro pacientes del grupo de QT+RT permanecen con el mismo grado de compromiso (50.0%), mientras que las otras dos han empeorado. Con respecto al total de pacientes el RR en cada uno de los grupos del tratamiento tanto para pacientes con progresión como para aquellas sin respuesta es similar RR=0.909.

La probabilidad de estar libre de enfermedad a los 600 días de seguimiento es de 94.12% (IC 95% 65.02 – 99.13) para el grupo de QT+RT, mientras que para el de RT es de 75% (21.65 – 96.05), sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas (p = 0.674, figura 17).

Figura 17. Sobrevida libre de enfermedad de las pacientes que lograron remisión clínica

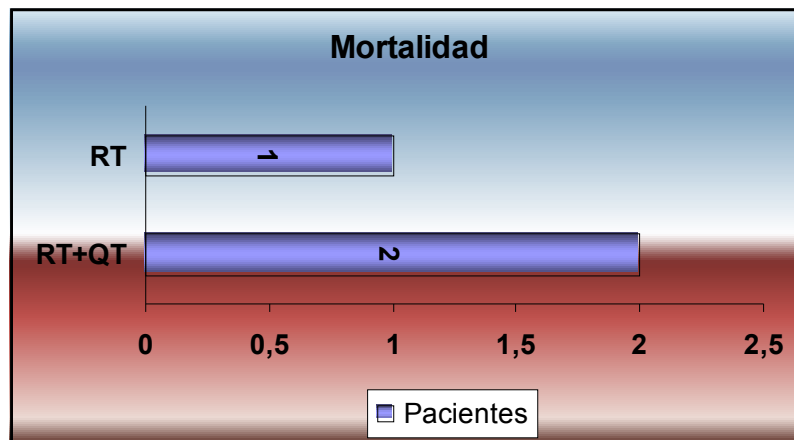


Fuente: Formato Recolección

En cuanto a mortalidad, independiente de si tuvieron remisión clínica o no, tres de las pacientes han muerto, dos del RT+QT (9.1%, IC 95% 1.1 – 29.2) y una del grupo de RT (5.0%, IC 95% 0.1 – 24.9).

Estas muertes implican una tasa de incidencia de mortalidad global de 3.61 muertes/10,000 días-persona (IC 95% 0.00 – 13.04) para el grupo de QT+RT y de 1.76 muertes/10,000 días-persona (IC 95% 0.00 – 9.80) para el de RT. No hay diferencias en la mortalidad acumulada (RR 1.30, IC 95% 0.55 – 3.06; $p = 0.607$) ni en la tasa de incidencia (IRR 2.05, IC 95% 0.19 – 22.63; $p = 0.549$). Ver figura 18

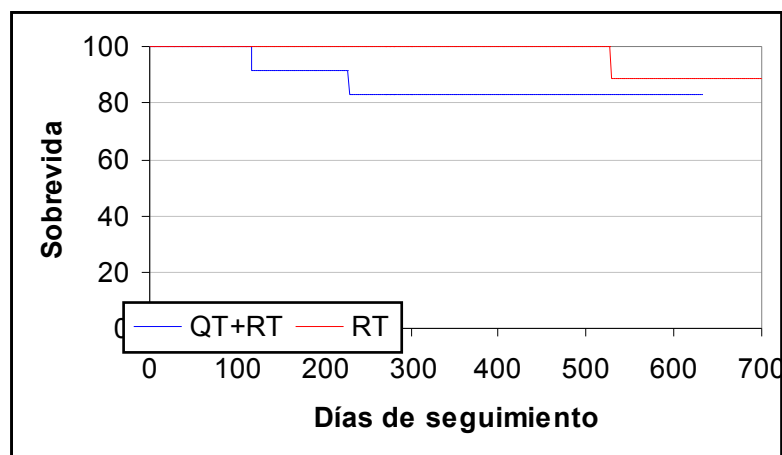
Figura 18. Mortalidad



Fuente: Formato Recolección

Esto se reafirma con el tiempo global de sobrevida (figura 19, $p = 0.519$), donde la probabilidad de sobrevida luego de 500 días de seguimiento es de 88.9% (IC 95% 43.3 – 98.4) para las pacientes de RT y de 85.7% (IC 95% 50.9 – 96.5) para las de QT+RT.

Figura 19. Sobrevida global de las pacientes estudiadas



Fuente: Formato Recolección

6.2. DISCUSIÓN

El carcinoma cervical continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en nuestra población, y la mayoría de las pacientes llegan en estadios avanzados. Cada día se lucha por el control local y por evitar la recaída sistémica. Puesto que ni la cirugía ni la radioterapia como tratamientos únicos son alternativas curativas definitivas en estados tempranos con gran masa tumoral o en estadios avanzados, las investigaciones buscan combinar en forma secuencial o concomitante el uso de la quimioterapia, radioterapia y/o cirugía buscando alcanzar un control adecuado de la enfermedad (14, 15, 16, 17, 24, 25, 26, 27).

El análisis provisional en el presente estudio comparando el tratamiento del carcinoma de cervix con radioterapia y quimioterapia concomitante (Brazo A) con respecto a radioterapia sola (Brazo B) nos muestra a la fecha de corte 18 de 22 pacientes en remisión con 17 de ellas con un periodo libre de enfermedad durante un seguimiento de 236 ± 129 días sin diferencias estadísticamente significativas hasta el momento ($P = 0.118$), con respecto al brazo B en el cual a la fecha de corte 16 de 20 pacientes se encontraron en remisión con 15 de ellas con un periodo libre de enfermedad durante un seguimiento de 320 ± 179 días.

Reconocemos que el periodo de seguimiento es muy estrecho y que amerita la continuación del reclutamiento de pacientes para observar algún tipo de diferencias. Sólo completando la muestra establecida en el diseño inicial del estudio y el tiempo de seguimiento podrá ofrecer claridad a la hipótesis establecida.

Es importante destacar que la respuesta a la teleterapia sola o en concomitancia con la quimioterapia agregó un factor determinante importante para definir el posible acceso quirúrgico de las pacientes. Igualmente se observó progresión en las pacientes que no respondieron a la teleterapia sola o concomitante con quimioterapia.

Indudablemente el estado funcional OMS de las pacientes es pauta fundamental para el tipo de respuesta, sobrevida y severidad de las toxicidades alcanzadas. En nuestro estudio pese a que los estados funcionales seleccionados fueron mejores o iguales a 2, hubo cierto sesgo a la supraselección de un mejor estado funcional en el brazo A ($P = 0.046$); sin embargo los tratamientos adicionales, la edad, el volumen tumoral y el número de pacientes fueron equiparables en ambos grupos.

La respuesta a la teleterapia fue similar entre los dos grupos de pacientes ($p = 0.429$, figura 7), con respuesta completa en 13 (59.1%, IC 95% 36.4 – 79.3) de las de QT+RT y 14 (70.0%, IC 95% 45.2 – 88.1) de las de RT (RR 0.89, IC 95% 0.59 – 1.35; $p = 0.593$).

Con respecto a la braquiterapia hubo respuesta en el 100% de las pacientes del brazo A (RT+QT), con respecto al 100% en el brazo B (RT sola), con RR =1. Tampoco hubo diferencia en la incidencia de recaída por 10000 días/persona: 2.38 (0.00-13.25) y 1.95 (0.00-10.87) con ($P = 0.93$) para los brazos A y B respectivamente.

Igualmente sólo el mayor tiempo de observación y el mayor reclutamiento de pacientes permitirán sacar conclusiones definitivas.

De las pacientes llevadas a cirugía no hubo diferencia en la respuesta histopatológica en ambos grupos de pacientes ($P = 0.541$), y en todas las pacientes los bordes quirúrgicos estuvieron libres de tumor.

En este estudio sólo se presentaron dos fístulas vesicocutáneas en cada uno de los brazos del estudio, sin que hubiesen diferencias estadísticamente significativas ($P=0.720$).

Con respecto a la toxicidad no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos 20(90.9%) y 18(90%) con ($P = 0.662$) para los brazos A y B respectivamente.

Pese a la toxicidad a la radioterapia sola o en concomitancia con la quimioterapia, el tiempo mínimo de suministro de la dosis total de teleterapia no fue estadísticamente significativo en los dos grupos siendo 60 ± 14.2 y 52 ± 11 días para los brazos A y B respectivamente. El efecto que más se presentó fue la radiodermatitis, el cual fue similar entre ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas ($P = 0.426$).

En este orden de ideas es importante destacar que el suministro de la radioterapia se hizo dentro del lapso sugerido por protocolos internacionales lo cual guarda correlación directa con el porcentaje de respuesta alcanzada. Es importante aclarar que dentro del lapso de días de tratamiento con radioterapia bien sola o en concomitancia con la teleterapia la toxicidad más frecuentemente presentada fue radiodermatitis predominando la toxicidad grado 2, la cual se manejó mediante periodos de descanso corto (4-5 días) con tratamiento local y tópico sin afectarse el tiempo total y mínimo requerido para la aplicación de la radioterapia y obteniéndose mejoría del cuadro con cuidado médico sencillo.

Tampoco observamos deterioro en la función renal debido al estudio sistemático de la función renal antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia.

Tampoco se destacó la afección de la función hematológica en las pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia concomitantes; sólo 1 de 22 pacientes presentaron leucopenia grado 1.

Es importante mencionar que en las pacientes sometidas a tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia hubo una reducción en el

fraccionamiento de la dosis (150 cGy), lo cual pudo influir en la no presencia de toxicidad hematológica amenazantes para la vida de la paciente.

Los volúmenes tumorales clasificaban a las pacientes de ambos grupos con el criterio de mal pronóstico. Sólo el seguimiento a largo plazo podrá determinar el beneficio del uso de Radioterapia y quimioterapia concomitante.

Por otro lado se destaca que algunas de las pacientes con estadíos avanzados (IIIB) se incluyeron equitativamente en ambos grupos 7 (28%) y 5 (25%) en los brazos A y B respectivamente. Una de ellas perteneciente al brazo A fue llevada a cirugía y se obtuvo respuesta completa permaneciendo libre de enfermedad a la fecha de corte. Pese a ser un caso único obliga a continuar inclusiones sucesivas para determinar el comportamiento de estas pacientes mediante la aplicación del régimen concomitante.

Con respecto a la recaída fue similar entre ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas ($P = 0.727$), igual sucede con la sobrevida libre de enfermedad en donde se encontró que a los 600 días de seguimiento para el brazo A fue 94.12% y para el brazo B del 75% ($P = 0.889$).

Con respecto a la progresión de la enfermedad el comportamiento fue similar en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas.

Lo anterior se considera está relacionado con el tamaño pequeño de la muestra, lo cual deja entrever la necesidad de continuar el estudio y hacer mayor seguimiento para sacar conclusiones definitivas.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento concomitante con radioterapia más quimioterapia es bien tolerado y surge como una posible alternativa de manejo en las pacientes con cáncer de cervix.
2. Sólo el seguimiento estrecho y metodológico del presente estudio nos permitirá sacar conclusiones del enfoque terapéutico del tratamiento de cáncer de cervix con radioterapia y quimioterapia concomitante (Brazo A) Vs radioterapia sola (brazo B) en nuestra población y nos aportará datos a cerca de la sobrevida total y de la sobrevida libre de enfermedad.
3. La radioterapia neoadyuvante bien sola o en concomitancia con quimioterapia facilita el acceso quirúrgico en pacientes con cáncer de cervix y posiblemente con la ayuda de estudios adicionales servirán para predecir factores pronósticos en este tipo de pacientes.
4. La quimioradioterapia en la evaluación provisional de este estudio no aumentó la toxicidad ni las complicaciones tardías que pusieran en riesgo la vida de las pacientes.
5. La cirugía radical luego de quimioterapia y radioterapia concomitante o de radioterapia sola es fundamental para el control logorregional de la enfermedad y es predictor de pronóstico al conocer la ausencia de compromiso en los bordes y en los ganglios.
6. Someter a cirugía a pacientes previamente irradiadas no aumenta las dificultades quirúrgicas ni las complicaciones; pues aunque estas últimas se

presentaron en dos pacientes en cada uno de los brazos de tratamiento las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

7. Hasta este momento con las pacientes reclutadas se puede concluir que no hay ningún beneficio en el uso de quimioterapia sensibilizante, sin embargo la conclusión definitiva de su uso sólo podrá establecerse una vez completado el tamaño de muestra.

RECOMENDACIONES

1. Continuar el estudio teniendo en cuenta que el cáncer de cerviz constituye un problema de salud pública que amerita buscar la curación de la enfermedad.
2. Continuar insistiendo en las políticas de detección precoz del cáncer de cerviz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts WS, Kavanagh JJ, Greenberg H, et al. Concomitant radiation therapy and chemotherapy in the treatment of advanced squamous carcinoma of the lower female genital tract *Gyne Onc*.1989;34:183-86
2. Bonomi P, Blessing J, Ball H et al. A phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced cervical carcinoma. *Gynec Onc*;1989;34:357-59.
3. Vokes EE, Weichselbaum RR: Concomitant chemoradiotherapy: Rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Onc Clin* 1990;8:911-934
4. Pearcey RJ, Stuart GC, Mcleand GD. Phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of concurrent cisplatin and radiation therapy in the treatment of patients with local advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynec Onc* 1995; 58:34-41
5. Suit H: Assessment of the impact of local control on clinical outcome. *Front radiat ther Oncol* 1996;29:17-23
6. Corn Hernández, Anderson L: Phase I/II study of concomitant irradiation and carboplatin for locally advanced carcinoma of the uterine cervix, *Am J Clin Oncol* 1996; Vol 19: 317-321
7. Rose PG, Bundy BN, Thipgen J, Deppe G, Maiman M, Clarkepearson D,. Significant preliminary results of a phase III randomized study of concomitant chemotherapy with weekly cisplatin vs hydroxiurea, 5-fluorouracil infusion and bolus cisplatin vs hidroxiurea in advanced cervical cancer: a Gynecology Oncology Group (GOG). In: Program and proceedings of the 34 annual meeting of the American Society of clinical Oncology, Los Angeles, Mayo 16-19, 1998; 1998;17:1391

8. Russell AH, Shingleton HM, Jones WB, et al. Trends in the use of radiation and chemotherapy in the initial management of patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:605-13

9. L C Wong, H Y Ngan, Chemoradiation and adjuvant Chemotherapy in cervical cancer, *JCO* Jul/99; Vol 17 :2055-2057

10. Rose PG, Blessing JA: Paclitaxel and cisplatin as first line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix, *JCO* 1999; Vol 17: 2676-2680

11. Burnett AF, Román LD: A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix, *Gynec Oncol* 2000; Vol 76: 63-66

12. Fiorica J, GrendysE. Phase II trial of topotecan combined with cisplatin in cervical cancer, *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; Vol 18: 373-377

13. Pignata S, Silvestro. Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first line chemotherapy in patients with cervical carcinoma, *JCO/1999; Vol17:756-770.*

14. Morris M, Eifel Pj, Lu J. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-43
15. 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 Eng J Med* 1999;340:1154-61

16. Rose PG, Budy BN, Watkims EB. Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:114-53

17. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin Vs hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. J Clin Oncol 1999;17:1339-48
18. Patricia J Eifel Concurrent chemotherapy and radiation: A mayor advance for women with cervical cancer, Journal of Clinical Oncology May/99;Vol 17 : 1334-1337
19. William Tomas, Improved Treatment for cervical cancer- Concurrent Chemotherapy and radiotherapy, NEJM/1999; 340: 1198-2000
20. National Cancer Institute: Clinical Announcement: Concurrent chemoradiation for cervical carcinoma. Washington DC, United States Department of Public Health, Febr 1999
21. Pearcey RG, Mohamed IG, Hanson J. Treatment of high risk cervical cancer. Journal Oncology Clinic Feb/2002, 20:966-972
22. Peters W A III, Liu PY, Barret RJ: 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 Onc 2000;18:1606-13
23. Harrison LB, Shasha, Shiaova LA Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy. Proc Am Soc Clin Onc 2000; 471-476
24. James Fiorica, Concurrent chemorradiation for cervical cancer, May /2001: 211-213

25. Pearcey RJ, Brundage M, Drouin et al. Phase III Trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patient with advanced cervical carcinoma. J Clin Onc, JCO, Feb/2002; Vol 20: 966-972
26. Peter Rose, Brian Bunday, Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: Does it Help?, Journal of Clinical Oncology; Feb/2002 Vol 20 : 891-893.
27. Michael Friedlander, Guidelines for the treatment for recurrent and metastatic cervical cancer, The oncologist, Aug/2002; Vol 7:342-347
28. Louis Harrison, Mandjeet Chadha, Impact of tumor hypoxia and anemia of radiation therapy outcomes, The Oncologist Dec/2002, Vol 7: 492-508.
29. Peter Rose. Combined Modality therapy of locally advanced cervical carcinoma, Journal of Clinical Oncology , May/2003 Vol 21: 211-217
30. Wui-Jin Koh Controversies in the radiotherapeutic management of cervical cancer, Journal of Clinical Oncology May/2003; Vol 21: 218-223.
31. Brigitte BY, Robert; Combined modality treatment of solid tumors using radiotherapy and molecular targeted agents, JCO Jul/2003; Vol 21:2760-2776
32. Pearcey, Morris. Treatment of high risk cervical cancer NEJM Aug/1999; Vol 341:695-698
33. Castro, Cobos, Forero, Insuasty. Registro en cáncer en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia. Feb/98
34. Principios y pautas fundamentales en el manejo de algunos cánceres. Insuasty/2002

35. Greenlee RT, Murray T, Bolden S. Cancer Statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7-33.
36. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. NEJM 1996; 334:1030-1038
37. Hempling RE, Ertzbach GH, Piver SM, Recio FO. The addition of Bleomycin and dose escalated ifosfamide to the combination of cisplatin plus ifosfamide does not improve survival in advanced or recurrent cervical carcinoma. Am J Clin Oncol 1997;20:315-318.
38. Omura GA. Chemotherapy for Cervix Cancer. Semin Oncol 1994; 21: 54-62
39. Weiner. A phase II Trial of mitomycin, Vincristine, Bleomycin and Cisplatin (MIBC) as neoadjuvant therapy in high risk cervical carcinoma. Presented at the 17. Annual Meeting of the Society Of Gynecologic Oncologists, California Feb 1986 , pag 120.
40. Murad AM, Trigenelly W, Guimaraes RC, Aragao B. Phase II multicentric trial neoadjuvant bleomycin, ifosfamide and carboplatin (BIC) in locally advanced cervical cancer. Los Angeles May/1998;17:1425-1428
41. Buxton E. The role of ifosfamide in cervical cancer. Semin Oncol/8916: 60-67
42. Bourhis J, Pignon JP, Designe L. Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer: locoregional treatment vs same treatment + chemotherapy: Program and proceeding of the 34 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Los Angeles. 1998;18:386-394.
43. Thomas G. Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999;340:1198-2000

ANEXOS

ANEXO 1. ESTADIAJE DEL CARCINOMA DE CERVIX (FIGO)

ESTADIO DEFINICIÓN

- Carcinoma In situ
- **I** Carcinoma microinvasivo confinado al cuello
- **IA1** Lesión con invasión $\leq 3\text{mm}$
- **IA2** Lesión con profundidad de invasión entre 3-5mm y extensión longitudinal que no debe exceder los 7mm. Lesiones de mayor tamaño se clasifican IB
- **IB1** Lesiones confinadas al cuello clínicamente aparentes $< 4\text{ cm}$ diámetro
- **IB2** Lesiones con dimensiones mayores de 4 cm de diámetro
- **II** Carcinoma se extiende fuera del cuello y compromete la vagina sin llegar a su 1/3 inferior y/o a parametrios sin llegar a su inserción en la pared pélvica.
- **IIA** Extensión a la vagina excepto su 1/3 inferior y sin comprometer parametrios
- **IIB** Extensión a parametrios sin llegar a pared pélvica
- **III** El tumor se extiende más allá del cuello uterino, pero no se extiende hasta la pared pélvica, abarca hasta la vagina pero no el tercio inferior.
- **IIIA** Compromiso del tercio inferior de la vagina pero no de la pared pélvica
- **IIIB** Extensión a la pared pélvica o hidronefrosis o riñón no funcional.
- **IV** El tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera, o compromiso de la vejiga o el recto.
- **IVA** Compromiso de órganos adyacentes (vejiga, recto)
- **IVB** Compromiso de órganos a distancia

ANEXO 2. TOXICIDAD

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
LEUCOCITOS	> 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
PLAQUETAS	valor normal	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	< 25.0
HEMOGLOBINA	valor normal	10.0 - normal	8.0 - 10.0	6.5 - 7.9	< 6.5
NEUTROFILOS EN BANDA	> 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
LINFOCITOS	> 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
HEMORRAGIA (clínica)	ninguna	leve, no transfusión	1-2 unidades transfundidas por episodio	3-4 unidades transfundidas por episodio	> 4 unidades transfundidas por episodio
INFECCION	ninguna	leve	moderada	severa	amenaza la vida
NAÚSEA	ninguna	puede comer, ingesta razonable	puede comer, ingesta disminuida	ingesta no significativa	
VÓMITO	ninguno	1 episodio en 24 hs.	2-5 episodios en 24 hs.	6-10 episodios en 24 hs.	> 10 episodios en 24 hs, o requiere apoyo parenteral
DIARREA	no	2-3 deposiciones diarias por encima del nivel pre-tratamiento	aumento de 4-6 deposiciones diarias o deposiciones nocturnas o moderados cólicos	aumento de 7-9 deposiciones diarias o deposiciones diarias o severos cólicos	> 10 deposiciones diarias o hemorrágica o obvia o requiere apoyo parenteral
GASTROENTERITIS	no	úlceras indolores, eritema	eritema, edema o úlceras con dolor. Puede comer	úlceras dolorosas, no puede comer	requiere apoyo parenteral
BILIRRUBINA	valor normal	< 1.5 x normal	1.5 - 3.0 x normal	3.1 - 6.0 x normal	> 6.0 x normal
TRANSAMINASAS	valor normal	< 2.5 x normal	2.6 - 5.0 x normal	5.1 - 20.0 x normal	> 20.0 x normal
ALCALINA FOSFATASA	valor normal	< 2.5 x normal	2.6 - 5.0 x normal	5.1 - 20.0 x normal	> 20.0 x normal
Q 5-NUCLEOTIDASA	sin cambio			precoma	coma hepático
CREATININA	valor normal	< 1.5 x normal	1.5 - 3.0 x normal	3.1 - 6.0 x normal	> 6.0 x normal
PROTEINURIA	sin cambio	1 + o < 3 g/l	2 + o < 3-10 g/l	4 + o > 10 g/l	síndrome nefrótico
HEMATURIA	negativa	microscópica	macroscópica sin coágulos	macroscópica con coágulos	requiere transfusión
ALOPECIA	ninguna	leve	pronunciada o total		
PULMONAR	ninguna	asintomático, con estudio funcional normal	diseña de esfuerzo	diseña con actividad normal	diseña en reposo
CARDIACA	ninguna	asintomática, transitoria no requiere tratamiento	recurrente persistente	requiere tratamiento	requiere monitoreo, o hipotensión, o taquicardia ventricular o fibrilación
ISQUEMIA CARDIACA	ninguna	aplanamiento inespecífico de onda T	asintomático, cambios de ST y T sugestivos	angina	infarto agudo de miocardio
FUNCION CARDIACA	normal	asintomática disminución < 20 % de la fracción de eyección en reposo	asintomática disminución > 20 %	leve R.C., responde a tratamiento	R.C. severa o refractaria
PERICARDICA	ninguna	derrame asintomático	pericarditis (frote, dolor ECG)	derrame sintomático requiere drenaje	taponamiento requiere urgente drenaje
HIPERTENSION	no	> 20 mm, asintomático transitorio o > 150/100 si previo normal. No requiere tratamiento	recurrente persistente aumento > 20 mm o > 150/100	requiere tratamiento	crisis hipertensiva
HIPOTENSION	no	cambios que no requieren tratamiento (incluye hipotensión ortostática transitoria)	requiere fluidos u otro tratamiento, no internación	requiere tratamiento e internación, con resolución en 48 hs de suspendido el fármaco	tratamiento e internación por > 48 horas
NEURO SENSITIVO	no	leve parestesia, pérdida reflejos osteotendinosos	parestesia leve o moderada, pérdida sensitiva objetiva, parestesias moderadas	parestesia severa, pérdida sensitiva objetiva o parestesias que interfieren con funciones	parálisis
NEURO MOTOR	no	debilidad subjetiva sin hallazgos objetivos	leve debilidad objetiva sin compromiso funcional significativo	debilidad objetiva, con compromiso funcional	
NEURO CORTICAL	no	leve somnolencia o agitación	moderada somnolencia o agitación	severa somnolencia, agitación confusión, desorientación, alucinaciones	coma, convulsiones
NEURO CEREBROSA	no	leve incoordinación atáxica o inestabilidad	temblor intencional, dismetría, nistagmo, palabra escandinava	ataxia locomotriz	neerisis cerebrosa
NEURO AFECTIVO	no	leve ansiedad o depresión	moderada ansiedad o depresión	severa ansiedad o depresión	ideación suicida
NEURO CEFÁLEA	no	leve	moderada o severa pero transitoria	severa, persistente	
NEURO CONSTIPACION	no	leve	moderada	severa	ileo > 96 hs
NEURO AUDICION	no	asintomática pérdida auditiva, sólo en audiometría	acúfenos	pérdida auditiva interfiere con funciones, pero corregible al audifonar	surdeidad no corregible
NEURO VISION	no			pérdida auditiva interfiere con funciones, pero corregible al audifonar	ceguera sintomática
CUTÁNEA	no	erupción macular, papular o eritema, asintomática	erupción macular, papular o eritema, con prurito u otro síntoma	enf. del suero, broncoespasmo req. med. parenteral	anafilaxia
ALERGIA	no	rash transitorio, fiebre por droga < 38° C	urticaria, fiebre > 38° C, leve broncoespasmo	enf. del suero, broncoespasmo req. med. parenteral	anafilaxia
FIEBRE EN AUSENCIA DE INFECCION LOCAL	no	31.7° C - 38.0° C	38.1° C - 40.0° C	> 40.0° C por < 24 hs.	> 40.0° C por > 24 hs. o con hipotensión
PERDIDA O DISMINUCION DE PESO	< 5.0 %	5.0 - 9.9 %	10.0 - 19.9 %	> 20.0 %	necesita cirugía plástica
HIPERGLUCEMIA	< 116	116 - 160	161 - 250	251 - 500	> 500 o cetoacidosis
HIPOGLUCEMIA	> 64	55 - 64	40 - 54	30 - 39	< 30
AMILASEMIA	valor normal	< 1.5 x normal	1.5 - 2.0 x normal	2.1 - 5.0 x normal	> 5.1 x normal
HIPERCALCEMIA	> 10.6	10.6 - 11.5	11.6 - 12.5	12.6 - 13.5	> 13.5
HIPOCALCEMIA	> 8.4	8.4 - 7.8	7.7 - 7.0	6.9 - 6.1	< 6.0
HIPOMAGNESEMIA	> 1.4	1.4 - 1.2	1.1 - 0.9	0.8 - 0.6	< 0.5
FIBRINOGENO	valor normal	0.99 - 0.75 x normal	0.74 - 0.50 x normal	0.49 - 0.25 x normal	< 0.24 x normal
TIEMPO DE PROTROMBINA KPTT	valor normal	1.01 - 1.25 x normal	1.26 - 1.50 x normal	1.51 - 2.00 x normal	> 2.00 x normal
	valor normal	1.01 - 1.66 x normal	1.67 - 2.33 x normal	2.34 - 3.00 x normal	> 3.00 x normal

PARAMETROS NO DEFINIDOS EN LA TABLA DE TOXICIDAD DEL NIH Y/O NCI

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
DEBILIDAD, FATIGA, LETARGO		leve, capaz de continuar con actividades normales	cambios en la actividad normal diaria	en cama o silla > 50% de las horas de vigilia	
ESCALOFRIOS		leves o breves	pronunciados y prolongados	incapacitante	
MIALGIA		leve	para moverse		
ARTRALGIA		sin narcóticos	narcóticos orales	narcóticos parenterales	
DOLOR (nítro)		no	si		
ANOREXIA		leve	moderada	severa	compromiso vital
OTRA					

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- **TITULO DEL ESTUDIO:** Determinación de la sobrevida libre de enfermedad en cáncer de cervix uterino avanzado con cis-platino y radioterapia concomitante.

PROTOCOLO

Investigador principal : Dra. Martha Johenny Marín Ramírez
Director del Proyecto : Dr. Jesús Insuasty Solier
Dr. Jairo Corso Salamanca

Dirección del paciente: _____
Teléfono del paciente o de un familiar o amigo: _____

INTRODUCCIÓN:

Le invitamos a tomar parte en un estudio de investigación para pacientes que tengan cáncer en el útero (cervix o cuello de matriz). Es importante que usted lea y entienda varios principios que aplican a toda persona que tome parte en este estudio: a. Tomar parte en este estudio es completamente voluntario; b. Una persona puede no beneficiarse por el hecho de tomar parte en este estudio, pero se ganará en conocimiento que beneficiará a otras;

Cualquier nuevo hallazgo significativo que se relacione con su tratamiento será discutido con usted; d. Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento sin pérdida de algún beneficio al cual tenga derecho; e. Le informamos que la manera de tratamiento que se le propondrá es la forma de tratamiento que se viene usando en nuestro servicio incluso en pacientes que no son parte de este estudio. La naturaleza del estudio, los riesgos, inconvenientes, malestares y otra información importante son presentados a continuación.

El estudio es realizado por el departamento de Ginecología y Obstetricia de la Escuela de Medicina de la Universidad Industrial de Santander (UIS) y la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV). El equipo médico se asegurará que su cuidado sea nuestra principal preocupación. Entendemos su deseo de privacidad y usaremos métodos estándares y aceptados para proteger este derecho. Si usted, su familia o cualquier otra persona significativa para usted tiene alguna pregunta acerca de este estudio, le solicitamos discutir esto con los miembros de su equipo de tratamiento. Su participación en este estudio investigativo es enteramente voluntaria.

PROPÓSITO:

Se ha demostrado en diferentes investigaciones que el suministro simultáneo de quimioterapia y radioterapia puede ofrecer mayor beneficio que el tratamiento con solo radioterapia. No se sabe si funcionará mejor en nuestra población de pacientes y si los resultados encontrados por otros investigadores pueden ser similares al tratar de realizar el mismo procedimiento por otros médicos. El propósito del estudio es ver cuán efectivo es el tratamiento simultáneo con quimioterapia (cis-platino) y radioterapia en comparación con el tratamiento único con radioterapia. Usted podría ser tratada con una de las dos formas de tratamiento.

DISEÑO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Si usted decide participar en este estudio, usted será signada por el equipo médico a una de las dos formas de tratamiento.

Los medicamentos serán suministrados por su entidad aseguradora o por usted. Le serán administrados a través de goteo en una vena de su brazo (una infusión). Usted recibirá uno de los dos regímenes siguientes: Cis-platino se dará semanalmente durante un día. Previa hidratación durante 3 horas se administrará posteriormente el cis-platino en infusión de 30 minutos, seguido posteriormente de hidratación adicional por 3 horas, suministro de droga para la prevención del vómito, droga para forzar la diuresis (orinar) y reemplazo de potasio y magnesio.

Este tratamiento será aplicado cada semana durante un total de seis ciclos. Su médico puede proponerle tratamientos adicionales si él considera que se beneficia del tratamiento.

Usted recibirá el tratamiento a menos que no quiera participar más en el estudio, que no sea para su provecho o que experimente toxicidad inaceptable.

Entrarán al estudio los pacientes que cumplan los requisitos médicos necesarios.

Antes de recibir el medicamento a usted se le realizarán varias pruebas para asegurarse de que puede entrar al estudio: un exámen de sangre, una prueba de depuración de creatinina en orina de 24 horas (para verificar el estado de función renal), un exámen físico y procedimientos diagnósticos con imágenes cuando sea necesario para verificar expansión de su enfermedad. Algunas pruebas se repetirán antes de la infusión del medicamento.

Después de recibir el medicamento a usted se le harán pruebas de sangre al menos semanalmente. Esas pruebas regulares de sangre y otros exámenes se realizarán para verificar que el medicamento no está afectando adversamente su médula ósea, riñones e hígado. Si es necesario también se administrará

tratamiento de apoyo. De ahí en adelante su médico le efectuará seguimiento (examen físico, posibles procedimientos diagnósticos de imágenes. Al final del tratamiento usted será evaluada en junta médica multidisciplinaria (incluyendo ginecólogo oncólogo) para definir si puede ser llevada a tratamiento quirúrgico o continua tratamiento con radioterapia.

RIESGOS Y MALESTARES:

Entre los efectos secundarios vistos con cis-platino están náuseas o vómito leve a moderado de corta duración, irritación en la boca, diarrea, cansancio, adormecimiento y cosquilleo en manos y pies, pérdida del cabello y cambios temporales en las pruebas de sangre que pueden causar que usted esté más propenso a infecciones.

Entre los efectos secundarios vistos con el tratamiento de radioterapia están la radiodermatitis (irritación de la piel) en el sitio sometido a irradiación; igualmente inflamación de las mucosas (paredes internas de la vagina o el recto conocido como mucositis).

El suministro concomitante de radioterapia con quimioterapia o radioterapia sola puede producir disminución de los leucocitos (glóbulos blancos) y disminución en conteo de las plaquetas que pueden causarle amoratamientos.

Extraer sangre de su brazo puede causarle dolor, morados, aturdimiento y en raras ocasiones infección. Por sí misma la infusión puede causarle irritación y morados temporales en el sitio de la infusión.

En caso de fiebre o aparición de morados en la piel usted debe contactar a su médico. Todos estos efectos secundarios fueron experimentados por pacientes durante estudios previos, pero usted puede experimentar otros que no son predecibles en el momento. Estos efectos pueden presentarse aún si el tratamiento es efectivo en su enfermedad. La ocurrencia de estos efectos secundarios es independiente de la eficacia del tratamiento.

El efecto de los medicamentos será evaluado con regularidad. Si su enfermedad se empeora el tratamiento será suspendido. Su médico puede retirarla del estudio si es dañino para usted, si usted falla en el seguimiento de las instrucciones del tratamiento, si se descubre que usted no cumple con los requerimientos del estudio o si el estudio se cancela.

MUJERES CON POTENCIAL REPRODUCTIVO:

La medicación de estudio o la radioterapia puede involucrar riesgos en las mujeres embarazadas, el embrión o el feto o a los infantes de las mujeres lactantes. Por esta razón a toda mujer con potencial reproductivo se requiere que se sometan a una prueba de embarazo y a usar anticonceptivos medicamente

aceptables a lo largo del estudio. Las mujeres que estén embarazadas no son elegibles para participar en el estudio.

Si usted: a. Planea quedar embarazada, b. Queda embarazada, c. Piensa que puede quedar embarazada o d. Planea suspender la anticoncepción, se le solicita notificar inmediatamente a su médico del estudio. Si queda embarazada se le pedirá suspender la participación en el estudio.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

Usted no tiene que tomar parte en este estudio para ser tratada para su enfermedad o condición. Si escoge no participar en este estudio, usted aún puede recibir tratamiento por fuera del mismo con una de las formas de tratamiento disponibles. Adicionalmente puede discutir con su médico otras formas de tratamiento que incluyen terapias de radiación y otros agentes quimioterápicos.

BENEFICIOS POTENCIALES:

No hay garantía de que usted reciba ningún beneficio médico como resultado de su participación en este estudio. Es posible que sus síntomas mejoren. También es posible que su condición permanezca igual o empeore. Sin embargo su participación en el estudio puede beneficiarle a usted y en el futuro a otros pacientes.

COSTOS Y COMPENSACIÓN PARA LAS LESIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO:

En el evento de que usted crea que ha sufrido alguna lesión o reacción adversa a causa del tratamiento, inmediatamente debe entrar en contacto con su doctor. A usted se le ofrecerá el cuidado razonable y necesario para tratar esa lesión.

CONFIDENCIALIDAD:

Sus registros médicos y la información médica recolectada a partir de este estudio será sometida a análisis y será compartida entre el grupo médico especializado.

La recolección y remisión de la información médica será sujeta a la adhesión estricta a los estándares profesionales de confidencialidad. Los registros que la identifican se mantendrán en la confidencialidad.

La información acerca de este estudio puede publicarse en una revista médica o presentada en reuniones, pero su confidencialidad será respetada y ningún nombre se usará en ningún informe.

NUEVOS HALLAZGOS:

Durante el curso del estudio usted será informado de manera oportuna por el médico del estudio a cerca de cualquier nuevo hallazgo significativo que pueda afectar su voluntad de continuar participando.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede rehusarse a participar o puede retirarse en cualquier momento durante el estudio. Todo lo que tiene que hacer es decírselo al médico del estudio. El retiro se dará sin pérdida de los beneficios a los cuales tenga derecho. Si usted se retira del estudio, no se tendrá prejuicio alguno contra usted con relación al cuidado médico o a la participación en futuros estudios de investigación. Sin embargo es importante que usted reporte cualquier problema que pudiese haberse presentado durante su participación en el estudio.

Adicionalmente su participación puede ser terminada por parte del médico sin considerar su consentimiento, si usted necesita medicación adicional, si no sigue los procedimientos del estudio que le han sido explicados, si experimenta una lesión relacionada con el estudio o por razones administrativas. En cualquier momento en el cual su participación se termine, usted debe pasar por los procedimientos de terminación de su participación en el estudio o cualquier otro procedimiento que el médico del estudio considere necesario para su propia seguridad. La información recolectada antes de su retiro aún podrá ser usada por el equipo médico.

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede suspender su participación en cualquier momento. La decisión de tomar parte en este estudio debe ser tomada por usted y usted no debe sentirse bajo presión alguna. Si usted decide tomar parte pero cambia de opinión más tarde, usted es libre de hacerlo y no tiene que dar razón alguna. Sin embargo si usted decide suspender su participación en el estudio le invitamos a que primero hable con el equipo médico.

SUS DERECHOS:

Usted puede entrar en contacto ya sea con su doctor si en cualquier momento durante la realización de este tratamiento siente que ha sido informado inadecuadamente o convencido a continuar en el estudio más allá de su deseo de hacerlo.

No se dará compensación alguna por su participación. Usted es libre de retirar su consentimiento de participar en este programa de tratamiento en cualquier momento, sin perjuicio de su cuidado posterior. Rehusarse a participar no involucrará pérdida de beneficios.

Usted es libre de procurar cuidado de un médico de su selección en cualquier momento. Si usted no toma parte en el estudio o se retira de él, continuará siendo objeto de seguimiento y los datos clínicos continuarán recolectándose de sus registros médicos. Le diremos de cualquier nueva información que pueda afectar su salud, bienestar o voluntad de permanecer en el estudio.

Su participación en el estudio es voluntaria. En consecuencia si usted acepta participar en este estudio le solicitamos firmar la siguiente declaración de consentimiento:

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO:

He leído éste formato de consentimiento y su contenido me fue explicado. Mis preguntas han sido contestadas. Consiento voluntariamente en participar en este estudio de investigación y recibiré una copia firmada y fechada de éste formato de consentimiento para mis archivos.

Certifico que he discutido las implicaciones de tal actividad con el médico del estudio.

Mediante la firma de este formato de consentimiento no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales. También entiendo que nada en este formato de consentimiento tiene la intención de cambiar ninguna ley aplicable a nivel nacional, federal, estatal, departamental, provincial o local relativas a los consentimientos informados.

Firma del paciente

Fecha

Nombre en letra imprenta del paciente

Firma del representante legal

Fecha

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR:

Certifico que a la persona que firma este formato de consentimiento se le ha explicado completa y cuidadosamente el estudio y que la paciente ha tenido la

oportunidad de formular cualquier pregunta relativa a la naturaleza, riesgos y beneficios de su participación en este estudio de investigación.

Firma del investigador o su delegado

Fecha

Nombre en letra imprenta del investigador

ANEXO 4. FORMATO DE RECOLECCIÓN

NOMBRE _____ Dirección _____ HC _____ Registro _____
Tel _____

1. Edad años

2. Fecha Diagnóstico histopatológico (d/m/a)

3. Estado funcional OMS 0 1 2 3 4

4. Estadio clínico 1 2 3 4 5 6
IB2 IIA IIB IIIA IIIB IVA

5. Tamaño tumoral (cm):

6. Brazo A (RT+QT) ☐ 7. Brazo B (RT) ☒

8. Quimioterapia (Número de semanas de sensibilización) 1 2 3 4 5 6 7

9. Radioterapia (teleterapia) cGy 10. Duración días

11. Causa abandono RT: Toxicidad ☐ Abandono ☒ No aplica ☒

12. Braquiterapia: Dosis punto A cGy Completa ☐ Incompleta ☒ No aplica ☒
Dosis punto B cGy Completa ☐ Incompleta ☒ No aplica ☒

13. CIRUGIA

13.1 Respuesta Histopatológica:

13.1.1 Completa ☐ 13.1.2 Incompleta > 50% ☐ 13.1.3 Parcial ☐ 13.1.4 No aplica ☐

13.2 Ganglios:

13.2.1 Comprometidos resecaos ☐ 13.2.2 No aplica ☐

13.2.1 Ubicación: Iliaca interna y externa ☒ Iliaca común ☒ Obturador ☒ Para-aórtico ☒ Ninguno ☒ No aplica ☒

13.3 Bordes: Positivos ☐ Negativos ☒ No aplica ☒

14 COMPLICACIONES QX:

14.1 Tempranas ☐ 14.2 Tardías ☐

14.1.1 Infección herida quirúrgica ☐ 14.2.1 Linfquistes ☐

14.1.2 Infección vías urinarias ☐ 14.2.2 Fístula ☐

14.1.3 Otras ☐ 14.2.3 Otra ☐

14.1.4 Ninguna ☐ 14.2.4 Ninguna ☐

14.1.5 No aplica ☐ 14.2.5 No aplica ☐

15. RESPUESTA A TELETERAPIA

15.1 Completa ☐ Parcial ☐ Estable ☐ Progresión ☐ No aplica ☐

16. RESPUESTA A BRAQUITERAPIA

16.1 Completa ☐ Parcial ☐ Estable ☐ Progresión ☐ No aplica ☐

17. TOXICIDAD (Ver Anexo INC)

17.1 Brazo A Tipo 17.2 Grado 1 2 3 4

17.3 Brazo B Tipo 17.4 Grado 1 2 3 4

18. Fecha recaída (d/m/a)

19. Fecha de Progresión (d/m/a)

20. Fecha de última consulta (d/m/a) Seguimiento ☒ Retirada del estudio ☐

21. Tipo de respuesta en última consulta

21.1 Completa ☐ 21.2 Parcial ☐ 21.2 Estable ☐ 21.4 Progresión ☐

22. Fecha de muerte (d/m/a)

23. Pérdida del seguimiento: Si ☐ No ☐ 24. Fecha pérdida del seguimiento (d/m/a)