

**QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE A RADIOTERAPIA VS
RADIOTERAPIA PARA CANCER DE CUELLO UTERINO ESTADIO
IIIB –ANALISIS DE SEGURIDAD –**

DIEGO MORAN ORTIZ

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO ONCOLOGIA CLINICA

BOGOTÁ, 2012

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

**Quimioterapia Concomitante a Radioterapia Vs Radioterapia para Cáncer de
Cuello Uterino Estadio IIIb - Análisis De Seguridad –**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA E.S.E.

Investigación de postgrado

Investigador principal: Diego Moran Ortiz MD

Asesores Temáticos: Rosalba Ospino MD

Jesús Oswaldo Sánchez MD

Asesor Metodológico: Ricardo Sánchez MD

Jurado: Viviana Rodríguez. MSc

Página de Aprobación

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Guía de contenido

Introducción.....	<u>12122</u>
Marco Teórico	<u>14142</u>
Problema	<u>22222</u>
Justificación	<u>24242</u>
Objetivos	<u>26262</u>
Objetivo General	<u>26262</u>
Objetivos específicos	<u>26262</u>
Propósito	<u>27272</u>
Aspectos metodológicos.....	<u>28282</u>
Tipo de estudio.....	<u>28282</u>
Población blanco.....	<u>28282</u>
Criterios de inclusión	<u>28282</u>
Criterios de exclusión.....	<u>29292</u>
Muestra	<u>30302</u>
Muestreo.....	<u>30302</u>
Tamaño de la muestra	<u>30302</u>

Variables	<u>32322</u>
Hipótesis	<u>35352</u>
Hipótesis de estudio:	<u>35352</u>
Hipótesis nula:	<u>35352</u>
Técnica de recolección de la información	<u>35352</u>
Materiales y métodos	<u>37372</u>
Aleatorización	<u>37372</u>
Descripción de las intervenciones	<u>37372</u>
Procedimientos	<u>38382</u>
Radioterapia	<u>38382</u>
Quimioterapia	<u>42422</u>
Seguimiento.....	<u>45452</u>
Imágenes.....	<u>46462</u>
Exámenes de Laboratorio.....	<u>46462</u>
Reporte de la toxicidad.....	<u>46462</u>
Plan de análisis	<u>48482</u>
Aspectos Éticos	<u>49492</u>
Cronograma.....	<u>51512</u>
Presupuesto	<u>52522</u>
Resultados	<u>56562</u>

Discusión	<u>63632</u>
Conclusiones	<u>68682</u>
Referencias.....	<u>69692</u>
Anexos	<u>77772</u>
Anexo 1. Estadificación clínica Cáncer de cuello uterino.....	<u>77772</u>
Anexo 2. Escalas funcionales	<u>78782</u>
Anexo 3. Calificación de la toxicidad CTC	<u>80802</u>
Anexo 4. ESCALA SOMA.....	<u>81812</u>
Anexo 5. Instrumento de recolección	<u>83832</u>
Anexo 6. Instrumento de recolección - Seguimiento	<u>85852</u>
Anexo 8. Carta de aprobación del comité de ética	<u>92922</u>

Lista de tablas y gráficas

<i>Ilustración 1. Cálculo de tamaño de muestra</i>	30302
<i>Ilustración 2 Recalculo de tamaño de muestra</i>	31312
<i>Ilustración 3 Cálculo de muestra</i>	32322
<i>Ilustración 4 Cronograma</i>	51512
<i>Ilustración 5 Esquema Consort</i>	57572
<i>Ilustración 6 Supervivencia libre de progresión</i>	61612
<i>Ilustración 7 Supervivencia global</i>	62622
<i>Tabla 1. Variables</i>	32322
<i>Tabla 2 Presupuesto global</i>	52522
<i>Tabla 3 Presupuesto global de personal</i>	53532
<i>Tabla 4 Descripción de Gastos de personal</i>	53532
<i>Tabla 5 Descripción de equipos</i>	54542
<i>Tabla 6 Materiales y suministros</i>	55552

<i>Tabla 7 Servicios técnicos</i>	<u>55552</u>
<i>Tabla 8 Características demográficas y de tratamiento administrado</i>	<u>56562</u>
<i>Tabla 9 Comparación eventos adversos NO serios Brazo A y B</i>	<u>58582</u>
<i>Tabla 10 Comparación eventos adversos serios Brazo A y B</i>	<u>59592</u>
<i>Tabla 11 Escala CTC</i>	<u>80802</u>
<i>Tabla 12 Escala SOMA</i>	<u>81812</u>

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en el mundo, con medio millón de casos nuevos y un cuarto de millón de muertes por año. En Colombia tiene una incidencia de 36,44/100.000 y una tasa de mortalidad de 18,22/100.000 mujeres. En los estadios iniciales (IA-IB1) la cirugía o la radioterapia logra supervivencia a 5 años de 76 (IIA) a 95% (IA), mientras que la tasa de supervivencia para estadios avanzados disminuye desde 73% para estadio IIB a 22% para estadio IVB.

Basados en estas consideraciones se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, con estas dos intervenciones en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IIIB. Si bien el estudio estaba planificado para culminar reclutamiento en Abril del 2012, después de un segundo análisis interino se suspendió por la baja tasa de inclusión, y debido a que con los datos disponibles, se consideró que continuar con la inclusión hasta completar la muestra planeada, no cambiaría los resultados

Entre Agosto de 2007 y Octubre de 2011, 142 pacientes recibieron tratamiento, (A: 76, B: 66). Con un seguimiento medio de 2,1 años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos entre los brazos de tratamiento: Totales (p: 0,1543); Serios (p: 0,0581) y No serios (p: 0,8977). Se encontró ventaja en supervivencia libre de enfermedad a favor del brazo B (HR 0,49 IC 95% 0,24 – 0,98; p: 0,0258), pero no se alcanzaron diferencias significativas en supervivencia global (HR 1,25 IC 95% 0,81 – 1,91; p: 0,1087)

Palabras Claves: Quimioterapia, Radioterapia, Concomitancia, Cáncer de cuello uterino

Cervical Uterine Cancer is the second most common cancer worldwide, with half-million new cases and quarter million decease per year. In Colombia have an incidence of 36,44/100.000, and mortality of 18,22/100.000 women. In the initial stages (IA-IB1) the surgery or radiotherapy achieve a 5 year survival of 76 (IIA) to 95% (IA), meanwhile the survivorship for advances stages, diminished from 73% for IIB stages to 22% for IVB stage.

Based in this considerations has been designed a randomized clinical assay, with the objective to compare booth treatments in the treatment of patients with cervical uteri neoplasm in IIIB stages. Even tough the study was planned to finish recruitment in April of the 2012, after a second interim analysis it was suspend because the low rate of recruitment and because with the available information continue with the recruitment until complete the planned sample, won't change the results.

Between August 2007 and October 2011, 142 patients receive treatment, (A: 76, B: 66). With a median follow-up of 2,1 years, we don't find statistically significant differences en the rate of adverse events between the arms of treatment; Total (p: 0,1543): Serious (p: 0,0581) and Not Serious (p: 0,8977). We find and advantage in progression free survival in favour of the arm B (HR 0,49 IC 95% 0,24 – 0,98; p: 0,0258), but we couldn't reach at this time significant differences in overall survival (HR 1,25 IC 95% 0,81 – 1,91; p: 0,1087).

Keywords: Chemotherapy, Radiotherapy, Concomitancy, Cervical Uteri Neoplasm

Introducción

En Colombia, el cáncer de cuello uterino tiene una tasa ajustada de incidencia de 36,44 por 100.000 mujeres, y una tasa ajustada de mortalidad de 18,2 por 100.000 mujeres. Estos datos contrastan con los encontrados en países desarrollados como los Estados Unidos, en donde la tasa ajustada de incidencia es de 7,7 por 100.000 mujeres y la tasa ajustada de mortalidad es de 2,3 por 100.000 mujeres (1). En los estadios iniciales (IA-IB1), la cirugía o la radioterapia logra supervivencia a 5 años de 76 (IIA) a 95% (IA), mientras que la tasa de supervivencia para estadios avanzados (IIB a IVB), disminuye de 73% para estadio IIB a 22% para estadio IVB (2).

Desde los años setenta se han realizado numerosos estudios retrospectivos que utilizaron diferentes agentes quimio-terapéuticos en concomitancia con la radioterapia, pero solo los derivados del platino han demostrado una menor toxicidad y mejor respuesta en el tratamiento de cáncer de cuello uterino. En 1999, se publicaron los resultados de cinco ensayos aleatorizados controlados que mostraron mejoría en la supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios localmente avanzados tratadas con quimioterapia más radioterapia concomitante; reportando una mejoría en la supervivencia entre 9 y 18% (3-7), por lo cual el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) tomó en consideración la quimio radioterapia basada en platino como una alternativa para el cáncer de cuello uterino en estadios localmente avanzados. Estos resultados no parecen ser aplicables para estados IIIB y IVA, debido al escaso número de pacientes incluidos, con diferencias si en el reporte de toxicidad relacionada a la terapia, lo cual podría ser una limitante en cuanto a la elección de la terapia (8) . El Instituto Nacional de Cancerología

(INC) representa una fuente importante de pacientes en estadios IIIB, por lo cual la determinación de un esquema de tratamiento seguro y efectivo se hace necesario para el manejo variable que tienen estas pacientes, basado la mayoría de las veces en elecciones del tratante y no en evidencia solida que permita delinear la mejor intervención, la cual se determina basados en la eficacia del tratamiento y el perfil de seguridad del mismo.

Marco Teórico

En 2008, se reportaron 530.000 casos nuevos de Ca de Cuello Uterino, siendo la tercera en frecuencia, superada por el cáncer de mama y cáncer gástrico, con una mortalidad del 52%. El 85% de estos casos ocurren en países en vías de desarrollo; en Colombia se presentaron 4.736 casos nuevos, con 2.154 muertes reportadas para el mismo periodo (1), siendo en nuestro caso la segunda neoplasia más frecuente. En el registro institucional de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia que corresponde al año 2009, se reportaron 618 nuevos casos, correspondiendo al 19,4% de todas las neoplasias ocurridas en mujeres, y el 11,4% de los canceres a nivel general, afectando a todos los grupos de edad, incluyendo pacientes desde los 15 años, con mayor incidencia entre los 40 y 44 años (16,2%), aunque la incidencia continua siendo alta en las pacientes mayores de 65 años (11,5%) (9).

El carcinoma escamocelular de cuello uterino es el tipo histológico más frecuente. En el 2009, el 55,7% de las neoplasias diagnosticadas en el INC correspondían a este tipo (9). La infección por VPH es el factor contribuyente mas importante, siendo el responsable de las altas tasas de Ca de Cuello uterino en los países en vías de desarrollo (2), con factores de riesgo como inicio temprano de vida sexual, múltiples parejas sexuales, incidencia de ETS, fumar e historia personal de displasia escamosa de cérvix, vagina o vulva.

La federación internacional de Ginecología y obstetricia y el comité conjunto de clasificación de cáncer de EEUU clasifican el cáncer de cuello uterino en estadio III como aquel tumor que tiene extensión a la pared pélvica, en el que no hay espacio libre de tumor

al examen rectal entre el tumor y la pared pélvica o involucra el tercio inferior de la vagina. Se incluyen todos los casos de hidronefrosis o riñón no funcional a menos que exista otra etiología. La subclasificación en estadio B corresponde a los tumores con extensión a la pared pélvica, hidronefrosis o riñón no funcional (Anexo 1. Estadificación clínica Cáncer de cuello uterino.Anexo 1. Estadificación clínica Cáncer de cuello uterino.Anexo 1. Estadificación clínica Cáncer de cuello uterino.). Este consenso considera que no existe justificación para administrar una terapia diferente acorde al tipo histológico, y que la recomendación actual de terapia debe incluir radioterapia externa y quimioterapia basada en platino (2)

Los estadios tempranos han sido tratados con cirugía radical y linfadenectomía, en algunos casos seguidos de radioterapia adyuvante cuando se encuentran criterios de riesgo para recaída (10). Los estadios avanzados se han tratado con radioterapia, con fallas en el control locoregional entre el 20 y el 80% (11). Se han utilizado nuevos esquemas de tratamiento que incluyen agentes radiosensibilizantes como la hipertermia o el oxígeno hiperbárico, radioterapia hiperfraccionada y quimioterapia administrada en forma neoadyuvante concomitante o complementaria a la radioterapia (12-24). A pesar de esto, la radioterapia no ha logrado mejorar la supervivencia ni el periodo libre de enfermedad en los últimos 30 años, particularmente en lesiones voluminosas (2).

Para los estadios tempranos catalogados como Ib y II, en pacientes jóvenes, con tumores menores de cuatro centímetros y que desean preservar la función ovárica, la cirugía es el método de elección de tratamiento, sin embargo, al considerar la anatomía favorable y la tolerancia de los órganos pélvicos a la radiación se podría considerar la adición de

radioterapia como la terapia de elección tanto pre como postoperatoria (10, 25), con falla en el control de la enfermedad como terapia individual entre en 35 y 90% de los casos (11). Así pues, el uso de quimioterapia asociada puede mejorar la supervivencia global y libre de progresión (3, 26-27). El Cisplatino, no solo busca mejorar el control del tumor por su efecto citotóxico, sino también por su capacidad radiosensibilizadora, al lograr una actividad aparentemente “convencional” por su afinidad con electrones en el ámbito hipoxico e inhibir la capacidad reparadora de ADN posterior a la irradiación (28), demostrando su utilidad especialmente en estadios IIb e inferiores y con estudios clínicos en curso para estadios IIIb y IVa. Un meta-análisis obtuvo un HR de 0,83 (IC 95% 0,72 - 0,98, p: 0,017) para supervivencia global en estadios tempranos, y con tendencia a beneficio para estadios avanzados; los pacientes que recibieron regímenes de quimio radioterapia combinada con agentes diferentes a cisplatino obtuvieron también beneficio, con pequeñas diferencias con respecto a este, sin embargo al ser necesario ajustar la dosis de Cisplatino a menos de 25 mg/mE2 por semana, la probabilidad de morir por esta neoplasia aumentaban en 35% (HR 1,35 IC 95% 1,11 - 1,64, p: 0,002), reduciendo la supervivencia específica a cinco años en 11% (8) (25) (8) (26) (29).

El uso de cisplatino en los esquemas combinados de quimio y radioterapia, comparado con los regímenes que no contenían platino mostró mayor incidencia de eventos adversos reportándolos como sigue: Anemia: 1.99; 95% CI, 1.53 - 2.6; *P* .0001, Neutropenia: 1.99; 95% CI, 1.76 - 2.26; *P* .0001, Trombocitopenia: 3.56; 95% CI, 2.89 - 4.38; *P* .0001, Nefrotoxicidad: 3.09; 95% CI, 1.88 - 5.06; *P* .0001, Nausea y vomito: 3.42; 95% CI, 2.86 - 4.08; *P* .0001 (30).

La nefrotoxicidad limita su uso en pacientes con deterioro previo de la función renal o inducido por la terapia. El cisplatino puede reducir la función renal basal entre 20-40% (8% por ciclo) (31), inducido por alteraciones en la vasculatura o en la estructura del parénquima renal, que llevan a defectos en la perfusión, al ser captado por las células renales a través de transportadores orgánicos, con transporte activo por medio de OCT2, alcanzando concentraciones 5 veces superiores a las plasmáticas, con altos niveles en mitocondrias, citosol, núcleo y citoplasma, que una vez entran en metabolismo a través de gamma glutamil traspeptidasa se convierten en tioles reactivos que son los responsables de la nefrotoxicidad. La lesión mitocondrial junto a la alteración de la regulación del calcio, incrementa los radicales libres de oxígeno y lleva a peroxidación lipídica de membranas celulares y denaturación proteica, con una actividad antioxidante deficiente dependiente de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y hexokinasa. Se observa inicialmente daño en el túbulo proximal con actividad negativa de HAF-1 y expresión de citocromo C, que conduce a la aparición de proteinuria y posteriormente alteración de la filtración glomerular, y lesión tubular distal por descamación, necrosis y degeneración segmentaria de la *pars convoluta* y recta, siendo dependiente de la dosis y el tiempo de exposición (32). El amifostine, ebselen, dietildiocarbamato y betamipron podrían disminuir la toxicidad, sin embargo no son suficientes; se recomienda evitar el uso de cisplatino en paciente con depuración de creatinina <45 ml/min o disminución de 15 ml/min en la función renal basal (33) (34). El Cisplatino puede deteriorar la función renal hasta en el 20% de los pacientes, alterando vías estructurales y mecanismos genéticos que regulan el transporte en el túbulo proximal, como Odc1, Oat, G6pc y Kap, las señales de concentración de calcio intracelular por

modificación de SMP-30, e inhiben genes que codifican factores de crecimiento como Egf, Ngfg, Igfbp3 y Ghr.

Activa además la vía del p38 y caspasa 3 induciendo apoptosis de células tumorales y de células renales normales, activa la vía de *Fas* por interacción con su ligando y la vía de *TNFa* por incremento en *NfKB*; induce formación de quistes y áreas de fibrosis que deterioran de forma irreversible la función renal (31) (32). Este efecto puede observarse con dosis acumuladas de 20 mg/mE2 por cinco días en intervalos de tres semanas, así mismo ototoxicidad entre dos y siete días posterior al tratamiento, con daño al órgano de corti y estra vascularis. Con dosis superiores a 200 mg/mE2 se desarrolla perdida de audición a altas frecuencias en 76 - 100% y perdida profunda en 13 - 20%. (33).

Su evento adverso mas frecuente es la emesis, por lo cual fue incluido en las recomendaciones para terapia antiemética de ASCO; como una indicación para la administración de terapia complementaria con inhibidores de Neurokinina 1 (35) (36).

Puede inducir mielosupresión en un 25% a 30%. Los nadires en plaquetas y leucocitos ocurren entre los días 18 y 23 (rango 7,5 a 45), con recuperación al día 39 (rango 13 a 62). Siendo más pronunciados cuando se administran altas dosis (> 50 mg/mE2). La anemia ocurre con la misma frecuencia y al mismo tiempo, puede producirse anemia hemolítica Coombs positiva (32).

El uso de cisplatino puede inducir infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, microangiopatía trombótica (HUS), o arteritis cerebral, al parecer por espasmo de pequeños vasos.

Las alteraciones electrolíticas están relacionadas al daño renal, siendo restauradas por la administración suplementaria y discontinuación del tratamiento. Raramente ha sido reportado síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; Signo de Lhermitte, mielopatía en la columna dorsal y neuropatía autonómica. Calambres musculares localizados y profundamente dolorosos, contracciones involuntarias del músculo esquelético de corta duración están asociadas a dosis acumulativas y altas de cisplatino, Infrecuentemente se observa neuritis óptica, edema de papila y ceguera en pacientes que estén recibiendo dosis usuales de cisplatino. La mejoría total y/o parcial ocurre luego de la suspensión. Fueron reportadas ocasionalmente reacciones anafilácticas, en pacientes previamente tratados con cisplatino durante unos pocos minutos después de la administración de la droga.

Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas pueden estar asociadas con la administración de cisplatino a dosis recomendadas. La hiperuricemia ocurrió con la misma frecuencia que los incrementos en los azoados, siendo dosis dependiente (>50 mg/m² cisplatino). Existe toxicidad tisular local leve luego de extravasación cuya severidad está relacionada con la concentración de la solución. La infusión de soluciones de cisplatino con una concentración mayor a 0,5 mg/ml puede dar como resultado celulitis, fibrosis y necrosis (33).

Estos datos indican que la terapia con cisplatino tiene efectos adversos importantes, los cuales pueden ser potenciados por la concomitancia con la radioterapia.

La radioterapia es un tratamiento bien tolerado, con mejores perfiles de adherencia que la quimioterapia, usualmente los efectos adversos son locales, aunque también se ha observado impacto en el estado general dado por astenia e inapetencia (37).

La radiodermatitis aguda es frecuente, ya que la radiación siempre atraviesa la piel. El eritema aparece en las primeras veinticuatro horas y es mas evidente a partir de los 20-40 Gy, se produce prurito por obliteración de las glándulas sebáceas, con depleción de células proliferativas basales lo que ocasiona una descamación seca. Puede asociarse a dolor y edema o continuar su evolución a radiodermatitis húmeda con vesículas, ampollas o incluso ulceraciones, hemorragias y necrosis que exijan la suspensión de la radioterapia (38).

La radiodermatitis crónica ocurre tras un periodo de latencia variable entre dos y diez años, mostrando piel delgada y vulnerable, telangectasias, hiper o hipopigmentación, fibrosis actínica (proliferación del tejido conectivo), y ulceraciones traumáticas de difícil cicatrización (38).

La enteritis aguda ocurre en 70% de los pacientes que reciben dosis totales >50 Gy, debido a necrosis de las células de las criptas con dilatación de éstas y atrofia de vellosidades. A los pocos días de iniciada la irradiación del abdomen, pelvis o recto, puede aparecer diarrea, anorexia, dolor abdominal o tenesmo, también proctitis, estreñimiento o rectorragias. Se altera la absorción intestinal objetivándose malabsorción de grasas, lactosa, sales biliares y vitamina B12, autolimitándose a las dos o tres semanas (39).

El compromiso inflamatorio vesical se produce por la afectación del epitelio. La cistitis hemorrágica suele aparecer tras más de tres años de terminada la radioterapia, con diversos

grados de severidad. La irradiación pélvica también lleva a nefropatía aguda, hipertensión maligna, hipertensión hiperreninémica y nefropatía crónica (40).

En vista de que el uso de quimioterapia debe ser considerado en asociación a radioterapia, especialmente en pacientes con neoplasias avanzadas, ya que provee un beneficio de 0,81 (IC 95% 0,71-0,91), con un incremento en 19% en la supervivencia a 5 años comparado con la radioterapia sola, y un incremento en el 6% en el beneficio absoluto de supervivencia, la combinación con o sin derivados de platino debe ser considerada (26) (41) teniendo en cuenta el perfil de seguridad de la terapia concurrente, las condiciones adecuadas del paciente para recibir la terapia, como una adecuada función renal, y estado de desempeño, y teniendo el conocimiento acertado acerca de las manifestaciones de toxicidad importantes y las consecuencias de la misma.

Problema

El Cáncer de Cuello Uterino se ha convertido en una de las neoplasias malignas no cutáneas más frecuentemente diagnosticada en la mujer, solo siendo superada por el cáncer de mama, lo cual ha hecho necesario estrategias de intervención más eficaces, tanto en procesos de tamización como de tratamiento. En Colombia se calcula que cada año 36,44 de cada 100.000 mujeres son diagnosticadas con este tipo de enfermedad, con 18,22 por 100.000 falleciendo por la misma causa, teniendo tasas de mortalidad superiores a las encontradas en países desarrollados donde puede ser tan baja como 2,3 por 100.000 (1). Esta diferencia se puede atribuir básicamente a estrategias efectivas de detección temprana que permite el tratamiento de enfermedad en un estadio menos avanzado, lo cual no sucede en nuestro país, donde las dificultades en los programas de atención sanitaria no permiten el diagnóstico temprano, haciendo que nuestras pacientes ingresen para atención con lesiones mas avanzadas (9).

El uso de la estrategia combinada de quimioradioterapia ha permitido mejores resultados en el tratamiento del Cáncer de Cuello Uterino, especialmente en estadio II, siendo la información para estadios más avanzados controversial, lo cual puede deberse al pequeño numero de pacientes incluidos en estos estadios, por la disponibilidad que existe en países desarrollados (26, 42-44). Así pues, se hace necesario evaluar el impacto de esta intervención en nuestro medio, por las diferencias en incidencias y mortalidad, y no solo en términos de eficacia si no también de toxicidad, lo cual puede limitar el uso de la terapia debido a efectos adversos intolerantes o potencialmente fatales.

Basados en estas dificultades se plantea la siguiente pregunta:

¿En las mujeres con Cáncer de Cuello Uterino en estadio IIIB la quimioterapia concomitante a radioterapia, comparada con radioterapia sola es más efectiva y al menos igual de segura?

Justificación

En los diferentes estudios realizados con quimio radioterapia concomitante no se ha logrado demostrar una mejoría significativa en la supervivencia global, ni en el periodo libre de enfermedad en los estados IIIB y IVA, debido al escaso número de pacientes incluidos, con diferencias si en el reporte de toxicidad relacionada a la terapia, y si bien las tasas no parecen ser importantes, podrían ser una limitante en cuanto a la elección de la terapia.

La determinación de un esquema de tratamiento seguro y efectivo se hace necesario para el manejo variable que tienen estas pacientes, basado la mayoría de las veces en elecciones del tratante y no en evidencia solida que permita delinear la mejor intervención, la cual se determina basados en la eficacia del tratamiento y el perfil de seguridad del mismo. Las dificultades en estas decisiones pretenden ser subsanadas por este análisis logrando así mejores tratamientos para la población en riesgo, la cual en nuestro caso, usualmente son mujeres de bajos recursos, que en su mayoría son las que se presentan con enfermedad en estadio avanzado.

Además los resultados de esta investigación permiten dar respuesta al vacío teórico existente con los datos actuales, debido a que como se menciona la baja incidencia de la enfermedad en estadio avanzado no ha permitido obtener una conclusión adecuada, permitiendo delinear planes de tratamiento basados en la evidencia y no en la experiencia. Con la descripción de los eventos adversos relacionados a la terapia, asociado a datos conocidos y por consolidar del protocolo raíz de este análisis, se espera poder definir la

mejor estrategia de intervención para el manejo de cáncer de cuello uterino en estadio IIIB, buscando reducir la mortalidad por la enfermedad, con el mejor perfil de seguridad posible, limitando la aparición de efectos tóxicos de la intervención.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar en términos de seguridad y eficacia la intervención con radioterapia concomitante a quimioterapia ó radioterapia sola en el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IIIB.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de los dos grupos de estudio.
- Establecer la relación de causalidad entre la aparición de los eventos adversos y el uso de la terapia a la cual fueron aleatorizados los pacientes
- Describir los desenlaces relacionados con los efectos adversos serios y no serios relacionados con la administración del tratamiento
- Realizar un análisis interino de supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo a los grupos a los cuales las pacientes fueron aleatorizados

Propósito

Esta investigación tiene como objeto determinar el perfil de seguridad de la intervención con quimioterapia y radioterapia concomitante frente a radioterapia sola, así como realizar un análisis preliminar de supervivencia global y libre de enfermedad en los dos brazos, lo cual permita obtener información válida de la eficacia de la terapia en el Cáncer de Cuello Uterino en estadio IIIB

Aspectos metodológicos

Tipo de estudio

Experimento clínico, aleatorizado, sin enmascaramiento

Población blanco

Pacientes quienes consultan al Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino localmente avanzado estadio IIIB.

Criterios de inclusión

- Mujeres de 18 a 80 años.
- Tener diagnóstico de cáncer de cuello uterino escamocelular o adenocarcinoma confirmado histológicamente y clasificado clínicamente en estadio IIIB (FIGO) por una junta interdisciplinaria.
- No tener tratamiento previo quirúrgico, de radioterapia ni de quimioterapia.
- Pacientes que tengan un índice de ECOG igual o menor de 1 y un índice de Karnofsky igual o superior a 70%.

Criterios de exclusión

- Tener una neoplasia previa o concomitante, excepto pacientes con tumores de piel que no sean melanomas.
- Tener un recuento de plaquetas inferior a 100.000 al momento de la evaluación de la junta (conteo manual).
- Pacientes en quienes a pesar de hacerseles una transfusión o aplicárseles las medidas de control del sangrado en caso de estar presente no se logren niveles de hemoglobina mayores o iguales a 10 gr/dl antes del inicio de la primera sesión de radioterapia.
- Pacientes con carcinoma recurrente invasor del cuello uterino.
- Pacientes con compromiso de ganglios paraaórticos en la TC, confirmado histológicamente por BACAF.
- Evidencia de infección pélvica activa y no controlada al momento del inicio del tratamiento.
- Tener depuración de creatinina menor de 45 ml/min confirmada con filtración glomerular menor de 45 ml/min y que después de nefrostomía no presente mejoría
- Tener en el hemograma un recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.500/ml
- Pacientes con cáncer del muñón del cuello uterino.
- Pacientes con evidencia de exclusión renal unilateral.
- Pacientes embarazadas o en lactancia.
- Pacientes con enfermedad metabólica no controlada según criterio de la junta.
- Pacientes que no puedan garantizar el cumplimiento de los procedimientos del estudio.
- No estar asegurada por una entidad que garantice el tratamiento oportuno.

- No aceptar la participación en el estudio con la no firma del consentimiento informado.

Muestra

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo de todas las pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, por lo cual todas las pacientes que cumplieran con estas características eran invitadas a participar.

Tamaño de la muestra

La muestra fue calculada utilizando el programa NCSS a dos colas, con un poder del 80% y una significancia del 95 %. Teniendo en cuenta los resultados de un meta análisis publicado en el 2001 (29), se tomó como valor de HR 0.7. Se plantearon diferentes escenarios posibles de probabilidad del evento y de la desviación estándar según se muestra a continuación.

Ilustración 1. Cálculo de tamaño de muestra

Cox Regression Power Analysis

	Sample Size (N)	Reg. Coef. (B)	S.D. of X1 (SD)	Event Rate (P)	R-Squared		
					X1 vs Other X's (R2)	Two-Sided Alpha	Beta
0,80004	534	0,693	0,300	0,400	0,150	0,05000	0,19996
0,80086	301	0,693	0,400	0,400	0,150	0,05000	0,19914
0,80004	1068	0,693	0,200	0,450	0,150	0,05000	0,19996

Donde el Poder es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula, la cual debe ser cercana a 1, Alfa es la probabilidad de rechazar la hipótesis cierta y Beta la probabilidad de aceptar una hipótesis nula falsa.

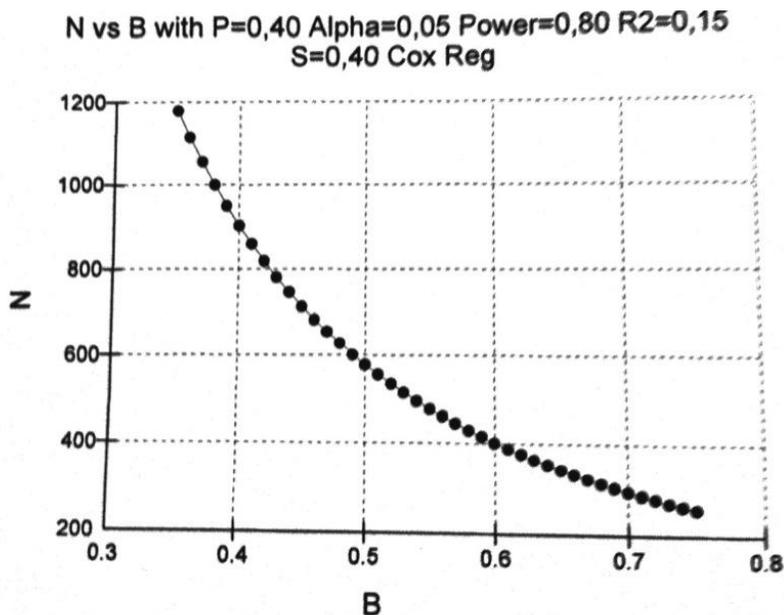
Se estimó entonces un tamaño de muestra de 330 mujeres, a pesar de ser 301 las calculadas cubriendo la posibilidad de algunos rechazos, sin embargo al final del reclutamiento se incluyeron 147 pacientes, considerando en una análisis interino suspender la inclusión debido por la baja tasa de reclutamiento, y debido a que con los resultados disponibles, se considero que para alcanzar la probabilidad de que los eventos tuvieran una variación significativa se requería ampliar el reclutamiento a más de 800 mujeres para encontrar diferencias estadísticas, de acuerdo al siguiente calculo:

Ilustración 2 Recalculo de tamaño de muestra

Cox Regression Power Analysis

	R-Squared						
	Sample	Reg.	S.D.	Event	X1 vs	Two-	
	Size	Coef.	of X1	Rate	Other X's	Sided	
Power	(N)	(B)	(SD)	(P)	(R2)	Alpha	Beta
0,80011	902	0,4000	0,400	0,400	0,150	0,05000	0,19989
0,80032	859	0,4100	0,400	0,400	0,150	0,05000	0,19968
0,80004	818	0,4200	0,400	0,400	0,150	0,05000	0,19996

Ilustración 3 Cálculo de muestra



Variables

Tabla 1. Variables

VARIABLE	DEFINICION	NIVEL OPERATIVO	TIPO
EDAD	Años cumplidos en el momento del inicio tratamiento según fecha de nacimiento.	En años	Cuantitativa Razón
TIPO DE PROCEDENCIA	Rural o Urbana.	1.Urbana 2.Rural	Cualitativa Nominal
REGIMEN SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD	Clasificación según régimen de seguridad social.	1.Contributivo 2. Subsidiado 3. Vinculado 4. Particular	Cualitativa Nominal
INDICE DE KARNOFSKY	Estado funcional del enfermo	Categorías descritas	Cualitativa

	(Anexo 2. Escalas funcionales Anexo 2. Escalas funcionales Anexo 2. Escalas funcionales)	10 – 100%	Ordinal
INDICE ECOG	Estado funcional del enfermo (Anexo 2)	Categorías descritas 0 - 5	Cualitativa Ordinal
BRAZO DE TRATAMIENTO	Según asignación aleatoria registrada en CRF.	1. Radioterapia 2. Quimio-radioterapia	Cualitativa Nominal
DOSIS TOTAL DE TELETERAPIA	Dosis en Gray a la pelvis.	Grays	Cuantitativa Razón
TIPO DE BRAQUITERAPIA	Tipo braquiterapia realizada	1. Alta tasa 2. Baja tasa	Cualitativa Nominal
DOSIS TOTAL DE RADIOTERAPIA	Sumatoria de las equivalencias de las dosis en Gray de la braquiterapia en punto A y punto B y la teleterapia.	Grays	Cuantitativa Razón
DURACION TOTAL DE LA RADIOTERAPIA	Tiempo en días que duro la aplicación de tratamiento incluyendo teleterapia, braquiterapia y refuerzo.	Días	Cuantitativa Razón
DOSIS TOTAL QUIMIOTERAPIA	Dosis total en mg recibida	Miligramos	Cuantitativa Razón
NUMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA	Numero de ciclos totales aplicados de quimioterapia	Ciclos	Cuantitativa Razón
RELACION DEL EVENTO ADVERSO CON LA ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO	Se considera evento adverso relacionado cuando existe una relación temporal razonable entre el tiempo de evento y la aplicación de la intervención terapéutica; y/o se conoce previamente que el evento es producido por la intervención y no	1. SI 2. NO	Cualitativa Nominal

	<p>puede ser producido por otros factores del paciente como su condición clínica o la terapia concomitante; y ocurre inmediatamente después de la intervención terapéutica, o se suspende al suspender la intervención o si se presenta en el sitio de aplicación de la intervención.</p>		
<p>GRAVEDAD DEL EVENTO ADVERSO</p>	<p>Se define como evento adverso serio a todo evento médico adverso que a cualquier dosis :</p> <p>Resulte en muerte, amenace la vida, requiera hospitalizar el paciente o prolongar la hospitalización, resulte en discapacidad o incapacidad persistente o significativa o resulte en eventos médicos importantes que no amenacen la vida de manera inmediata o resulten en muerte u hospitalización, pero que pongan en riesgo al paciente o que requieran intervenciones encaminadas a prevenir la situaciones previamente descritas.</p>	<p>1. Serio</p> <p>2. No serio</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>
<p>EVENTOS ADVERSOS TEMPRANOS RELACIONADOS CON QUIMIOTERAPIA</p>	<p>Presentación de eventos adversos relacionados según escala CTCAE hasta los 30 días después de la última aplicación de quimioterapia.</p> <p>(Anexo 3)</p> <p>Se considera evento adverso la ocurrencia de cualquier evento en cualquier paciente incluido en el protocolo, a quien se le haya practicado la intervención terapéutica en estudio.</p>	<p>Escala CTCAE</p> <p>0 - 5</p>	<p>Cualitativa Ordinal</p>
<p>EVENTOS ADVERSOS TARDIOS RELACIONADOS CON QUIMIOTERAPIA</p>	<p>Presentación de eventos adversos posterior a los 30 días después de la última aplicación de quimioterapia relacionados según escala CTCAE.</p> <p>(Anexo 3)</p>	<p>1. Evento adverso relacionado con el tratamiento</p> <p>2. Evento adverso no relacionado con el tratamiento</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>

<p>EVENTOS ADVERSOS TEMPRANOS RELACIONADOS CON RADIOTERAPIA</p>	<p>Presentación de eventos adversos relacionados según escala SOMA hasta el seguimiento de los 180 días (Anexo 4)</p>	<p>1. Evento adverso relacionado con el tratamiento 2. Evento adverso no relacionado con el tratamiento</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>
<p>EVENTOS ADVERSOS TARDIOS RELACIONADOS CON RADIOTERAPIA</p>	<p>Presentación de eventos adversos relacionados según escala SOMA durante el seguimiento posterior a los 180 días. (Anexo 4)</p>	<p>1. Evento adverso serio 2. Evento adverso no serio</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>

Hipótesis

Hipótesis de estudio:

La quimioterapia más radioterapia concomitante en los pacientes con carcinoma de cuello uterino en estados IIIB, presenta una mayor incidencia de eventos adversos serios y no serios relacionados con el tratamiento

Hipótesis nula:

La quimioterapia más radioterapia concomitante en los pacientes con carcinoma de cuello uterino en estados IIIB, presenta una menor o igual incidencia de eventos adversos serios y no serios relacionados con el tratamiento

Técnica de recolección de la información

Los datos de los pacientes, una vez estos aceptaban la inclusión en el estudio, eran consignados en los formatos diseñados para tal fin por parte del investigador principal o los coinvestigadores (Anexo 5). Del mismo modo se realizaba el registro de los datos del seguimiento, conforme a la programación de los mismos, tanto en los Formatos de Reporte de Caso (Anexo 6), como en el sistema institucional de atención de pacientes (SAP).

Los datos de los pacientes incluidos consignados en los formatos de reporte de caso se encuentran almacenados bajo la salvaguarda del investigador principal o sus delegados. Los archivos correspondientes a historia clínica, reposan en el archivo del Instituto Nacional de Cancerología, cuando se tratase de archivos físicos, y en el sistema institucional de gestión de historias clínicas (SAP), cuando se tratara de historias digitales. Las bases de datos del presente estudio se encuentran bajo la tutela del investigador principal y se encuentran disponibles, para cuando el comité de Investigación o Ética lo requieran.

Materiales y métodos

Aleatorización

Se elaboró una lista de 330 números aleatorios en bloques balanceados de 10 sujetos en cada grupo. Cada vez que ingresaba una paciente a la junta y firmaba el consentimiento, el coordinador del ensayo contactaba telefónicamente al grupo de monitoria del Instituto Nacional de Cancerología (según manual de asignación aleatoria), donde la monitora encargada asignaba el paciente al tratamiento de acuerdo con la lista de números aleatorios. Una vez el coordinador tenía la información de la intervención asignada, lo daba a conocer al investigador principal y los coinvestigadores.

Descripción de las intervenciones

Las pacientes que fueron incluidas en el presente estudio, son aquellas que participaron en el protocolo de quimo radioterapia concomitante en Ca de Cuello Uterino estadio clínico IIIB, las cuales durante la intervención fueron aleatorizadas a recibir dos tipos de terapia:

- Radioterapia la cual incluía teleterapia + braquiterapia de alta o baja tasa.
- Quimioterapia concomitante con cisplatino 40 mg/m² semanal durante 6 semanas, asociados a radioterapia pélvica.

Estas pacientes fueron seguidas por el tiempo estipulado en el protocolo original, consignándose los efectos adversos en los dos grupos de terapia, los cuales fueron objeto de análisis en el presente trabajo.

Procedimientos

Las pacientes fueron asignadas a uno de dos siguientes grupos:

Grupo A: Recibieron radioterapia (teleterapia + braquiterapia de alta o baja tasa)

Grupo B: Recibieron quimioterapia (cisplatino) más radioterapia concomitante
(teleterapia + braquiterapia de alta o baja tasa)

Radioterapia

La radioterapia recibida en cada uno de los dos grupos de tratamiento fue igual. Para la radioterapia externa las pacientes recibieron 5040 cGy a la pelvis, en 28 fracciones de 180 cGy/día, 5 fracciones por semana, completándose en 5 semanas +/- 3 días. Se utilizo acelerador lineal con energía de fotones de 6 MV o de 18 MV cuando el diámetro AP era mayor de 20 cm.

Al completarse las tres primeras semanas de tratamiento, se evaluó a la paciente con examen físico y paraclínicos; se programo la braquiterapia intracavitaria de alta tasa de dosis si el tumor media menos de 4 centímetros y se lograba histerometría; por el contrario, si el tumor media más de 4 centímetros o no se lograba histerometría por efecto del volumen tumoral, se continuaba manejo con teleterapia. Al completar 5.040 cGy todas las pacientes fueron evaluadas de nuevo para decidir si el refuerzo parametrial se hacia con o

sin protección de la línea media; si existía enfermedad residual mayor de 4 centímetros o enfermedad residual en vagina, se hacía el refuerzo sin protección de la línea media; si para este momento el volumen tumoral era menor o igual a 4 centímetros se hacía el refuerzo parametrial con protección de la línea media. Este refuerzo se hizo en fracciones de 180 cGy diarios hasta completar una dosis total de 5.580 cGy.

Braquiterapia: Si se utilizaba braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) se prescribían 3.000 a 3.500 cGy a puntos A en un implante, y con alta tasa de dosis (HDR) 4 aplicaciones de 700 cGy cada una. La braquiterapia de alta tasa de dosis se administro concomitante con la teleterapia en la medida de lo posible. El tratamiento intracavitario fue realizado con aplicadores de Fletcher o Amershan.

Especificación de la dosis: Dosis total a punto A (2 cm lateral y 2 cm superior al orificio cervical externo en el plano del implante): 8500 a 9000 cGy. Dosis total a punto B (3 cm lateral a punto A): 6500 a 6700 cGy.

Interrupciones a la terapia: Se registraron las interrupciones durante el tratamiento y su causa. Debido a que la quimioterapia es concomitante si se suspendía la radioterapia también se suspendía la administración de cisplatino y se reanudaba cuando se reiniciaba la radioterapia. La radioterapia se continuaba en caso de que se suspendería la quimioterapia. En caso tal de que se registraran suspensiones no previstas superiores a tres días consecutivos se hacía el cálculo de la dosis biológica equivalente para corregir la atenuación de la dosis secundaria a la interrupción del tratamiento de tal manera que se aumentaba la dosis por fracción en vez de incrementar el número total de fracciones y se

mantenía así el tiempo de tratamiento previsto. Si la interrupción del tratamiento superaba las dos semanas, se requiera un incremento en el tiempo total de tratamiento.

A todas las pacientes se les practico simulación convencional o por TAC y se determinaron los límites estándares para localización y verificación de los campos de radioterapia externa y colocación de protecciones superiores e inferiores. Se tomo placa verificadora cada quince días la cual era revisada por el médico tratante el día correspondiente a la consulta de morbilidad.

Campos pélvicos: Campos AP-PA: Denominados campos I y II respectivamente.

Límite superior: L4-L5, Límite inferior: borde inferior de las tuberosidades isquiáticas, o según compromiso de vagina, usar marcador radio opaco. Límites laterales: a 2 cm por fuera del hueso pélvico. Se colocaron protecciones sobre las crestas iliacas y las cabezas femorales.

Campos laterales derecho e izquierdo: Denominados campos III y IV. Límites superior e inferior se conservan. Límite anterior: borde anterior de sínfisis púbica.

Límite posterior: borde posterior del sacro asegurando la inclusión del 100% del tumor dentro del campo de tratamiento. Se coloca una protección superior y posterior sobre el sacro.

Campo pélvico reducido con protección de línea media (AP-PA): Límite superior: se redujo hasta S1-S2 o hasta más arriba si el volumen tumoral era muy grande. Límite inferior: se conserva. Límites laterales: se conservan. Si se va a hacer protección de línea

media, esta se hacia colocando un plomo rectangular de 10 cm de alto y 4 de ancho en la línea media, desde el límite inferior del campo hasta el promontorio.

Si existía compromiso del tercio inferior de la vagina, se programo teleterapia mediante técnica convencional o conformacional, en campos inguinopélvico anterior y pélvico posterior, denominados I y II respectivamente. Los límites para el campo inguinopélvico anterior correspondieron a: limite superior: L4-L5; límite inferior: dando margen de 2 cm al compromiso vaginal inferior; limites laterales a nivel de espina iliaca anterior y superior. El campo pélvico posterior tendría los mismos límites superior e inferior. El campo pélvico posterior se localizo a 2 cm del hueco pélvico. Se estableció la contribución de dosis a ganglios inguinales y de ser necesario se programo refuerzo a este nivel para alcanzar una dosis mínima de 45 Gy. Para efectos del tratamiento con braquiterapia estas pacientes siguieron el mismo protocolo que el de las demás, con la única diferencia que si había compromiso vaginal macroscópico en la valoración de la tercera semana, la paciente se programo para braquiterapia de baja tasa de dosis a pesar de que se logre histerometría; si en la valoración de la tercera semana no había compromiso macroscópico de la vagina, el tamaño tumoral era inferior a 4 cm y se lograba histerometría se programaba braquiterapia de alta tasa de dosis, 4 aplicaciones a puntos A y se verifico que se prescribiera una dosis de 700 cGy a mucosa vaginal en cada una de las cuatro aplicaciones.

Si en la valoración de la quinta semana la paciente se presentaba sin enfermedad residual a nivel vaginal, y tenia un volumen tumoral inferior a 4 cm, se programo para braquiterapia de baja tasa de dosis con el fin de administrar 3500 cGy a puntos A y se administro manejo con cilindro vaginal de tal manera que la mucosa vaginal recibía 3000 cGy. En caso tal de

que no se pudiera administrar manejo a la vagina con braquiterapia de baja tasa se programo braquiterapia de alta tasa de dosis para administrar 4 aplicaciones cada una de 700 cGy a mucosa vaginal.

Las pacientes que progresaron durante el tratamiento o que tuvieron enfermedad residual persistente macroscópica a nivel de vagina o a nivel de cuello uterino y esta superaba los 4 centímetros podían ser manejadas de manera individualizada de acuerdo con el criterio de la junta de protocolo, aunque se intentaba lograr la máxima dosis administrada respetando las dosis límite para los órganos sanos vecinos al tumor.

Quimioterapia

A lo largo de todo el estudio se aseguro el mismo proveedor del medicamento. Los ciclos se aplicaron de forma semanal en los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36. Las consideraciones descritas a continuación aplicaron para todas las sesiones de quimioterapia programadas.

A la paciente se le indicaba la ingesta de 2 a 3 litros de líquidos en 24 horas (día anterior a la quimioterapia). Se hacia revisión de exámenes por parte de médico (oncólogo clínico) y autorización medica para aplicación del ciclo.

Se administraban líquidos endovenosos así: 3000 cc por metro cuadrado de superficie corporal de solución salina al 0,9% en 3 horas con 5 cc de Katrol y 3cc de sulfato de magnesio en cada 500 cc. 50 % antes del cisplatino y 50% después de cisplatino. Se administro Ondansetron 24 mg diluidos en 100 cc de solución salina al 0,9% durante 30

minutos, 30 minutos antes de aplicar el Cisplatino y Dexametasona 16 mg intravenosos antes de administrar cisplatino.

Administración de cisplatino: Si la filtración glomerular era mayor a 60 cc hora se administraba a una dosis de 40 mg/m² de superficie corporal (máximo 70 mg); si la filtración glomerular estaba entre 45 y 60 ml/min se administraba el 75% de la dosis (30 mg/m²; dosis máxima total 52 mg); si la tasa de filtración era inferior a 45 ml/min o la paciente se encontraba en diálisis, no podía ser incluida en el estudio bajo ninguna circunstancia. En todos los casos la dosis de cisplatino se diluía en 250 cc de solución salina al 0,9% y se pasaba en infusión continua en 1 hora. Una vez terminada la infusión de cisplatino y la hidratación, la paciente era llevada a radioterapia para la sesión correspondiente.

Los exámenes de seguimiento a tomar al inicio del tratamiento con quimioterapia, a la tercera semana y al finalizar eran: cuadro hemático, depuración de creatinina en 24 horas (en aquellos pacientes que la recolección no era confiable se tomaba filtración glomerular), sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, albúmina y transaminasas.

Modificaciones al tratamiento por eventos adversos relacionados con la terapia

Efectos hematológicos: La radioterapia externa y la braquiterapia se suspendían si el recuento de neutrófilos era menor de 1.000, ó el conteo de plaquetas era menor de 50.000. Los recuentos eran realizados dos veces por semana mientras el paciente retornaba a niveles de neutrófilos mayores de 1.000 y plaquetas mayores de 50.000. La quimioterapia era suspendida durante una semana en caso tal de que el conteo de neutrófilos fuera inferior

a 1.500 o el conteo de plaquetas inferior a 100.000; para reiniciar la quimioterapia se requería tener más de 1.500 neutrófilos y más de 100.000 plaquetas.

Efectos adversos gastrointestinales: Las pacientes eran tratadas con una dieta baja en residuos y medicamentos antiperistálticos. La radioterapia externa era interrumpida si había toxicidad gastrointestinal grado 3 ó 4.

Efectos genitourinarios: La radioterapia externa era aplazada si había toxicidad vesical grado 3 ó 4.

Efectos adversos renales:

Para pacientes con depuración o filtración glomerular inicial igual o superior a 60 ml/min: si la depuración de creatinina disminuía a 45-59 ml/min se hizo un ajuste de la siguiente dosis disminuyéndola en un 25% (30 mg/m^2 ; dosis máxima total 52 mg); si la depuración disminuía a 30-44 ml/min, se comprobaba mediante filtración glomerular; si la filtración estaba entre 45-59 ml/min, se hacía una disminución del 25% de la dosis (30 mg/m^2 ; dosis máxima total 52 mg); esta disminución de la dosis se mantenía en los ciclos subsiguientes; si la filtración estaba entre 30-44 ml/min se hacía una disminución del 50% de la dosis de cisplatino (20 mg/m^2 ; dosis máxima total 35 mg) sin suspender el tratamiento. Si se requería ajuste de dosis, se hacía seguimiento semanal con depuración de creatinina; si la paciente estaba en el grupo de filtración de 45 a 59 ml/min y se documentaba un descenso al grupo de 30 a 44 ml/min, se suspendía la quimioterapia de manera definitiva. Si la quimioterapia se aplazaba en más de 2 oportunidades, se continuaba solo con radioterapia.

Para las pacientes con depuración o filtración glomerular inicial entre 45 y 59 ml/min que tuvieron un ajuste inicial de la dosis de cisplatino, se hacía un seguimiento más estrecho de la función renal con depuración de creatinina semanal. Si se documentaba descenso de la función renal por debajo de 45 ml/min confirmado por gammagrafía de filtración glomerular, se suspendía el tratamiento de quimioterapia de manera definitiva.

Los defectos selectivos tubulares renales son comunes y potencialmente severos, hipomagnesemia e hipokalemia. En caso de presentar desequilibrios electrolíticos se realizo terapia de reemplazo para corregirlos

Neurotoxicidad: En caso de toxicidad grado 2, se redujo el Cisplatino en un 25% y en caso de toxicidad grado 3-4 se suspendió el tratamiento.

Seguimiento

Durante el tratamiento: Se evaluaron los exámenes de laboratorio en la semana 3 y 6 por parte del grupo de oncología clínica; examen físico al completar 3600 cGy y al finalizar la radioterapia (por parte del grupo de radioterapia).

Posterior a la finalización del tratamiento se realizo examen físico y toma de citología vaginal cada tres o cuatro meses por dos años por el grupo de ginecología oncológica y radioterapia para valorar la recaída local. Del segundo al tercer año los controles se realizaron cada 6 meses.

Imágenes diagnósticas

Se solicitaron rayos X de tórax anuales y ecografía abdominopélvica semestral, durante el primer año; luego, ambos exámenes se solicitaron cada año.

Exámenes de Laboratorio

Durante el tratamiento se solicitaron 48 horas antes del siguiente ciclo: cuadro hemático, creatinina y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

Reporte de la toxicidad

Se hizo control riguroso de la toxicidad, semanalmente durante el tratamiento, y de acuerdo a esta se hicieron las modificaciones al tratamiento ya previstas. Con base en estos datos recolectados durante el tratamiento y el seguimiento de la paciente se plantea realizar el análisis de seguridad de la terapia, teniendo en cuenta los eventos adversos serio y no serios, relacionados o no a la terapia de acuerdo al criterio del investigador.

Se definió como evento adverso el desarrollo de un acontecimiento médico INDESEABLE y/o NO ESPERADO que ha ocurrido mientras un paciente está recibiendo o luego de que un paciente ha recibido un MEDICAMENTO o PROCEDIMIENTO dentro del estudio. Este se considerara serio si condiciona la reducción o suspensión de alguna intervención o conduce a la muerte, mientras que si no lo hace se considerara no serio. Del mismo modo se considero:

Relacionado: Aquel que ocurre durante la administración de la terapia y hasta 30 días de terminada la misma

Posiblemente relacionado: Existe una relación posible entre la intervención del estudio y el evento adverso, pero el evento adverso puede estar relacionado a algún medicamento o enfermedad concomitante

Probablemente relacionado: Existe una relación causal y de temporalidad razonable entre las intervenciones del estudio y el evento adverso. El evento responde a la interrupción o retiro de la intervención

No relacionado: No hay una relación causal ni de temporalidad entre la intervención del estudio y el evento adverso. Existe una relación casual razonable entre el evento adverso y otro medicamento o enfermedad concomitante

Se definirá como muerte debida a la enfermedad a aquella muerte en la que el cáncer de cuello uterino estuviera implicado en el mecanismo causal, ya fuera como causa directa o como causa antecedente.

Plan de análisis

El análisis descriptivo de los dos grupos de tratamiento se realizó mediante proporciones para las variables categóricas y para las variables numéricas con promedios, medianas, desviaciones estándar y rangos. La comparación entre variables categóricas, se realizó con la prueba de ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplan los supuestos para la ji cuadrado. La comparación entre variables continuas con distribución normal se estableció mediante las pruebas T de Student o ANOVA, y se emplearon las pruebas de Mann-Whitney o de Kruskal Wallis para aquellas variables que no tenían este tipo de distribución. Se validaron los supuestos de normalidad y de homogeneidad de varianzas y se seleccionó la prueba adecuada para cada caso. El supuesto de normalidad se validó mediante la prueba de Shapiro-Wilk y el de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene.

Se realizó una prueba de suma de rangos mediante en modelo de Wilcoxon y el test de Mann-Whitney para el análisis de la relación entre eventos adversos serios, no serios, y totales, considerándolos estadísticamente diferentes si el valor de P de la prueba era menor a 0,05. Para las funciones de supervivencia se empleó el modelo de rango logarítmico (Log-rank) considerándose nuevamente que poseían significancia estadística al alcanzar un valor de P menor a 0,05. El ajuste del modelo fue comprobado gráficamente mediante el método de Kaplan-Meier.

Aspectos Éticos

El presente estudio respeta los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki y revisada en octubre de 2000 en Escocia por la Asamblea Médica Mundial y los de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Es un estudio experimental considerado según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, con un riesgo mayor que el mínimo. Artículo 11: “ ...se consideran: ... los que emplean métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos...” por tanto:

- Este estudio fue realizado por profesionales idóneos para tal fin. La responsabilidad del estudio recayó en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo clínicamente competente.
- La confidencialidad de los datos obtenidos fue garantizada utilizando a manera de identificación el número de la historia clínica. Se limitó el acceso a los instrumentos de investigación únicamente al grupo investigador..
- Se consideraron las reacciones adversas y complicaciones de la quimioterapia con cisplatino y la radioterapia.
- Para que un paciente fuera incluido en el presente estudio, era indispensable que lo hiciera de manera voluntaria y formalizara su aceptación con la firma de un documento escrito de consentimiento informado (Anexo 7), previa información y aclaración de dudas sobre las características de la investigación, proceso que fue realizado por el investigador principal.
- Cualquier condición médica adicional detectada durante la evaluación fue tratada conforme a los protocolos establecidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

- Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.
- Se hizo un seguimiento de los efectos adversos serios y no serios; además se consideraron análisis interinos que permitieran detener el ensayo en caso de comprobar de manera anticipada la superioridad de alguno de los tratamientos.

No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores. La asignación de las intervenciones no implico erogaciones económicas extras para los pacientes.

Este proyecto de investigación, así como la consideración de publicaciones adicionales que de este surgieran, fueron presentadas al Comité de Ética en investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología para su revisión y aprobación. (Anexo 8)

Cronograma

Ilustración 4 Cronograma

	2011												2012											
ITEM	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Diseño																								
Aprobación del comité																								
Reclutamiento de mujeres																								
Ejecución tratamiento de radioterapia																								
Ejecución tratamiento de quimioterapia																								
Ejecución tratamiento de complicaciones																								
Seguimiento clínico																								
Redacción de informes parciales																								
Redacción de informes finales																								
Divulgación de productos																								
Control de la ejecución del proyecto																								

Presupuesto

Los recursos financieros requeridos para el presente proyecto se encuentran incluidos en el presupuesto aprobado para la realización de protocolo de “Quimio radioterapia concomitante en Cáncer de Cuello Uterino Estadio IIIb”, por lo cual no se requieren recursos adicionales a los ya aprobados, ni por la nación, ni por contrapartida, siendo discriminados en el protocolo anterior así:

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación(en miles de \$).

Tabla 2 Presupuesto global

RUBROS 2006	FUENTES			TOTAL
	INC		ASEGURADORES (EPS-ARS)	
	FUNCIONA- MIENTO	INVERSION – NACION		
PERSONAL	620605,425	237136,725	260947,7	1118689,85
EQUIPOS	0	2560,95	0	2560,95
MATERIALES	846	14229,1	2003036,225	2018111,325
SALIDAS DE CAMPO	16920	33840	0	50760
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0	0	0	0
PUBLICACIONES Y PATENTES	0	2295	0	2295
SERVICIOS TÉCNICOS	0	3528	0	3528
COMUNICACIONES	0	2115	0	2115
CONSTRUCCIONES	0	0	0	0
MANTENIMIENTO	3150	0	0	3150
ADMINISTRACION	0	0	0	0
TOTAL	641521,425	481914,775	2263983,925	3387420,125

Presupuesto global de personal de la propuesta por fuentes (en miles de \$).

Tabla 3 Presupuesto global de personal

ACTIVIDADES	FUENTES			TOTAL
	INC		ASEGURADORES (EPS-ARS)	
	FUNCIONAMIENTO	INVERSION - NACION		
DISEÑO	46980,39	7662,375	0	54642,765
EJECUCION DE TRATAMIENTOS	130611,69	0	0	130611,69
CONTROL EJECUCION	94586,4	79364,5125	0	173950,9125
ANALISIS DE LA INFORMACION	47626,455	56833,0875	0	104459,5425
RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO CLINICO	286537,47	88830	260947,7	636315,17
ELABORACION DE INFORMES FINALES	14263,02	9695,7	0	0
TOTAL	620605,425	237136,725	260947,7	1118689,85

- Descripción de los gastos de personal año 2012 (en miles de \$).

Tabla 4 Descripción de Gastos de personal

INVESTIGADOR / EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN Horas/ Semana	RECURSOS			TOTAL
				INC		CONTRAPARTIDA	
				FUNC	INVE	ASEGU	
Investigador principal	Medico radioterapeuta	Control ejecución de proyecto)	4 horas	8778,12	0	0	8778,12
Investigador principal	Medico radioterapeuta	Análisis interinos	4 horas	1463,02	0	0	1463,02
Investigador principal	Medico radioterapeuta	Seguimiento clínico	8 horas	13167,18	0	0	13167,18
Investigador	Medico Ginecólogo oncólogo (Inv. clínica)	Control ejecución de proyecto	4 horas	3941,34	0	0	3941,34
Investigador	Medico Ginecólogo oncólogo (Inv. clínica)	Seguimiento clínico	4 horas	7882,68	0	0	7882,68
Investigador	Medico Oncólogo Clínico	Control ejecución de proyecto	4 horas	3941,34	0	0	3941,34
Investigador	Medico Oncólogo Clínico	Análisis interinos	4 horas	1313,78	0	0	1313,78
Investigador	Medico Oncólogo Clínico	Seguimiento clínico	8 horas	15765,36	0	0	15765,36

Investigador	Medico Ginecólogo oncólogo	Análisis interinos	4 horas	1313,78	0	0	1313,78
Investigador	Medico Ginecólogo oncólogo	Seguimiento clínico	8 horas	15765,36	0	0	15765,36
Investigador	Medico epidemiólogo	Control ejecución de proyecto	4 horas	0	5241,6	0	5241,6
Investigador	Medico epidemiólogo	Análisis interino	20 horas	0	4368	0	4368
Investigador	Estadístico	Análisis interino	4 horas	1313,78	0	0	1313,78
Profesional	En entrenamiento radioterapia	Seguimiento clínico	8 horas	4742,4	0	0	4742,4
Profesional	En entrenamiento Ginecol. oncológica	Reclutamiento	8 horas	4742,4	0	0	4742,4
Profesional	En entrenamiento oncología clínica	Seguimiento clínico	8 horas	4742,4	0	0	4742,4
Profesional	Monitor	Control ejecución de proyecto	10 horas	0	10237,5	0	10237,5
Profesional	Coordinador	Seguimiento clínico	20 horas	0	16380	0	16380
Profesional	Trabajadora social	seguimiento clínico	20 horas	13260	0	0	13260
Técnico	Digitador	Alimentación bases	20 horas	0	5733	0	5733
Profesional	Médicos especialista	Consulta y seguimiento clínico	20 horas	0	0	37752	37752
TOTAL				102132,94	41960,1	37752	181845,04

- Descripción de los equipos que se planea adquirir (en miles de \$).

Tabla 5 Descripción de equipos

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
		INC	ASEGURAD	
COMPUTADOR - procesador INTEL Pentium 4. (2.80GHz, 533 FSB), Español (WBP285S) Windows® XP Home Original, Español (WHXPSP, McAfee SecurityCenter con Antivirus, Firewall, Spyware Removal, Parental Control & Spamkiller - Prueba de 90 días, Español (MCAF90S)	Manejo de información del proyecto,	1720,95	0	0
Archivador vertical de 4 secciones	Almacenamiento y custodia de información	840	0	0
TOTAL		2560,95	0	2560,95

- **Materiales y suministros 2012 (en miles de \$)**

Tabla 6 Materiales y suministros

MATERIALES	JUSTIFICACION	FUNCIONAMIENTO	INVERSION	ASEGURADOR	Total
PAPELERIA Y UTILIES DE OFICINA	Manejo de información del proyecto	0	6572,8		6572,8
PARACLINICOS Y TRTAMIENTOS	Realización de tratamientos establecidos dentro del protocolo	0	0	65937,3	65937,3
FOTOCOPIAS	Manejo de información del proyecto	156	0	0	156
TOTAL		156	6572,8	65937,3	72666,1

- **Servicios Técnicos (en miles de \$)**

Tabla 7 Servicios técnicos

Tipo de servicio	Justificación	Valor
Asesoría	Evaluación diseño del ensayo	3528
Total		3528

Resultados

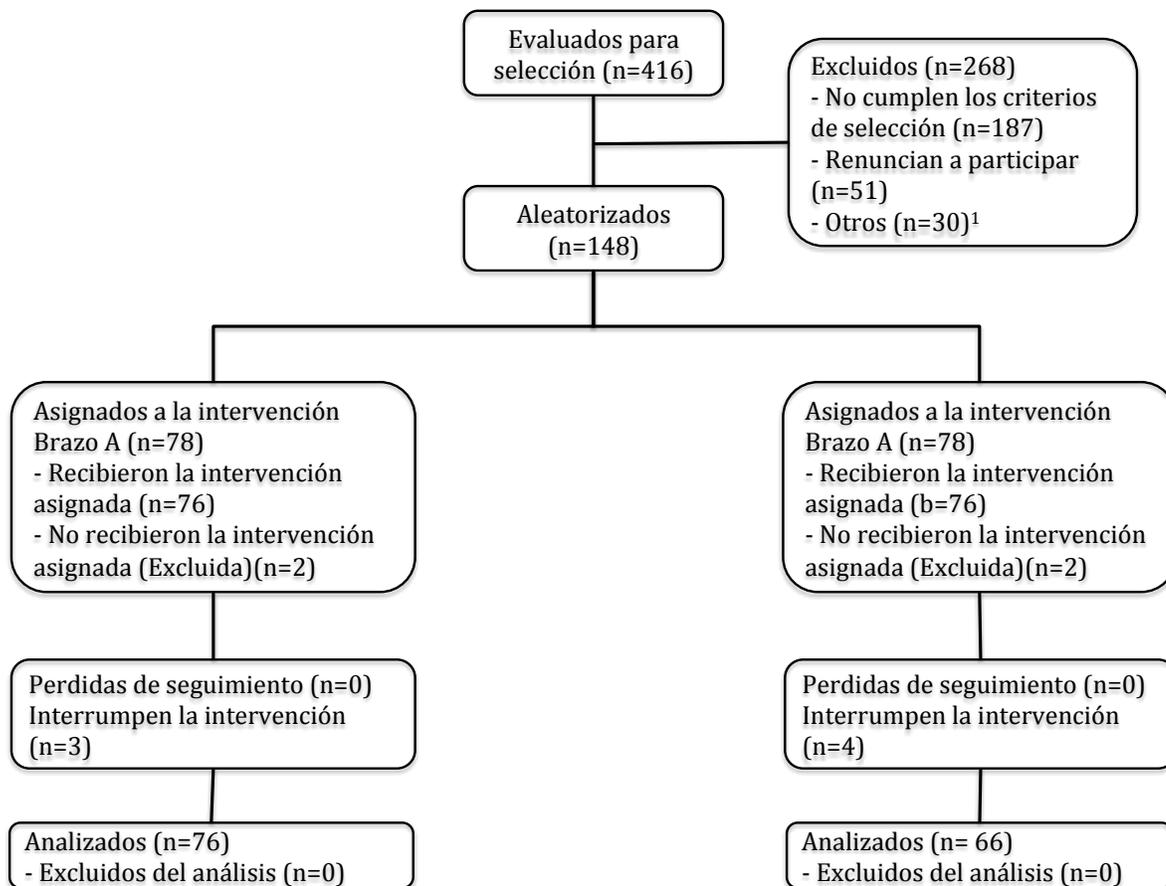
Entre el 30 de agosto de 2007 y el 14 de octubre de 2011 se evaluaron 416 pacientes, de las cuales se consideraron elegibles 147 pacientes, 78 fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con radioterapia en el brazo A, y 69 para recibir tratamiento combinado con Quimioterapia y Radioterapia en el brazo B. Cinco pacientes (2 en el grupo A y 3 en el B), no recibieron terapia después de ser aleatorizadas debido a problemas con aseguramiento que no permitió el inicio oportuno de la terapia.

Las características de las pacientes estuvieron equilibradas en las variables generales, por lo cual se considero que eran tributarias para realizar un análisis comparativo, estas características se consignan en la tabla 8. El análisis de los datos para eventos adversos se realizo por protocolo.

Tabla 8 Características demográficas y de tratamiento administrado

VARIABLE	RADIOTERAPIA	QUIMIORADIOTERAPIA
NUMERO PACIENTES	76	66
EDAD	54,2 años (CI 95% 51,2-56,6)	52,1 años (CI 95% 49,6 – 54,6)
PROCEDENCIA		
RURAL	21 (27,6%)	25 (37,9%)
URBANO	55 (72,4%)	41 (62,1%)
SEGURIDAD SOCIAL		
CONTRIBUTIVO	20 (26,4%)	13 (19,7%)
SUBSIDIADO	47 (61,8%)	41 (62,1%)
VINCULADO	9 (11,8%)	12 (18,2%)
PARTICULAR	0	0
IK	90 -100	90 - 100
ECOG	0 - 1	0 - 1
DOSIS TOTAL TELETERAPIA	51,5 Gy (IC 95% 50,5 – 52,6)	51,8 Gy (IC 95% 50,9 – 52,8)
DURACION TOTAL RADIOTERAPIA	5,71 sem (CI 95% 5,59 – 5,83)	5,75 sem (CI 95% 5,65 – 5,87)
DOSIS TOTAL QUIMIOTERAPIA	NA	226,7 mg
NUMERO CICLOS QUIMIOTERAPIA	NA	5,66 ciclos (CI 95% 5,52 – 5,8)

Ilustración 5 Esquema Consort



¹ Previamente tratadas

Se realizó un seguimiento promedio de 24,09 meses (0,5 – 53 meses), al cabo de lo cual se describieron 241 eventos adversos, 134 se catalogaron como serios, 85 ocurrieron en el brazo A, y 49 en el brazo B; 107 eventos se clasificaron como no serios, con 54 y 53 eventos para cada brazo respectivo. En al primera categoría los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron la progresión de la enfermedad y la muerte, mientras que en el segundo grupo de análisis el evento más frecuente fue la diarrea, la descripción de los eventos se consigna en las tablas 9 y 10.

Tabla 9 Comparación eventos adversos NO serios Brazo A y B

Evento	Eventos adversos NO serios BRAZO A					Eventos adversos NO serios BRAZO B						
	N (%) ¹	Relac	Prob relac	Posib relac	No relac	Desc	N (%)	Relac	Prob relac	Posib relac	No relac	Desc
Absceso dental	0						1				1 (1,89)	
Anemia	1		1 (1,85)				0					
Caída	1				1 (1,85)		0					
Cefalea	1				1 (1,85)		2			2 (3,77)		
Colitis infecciosa	1				1 (1,85)		0					
Diarrea	12	12 (22,22)					14	12 (22,22)		1 (1,89)	1 (1,89)	
Disuria	5	4 (7,41)			1 (1,85)		1		1 (1,89)			
Dolor abdominal	2	1 (0,7)			1 (1,85)		6	5 (9,26)		1 (1,89)		
Dolor lumbar	2				2 (3,7)		0					
Dolor MMII ²	0						1	1 (1,89)				
Dolor torácico	1				1 (1,85)		0					
Estreñimiento	0						1			1 (1,89)		
Faringoamigdalitis	1				1 (1,85)		0					
Flujo vaginal	1				1 (1,85)		1				1 (1,89)	
Hemorragia aguda	1					1 (1,85)	0					
Hemorragia uterina anormal	2	2 (3,7)					1	1 (1,89)				
Hipoacusia	0						1	1 (1,89)				
Incontinencia urinaria	1	1 (1,85)					0					
Infección de vías urinarias	6	5 (9,26)			1 (1,85)		1	1 (1,89)				
Impétigo	0						2	2 (3,77)				
Herpes Zoster	1					1 (1,85)	0					
Masa mama izq	1				1 (1,85)		0					
Nauseas	3	3 (5,56)					7	6 (11,11)			1 (1,89)	
Prurigo	2	1 (1,85)		1 (1,85)			0					
Radiodermatitis	3	3 (5,56)					2	2 (3,77)				
Reacción alérgica	1				1 (1,85)		0					
Rectorragia	1	1 (1,85)					0					
Tenesmo rectal	1				1 (1,85)		0					
Tos	1				1 (1,85)		0					
Toxicidad hematológica	0						4	3 (5,66)			1 (1,89)	
Toxicidad renal	0						1	1 (1,89)				
Trombosis Venosa profunda	0						1				1 (1,89)	
Úlcera sacra	0						1	1 (1,89)				
Vaginitis bacteriana	1	1 (1,85)					1	1 (1,89)				
Vomito	1	1 (1,85)					2	2 (3,77)				

¹ Los porcentajes se expresan en base al total de eventos adversos NO serios para cada brazo.

² MMII: Miembros inferiores

Relac: Relacionado, Prob relac: Probablemente relacionado, Posib relac: Posiblemente relacionado, No relac: No relacionado, Desc: Desconocido

Tabla 10 Comparación eventos adversos serios Brazo A y B

Evento	Eventos adversos Serios BRAZO A						Eventos adversos Serios BRAZO B					
	N (%) ¹	Relac	Prob relac	Posib relac	No relac	Desc	N (%)	Relac	Prob relac	Posib relac	No relac	Desc
Abdomen agudo	1				1 (1,18)		0					
Absceso parafaríngeo	0						1				1 (2,04)	
Anemia	1				1 (1,18)		0					
Apendicitis aguda	1				1 (1,18)		0					
Ca cérvix en progresión	21		2 (2,35)		19 (22,35)		7		1 (2,04)		5 (10,2)	1 (2,04)
Ca de mama	1				1 (1,18)		0					
Ca de esófago	1				1 (1,18)		0					
Cistitis	1				1 (1,18)		0					
Colecistitis	0						1				1 (2,04)	
Depresión respiratoria	1	1 (1,18)					0					
Desequilibrio hidroelectrolítico	0						1	1 (2,04)				
Dolor abdominal	3				3 (3,53)		1				1 (2,04)	
RGE ²	1				1 (1,18)		1				1 (2,04)	
Dolor agudo	1				1 (1,18)		1				1 (2,04)	
Dolor óseo	1				1 (1,18)		1				1 (2,04)	
EPI ³	1				1 (1,18)		0					
Enfermedad renal crónica agudizada	2				2 (2,35)		0					
ECV isquémico ⁴	1				1 (1,18)		0					
Edemas	0						1				1 (2,04)	
Fistula rectal	4			3 (3,53)	1 (1,18)		1	1 (2,04)				
Fistula vesico-vaginal	2		2 (2,35)				2	1 (2,04)	1 (2,04)			
Fractura de fémur	1				1 (1,18)		1				1 (2,04)	
Hemorragia uterina anormal	2			1 (1,18)	1 (1,18)		1				1 (2,04)	
Hipoacusia	0						1	1 (2,04)				
Infección de vías urinarias	6				6 (7,08)		7			1 (2,04)	6 (12,2)	
Muerte ⁵	21		1 (1,18)		18 (21,18)	2 (2,35)	16		1 (2,04)		10 (20,4)	5 (10,2)
Obstrucción intestinal	2			1 (1,18)	1 (1,18)		1	1 (2,04)				
Proctitis actínica	1	1 (1,18)					0					
Síndrome compresión medular	1				1 (1,18)		0					
Falla renal aguda	1				1 (1,18)		0					
Trastorno hidroelectrolítico	1				1 (1,18)		0					
TCE ⁵	1				1 (1,18)		0					
TVP ⁶	4				4 (7,41)		2				2 (4,1)	
Uropatía obstructiva	0						1	1 (2,04)				

¹ Los porcentajes se expresan en base al total de eventos adversos SERIOS para cada brazo.

² RGE: Reflujo Gastroesofágico

³ EPI: Enfermedad Pélvica Inflamatoria

⁴ ECV: Enfermedad Cerebro-Vascular

⁵ TCE: Trauma craneoencefálico

⁶ TVP: Trombosis Venosa Profunda

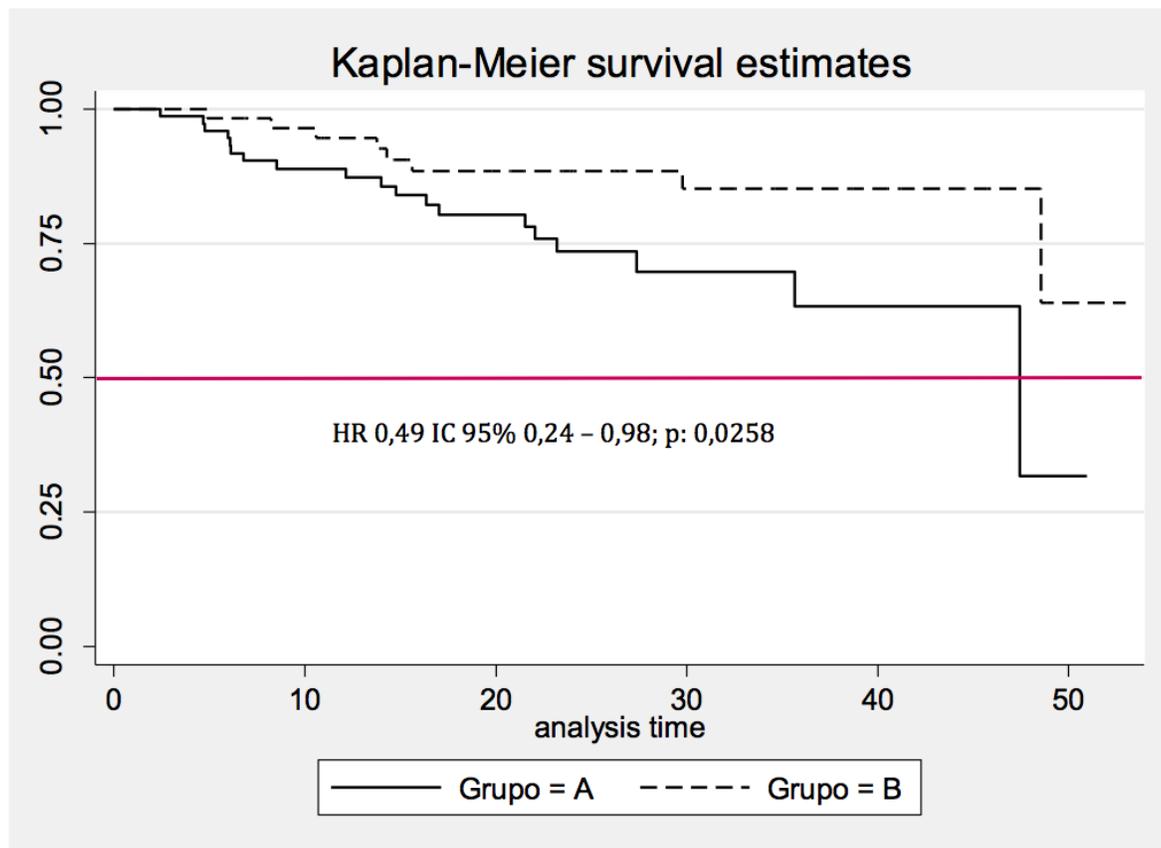
⁷ Los resultados de mortalidad se basan en el registro de eventos adversos a Abril de 2012.

Relac: Relacionado, Prob relac: Probablemente relacionado, Posib relac: Posiblemente relacionado, No relac: No relacionado, Desc: Desconocido

En promedio se presentaron 1,1 eventos serios por paciente en el brazo A, y 0,67 en el brazo B, entre los 142 pacientes que recibieron tratamiento en total (76 brazo A, 66 brazo B), la mediana de eventos serios en el brazo A fue de 1 (0 – 5) y de 0 (0 – 4) en el B, con lo cual al aplicar el test de Wilcoxon mediante una suma de rangos, se encontró que no existía una diferencia estadísticamente significativa, (p: 0,058), aunque si parece existir una tendencia a mayor número de eventos adversos en el brazo A. Para los eventos no serios; el promedio de eventos por paciente fue de 0,71 y 0,78 para el brazo A y B respectivamente, con una mediana de 0 (0 – 3) para el A e igual, 0 para el B (0 – 5), al aplicar el mismo método estadístico que en el análisis previo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa (p: 0,897). Para el total de eventos tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa, al considerar una media de 2 para el brazo A (0 – 5) y de 1 para el B (0 – 6); p: 0,1543.

En la evaluación de supervivencia, la intervención con la estrategia de Quimio y radioterapia fue superior en términos de supervivencia libre de progresión al compararse a la administración de radioterapia sola, después de documentarse 27 eventos en el periodo de seguimiento, 19 de estos ocurrieron en el brazo A y 8 en el brazo B, con lo cual se demostró una diferencia estadísticamente significativa (HR 0,49 IC 95% 0,24 – 0,98; p: 0,0258). Estos resultados se representan en la ilustración 6.

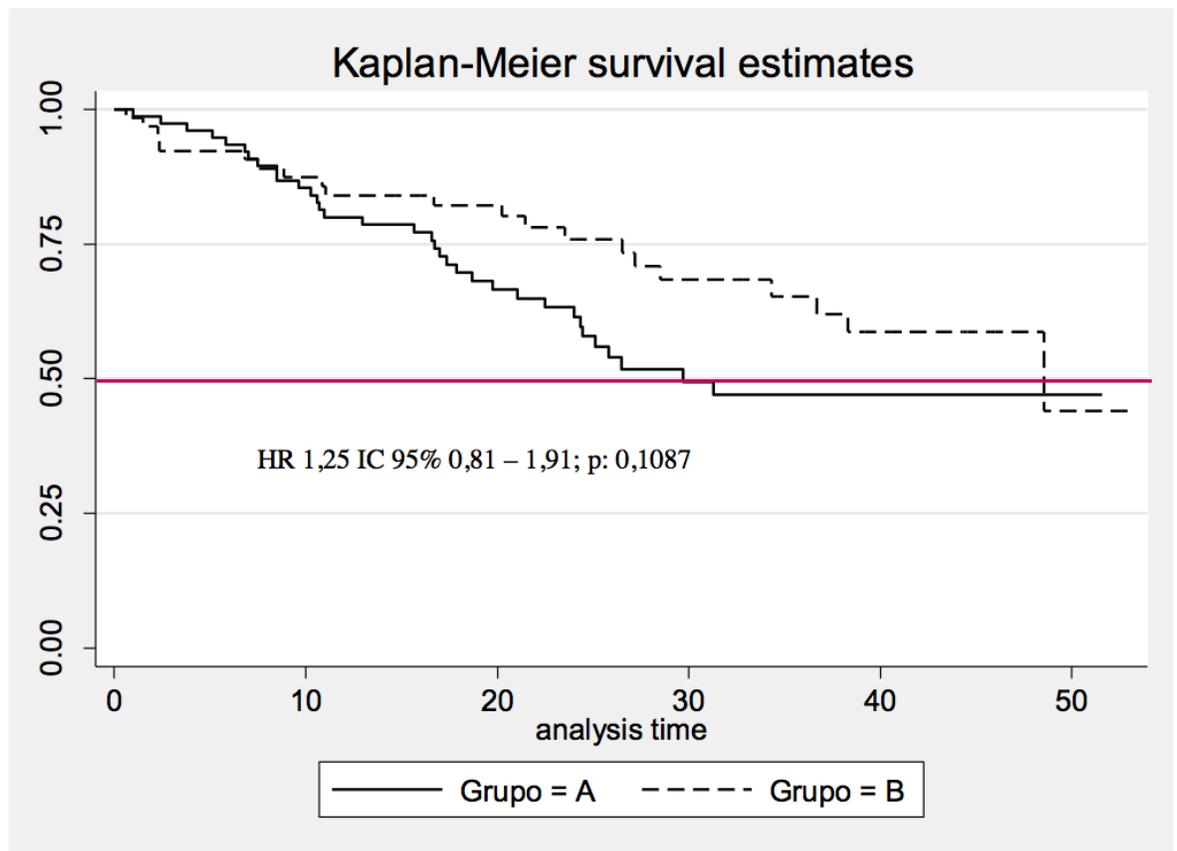
Ilustración 6 Supervivencia libre de progresión



La mediana de supervivencia libre de progresión para el total de la cohorte no fue alcanzada, mientras que en la evaluación por grupos de terapia, en el brazo A fue de 47 meses, mientras que en el brazo B en la evaluación a 50 meses, aproximadamente el 60% de los pacientes permanecían sin progresión.

En términos de supervivencia global, con datos consignados a Junio de 2012, se registraron 34 eventos en el brazo A y 21 en el brazo B, para un total de 55, sin lograr detectar diferencias estadísticas en estas mediciones (HR 1,25 IC 95% 0,81 - 1,91; p: 0,1087), estos resultados se muestran en la grafica 7.

Ilustración 7 Supervivencia global



La mediana de supervivencia global alcanzada en el brazo A fue de 29 meses, mientras que para el brazo B era de 48 meses, a pesar de la diferencia aritmética, esta no fue importante en los primeros 10 meses de seguimiento, con diferencias apreciables desde ese momento hasta el mes 48, cuando se perdía de nuevo el efecto logrado previamente, por lo cual finalmente se considero que no existía ventaja alguna en términos de supervivencia.

Discusión

El tratamiento del cáncer de cuello uterino, se ha convertido no solo un reto terapéutico, si no también en un tópico de salud publica, con factores de riesgo como la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), inicio temprano de vida sexual, múltiples parejas sexuales, otras enfermedades de transmisión sexual, fumar e historia personal de displasia escamosa de cérvix, vagina o vulva (25). Sin embargo, a pesar de este conocimiento de la etiología estrategias, como la vacunación masiva contra cepas patógenas de VPH requeriría de décadas para lograr un efecto notable (30).

El cisplatino se ha considerado el agente de elección para ser administrado concomitante a radioterapia por su efecto radiosensibilizante, el cual logra a través de la peroxidacion lipídica de membranas celulares y denaturacion proteica (31), aunque debido a este mecanismo podría llevar a reducción de la función renal basal entre un 20 y 40% (32), y ototoxicidad entre 2 y 7 días posterior al tratamiento, secundario al daño del órgano de Corti y la estría vascularis (33), desencadena además nauseas y emesis de manera importante (34) (35), mielosupresión en un 25% a 30 % de los pacientes, infarto de miocardio, arteritis cerebral, microangiopatía trombótica, accidentes cerebrovasculares, y alteraciones electrolíticas relacionadas al daño renal (33). La radioterapia por su parte, es en general bien tolerada, sin embargo, presenta efectos adversos como astenia y adinamia (36), radiodermatitis aguda más evidente a partir de los 20-40 Gy, radiodermatitis crónica tras un periodo de latencia variable entre dos y diez años (37), enteritis aguda en 70% de los pacientes que reciben dosis totales >50 Gy, pudiendo aparecer diarrea, anorexia, dolor abdominal o tenesmo, también proctitis, estreñimiento o rectorragias, el compromiso

inflamatorio vesical puede conducir a cistitis hemorrágica, con diversos grados de severidad (37). La irradiación pélvica puede conducir además a nefropatía aguda, hipertensión maligna, hipertensión hiperreninémica y nefropatía crónica, lo cual sumado a los efectos del cisplatino la convierte en una grave complicación.

Por el conocimiento previo, se propuso que la administración concomitante de quimioterapia con cisplatino a la radioterapia era más efectiva que la radioterapia sola, pero acarrea mayor toxicidad, esperando tasas elevadas de falla renal, neurotoxicidad, toxicidad hematológica y gastrointestinal manifestada principalmente por náuseas y vómito, tal como lo había mostrado una evaluación retrospectiva de 105 mujeres mayores de 65 años, con neoplasias de cuello uterino en estadio IB2 a IV (34% estadios III y IV), las cuales recibieron tratamiento con radioterapia o el mismo tratamiento con la adición de cisplatino, encontrando significativamente mayor toxicidad hematológica ($p < 0,0001$) y gastrointestinal manifestada por náuseas y vómito ($p 0,003$) en las pacientes que recibían la estrategia concurrente (40), resultado contrario arroja el presente estudio, con baja incidencia de toxicidad hematológica, catalogada como no seria, y si bien fue más frecuente en el brazo de quimioterapia (7,55%), no presentó finalmente una diferencia proporcional considerable por la baja tasa de eventos. Otro estudio con 133 pacientes tratadas con cisplatino semanal, concurrente a braquiterapia de alta tasa, encontró mayores tasas de toxicidad vesical (15% vs 4,8%, $p: 0,004$), y mayor riesgo de toxicidad rectal (HR 3,06) (41), resultado que difiere al reportado aquí, donde las tasas de complicaciones por la terapia en estos órganos no es diferente con la adición de quimioterapia. Los resultados de nuestro estudio señalaron que agregar cisplatino a la radioterapia no acarrea mayor

toxicidad, tanto en la evaluación de eventos adversos serios, como no serios, resultados que son similares a los de un estudio publicado en el 2011 que evaluaba la utilidad de la quimioradioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IB a IIA que incluyó 172 pacientes para su análisis, sin encontrar que la estrategia combinada aumentara de forma importante la toxicidad hematológica o gastrointestinal grado 3 ó 4, cuando se comparaba con radioterapia sola (11,2 vs 6,1%, p: NS) (39). Las diferencias en los resultados publicados pueden ser fruto de las diversas técnicas de radiación utilizadas, así como en los estadios de la enfermedad incluidos, con una pequeña proporción en IIIB, virtud de nuestro ensayo que incluyó exclusivamente pacientes en este estadio y si bien hubo una tasa importante de eventos como diarrea (22,2%), no hubo ninguna diferencia entre los dos brazos de tratamiento. Para manifestaciones de toxicidad vesical no serias como infección de vías urinarias y disuria se observó proporcionalmente mayor número de eventos en el tratamiento exclusivo con radioterapia, lo cual podría ser explicado por las medidas de hidratación tomadas en los pacientes que reciben quimioterapia, esta diferencia, sin embargo, no fue notoria en los eventos serios y no acarrea ningún impacto en la evaluación global de eventos adversos.

Este estudio muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en términos de seguridad entre los dos tratamientos, y si bien se encontró numéricamente (aunque no estadísticamente), mayores efectos adversos en las pacientes que recibían radioterapia exclusiva, esto puede ser explicado por la premedicación cuidadosa, el manejo profiláctico con esteroides y antieméticos y el control riguroso en la administración de líquidos y electrolitos que recibían las pacientes con terapia sistémica. Para ninguno de los dos

tratamientos se observaron muertes relacionadas directamente con la administración de alguno de estos. Estos datos señalan que la terapia concomitante con cisplatino a radioterapia en las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IIIB es una alternativa segura.

La evaluación de supervivencia se realizó mediante un análisis interino, con un tiempo medio de seguimiento de 2 años, encontrando que a este momento el tratamiento logra impacto en supervivencia libre de enfermedad pero no así en supervivencia global, en donde a pesar de haber una diferencia en la mediana de supervivencia de 24 meses, la baja tasa de eventos hace que no alcance el valor mínimo de las pruebas estadísticas para considerarse significativo, requiriendo aun datos más maduros para poder determinar la validez del desenlace. Estos datos contrastan con los arrojados por el metanálisis llevado a cabo por la colaboración Cochrane (27), en donde las paciente con enfermedad en estadio III y IV, no lograban beneficio en supervivencia libre de progresión o supervivencia global con quimioterapia concomitante a radioterapia, lo cual podría atribuirse a que solo 40 de 1745 pacientes tenían enfermedad localmente avanzada y fueron tratadas con esta estrategia, tamaño mucho menor al reportado aquí.

Este estudio, plantea debilidades asociadas al cierre temprano de reclutamiento debido a la baja tasa de inclusión afectando el tamaño de la muestra, logrando tan solo el 44,5% de la muestra inicialmente calculada, más sin embargo, logrando reclutar mas pacientes que otros estudios diseñados para la misma patología en estadio IIIB (42) (43).

Se necesita llevar a cabo un seguimiento más prolongado para evaluar el posible impacto de la terapia en supervivencia global y si el efecto logrado hasta ahora en supervivencia

libre de progresión se mantiene en el tiempo, del mismo modo, se requiere que se realicen estudios adicionales para pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IIIB, que permita definir el beneficio real de la intervención y la toxicidad de la misma.

Conclusiones

En este estudio el tratamiento concomitante con Radioterapia y Quimioterapia basada en Cisplatino mostró ser un régimen seguro, sin mayores tasas de toxicidad que la radioterapia como tratamiento único, que provee beneficios clínica y estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión. Se espera que con un seguimiento más prolongado se obtenga datos concluyentes en los resultados de supervivencia.

Referencias.

1. IARC. GLOBOCAN. [Online].; 2008 [cited 2011 08 17. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>.
2. ACOG Committee of Practice Bulletins-Gynecology. Diagnosis and Treatment of Cervical Carcinomas. ACOG Practice Bulletin. 2010;(35): p. 1-13.
3. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. The New England Journal of Medicine. 1999; 340(15): p. 1137-43.
4. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY, Cheng DKL, Ng TY, Choy DTK. Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. Journal of Clinical Oncology. 1999; 17(7): p. 2055-2060.
5. Lahousen M, Haas J, Pickel H, Hackl A, Kurz C, Ogris H, et al. Chemotherapy versus Radiotherapy versus Observation for High-Risk Cervical Carcinoma after Radical Hysterectomy: A Randomized, Prospective, Multicenter Trial. Gynecologic Oncology. 1999; 73: p. 196-201.
6. Keys HM, Bundy BN, Stehman A. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical

carcinoma. N Engl J Med. 1999;(340): p. 1154-1161.

7. Rose PG, Bundy PN, Watkins EB. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;(340): p. 1144-1153.
8. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26(35): p. 5802-5818.
9. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2009. Report No.: 1909-8995.
10. Boman K, Sorbe B, Einhorn N, Trope C, Ridderheim M. A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Cervical Cancer (Cervix Uteri). Acta Oncologica. 2003; 42(5/6): p. 546-556.
11. Sujata T, Krishnansu , Monk BJ. The Rationale for the Use of Non-platinum Chemotherapy Doublets for Metastatic and Recurrent Cervical Carcinoma. Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2010; 8(2): p. 108-115.
12. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci III JA. Randomized Comparison of Weekly Cisplatin or Protracted Venous Infusion of Fluorouracil in Combination With Pelvic Radiation in Advanced Cervix Cancer: A Gynecologic

Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(33): p. 8289-8295.

13. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasat Y, Tangkaratt S, et al.. Concurrent Mitomycin C, 5-Fluorouracil, and Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Carcinoma of the Cervix: A Randomized Trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 55(5): p. 1226-1232.
14. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, Franssen E, Balogh J, Fyles A, et al. A Randomized Trial of Standard versus Partially Hyperfractionated Radiation with or without Concurrent 5-Fluorouracil in Locally Advanced Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*. 1998; 69: p. 137-145.
15. Cetina L, Riverab L, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-Gonzalez A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anti-Cancer Drugs*. 2004; 15(8): p. 761-766.
16. Candelaria M, Cetina L, de la Garza J, Dueñas-Gonzalez A. Clinical implications of gemcitabine in the treatment of cervical cancer. *EJC supplements*. 2007; 5(1): p. 37-43.
17. Mutch DG, Bloss JD. Gemcitabine in cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2003; 90: p. S208-S215.
18. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Jeumwananontachai N, Thephamongkhon K. Phase II Study of Concurrent

Gemcitabine and Radiotherapy in Locally Advanced Stage IIIB Cervical Carcinoma.

Gynecologic Oncology. 2001; 81: p. 404-407.

19. Roberts K, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Gutierrez E, Aguilar Y, et al. Interim Results of a Randomized Trial of Mitomycin C as an Adjunct to Radical Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Cervix. *Int. J. Cancer (Radiat. Oncol. Invest)*. 2000; 90: p. 206-223.
20. Tiersten AD, Selleck MJ, Hershman DL, Smith D, Resnik EE, Troxel AB, et al. Phase II study of topotecan and paclitaxel for recurrent, persistent, or metastatic cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2004; 92: p. 635-638.
21. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Vigano R, Scalone S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Annals of Oncology*. 2010; 21(1): p. 61–66.
22. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2007; 105: p. 299-303.
23. Dueñas-Gonzales A, Cetina L, Sanchez B, Gomez E, Rivera L, Hinojosa J, et al. A phase I study of Carboplatin Concurrent with Radiation in FIGO stage IIb Cervix

Uteri Carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 56(5): p. 1361-1365.

24. Higgins R, Bussey M, Naumann W, Hall J, Tait D, Haake M. Concurrent carboplatin and paclitaxel with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: p. 205.e1-205.e7.
25. Tierney JF, Vale C, Symonds P. Concomitant and Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer. *Clinical Oncology.* 2008;(20): p. 401-416.
26. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. 2010; 1: p. 1-38.
27. Rein DT, Kurbacher CM. The role of chemotherapy in invasive cancer of the cervix uteri: current standards and future prospects. *Anti-Cancer Drugs.* 2001; 12: p. 787-795.
28. Wardman P. Chemical Radiosensitizers for Use in Radiotherapy. *Clinical Oncology.* 2007;(19): p. 397-417.
29. Green JA, Kirwamm J, Tierney JF, Symonds P. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2001; 358: p. 781-86.

30. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-Based Versus Non-Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of the Published Literature. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(13): p. 2926-2936.
31. Kintzel PE. Anticancer Drug-Induced Kidney Disorders. *Drug Safety*. 2001; 24(1): p. 19-38.
32. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2007; 334(2): p. 115-124.
33. Tsang RY, Al-Fayea T, Au HJ. Cisplatin Overdose Toxicities and Management. *Drug Safety*. 2009; 32(12): p. 1109-112.
34. Takai N, Nasu K, Miyakawa I. Management of patients with carcinoma of the cervix with anuric renal failure. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2005; 88: p. 156—157.
35. Basch E, Prestud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Antiemetics: ASCO Guideline Update*. 2011 April.
36. Grunberg M, Chua T, Maru A, DeVandry S, Boice JA, Hardwick J, et al. Phase III randomized double-blind study of single-dose fosaprepitant for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. In *J Clin Oncol*; 2010.

37. Champion R, Burton J, Ebling F. Radiotherapy and reactions to ionizing radiation. In MT. S, editor. Textbook of Dermatology. 5th ed.: Oxford: Blackwell Scientific; 1992. p. 3089.
38. Camidge R PA. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. Radiotherapy and Oncology. 2001 ;(59): p. 237-45.
39. O'Brien P. Radiation Injury of the rectum. Radiotherapy and Oncology. 2001; 60: p. 1-14.
40. Chen SW, Liang JA, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Lin WC, Yang SN, Lin FJ.. Late toxicities in concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy plus weekly cisplatin for locally advanced cervical cancer: a historical cohort comparison against two previous different treatment schemes. Eur J Gynaecol Oncol. 2010; 31(5): p. 504-9.
41. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews. 2007; 33: p. 24-38.
42. Wang S, Zhang DS, Pan T, Liu S, Wang MK.. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. Chin J Cancer. 2010; 29(11): p. 959-63.
43. Teh J, Yap SP, Tham I, Sethi VK, Chua EJ, Yeo R, Ho TH, Tay EH, Chia YN,

Soh LT, Khoo-Tan HS.. Concurrent chemoradiotherapy incorporating high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical carcinoma: survival outcomes, patterns of failure, and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer*.. 2010; 20(3): p. 428-33.

44. Park JH, Kim YS, Ahn SD, Choi EK, Shin SS, Kim YT, et al. Concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for locally advanced cervical cancer in elderly women. *Tumori*. 2010; 96: p. 959-965.