

**Quimioterapia más radioterapia concomitante en cáncer de cérvix  
localmente avanzado. Estados IIB y IVA  
Grupo de Ginecología**

**Pedro Hernando Calderón Quiroz**  
Especialista en entrenamiento  
Ginecología Oncológica

**Trabajo de investigación propuesto para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA**

**Director**  
**Alvaro Enrique Pumarejo Armenta M. D.**  
Ginecólogo Oncólogo

**Codirector**  
**Blanca Tortello M. D.**  
Radioterapeuta

**Codirector**  
**Rafael Tejada M. D.**  
Oncólogo Clínico

**Codirector**  
**Raúl Hernando Murillo Moreno M.D.**  
Magister en Salud Pública

**Instituto Nacional de Cancerología  
Grupo de Ginecología  
Santafé de Bogotá, Enero 2000**

# Quimioterapia más radioterapia concomitante en cáncer de cérvix localmente avanzado

## 1. Introducción

El cáncer de cérvix es la segunda causa de cáncer en la mujer en el mundo, siendo la primera causa de cáncer en la mujer en los países en desarrollo.<sup>1</sup>

En los países desarrollados el diagnóstico de cáncer de cérvix se hace en estados tempranos en el 75% de los casos, en tanto en los países en vías de desarrollo que no cuentan con adecuado acceso a los servicios de salud, no existen programas de tamizaje bien implementados y falta educación de la población, el Ca de cervix se diagnostica en más de las dos terceras partes de los casos en estados tardíos de la enfermedad (localmente avanzados: IB2, IIB, III, y IVA o cuando ya se han producido metástasis a distancia IVB).<sup>1,2,3</sup>

Mientras para los estados tempranos la cirugía radical es el pilar fundamental de la terapéutica, en general con buenos resultados (tasas de supervivencia superiores al 90% a los 5 años), para los estados localmente avanzados, la terapia estándar ha sido hasta ahora la radioterapia, con falla en el control locorregional de los estados localmente avanzados de la enfermedad en 20 - 85% de los pacientes.<sup>4,5</sup>

Por esto se han intentado nuevas formas de terapia, que incluyen diferentes esquemas de administración de la radioterapia, la quimioterapia neoadyuvante y la quimioterapia concomitante con la radioterapia.

La quimioterapia concomitante con radioterapia se empezó a emplear desde 1979, se han probado diferentes esquemas, pero solo hasta los más recientes estudios del grupo de ginecología oncológica de los Estados Unidos (GOG) publicados en el New England Journal de Abril de 1999, se han podido demostrar mejorías significativas en las tasas de supervivencia y en los periodos libres de enfermedad para los estados localmente avanzados con la quimioterapia basada en cisplatino y radioterapia concomitante; excepto para los estados IIB y IVA, donde dado el número de pacientes, no se pudo establecer mejorías estadísticamente significativas.<sup>6-9</sup>

Ante la sólida evidencia presentada en estos trabajos, se plantea la necesidad de establecer como nuevo esquema de tratamiento estándar, la quimioterapia más radioterapia concomitante para los estados localmente avanzados.

Teniendo en cuenta que no se ha podido demostrar de manera categórica la mejoría significativa para los estados III B y IVA, con estos esquemas de tratamiento. Y que en nuestro país el Ca de cervix ocupa el primer lugar como causa de cáncer, dentro del cual el 70% de los casos, son localmente avanzados y una buena proporción de estos se encuentra en estados IIB y IVA, iniciamos este estudio con la finalidad de alcanzar un grupo

adecuado de pacientes que nos permitan obtener conclusiones significativas respecto a la respuesta del tratamiento concomitante de quimio más radioterapia en este tipo de pacientes.

## 2. Marco teórico

El cáncer de cérvix, es el segundo más frecuente en mujeres en todo el mundo, correspondiendo al 15% de todos los cánceres en la mujer y siendo el 80% de todos los casos, diagnosticados en los países en desarrollo.<sup>1,10-13</sup>

En Estados Unidos de América, es la tercera neoplasia ginecológica y solo 25% de los pacientes presentan estados localmente avanzados, mientras que en los países en desarrollo, ocupan el primer puesto dentro de las neoplasias en la mujer y se presentan en la mayoría de casos, como estados localmente avanzados. En Colombia es el cáncer más frecuente de Cáncer en la mujer, con una incidencia de 45/100.000 mujeres,<sup>2</sup> en el INC para 1996 ocupó el primer lugar de todos los carcinomas, ocasionando el 27.6% de los cánceres en la mujer, y es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico en nuestro medio.<sup>2,3</sup> Esto básicamente por el mal funcionamiento de los programas estatales, la falta de conocimiento de la población y el difícil acceso a los programas de detección temprana, que tienen su pilar fundamental en la realización de la citología cervicovaginal, lo que ha logrado cambiar la historia natural del Ca de cérvix.

Las mujeres con Ca de cérvix temprano, han sido tratadas exitosamente con cirugía radical, pero las mujeres con carcinoma localmente avanzado tienen pobres tasas de sobrevida a 5 años.<sup>10-13</sup> (tabla 1)

**Tabla 1.**  
**Sobrevida por estados a 5 años**

<b>IA1, IA2</b>	<b>95%</b>
<b>IB1</b>	<b>88% - 92%</b>
<b>IB2</b>	<b>70% - 75%</b>
<b>IIA</b>	<b>70%</b>
<b>IIB</b>	<b>63%</b>
<b>III</b>	<b>40%</b>
<b>IV</b>	<b>12%</b>

**Fuente :** Shingleton H, Orr J. *Cancer of the Cervix* 1995

La radioterapia, que ha sido hasta hoy la terapia estándar para el manejo del cáncer de cérvix falla en el control locorregional de los estados localmente avanzados en 20 a 85% de los pacientes, dependiendo del estado clínico, del tamaño del tumor y del compromiso de los ganglios.<sup>4,5</sup> La capacidad de la radioterapia, para curar el cáncer localmente avanzado, está limitada por el tamaño del tumor, porque las dosis requeridas para tratar los grandes tumores, exceden el límite de toxicidad de los tejidos normales adyacentes.<sup>14-17</sup>

La recurrencia locorregional ocurre en 60 - 70%, de todas las fallas las metástasis a distancia ocurren en 8 - 20% de las pacientes con Ca localmente avanzado.<sup>4,5</sup>

Tratando de mejorar las respuestas del tumor, se han intentado diferentes formas de tratamiento, para aumentar los periodos libres de enfermedad y las tasas de sobrevida :

1. Diferentes esquemas de administración de la radioterapia
2. Radioterapia más hipertermia concomitante
3. Quimioterapia neoadyuvante
4. Quimioterapia más radioterapia concomitante

### **2.1. Diferentes esquemas de administración de la radioterapia**

La tecnología ha permitido que las máquinas para la administración de la radioterapia se hayan desarrollado, y hoy en día los equipos a base de Cobalto han sido casi completamente reemplazados por aceleradores lineales, que permiten mejor cálculo de la dosis y optimizan su distribución.

Se ha investigado el tiempo de tratamiento como factor pronóstico, demostrando que este es independiente en el control del cáncer de cérvix, igualmente se ha encontrado, que el tiempo límite para obtener los mejores resultados en Ca de cérvix localmente avanzado es de 8 semanas.<sup>17,18</sup> Confirmando el argumento teórico de la repoblación acelerada durante el curso del tratamiento.

Se han podido establecer que las dosis óptimas para el tratamiento del Ca de cérvix localmente avanzado son de 85 a 90 Gy, en puntos A.<sup>4,20,21</sup>

Las diferentes formas de administración de la braquiterapia (de baja tasa y de alta tasa), por ahora no han demostrado diferencias en cuanto al control local, tasas de sobrevida y complicaciones. Sin embargo han demostrado que permiten manejar el paciente de manera ambulatoria, dan mayor radioprotección y una mejor distribución de la dosis en cada paciente.<sup>20,21,22</sup> A pesar de todos estos avances la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad en los estados localmente avanzados, no han podido ser disminuidos de manera significativa.

### **2.2. Radioterapia más hipertermia concomitante**

Las primeras descripciones del uso de hipertermia en tumores malignos datan de 1909 y 1910 en Alemania. En las siguientes décadas hubo interés ocasional, pero solo en los años 60 se renovó la curiosidad científica.<sup>23</sup>

Desde ese momento se han producido un gran número de estudios clínicos que han demostrado la eficacia de la hipertermia cuando se utiliza concomitantemente con radioterapia, quimioterapia ó una combinación de los dos. La hipertermia aumenta la temperatura de los tejidos a 43<sup>0</sup> C; esta temperatura no es nociva para tejidos normales, pero si produce muerte celular en tejidos hipóxicos y de bajo ph, lo cual ocurre normalmente en

tejido tumoral. La hipertermia además inhibe los mecanismos de reparación celular después de una dosis subletal de radioterapia, produciendo así un efecto de radiosensibilización. Los equipos modernos de hipertermia son capaces de aumentar la temperatura de un tejido ya sea superficial como en el cáncer de mama o en el melanoma, hasta tejidos profundos como en el cáncer avanzado de cuello uterino, sin producir toxicidad ó lesiones a células normales.<sup>23</sup>

En Holanda<sup>24</sup> se practicaron 2 estudios clínicos en tumores pélvicos inoperables, en pacientes con cáncer de vejiga estados T3 y T4, cáncer de cérvix estados IIIB y IV y cáncer de recto inoperable o recurrente. El objetivo fue el análisis del control local de la enfermedad. Se incluyeron 363 pacientes, los cuales fueron aleatorizados para recibir radioterapia más hipertermia o radioterapia sola. Se logró evaluar 360 pacientes; las respuestas completas fueron del 24% en el grupo de radioterapia sola y de 56% en radioterapia mas hipertermia. La hipertermia adicional también resultó en un aumento de la sobrevida a 3 años, siendo del 24% en el grupo de radioterapia sola y de 31 % con el tratamiento combinado. Se logró un adecuado tratamiento paliativo en el 60% de los pacientes, con una duración mayor (2 a 6 meses) en el grupo de tratamiento combinado. En este estudio, no se presentó toxicidad por la adición de hipertermia.

Aun faltan estudios aleatorizados, que permitan establecer las ventajas reales del uso de la hipertermia; en el futuro es probable que se tengan mayores aplicaciones y masificación de su uso, con el perfeccionamiento de los métodos no invasivos de la medición de la temperatura, el uso de instrumentos que permitan la planeación exacta del tratamiento en los tejidos tumorales, sin producir alteraciones en los tejidos normales.

### **2.3. Quimioterapia neoadyuvante**

La quimioterapia como primera línea de tratamiento en los estados localmente avanzados de Ca de cérvix, se ha utilizado teniendo en cuenta las experiencias acumuladas en el tratamiento de otros carcinomas escamocelulares, especialmente de cabeza y cuello.

El principio teórico para el uso racional de la quimioterapia neoadyuvante, radica en que la quimioterapia actúa mejor cuando se da como parte inicial del tratamiento, porque la vasculatura del tumor está intacta, pudiendo de esta manera llegar mejor a las células tumorales, reduciendo el volumen tumoral y probablemente, erradicando las metástasis, subclínicas.<sup>25</sup>

Se han realizado desde 1980 diferentes estudios, empleando diversos medicamentos, en dosis, número de ciclos y vías de administración diferentes, tratando de obtener los mejores resultados.<sup>26-31</sup> Las mejores respuestas por lo menos iniciales, se han obtenido con la combinación de Cisplatino e Ifosfamida.<sup>32</sup>

Los estudios muestran respuestas iniciales, que oscilan entre el 10 y el 20% para las respuestas clínicas completas y hasta el 60 al 70% en respuestas parciales, permitiendo llevar a cirugía el 70 y 80% de las pacientes que antes eran inoperables, lo cual hizo que en

primera instancia se mostrara una tendencia a mejorar las respuestas, sin embargo el periodo libre de la enfermedad y las tasas de sobrevida total, no se han modificado en 8 de 9 de los mas grandes estudios publicados hasta ahora.<sup>31</sup>

#### **2.4. Quimioterapia más radioterapia concomitante**

Steel y Peckman,<sup>33</sup> postularon en 1979 las bases biológicas del concepto de aditividad de los mecanismos de la quimio y la radioterapia : 1. Cooperación espacial en la que un agente es activo contra células tumorales, que no han sido atacadas por otro agente 2. Adición de dos ó más agentes producen adición de los efectos antitumorales, de cada uno de ellos 3. No hay adición de la toxicidad en los tejidos normales.

Teóricamente la quimio y la radioterapia tienen efectos sinérgicos:<sup>34</sup>

- a. La quimioterapia puede incrementar la sensibilidad del tumor a la radiación, sincronizando las células en una fase quimiosensible del ciclo (G2, M) e inhibiendo la reparación del daño subletal producido por la radiación.
- b. La radioterapia es usada localmente mientras la quimioterapia es de uso sistémico, actuando sobre las micrometástasis subclínicas.
- c. Reduce el número de células hipóxicas resistentes a la radiación, disminuyendo el volumen tumoral.
- d. Por acción citotóxica directa.

Desde 1979 se han venido realizando estudios, que combinan la quimioterapia y la radioterapia administradas concomitantemente. El GOG ha llevado a cabo varios estudios comparando Hidroxiurea más radioterapia con radioterapia sola y Misonidazole más radioterapia y radioterapia más Cisplatino y 5 fluorUracilo concomitantes.<sup>35-41</sup>

El tratamiento con Hidroxiurea y radioterapia mejoró significativamente las tasas de respuesta completa, el tiempo libre de enfermedad y de sobrevida total. Comparado con el Misonidazole, la concomitancia con Hidroxiurea tiene menor toxicidad y mejores periodos libres de enfermedad y sobrevida.<sup>42</sup>

Los estudios iniciales, que comparan la radioterapia más hidroxiurea con radioterapia más cisplatino y 5FU, no pudieron demostrar ventajas de estos últimos sobre la combinación con hidroxiurea en cuanto a los periodos libres de enfermedad y la sobrevida. La hidroxiurea más radioterapia era la combinación estándar para el tratamiento del Ca de cervix localmente avanzado.<sup>43</sup>

Estudios recientes cooperativos del GOG han demostrado que la quimioterapia basada en cisplatino, dada concomitantemente con radioterapia, prolonga los periodos libres de enfermedad y la sobrevida en los estados localmente avanzados, así como en mujeres con estados I - IIA, que tienen indicaciones para recibir radioterapia (metástasis a los ganglios

linfáticos pélvicos, enfermedad en los parametrios ó márgenes de sección positivos), sin tener toxicidad muy importante.<sup>45-48</sup>

En el estudio de Rose<sup>8</sup> los pacientes con carcinoma de cérvix en estados clínicos IIB, III y IVA, con ganglios paraaórticos negativos, fueron tratados con radioterapia externa (51Gy), combinada con 30 Gy al punto A de braquiterapia, con 3 regímenes de quimioterapia concomitante: cisplatino solo, cisplatino y 5FU e hidroxiurea, e hidroxiurea sola. El análisis incluyó 526 pacientes. La media de duración del seguimiento fue de 35 meses. Los grupos que recibieron cisplatino tuvieron un periodo libre de enfermedad a 3 años del 69%, en comparación con 37% para el grupo de hidroxiurea ( $p < 0.001$  para las 2 comparaciones). Los dos grupos que recibieron cisplatino tuvieron una tasa de sobrevida significativamente mayor comparada con el grupo que recibió solo hidroxiurea. La toxicidad hematológica fue mayor en el grupo tratado con tres drogas, que en los grupos tratados con cisplatino ó hidroxiurea solo.

El grupo de radioterapia oncológica de los Estados Unidos (RTOG)<sup>7</sup>, recientemente completó un estudio randomizado de 388 pacientes con estados IIB a IVA, ó IB,IIA con diámetro del tumor mayor de 5 cms., ó ganglios pélvicos positivos; en el que los pacientes fueron tratados con radioterapia pélvica y paraaórtica ó radioterapia pélvica y 3 ciclos de quimioterapia concomitante con cisplatino ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) y una infusión de 5FU ( $1000 \text{ mg/m}^2$  por día por 4 días). Con una media de seguimiento de 43 meses, la tasa de sobrevida a 5 años en el grupo de radioterapia concomitante con cisplatino y 5FU fue de 73%, comparada con 58% del grupo de radioterapia sola ( $p = 0.004$ ), el periodo libre de enfermedad fue de 67% y 40% respectivamente ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencias significativas en las complicaciones en los dos grupos y **no hubo diferencia significativa en la sobrevida entre los dos grupos de pacientes para los estados III y IVA, sin embargo no hubo un suficiente número de pacientes en estos subgrupos.**

En el GOG 123<sup>6</sup> los pacientes elegibles, fueron mujeres con Ca de cérvix IB2, con ganglios pélvicos y paraaórticos negativos. En este estudio, 183 pacientes fueron randomizados para ser tratados con radioterapia externa e intracavitaria seguida por histerectomía extrafacial y 186 pacientes recibieron radioterapia pélvica externa e intracavitaria más cisplatino  $40 \text{ mg/m}^2$ , sin exceder  $70 \text{ mg}$  una vez por semana por seis semanas; seguida de histerectomía extrafacial. Con una media de seguimiento de 35.7 meses, las tasas de sobrevida libre de enfermedad del grupo tratado con radioterapia más cisplatino, fueron del 79%, comparadas con 63% del grupo tratado con radioterapia sola ( $p < 0.001$ ). La tasa de sobrevida a 3 años fue de 83% y 74% respectivamente ( $p = 0.0008$ ).

El GOG sudoeste<sup>9</sup> realizó un protocolo comparando radioterapia más hidroxiurea frente a radioterapia más 5FU y cisplatino, en pacientes con Ca de cérvix localmente avanzado en estados IIB, III ó IVA, demostrando, que los pacientes en el grupo de cisplatino más 5 FU disminuía el riesgo de recaída en 21% frente al grupo de hidroxiurea y una disminución del riesgo de morir en 26%.<sup>47,48</sup>



Se observa que la radioterapia concomitante con quimioterapia con base en cisplatino, mejora de manera significativa tanto los periodos libres de enfermedad, como la sobrevida total y debe ser considerada para el manejo de cáncer de cérvix localmente avanzado; debe continuarse manejando bajo protocolos estrictos de seguimiento para confirmar sus ventajas, así como para establecer los mejores regímenes de tratamiento. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos de los estados III y IVA, probablemente por el bajo número de pacientes.

### **3. Justificación**

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer en frecuencia en el mundo,<sup>1,2</sup> en Colombia es el más frecuente, encontrándose más del 60% de los casos al momento del diagnóstico en estados localmente avanzados y constituye la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer.<sup>2,3</sup>

El tratamiento considerado estándar hasta Abril de 1999 cuando fueron publicados los trabajos del GOG<sup>6-9</sup> era la radioterapia (que tenía fallas en el control de la enfermedad en 20 a 85% de las pacientes). Estos trabajos demuestran como se mejoran de manera significativa los periodos libres de enfermedad y la sobrevida total, por lo que se propone como nuevo manejo estándar la quimioterapia con base en cisplatino más la radioterapia concomitante.

En nuestro medio, dadas las deficiencias que existen en los programas de detección temprana y las dificultades que se tienen para acceder a los servicios de salud, encontramos el mayor número de pacientes al momento del diagnóstico con estados avanzados IIIB y IVA de la enfermedad ; esto permitirá superar el déficit de pacientes con estas características en los estudios mencionados, obteniendo conclusiones definitivas de la terapia en estos estados avanzados.

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivos generales**

Comparar la efectividad de la radioterapia sola con la de la radioterapia más la quimioterapia en el manejo del Ca de cervix localmente avanzado, estados IIIB y IVA.

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Describir características demográficas y clínicas de la población de estudio.
2. Describir las características histopatológicas de los tumores.
3. Determinar los sitios de recurrencia local y a distancia.
4. Comparar los periodos libres de enfermedad con radioterapia sola y con radioterapia concomitante con cisplatino en el grupo de estudio y grupo control.
5. Comparar la sobrevida con radioterapia y con radioterapia concomitante con quimioterapia.
6. Establecer, el grado de toxicidad a corto y largo plazo de la radioterapia sola y la radioterapia combinada con cisplatino en los grupos de estudio.

## **5. Hipótesis**

La Quimioterapia más radioterapia concomitante en los pacientes con carcinoma de cérvix (escamoso, adeno ó adenoescamoso) estados IIIB y IVA, mejora la sobrevida en 20% con respecto al tratamiento con radioterapia, incrementándola del 35% al 55%.

La proporción de pacientes libres de enfermedad a 5 años con quimio más radioterapia concomitante mejora de un 30% para los pacientes que reciben radioterapia, a un 50% para los pacientes que reciben quimio más radioterapia concomitante

## 6. Variables

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>
<b>Tratamiento</b>	Esquema asignado de acuerdo al proceso de aleatorización	Nominal	1. Radioterapia 2. Quimio+Radioterapia
<b>Respuesta al Tratamiento</b>	Evaluación de la respuesta al tratamiento	Ordinal	Ver anexo 4
<b>Toxicidad</b>	Efectos adversos de la terapia	Ordinal	Categorías descritas en el anexo 3
<b>Recurrencia</b>	Reaparición de la enfermedad diagnosticada, clínicamente ó por imágenes, con confirmación histológica	Nominal	SI - NO
<b>Localización de la recurrencia</b>	Ubicación anatómica de la recurrencia	Nominal	1. Campo pélvico 2. Fuera del campo pélvico
<b>Sobrevida</b>	Periodo desde que el paciente ingresa al protocolo hasta la fecha de muerte o el último control	Numérica	Meses
<b>Periodo libre de enfermedad</b>	Tiempo desde la fecha que termina el tratamiento hasta que reaparece la enfermedad o hasta el último control	Numérica	Meses
<b>Sitios de recurrencia</b>	Ubicación anatómica de la recurrencia	Nominal	a. Local b. A distancia
<b>Edad</b>	Años cumplidos al ingresar al protocolo	Numérica	Años

<b>Indice de Karnofsky</b>	Capacidad de ejecución del enfermo	Ordinal	Categorías descritas en el anexo 2
<b>Estado FIGO</b>	Extensión de la enfermedad	Ordinal	Categorías descritas en el anexo 1
<b>Tipo Histológico</b>	Variedad histológica	Nominal	Escamoso, adeno, adenoescamoso
<b>Grado de diferenciación</b>	Grado de atipias y mitosis que presenta el tejido	Ordinal	Bien, moderado, mal diferenciado(I,II,III) y no determinado
<b>Braquiterapia</b>	Radioterapia intracavitaria	Nominal	Alta tasa, baja tasa

## **7. Metodología**

### **7.1. Tipo de estudio**

Ensayo clínico fase III

### **7.2. Muestra**

#### **7.2.1. Población de referencia**

Pacientes quienes consultan al Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de carcinoma de cérvix (escamoso, adeno, adenoescamoso), estados IIIB y IVA.

#### **7.2.2. Tamaño de la muestra**

P<sup>1</sup>: 35%

P<sup>2</sup>: 55%

Confianza 95%

Poder 80%

Margen de seguridad 5%

n: 101 pacientes por grupo

n total: 202 pacientes

#### **7.2.3. Técnica de muestreo**

Se realizará muestreo aleatorio, las pacientes que ingresen al estudio serán asignadas a uno de los 2 grupos de tratamiento, de acuerdo con la secuencia de llegada a la junta interdisciplinaria correspondiendo igualmente, a la secuencia seguida en la tabla de número aleatorios.

## **7.3 Criterios de Inclusión y exclusión**

### **7.3.1. Criterios de inclusión**

1. Pacientes con carcinoma primario, sin tratamiento previo, confirmado histológicamente.
2. Carcinoma infiltrante del tipo escamocelular, adenocarcinoma, ó adenoescamoso del cervix uterino, en estados clínicos: IIIB y IVA.
3. Pacientes con ganglios paraaórticos negativos.
4. Pacientes con adecuada función de la medula ósea: recuento de blancos mayor o igual de 3000 por mm<sup>3</sup>, plaquetas mayor ó igual a 100.000 por mm<sup>3</sup>.
5. Pacientes con adecuada función renal: depuración de creatinina mayor ó igual a 70 ml/min.

6. Pacientes con adecuada función hepática : Bilirrubina menor ó igual que 1.5 veces el valor normal y SGOT y fosfatasa alcalina menor ó igual que 3 veces el valor normal.
7. Pacientes quienes aprueben y firmen el consentimiento informado.
8. Pacientes con un índice de Karnofsky mayor ó igual al 60%

### **7.3.2. Criterios de exclusión**

1. Pacientes con carcinoma recurrente invasivo del cérvix.
2. Pacientes quienes no pueden ser estadificadas clínicamente de manera adecuada.
3. Pacientes con fistula rectovaginal o vaginorrectal.
4. Pacientes con sospecha de ganglios paraaórticos positivos aún si no han sido sometidos a los procedimientos diagnósticos establecidos.
5. Pacientes con compromiso del tercio inferior de vagina.
6. Pacientes con sepsis ó infección severa.
7. Pacientes con Ca de cérvix del muñón cervical.
8. Pacientes con otro cáncer concomitante excepto Ca de la piel (excluyendo melanoma).
9. Pacientes con un cáncer previo (excepto piel), con un periodo libre de enfermedad no mayor de 5 años.
10. Pacientes embarazadas.

### **7. 4. Métodos de recolección de datos**

Los datos se tomarán por observación directa de las pacientes en cada uno de los procedimientos establecidos y serán consignados en un formato previamente diseñado para ello (ver anexo 6).

### **7.5. Procedimientos**

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, con Ca de cérvix del tipo histológico escamoso, adenocarcinoma ó adenoescamoso, estados IIIB, IVA, deberán asistir a una consulta interdisciplinaria conformada por representantes de los grupos de ginecología, radioterapia y oncología.

En dichos servicios se revisarán la historia clínica, se realizará examen físico general donde se precisará el índice de Karnofsky (I.K.), se determinará la presencia de adenopatías periféricas (supraclaviculares, cervicales, inguinales), si estas están presentes y hay sospecha de que estas sean tumorales, se debe realizar biopsia por aspiración con aguja fina ( BACAF) y/o biopsia excisional. El examen pélvico debe incluir las medidas del tumor, informando 2 de sus dimensiones (el diámetro mayor y el perpendicular a este), extensión parametrial, compromiso de fondos de saco vaginales y si existe sospecha ó no de compromiso a órganos vecinos (vejiga, recto). Se confirmará la clasificación de acuerdo a los parámetros establecidos por la FIGO en 1995 (Anexo 1), se verificará el laboratorio básico establecido (cuadro No. 1).



Las pacientes deberán contar con imágenes diagnósticas como, Rx tórax, tomografía axial computadorizada (TAC) abdominopélvico. Si se diagnostica por TAC la presencia de adenopatías paraaórticas la paciente debe ser llevada a BACAF dirigido por TAC, si este es negativo ó no se realizó la paciente debe ser llevada a biopsia paraaórtica ; si en cualquiera de los dos procedimientos se confirma la presencia de metástasis a ganglios paraaórticos, la paciente se excluirá del estudio.

### **Material y datos de patología**

Todas las pacientes deben tener un reporte de patología por escrito del INC, donde se confirme el tipo y el grado histológico del carcinoma.

Luego de la aleatorización, los pacientes pertenecerán a uno de dos grupos :

#### **Grupo 1, recibirán radioterapia**

#### **Grupo 2 recibirán quimioterapia más radioterapia concomitante**

La radioterapia recibida en cada uno de los dos grupos de tratamiento será igual.

La radioterapia será administrada así :

- Teleterapia : 45 Gy -50.4 en fracciones de 1.8 Gy/día, 5 días por semana 25 -28 fracciones.
- Braquiterapia : 35 - 40 Gy de braquiterapia de baja tasa de dosis en 1 ó 2 implantes, ó su equivalente de braquiterapia de alta tasa de dosis, en 3 a 4 fracciones.
- 5.4 a 9.0 Gy en fracciones de 1.8 Gy de refuerzo parametrial a los parametrios involucrados.
- El tiempo de tratamiento total, no debe exceder de 5 semanas.

### **Quimioterapia**

Cisplatino 40 mg/ m<sup>2</sup> de superficie corporal, sin exceder 70 mg, administrados en 90 minutos, una vez por día en los días 1,8,15,22,29, 36.

### **Radioterapia**

La radioterapia externa debe ser iniciada dentro de las cuatro semanas siguientes al procedimiento quirúrgico, en caso de que este haya sido necesaria para descartar la presencia de ganglios paraaórticos tumorales.

#### **Radioterapia externa**

Las pacientes recibirán 45 Gy a 50.4 Gy de radioterapia externa repartidos homogéneamente a la pelvis en 25- 28 fracciones de 1.8 Gy. El tratamiento debe ser repartido diariamente, cinco fracciones por semana y debe ser completado en 5 semanas +/- 3 días.

Si la radioterapia intracavitaria, no puede ser administrada, se debe continuar la radioterapia externa hasta 6000 cGy, y se reducirán los campos para solo incluir el tumor macroscópico, con adecuados márgenes y llevar la radioterapia externa hasta 7000 cGy.

### **Especificación de la dosis**

La dosis a la pelvis será calculada en la intersección de los ejes de los cuatro campos (técnica de cajón).

La dosis de las **estructuras centrales** debe ser la suma de la dosis en la intersección de los ejes de los cuatro campos y la dosis en el punto A desde el tratamiento intracavitario.

La dosis para **las estructuras al lado de la pared pélvica** deberán ser calculadas bilateralmente y deben ser la suma de dosis en la intersección de los ejes de los cuatro campos, más la dosis intracavitaria a cada punto B, más la contribución desde los campos parametriales.

**Fraccionamiento :** El fraccionamiento convencional consistirá en una fracción por día, totalizando 5 fracciones por semana.

**Interrupciones a la terapia :** Si se presentan interrupciones de dos semanas ó menos, la radioterapia debe ser completada con la dosis total prescrita. Si se presentan interrupciones mayores de dos semanas ocurren estas deben quedar registradas, así como su causa.

### **Braquiterapia intracavitaria**

De acuerdo a la disponibilidad de los equipos, se seleccionará la tasa de dosis a ser usada para braquiterapia alta tasa ó baja tasa de dosis.

### **Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR)**

Al completar la radioterapia externa, el paciente recibirá 35 - 40 Gy en el punto A por un implante intracavitario, con Radio ó su equivalente. La paciente puede recibir este tratamiento en una ó dos aplicaciones a discreción del radiooncólogo.

La primera inserción debe ser hecha tan pronto se termine la teleterapia. Si se van a hacer dos implantes, el segundo implante debe ser colocado dentro de las tres semanas a haber terminado la radioterapia externa.

## **Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR)**

### **Esquema**

- Dosis en el punto A con cada fracción de braquiterapia de HDR : 650 - 750 cGy.
- Número de procedimientos de HDR : 3 -4
- Total de braquiterapia de dosis de HDR en el punto A : 2600 - 3000 cGy

### **Horario**

La braquiterapia de alta tasa se debe iniciar a la semana 4. Cuando se da la braquiterapia de HDR por lo menos se debe hacer una inserción por semana, no se debe dar radiación externa el día de la inserción. Si la mayoría de radiación externa ha sido administrada, pueden hacerse dos inserciones por semana con intervalo de 72 horas para completar el tratamiento en 8 semanas.

### **Dosis**

Cada fracción de braquiterapia será de 650- 750 Gy en el punto A. Cada paciente será tratado con 3 - 4 inserciones de Gy/fracción para obtener una dosis de LDR equivalente de 35 - 40 GY.

### **Instrumentos para HDR**

Se recomienda el tandem y ovoide. Un tandem y cilindro se permite solo para pacientes donde la aplicación de tandem y ovoide no es posible debido a la extensión de la enfermedad.

### **Refuerzo parametrial a los parametrios involucrados**

Se reforzará la dosis a los parametrios comprometidos en el examen inicial, con protección de la línea media, hasta completar 6000 a 7000 cGy en puntos B, con fracciones de 180 cGy/día.

### **Distribución de la dosis para todos los regímenes**

Se utilizará la técnica de cajón de cuatro campos con campos opuestos y paralelos Anteroposterior/Posteroanterior AP/PA y dos campos laterales opuestos. La distribución de la dosis a través del volumen tumoral clínico no debe variar en más del 5% de la dosis recomendada. Todos los campos deben ser tratados diariamente.

### **Materiales para la Radioterapia**

Todas las fuentes serán de energía de megavoltaje con una distancia foco tumor de 80 - 100 cms. Todas las pacientes pasarán a simulación para localización y verificación de los campos

de radioterapia externa y colocar protecciones. El TAC será usado al momento de planear el tratamiento. El tratamiento intracavitario será realizado con aplicadores estandarizados. La braquiterapia intersticial no será permitida en esta prueba.

La radioterapia intracavitaria será administrada con Radio ó Cesio para LDR, Cobalto ó Iridio para HDR en estándar, y se utilizarán aplicadores de tandem y ovoides.

## **Campos de Radioterapia externa**

### **Campo pélvico total**

El volumen blanco de la radioterapia externa, incluye los siguientes parámetros: debe tener adecuados márgenes, incluyendo el volumen tumoral cervical, y toda su extensión macroscópica, con los ganglios pélvicos comprometidos macroscópicamente, así como la posible extensión microscópica a los ganglios pélvicos y al útero.

### **Campos pélvicos AP/PA**

El borde superior del campo pélvico, será una línea que pasa a través del espacio L4-L5, cuando con este límite no se pueda obtener un margen de 2cm. del borde superior del tumor (por compromiso de los ganglios pélvicos iliacos primitivos ó por enfermedad local, este límite podrá ser ascendido hasta máximo el espacio L3-L4.

El borde lateral, será 2 cm. más allá de la pelvis ósea.

El borde inferior, será el borde inferior de los agujeros obturadores ó la extensión mas baja de la enfermedad con por lo menos 3 cms. de margen.

### **Campos pélvicos laterales**

El borde anterior, debe ser una línea horizontal, que pase por el borde posterior de la sínfisis púbica, y el borde posterior una línea vertical, que pase por el borde posterior del sacro.

Los bordes superior e inferior, serán los mismos que para los campos anterior y posterior.

### **Campos de refuerzo parametrial**

Se protege la línea media con un bloque de plomo de 4 x 10 cms. y se continúa con los mismos límites de los campos AP/PA y laterales.

## **Quimioterapia**

- La dosis de cisplatino es 40 mg/m<sup>2</sup>, máximo 70 mg, administrada a máximo 1 mg/min., en 6 ciclos, una vez por semana los días 1,8,15,22,29,36 desde el inicio del tratamiento.

**Preparación:** Las ampollas de 10 y 50 mg., deben ser reconstituidos con 10 mL y 50 mL de agua estéril para inyección respectivamente. Cada mL de la solución resultante, contendrá

1 mg de Cisplatino. La reconstitución como esta recomendada, resultará en una solución clara incolora.

**Almacenamiento :** Los viales de polvo seco sin abrir son estables por el tiempo de vida del lote indicado en el empaque cuando son guardados a temperatura ambiente. La solución acuosa será guardada a temperatura ambiente y protegida de la luz. Una vez reconstituida, la solución es estable por 20 horas a temperatura ambiente.

### **Administración**

Se recomendará a los pacientes aumentar la ingesta de líquidos con un día de anterioridad al inicio del tratamiento. Antes de iniciar la quimioterapia, se administran 16 mg IV de Dexametasona y 1 mg IV de Granisetron. 500 mL de D.A.D 5% más 10 mEq de cloruro de potasio (ClK), más 500 mg de sulfato de Magnesio (MgSO<sub>4</sub>), que serán administrados vía intravenosa a razón de 150 c.c./hora y que se empezarán junto con la administración del cisplatino. El cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup>, serán disueltos en una solución de agua estéril a una concentración de 1 mg/ml e infundidos a una tasa de 1 mg/mL. Después de completar la infusión de cisplatino, y 500 mL adicionales de solución salina deben ser administrados. Este es el mínimo de administración de líquidos recomendados, pero cantidades adicionales pueden ser administradas a discreción del médico tratante. El cisplatino será administrado el primer día de la radioterapia externa, preferiblemente 4 horas antes de la radioterapia. El Cisplatino se repetirá administrado de igual manera los días 8,15,22, 29 y 36. Se administrará este tratamiento por un total de 6 semanas.

### **Modificaciones al Tratamiento :**

#### **Radioterapia**

#### **Efectos hematológicos adversos**

La radioterapia externa será retrasada si el recuento de neutrófilos es menor de 1000, ó el conteo de plaquetas es menor de 50.000. Los recuentos serán realizados dos veces por semana mientras el paciente retorna a niveles de neutrófilos mayores de 1.000 y plaquetas mayores de 50.000. Si se requiere de un tiempo de interrupción mayor de 2 semanas el paciente deberá seguir el tratamiento pero se registrará este retraso así como su causa.

#### **Efectos adversos gastrointestinales**

Los pacientes serán tratados con una dieta baja en residuos y drogas antiperistálticas. La radioterapia externa será interrumpida si hay toxicidad gastrointestinal grado 3 ó 4 ( ver anexo 3). Si se requiere un tiempo más largo de 2 semanas de interrupción el paciente deberá ser sacado del protocolo.

## **Efectos adversos Genitourinarios**

La radioterapia externa será aplazada si hay toxicidad vesical grado 3 ó 4 (ver anexo 3).

## **Efectos adversos de la piel**

La radioterapia no se aplazará por descamación húmeda (eczema) de la piel.

## **Quimioterapia. Modificaciones al cisplatino**

### **Efectos adversos gastrointestinales. Nauseas y vómito**

- Siempre se usará un antiemético profiláctico. Granisetron 1 mg IV
- Para toxicidad grado 4 de nauseas y vómito, se reducirá la dosis de cisplatino en un 25%

### **Efectos adversos renales**

- Si la depuración de creatinina se disminuye por debajo de 50 mL./min, se discontinuará la terapia por una semana, solo se reiniciará la terapia, si la depuración ha superado este nivel, si el aplazamiento debe ser mayor de dos semanas o se ha debido aplazar la quimioterapia en más de 2 oportunidades, se continuará solo con radioterapia.
- Los defectos selectivos tubulares renales son comunes y potencialmente severos. Hipomagnesemia, hipokalemia. En caso de presentar desequilibrios electrolíticos se realizará terapia de reemplazo para corregirlos.

### **Neurotoxicidad (ver anexo 3)**

**Grado 1.** Sin cambios

**Grado 2.** Reducción del Cisplatino en 25%

**Grado 3-4.** Suspender la terapia con Cisplatino

### **Efectos Adversos Hematológicos**

El Cisplatino debe ser administrado a pacientes con conteo de polimorfonucleares mayores a 1.000/mm<sup>3</sup> y plaquetas superiores a 100.000/mm<sup>3</sup>. La terapia debe de ser aplazada 1 semana si estos niveles están por debajo.

La radioterapia externa se deberá continuar mientras la droga es aplazada hasta cuando se tengan conteos de leucocitos menores de 1.000/mm<sup>3</sup> ó plaquetas menores de 50.000/mm<sup>3</sup>. Se debe tener un mínimo de hemoglobina de 10 gr/dL.

Si la demora debe ser mayor de 2 semanas ó el tratamiento debe ser aplazado en más de 1 oportunidad el paciente deberá continuar solo con radioterapia.

## **Seguimiento**

### **Durante el tratamiento**

Se realizará examen físico completo en las semanas 1, 3, 6 y 10

### **Posterior a terminar el tratamiento**

Se realizará examen físico cada tres meses los dos primeros años, posteriormente c/6 meses durante los siguientes 3 años.

### **Imágenes diagnósticas**

Rx de tórax y TAC abdominopélvico, antes de entrar al estudio y durante el seguimiento cada año.

### **Exámenes de Laboratorio**

- Antes de entrar al estudio se solicitan las siguientes pruebas :

Cuadro hemático, creatinina, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), fosfatasa alcalina, bilirrubinas, parcial de orina, depuración de creatinina en orina de 24 horas.

- Durante el tratamiento

Cuadro hemático semanal, creatinina y depuración de creatinina en orina de 24 horas las semanas 1, 4 y 7. Cuadro No. 2

### **Opcional**

Se harán de manera opcional de acuerdo a los hallazgos clínicos, cistoscopia y/o rectoscopia de acuerdo a los hallazgos clínicos, previos a iniciar el tratamiento.

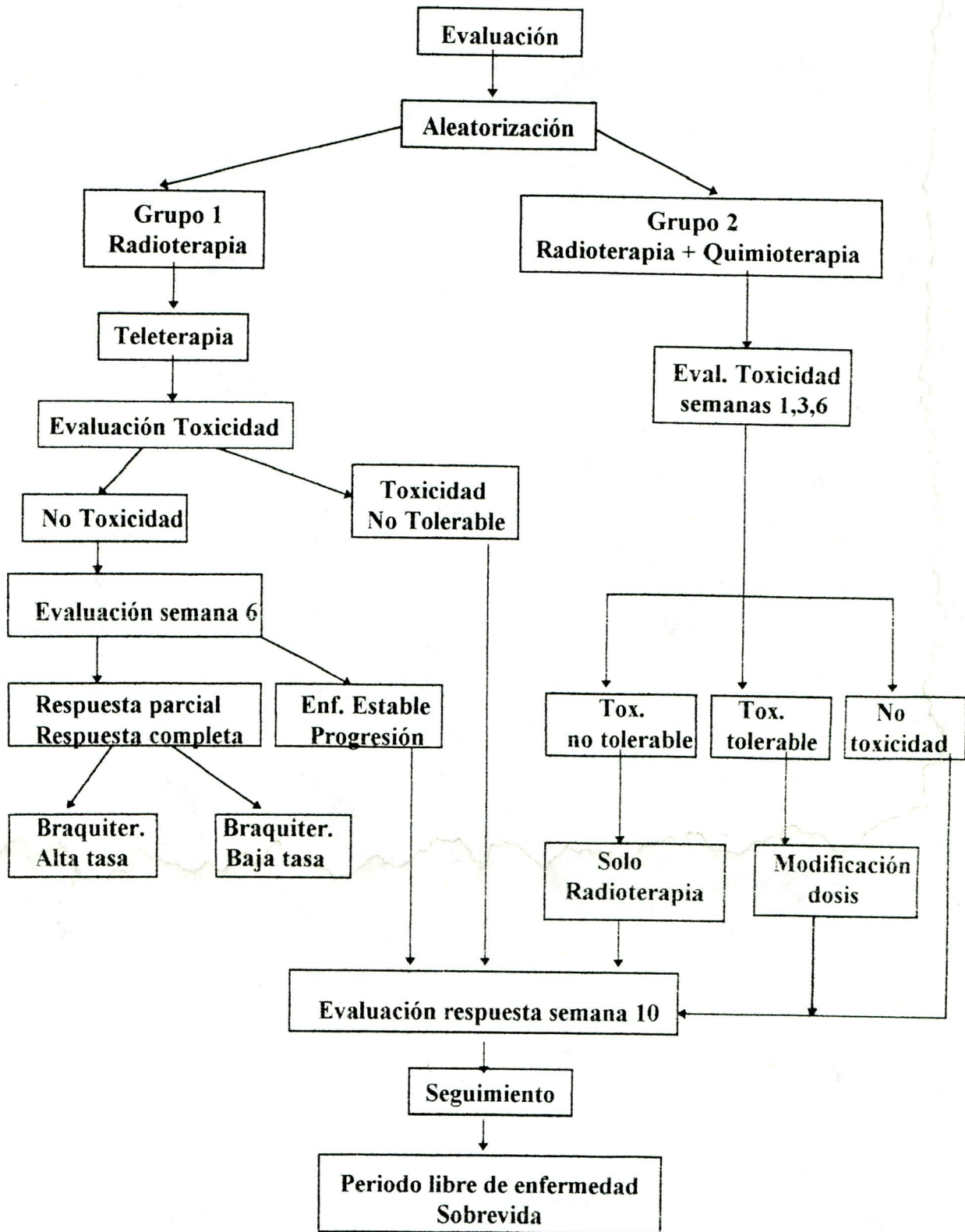
### **Reporte de la toxicidad**

Se hará control riguroso de la toxicidad, semanalmente durante el tratamiento, y de acuerdo a esta se harán las modificaciones al tratamiento ya previstas .

## **8. Plan de análisis**

Se realizará descripción de las variables relacionadas con las características clínicas de las pacientes, utilizando frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para las variables numéricas se obtendrán medidas de tendencia central y de dispersión.

## Diseño del estudio





Cuadro No 1

Exámen físico y pruebas de laboratorio, antes, durante y después del tratamiento

Pruebas y Observaciones	Antes Entrar	Durante el Tratamiento	Después del Tratamiento		
			Semanas 1,3,6,10	C/ 3 m 2 1os. años	C/6m por 3 años
Exam. Físico	X	X	X	X	
TAC	X			1	X
Rx Tórax	X			1	X
C.H.	X	X			
Depuración creatinina	2	2			
SGOT, Fosf. Alcalina, Bilirrubinas	X	X			
Cistoscopia	3				
Rectosigmoidoscopia	3				

1 Anual durante el seguimiento

2 Solo para el brazo de cisplatino

3 Opcional solo si sospecha clínica de vejiga o recto.

El análisis de sobrevida y periodo libre de enfermedad se hará por el método de Kaplan Meier.

Las comparaciones entre los grupos se realizarán utilizando una casilla de 2 x 2 para determinar el riesgo relativo (con intervalo de confianza del 95%), riesgo atribuible y número necesario a tratar. Para ello se llevará a cabo análisis por intención de tratamiento y análisis con la situación real.

Se realizará estratificación por estados clínicos con el fin de determinar la influencia de esta variable en los resultados.

Toda la información será consignada en una base de datos diseñada en EPI - INFO 6,04 y posteriormente analizada en este paquete estadístico y en SPIS 9,0.

## **9. Aspectos éticos**

El cáncer de cérvix en estados avanzados es una enfermedad maligna que sin tratamiento lleva al paciente a la muerte de manera progresiva e irreversible.

El manejo clásico hasta ahora es la radioterapia, sin embargo el pronóstico es muy desfavorable para los estados avanzados, con fallas en la respuesta al tratamiento para los estados IIIB y IVA en el 50 al 85% de los casos.

Con el fin de obtener mejores respuestas, aumentar el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida se han intentado diversas formas de tratamiento ; las mejores respuestas se han obtenido hasta ahora con el uso de la quimioterapia mas radioterapia concomitante. Los estudios realizados hasta ahora no han contado con el suficiente número de pacientes que permitan concluir de manera clara los beneficios de esta forma de tratamiento en estados IIIB y IVA del cáncer de cérvix.

La toxicidad de la quimioterapia mas radioterapia concomitante si bien es ligeramente mayor a la de la radioterapia sola, los beneficios obtenidos superan este riesgo.

El protocolo cumple con los requerimientos de la declaración de Helsinki y la resolución 8430 del Ministerio de Salud, sobre las consideraciones éticas de las investigaciones biomédicas.

## CRONOGRAMA

AÑOS	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Ajuste de Protocolo	* —	—						
Recolección de Pacientes		—	—					
Análisis			—					
Seguimiento			—	—	—	—	—	—
Evaluación								♣

\* Inicio

♣ Final

Ajuste de Protocolo :

Febrero 1999- Febrero 2000

Recolección de Pacientes :

Marzo 2000- Enero 2001

Análisis de Pacientes Recolectados :

Febrero 2001

Seguimiento :

Marzo 2000- Enero 2006

Evaluación Final del Trabajo :

Febrero 2006

## Bibliografía

1. Morris M, Tortolero G, Malpica A, et al. Neoplasia intraepitelial y cáncer cervicouterinos. *Obstet Gynecol Clinics N Am* 1996 ; 23 : 315-73.
2. Martínez G, Grupo de Ginecología oncológica INC. Manual de normas de manejo del Cáncer genital femenino. *Rev Col Obstet Ginecol Supl.* 1993.
3. González M. Cáncer Ginecológico. Bogotá : Servigraphic Ltda. ; 1999.
4. Lanciano R, Thomas G, Eifel P. Over 20 years of progress in radiation oncology. Cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997 ; 7 : 121-128.
5. Jampolis S, Andras E, Fletcher G. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 195 ; 115 : 681-85.
6. Keys H, Bundy B, Stehman F, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1154- 61.
7. Morris M, Eifel P, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy, compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1137-43.
8. Rose P, Bundy B, Watkins E, et al. Concurrent Cisplatin -based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1144-53.
9. Whitney Ch, Sause W, Bundy B, et al. Randomised comparison of fluoracil plus cisplatin versus hidroxyurea as adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1339- 48.
10. Disaia P, Creasman W. *Clinical Gynecologic Oncology.* 5<sup>th</sup> ed. St louis, Missouri : Mosby ; 1997.
11. Creasman W. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1996 ; 103 : 405-409.
12. Coppleson M. *Gynecologic Oncology.* 2<sup>nd</sup> ed. New York : Churchill Livingstone ; 1992.
13. Shingleton H, Orr J. *Cancer of the Cervix.* Philadelphia : J.B. Lippincott ; 1995.
14. Homesley H, Raben M, Blake D, et al. Relation of lesion size to survival in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix uterin treated by radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1989 ; 150 : 529-31.

15. Pérez C, Grigsby P, Hene S et al. Effect of the tumor size on the prognosis of the carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992 ; 69 : 2796-2806.
16. Eifel J, Morris M, Wharton J, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with figo stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 29 : 9- 11.
17. Benda J. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 3-14.
18. Lanciano R, Pajak T, Martz K, et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation : a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 25 : 391-97.
19. Pérez C, Grigsby P, Castro-Vita H, et al. Carcinoma of the uterine cervix impact of prolongation of overall treatment time and timing of braquytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 1275-88.
20. Pérez C, Camel H, Kuske R, et al. Radiation therapy alone in the treatment of the carcinoma of the uterine cervix : a 20 years experience. *Gynecol Oncol* 1986 ; 23 : 127-40.
21. Stehman F, Bundy B, Disaia P, et al. Carcinoma of the cervix treated with radioterapy. A multi- variate analysis of prognosis variable in the gynecologic oncology group. *Cancer* 1991 ; 67 : 2776-85.
22. Jones W. New approaches to high-risk cervical cancer. *Cancer* 1993 ; 71 : 1451-1463.
23. Dewhirst M, Prosnitz L, Thrall D, et al. Hipertermic treatment of malignant disease : current status and view toward the future. *Sem Oncol* 1997 ; 24 : 616-625.
24. Van der Zee J, González D, Van Rhoon G, et al. The addition of hipertermia to standard radiotherapy improve both local control and survival in inoperable pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 39 : 207-15.
25. Friedlander M, Atkinson K, Coppleson J, et al, The integration of chemotherapy in to the management of locally advanced cervical cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 1984 ; 19 : 1- 2.
26. Benedetti P, Scambia G, Baiocchi G, et al. Neoadyuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Cancer* 1991 ; 67 : 372-79.
27. Benedetti P, Greggi S, Scambia G, et al. Advanced cervical adenocarcinoma. Is there a place for chemo-surgical treatment ? *Ginecol Oncol* 1996 ; 61 : 44-48.

28. Bolis G, Van I, Scarfone G, et al. Determinants of response to a cisplatin based regimen as neoadjuvant chemotherapy in stage IB - IIB, invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 62-65.
29. Edelmann D, Anteby S. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Where does it stand ? a review. *Obstet Gynecol Survey* 1996 ; 51 : 305-13.
30. Sundor K, Troné C, Hösberg T et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1996 ; 77 : 2371- 78.
31. Thomas G. Improved treatment for cervical cancer. Concurrent chemotherapy and Radiotherapy. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1198-1199.
32. Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous cell cervical cancer. *Ann Oncol* 1998 ; 9 : 977- 80.
33. Steel G, Peckman M. Exploitable mechanisms combined radiotherapy - chemotherapy : the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 ; 5 : 85-91.
34. Fu K. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 1985 ; 55 suppl : 2123-30.
35. Kuske R, Pérez C, Grigsby P, et al. Phase I/II study of definitive radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) for advanced and recurrent gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1989 ; 12 : 467-73.
36. Roberts W, Kavanagh J, Greenberg H, et al. Concomitant radiation therapy and chemotherapy in the treatment of advanced squamous carcinoma of the lower female genital tract. *Gynecol Oncol* 1989 ; 34 : 183-86.
37. Wong L, Choo Y, Choy D. Long term follow-up of potentiation of radiotherapy by cisplatin in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989 ; 35 : 159-63.
38. Thomas G, Dembo A, Fyles A, et al. Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990 ; 38 : 446- 51.
39. Rose P. Locally advanced cervical carcinoma : the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 47-53.
40. Fields A, Anderson P, Goldberg G, et al. Mature results of a phase II trial of concomitant cisplatin/pelvic radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996 ; 61 : 416-22.

41. Grigsby P, Graham m, Pérez C, et al. Prospective phase I/II studies of definitive irradiation and chemotherapy for advanced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1996 ; 19 : 1-6.
42. Stehman F, Bundy B, Thomas G, et al. Hidroxiurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma : longterm follow up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1523- 28.
43. Stehman F, Bundy B, Kucera P, et al. Hidroxyurea, 5-fluouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma : a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997 ; 66 : 262-67.

## Anexo No. 1

### Clasificación clínica del cáncer de cérvix. FIGO 1995

#### I. Carcinoma estrictamente limitado al cérvix

**IA** carcinomas invasivos solo diagnosticados por microscopio. Todas las lesiones de gran magnitud aún con invasión superficial se consideran como cáncer en etapa IB. La invasión se limita a la invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y no más de 7 mm de extensión.

**IA1** invasión del estroma de no más de 3mm de profundidad y una extensión no mayor de 7mm.

**IA2** Invasión del estroma de más de 3 mm pero no más de 5mm de profundidad y no más de 7mm. de diámetro.

**IB** Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino ó lesiones preclínicas mayores que la etapa IA2

**IB1** Lesiones clínicas de no más de 4 cm de diámetro.

**IB2** Lesiones clínicas mayores de 4 cm de diámetro.

**II.** El carcinoma se extiende más allá del cérvix uterino, pero sin llegar a la pared pélvica. El carcinoma afecta la vagina, pero no llega al tercio inferior.

**IIA** No hay compromiso obvio del parametrio, pero la vagina se encuentra afectada hasta los 2/3 superiores.

**IIB** Compromiso parametrial, pero sin llegar a la pared pélvica.

**III.** Implica que el carcinoma se ha extendido a la pared pélvica, ó el tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis ó con insuficiencia renal, a menos que se deba a otras causas.

**IIIA** Sin extensión a la pared pélvica, pero si al tercio inferior de la vagina.

**IIIB** Extensión a la pared pélvica, hidronefrosis ó insuficiencia renal.

**IV.** Implica que el carcinoma ha afectado clínicamente la mucosa vesical y/o rectal, ó se ha extendido más allá de la pelvis.

**IVA** Extensión del tumor a la mucosa de vejiga y/o recto.

**IVB** Metástasis a distancia.

- La profundidad de invasión al estroma, se mide desde la base del epitelio.



## **Anexo No. 2**

### **Índice de Karnofsky**

Es un índice que objetiviza el grado de compromiso general de enfermo, como consecuencia de su enfermedad.

- 100** Normal, sin síntomas.
- 90** Puede realizar una actividad normal. Signos y síntomas menores de la enfermedad.
- 80** Actividad normal con esfuerzo. Algunos síntomas y signos de enfermedad.
- 70** Se cuida por sí mismo, pero no puede desarrollar una actividad normal.
- 60** Requiere ayuda en ocasiones, pero puede ocuparse de sus necesidades personales.
- 50** Requiere considerable ayuda y asistencia médica frecuente.
- 40** Discapacitado, requiere cuidado y asistencia médica.
- 30** Gravemente discapacitado. Se indica su hospitalización a pesar de que la muerte no es inminente.
- 20** Muy postrado. La hospitalización es necesaria y necesita un tratamiento activo de apoyo.
- 10** Moribundo. El proceso fatal progresa rápidamente.
- 0** Muerto.

**Anexo No. 3**  
**Calificación de la toxicidad**

	Toxicidad	grado				
		0	1	2	3	4
Sangre/Medula ósea	Leucos	> 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
	Plaquetas	Normal	75.0- N	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
	Hb	Normal	10.0-N	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
	Neutrof	> 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
	Infección	No	Leve	Mod	severa	
Gastro Intestinal	Nausea	No	Ingesta razonable	Ingesta Disminuida	No ingesta	-
	Vómito	No	1/24h	2-5/24h	6-10/24h	>10/24h
	Diarrea	No	2-3/día	4-6/día	7-9/día	>10
Hígado	Bilirrubina	Normal	-	<1.5xN	1.6-3.0xN	>3.0xN
	TGO/TGP	Normal	<2.5-N	2.6-5.0xN	5.1-20.0xN	>20.0xN
	Fosf. Alca	Normal	<2.5xN	2.6-5.0xN	5.1-20.0xN	>20.0x
Riñón	Creatinina	Normal	<1.5xN	1.5-3.0xN	3.1-6.0xN	>6.0xN
Neurológica	Neuro-Sensorial	No	Parestesias leve	Parestesias mod	Parestesias interfieren función	-
	Neuromotor	No	Debilidad subjetiva	Debilidad leve	Debilidad moderada	Parálisis

#### Anexo No. 4

#### Calificación de la respuesta clínica tumoral

<b>Respuesta completa</b>	Desaparición del 100% del volumen tumoral.
<b>Respuesta parcial</b>	Disminución del 50 al 99% del producto de los dos diámetros mayores tumor.
<b>Enfermedad estable</b>	Aumento menor del 25% ó disminución menor del 50% del producto de los dos diámetros mayores.
<b>Progresión de la enfermedad</b>	Aumento de por lo menos el 25% del producto de los dos diámetros mayores ó aparición de nuevas lesiones.

**Anexo No. 5**

REPUBLICA DE COLOMBIA  
MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO  
PROYECTO DE INVESTIGACION "QUIMIOTERAPIA MAS RADIOTERAPIA  
CONCOMITANTE EN CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADO  
ESTADOS IIIB Y IVA"

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

(En el momento en que considere que un paciente puede ser ingresado al estudio enunciado y estando en las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología, se le debe leer o permitir que lea este documento y advertir, antes de firmar, que esta en libertad de hacer cualquier pregunta ó o pedir que le aclaren cualquier término que no entienda)

**Nombre completo (paciente)** \_\_\_\_\_  
**C.C.** \_\_\_\_\_ **de** \_\_\_\_\_  
**No. de identificación en el estudio** \_\_\_\_\_

El instituto Nacional de Cancerología realiza un estudio, con el fin de comparar dos formas de tratamiento para el cáncer de cérvix localmente avanzado, estas formas de tratamiento incluyen la radioterapia que es la forma de tratamiento corriente utilizada hasta ahora y la radioterapia más quimioterapia con la droga cisplatino.

En este estudio se incluirán mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix localmente avanzado estados IIIB y IVA, quienes cumplan con los criterios de inclusión y exclusión : posean un estado general, que les permita hacerse cargo de sus necesidades personales, que no tengan alteraciones importantes de su función renal, hepática, hematológica, neurológica, , personas que no estén embarazadas y que no tengan ningún otro tipo de cáncer (excepto piel).

Las personas seleccionadas, se les explicará en que consiste cada una de las dos formas de tratamiento, así como sus efectos adversos y sus complicaciones. La radioterapia que hasta hoy es la forma de tratamiento universalmente aceptada, puede producir efectos adversos como nauseas, vómito diarrea, diversos grados de inflamación de la vejiga y el recto, alteraciones en la formación de los glóbulos rojos y blancos. La quimioterapia puede producir efectos indeseables del tipo nauseas, vómito, pérdida del cabello, alteraciones en la formación de los glóbulos rojos y blancos, en el funcionamiento de los riñones, el hígado, el sistema auditivo, nervioso y la piel.

Anexo No 6

**Cáncer de cérvix estados IIIB y IVA**  
**Quimioterapia más radioterapia concomitante**  
**Formulario de ingreso y evaluación**

Nombre \_\_\_\_\_ H. C. \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Tels. \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_

IK \_\_\_\_\_

Diam. Tumor \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_  
Parametrio derecho \_\_\_\_\_  
Parametrio izq. \_\_\_\_\_  
Tabique rectovag. \_\_\_\_\_  
sospecha de compromiso : vejiga \_\_\_\_\_ recto \_\_\_\_\_

Cistoscopia \_\_\_\_\_  
Rectosigmoidoscopia \_\_\_\_\_

**Dx** : Estado \_\_\_\_\_ Tipo histol \_\_\_\_\_ Grado dif. \_\_\_\_\_

**Grupo de tratamiento : 1. Radioterapia**  
**2. Quimioterapia más radioterapia**

**Radioterapia**

**Teleterapia**

Semanas	1	3	6
Teleterapia			
Toxicidad			
Fecha			

**Braquiterapia**

Inserción	1	2	3	4
Alta tasa				
Baja tasa				
Toxicidad				
Fecha				

**Quimioterapia**

Dosis 40 mg/m<sup>2</sup>. Total \_\_\_\_\_ Fecha inicio \_\_\_\_\_ Fecha fin tto. \_\_\_\_\_

**Toxicidad**

Tiempo	1 sem	3 sem	6 sem	10 sem	3m	6m	9m	1a
Hematológica								
Gastrointestinal								
Renal								
Neurológica								
Ototoxicidad								
Dermatológica								

**Respuesta tumoral**

Fecha			
Semana	3	6	10
Respuesta			
I.K.			

**Seguimiento**

Tiempo (meses)	3	6	9	12	15	18	21
Fecha							
I.K.							
Complicaciones							
Fecha de Recaída							
Fecha de Muerte							

Tiempo (meses)	24	30	36	42	48	54	60
Fecha							
I.K.							
Complicaciones							
Fecha de Recaída							
Fecha de Muerte							

Fecha de Recurrencia \_\_\_\_\_ : Local \_\_\_\_\_  
A Distancia \_\_\_\_\_

Llenado por : \_\_\_\_\_  
Fecha : \_\_\_\_\_

Instituto Nacional de Cancerología



INC002697