

ANÁLISIS RETROSPECTIVO INSTITUCIONAL DE TRATAMIENTO QUIMIO-RADIOTERÁPICO DEFINITIVO EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO

Tomás Soulé, Juan Sade, Gonzalo Giornelli, Mauro Orlando, Sergio Rivero, Matías Chacón, Reinaldo Chacón

Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Tomás Soulé, Instituto Fleming, Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina
e-mail: tomassoule@gmail.com

Resumen

El objetivo fue analizar retrospectivamente, en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado tratados en nuestro centro, el perfil de toxicidad de la radioterapia concurrente con platinos mono droga o combinados con gemcitabine y su impacto en el tratamiento.

Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estadios IIa/IVa) desde marzo de 2011 a febrero de 2016. Se analizaron características patológicas, dosis de tratamiento radiante y quimioterápico, así como toxicidades graves (GIII/IV) y su impacto en el tratamiento, observado como reducción o suspensión de dosis y/o *split* de radioterapia (RT).

Se evaluaron 60 pacientes, edad mediana 47 años (17-75), 93% PS0-1. Histología: escamoso (89%) y adenocarcinoma (8%). Estadio IIb 24 (40%) y IIIb 16 (27%). Dosis de RT utilizada 5040cGy; 35 (58%) realizaron *boost* y 47 (78%) braquiterapia posterior. Cuarenta y cinco realizaron tratamiento concurrente con PLA y 15 con platinos/gemcitabine (PLA/GEM). En el grupo que recibió PLA, uno requirió reducción de dosis de quimioterapia (QT), dos suspendieron algún ciclo por toxicidad y tres realizaron *split* de RT. El 100% completó el tratamiento de quimio-radioterapia (QRT) concurrente. En el grupo que recibió PLA/GEM: 9 requirieron reducción de dosis de QT, 11 suspendieron algún ciclo y 4 no completaron el esquema por toxicidad; 4 hicieron *split* de RT, y 87% completó el tratamiento de RT.

En este estudio, el esquema concurrente con quimioterapia combinada muestra mayor toxicidad que impacta en el cumplimiento del tratamiento, 15% no lo completó por toxicidades graves. No obstante, un correcto manejo institucional de toxicidades, permite utilizar

la combinación de tratamiento para obtener potenciales beneficios.

Palabras clave: cervix, cisplatino, gemcitabine, radio-quimioterapia

Abstract

This is a retrospective analysis of profile toxicity and treatment impact of gemcitabine plus platinum radiotherapy in patients with locally advanced cervix cancer, treated at our Centre.

Descriptive, retrospective and observational study of patients with locally advanced cervix cancer (IIa/IVa stages), since March 2011 until February 2016. The analysis included the pathological characteristics, chemo radiotherapy doses, as well as severe toxicity (GIII/V) and its impact in treatment observed as reduction or suspension of doses and/or radiotherapy (RT) split.

There were evaluated 60 patients of 47 median age (17-75), 93-5 PS0-1. Histology: 89% of squamous cell carcinoma and 8% of adenocarcinoma. 40% of IIb 24 and 27% of IIIb 16 stages. RT doses used 5040cGy; 35 pts (58%) did *boost* and 47 pts (78%) followed with brachytherapy. 45pts took PLA concurrent treatment, 15pts gemcitabine plus platinum (PLA/GEM). Regarding PLA group, one required a doses reduction of chemotherapy (QT), 2pts suspended a cycle due to toxicity and 3pts did RT split. 100% pts completed chemo radiotherapy (QRT) concurrent treatment. Regarding PLA/GEM group: 9pts required QT doses reduction, 11pts suspended a cycle due to toxicity and 4 didn't complete the cycle due to toxicity; 4 did RT split and 87% completed RT.

The study shown that the scheme of concurrent combined chemotherapy presents higher toxicity that impacts in the fulfillment of treatment,

15% couldn't complete due to severe toxicity. However, a correct institutional manage of toxicities allows to use treatment combination to obtain potential benefits.

Key words: cervix, cisplatin, gemcitabine, chemo radiotherapy

Introducción

El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia más frecuente en mujeres y la tercera causa de muerte por cáncer en países subdesarrollados¹, llegando a ser la más frecuente en algunas regiones de África. *SEER Database Cancer* registró en el año 2016 a nivel mundial, 7.5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y 2.3 muertes por cada 100.000, alcanzando el 30% de las pacientes diagnosticadas².

En nuestro medio, aproximadamente el 30% de las pacientes se presentan con tumores localmente avanzados al diagnóstico (estadio IIa/IVa).

El tratamiento con radioterapia concurrente con cisplatino (CDDP) fue considerado como estándar en el año 1999 por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) basado en cinco trabajos que mostraron beneficios en recurrencia (SLR) y supervivencia global (SVG)³⁻⁷, con una toxicidad aceptable del 20%⁸ aproximadamente, siendo la hematológica y digestiva las más frecuentes. El CDDP forma uniones covalentes con el ADN generando aductos intracatenarios bifuncionales y agrega radio-sensibilidad a las células tumorales; y por su efecto sistémico, podría también, poseer acción sobre enfermedad subclínica⁹.

En 2011 Dueñas-González y col., basados en estudios preclínicos, publicaron un trabajo fase III que mostró el sinergismo del agregado de gemcitabine 125mg/m². El objetivo principal del estudio, supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años, fue favorable para la rama experimental 74.4% vs. 65% con el tratamiento estándar, a expensas de mayor toxicidad tanto por el agregado de una segunda droga y de la adición de dos ciclos adyuvantes posterior a finalizar el esquema concurrente. Al evaluar efectos adversos grado 3 y 4, la toxicidad hematológica fue predominante (71.9% vs. 23.9%), siendo neutropenia la más común. Otras toxicidades no hematológicas frecuentes comunicadas, fueron vómitos y diarrea¹⁰.

Si bien es aceptable por la comunidad médica,

no hay datos locales del agregado de GEM al esquema estándar.

Materiales y métodos

Para realizar el trabajo, se seleccionaron pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado EIIa a IVa según las directrices de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)¹¹. Todas tenían enfermedad medible al inicio del tratamiento y se encontraban en aceptable *performance status* (PS) 0 a 2.

Se excluyeron las que no realizaban tratamiento concurrente en el Instituto Alexander Fleming (IAF) y aquellas que presentaban PS 3 o 4.

Las tratadas con el esquema concurrente con mono droga recibían una vez por semana durante 6 semanas CDDP 40 mg/mt² por vía endovenosa, en infusión de 60 minutos, antes de realizar el tratamiento radiante de la fecha. Las que realizaron esquema concurrente con quimioterapia combinada, además recibían, posterior al cisplatino, GEM 125 mg/mt² administrados por vía endovenosa una vez por semana durante 6 semanas. Este segundo grupo realizó dos ciclos consecutivos, neo-adyuvantes o adyuvantes dependiendo del criterio del oncólogo tratante, de CDDP 40 mg/mt² día 1 y GEM 1000 mg/mt² día 1 y 8.

Ambos esquemas se administraron previos a la sesión de RT. La mediana de pacientes recibió 5040 cGy (dosis total) fraccionada en 28 sesiones, se realizaron sesiones consecutivas de 5 días (lunes a viernes) con 2 días de descanso (sábado y domingo). El total recibió RT pelviana, agregando braquiterapia (BT) o *boost* de RT, según criterio del servicio de radioterapia y del oncólogo tratante.

En las pacientes que se decidió *boost* de RT y/o BT, realizaron las sesiones inmediatamente posteriores a finalizar RT pelviana. Aquellas sujetas a la decisión de realizar *boost* de RT, recibieron una media de dosis de 1000 cGy y las que recibieron BT, realizaron la misma en otra institución, con una media de dosis de 2400 cGy fraccionada en 4 sesiones.

Todas presentaban evaluación clínica general antes de iniciar el tratamiento, confirmación histológica y evaluación inicial de enfermedad con cirugía, RMN o TC. Durante el tratamiento, se hicieron hemogramas y recuento de plaquetas semanales, previo a la administración de QT, asociado a evaluación médica por oncólogo tratante, personal médico del hospital de día

y personal médico del servicio de RT. Mediante la evaluación médica y de los resultados de laboratorio, se realizaban los cambios oportunos en dosis de QT, suspensión de ciclo y/o *split* de RT.

Se interpretó como *split* de RT a la interrupción no definitiva del tratamiento radiante secundario a toxicidad; y suspensión de RT, a la interrupción definitiva previa a completar la dosis pre-establecida.

Se evaluó la disminución de dosis de quimioterapia indicada por la toxicidad, con el objetivo de mejorar la tolerancia y continuar con el tratamiento. La disminución de dosis fue evaluada por paciente y entendiéndose que en quien se requiriese disminuir la dosis en los últimos 2 ciclos, se computara como “un” evento. En caso de persistencia de toxicidad inaceptable y se requiriese postergar el ciclo de quimioterapia, se computó como suspensión de dosis. Se consideró como suspensión del tratamiento a aquellos pacientes que no completaron los ciclos pre-establecidos por toxicidad.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional mediante el análisis de información de historias clínicas del IAF y planillas de

seguimiento y evaluación de toxicidades del servicio de RT.

Resultados

Se evaluaron 60 pacientes con cáncer de cuello uterino, tratadas en el IAF, entre marzo de 2011 y febrero de 2016. La edad mediana era de 47 años con un rango de 17 a 75 años. Se analizó la población mediante la escala ECOG PS encontrándose el 90% (56) en 0 o 1 y 10% (4) en 2.

La histología más frecuente, coincidiendo con la bibliografía, fue carcinoma escamoso (89%), la segunda adenocarcinoma (8%) y un caso de carcinoma de células pequeñas.

La estadificación se realizó, principalmente, por imágenes; la tomografía fue el estudio más común. El 15% se estadificó mediante cirugía. El estadio IIIb fue el más frecuente, encontrándose en el 36.6% (22), IIa 3.3% (2), IIb 20% (12), IIIa 20% (12) y IVa 20% (12).

El tamaño medio tumoral en el grupo que realizó el esquema con CDDP mono droga, era de 3.5 cm con un rango de 1.5-9 cm. En el grupo que recibió el esquema combinado, el tamaño medio era de 7.3 cm con un rango de 4.4-12 cm (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas

Características	CDDP conc. RT	CDDP/Gem conc. RT
n = 60	n = 45	n = 15
Edad (años):		
Media	50.2	45.6
Mediana	47	47
Rango	24-79	17-58
PS n	0:25/1:18//2:2	0:11/1:2//2:2
Estadio:		
IIa	2	–
IIb	7	5
IIIa	10	2
IIIb	14	8
IVa	12	–
Tamaño (cm):		
Medio	3.5	7.3
Rango	1.5-9	4.4-12
Histología		
Escamoso	40	14
Adenocarcinoma		
Otros	–	1
Adenopatías %:	Si: 42 No: 58	Si: 38 No: 62

El compromiso ganglionar fue evaluado al momento de la estadificación, encontrándose 42% para el grupo que realizó mono droga y 38% para el que realizó el esquema combinado.

Cuarenta y cinco pacientes realizaron tratamiento concurrente con CDDP mono droga y 15 tratamiento combinado, 35 (58%) realizaron *boost* de RT y 47 (78%) BT.

Dos alternaron el esquema combinado, realizando los dos ciclos de neo-adyuvancia previos al esquema concurrente.

En el grupo que realizó CDDP monodroga, una requirió reducción de dosis por toxicidad, dos suspendieron dosis con postergación del ciclo de quimioterapia y 3 realizaron *split* de RT. La totalidad completó el tratamiento concurrente.

En el grupo que recibió el esquema combinado, 9 requirieron reducción de dosis de quimioterapia y 11 suspendieron algún ciclo. En este grupo, 4 no completaron el esquema, representando el 26%. Cuatro realizaron *split* de RT y el 13% de este grupo no completó el esquema de QRT.

Tratándose de un análisis retrospectivo, para evitar la sub-información, se enfocó la evaluación en las toxicidades graves, es decir grado 3 y

4. El 63% (38) de nuestra población presentó alguna toxicidad relacionada al tratamiento. Al analizar los grupos en forma individual, en el grupo que realizó el esquema estándar, se registró toxicidad en el 28% (17); en cuanto al grupo que recibió el esquema combinado, el 86% (52) presentó toxicidad.

En ambos grupos la toxicidad predominante fue hematológica, las más comunes fueron neutropenia y plaquetopenia. El 13% (8) que realizó tratamiento estándar presentó toxicidad hematológica, y 73% (48) para combinado. El 33.3% (22) del grupo que recibió GEM presentó neutropenia febril; en el grupo que no lo recibió, sólo uno. El requerimiento de transfusión de glóbulos rojos fue necesario en cinco que recibieron el esquema combinado.

La segunda toxicidad más frecuente fue la dermatitis/proctitis en los dos grupos, representando el 8.8% (5) en el que recibió tratamiento con CDDP y 66% (40) en el que recibió el esquema combinado.

Otras toxicidades informadas con menor frecuencia fueron vómitos, astenia/anorexia, dolor abdominal e insuficiencia renal aguda (Tabla 2).

Tabla 2. Toxicidad

Toxicidades G3-4	CDDP conc. RT	CDDP/Gem conc. RT
n = 60	n = 13/45	n = 13/15
Vómitos	4	4
Anorexia	3	2
Astenia	2	2
Dermatitis	–	6
Dolor abdominal	1	3
Proctitis	4	8
Hepatotoxicidad	–	–
Insuficiencia renal	1	1
Neutropenia	–	6
Neutropenia febril	2	4
Anemia	3	4
Plaquetopenia	3	7
Toxicidad en RT		
<i>Split</i>	3	4
Suspensión de RT externa	–	2
Suspensión de braquiterapia	–	2

En el grupo que recibió el esquema estándar, un paciente requirió reducción de dosis y dos suspendieron algún ciclo por toxicidad. En cuanto al impacto sobre el tratamiento radiante, tres hicieron *split* de RT (6.6%). Todos los que realizaron el esquema estándar, completaron el tratamiento.

En el grupo que realizó el tratamiento combinado, nueve requirieron reducción de dosis y once suspendieron algún ciclo de quimioterapia, representando el 60% y el 73.3% respectivamente. Cuatro (26%) no completaron el tratamiento, y cuatro realizaron *split* de RT. En nuestra muestra, dos no completaron el tratamiento (13%) (Tablas 3 a 6).

Tabla 3. Reducción de dosis de QT

Toxicidades	CDDP conc. RT	CDDP/Gem conc. RT
	Número de eventos	
Vómitos	–	1
Neutropenia	–	5
Anemia	–	1
Plaquetopenia	1	5

Tabla 4. Suspensión de ciclo de QT

Toxicidades G3-4	CDDP conc. RT	CDDP/Gem conc. RT
	Número de eventos	
Neutropenia febril	–	2
Neutropenia	–	2
Anemia	–	2
Plaquetopenia	–	7
Vómitos	1	–
Proctitis	1	–

Tabla 5. No completó QT

Toxicidades G3-4	CDDP conc. RT	CDDP/Gem conc. RT
	Número de eventos	
Neutropenia febril	–	2
Neutropenia	–	1
Plaquetopenia	–	1

Tabla 6. Toxicidad en RT

Toxicidades G3-4	CDDP conc. RT	CDDP/Gem conc. RT
	Número de eventos	
<i>Split</i>	3	4
Suspensión de RT externa	–	2
Suspensión de braquiterapia	–	2

Discusión

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia frecuente en determinadas áreas geográficas. Su incidencia se encuentra en íntima relación con el desarrollo económico, el nivel socio-cultural y políticas preventivas de salud.

Es una enfermedad que se presenta localizada en la mayoría de las pacientes, con un alto potencial de curación.

No hubo grandes cambios en los esquemas de tratamiento en los últimos años. Un gran paso fue la adición de quimioterapia concurrente a RT, informado en estudios hechos a fines de la década del '90^{3-7,12}. Por un período prolongado, el estándar de tratamiento fue cisplatino concurrente a radioterapia, basado en los trabajos de Keys H. y Petters W. En el año 2011, Dueñas-González publicó un estudio que mostró beneficios en supervivencia libre de progresión a

3 años, a expensas de un aumento significativo de la toxicidad¹⁰.

En nuestra institución, con experiencia en el manejo de toxicidades por los tratamientos múltiples, se mostró como un potencial esquema para pacientes de alto riesgo. El esquema se modificó llevando los dos ciclos adyuvantes a neo-adyuvantes, basados en trabajos previos (Sardi J. y col.)¹³.

En nuestro trabajo, confirmamos el incremento de toxicidad con el agregado de GEM al esquema estándar¹⁴⁻¹⁶, pero en todos los casos fueron manejables (no informamos toxicidades grado 5).

Las limitaciones se relacionaron al análisis retrospectivo de una sola institución. La población evaluada fue heterogénea, tanto en las características propias del tumor como en los tratamientos realizados.

El esquema combinado muestra mayor toxicidad que impacta en el cumplimiento del tratamiento, en nuestro estudio 15% de los pacientes no completaron el tratamiento. Un correcto manejo de toxicidades avala utilizar la intensidad de dosis para obtener potenciales beneficios.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781-6.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
- Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1339-48.
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802-12.
- Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 270-8.
- Dueñas-González A, Zarba JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29:1678-85.
- American Joint Committee on Cancer: Cervix uteri, in: AJCC Cancer Staging Manual (5th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997, pp 190-1.
- Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22:872-80.
- Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67:61-9.
- Hernández P, Olivera P, Dueñas-González A, et al. Gemcitabine activity in cervical cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48: 488-92.
- Candelaria M, Garcia-Arias A, Cetina L, Dueñas-González A. Radiosensitizers in cervical cancer. Cisplatin and beyond. *Radiat Oncol* 2006; 1: 15.
- Zarba JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1285-90.