

Pregunta 7: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) luego de tratamiento quirúrgico y con indicaciones de terapia adyuvante ¿Qué terapia adyuvante se debería usar: Quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o quimio-radioterapia (QRT)?

Conceptos previos:

- **Estadio patológico:** El estadio patológico es aquel que se basa en la exploración de la pieza patológica durante o después del procedimiento quirúrgico. A diferencia del estadio clínico que se basa en exámenes auxiliares y exploraciones físicas e imagenológicas previas a la cirugía (19, 80).
- **Terapia adyuvante:** Tratamiento suplementario o añadido a terapia inicial cuando existe evidencia de factores de riesgo para recurrencia (81).
- **Quimioterapia:** La quimioterapia consta de drogas dirigidas a detener la proliferación de las células neoplásicas al dañar su ADN, éstas pueden actuar durante todo el ciclo de crecimiento de dichas células o en alguna fase específica de la misma, existe otro grupo que actúan cuando las células neoplásicas no están activas (82).
- **Radioterapia:** La radioterapia se basa en partículas de energía que viajan en forma de olas con la finalidad de destruir el ADN de las células neoplásicas, esta radiación se puede dar de manera externa (radioterapia de haz externo) o interna (braquiterapia intracavitaria) (83, 84).
- **Factores de Riesgo:** En base a estudios prospectivos se ha identificado que la presencia de uno o la combinación de dos de los siguientes factores se asocian a recurrencia: IELV, la profundidad de la invasión del estroma, el tamaño del tumor > 4 cm, positividad de nódulos linfáticos comprometido de parametrio y márgenes positivos (85, 86). Estos factores de riesgos se han disgregado en factores intermedios y altos de acuerdo a su significancia pronóstica (86, 87). Así, la presencia de nódulos linfáticos positivos, márgenes positivos y parametrio comprometidos se consideran factores de riesgo alto (86, 88); mientras que la IELV, invasión profunda del estroma y tamaño de tumor mayor a 4 cm se consideran factores de riesgo intermedio (34, 89). La definición de factores de riesgo intermedios no está aún muy clara, por lo que el GEG consideró en consenso que los factores de riesgo intermedios y altos para nuestro contexto serían los siguientes:

Tabla N° 8: Criterios de Riesgo para terapia adyuvante

Criterios de Riesgo para terapia adyuvante	
Intermedios	Altos
<ul style="list-style-type: none"> • Invasión del Espacio Linfovascular • Invasión profunda del Estroma • Tamaño tumoral mayor a 4 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos linfáticos positivos • Compromiso de parametrios • Márgenes positivos

Justificación de la pregunta:

La evidencia señala que la tasa de respuesta completa del tratamiento quirúrgico primario en cáncer de cuello uterino estadios tempranos es de 70 a 90% (90) por lo que una pequeña porción de la población presenta recurrencia de enfermedad post cirugía. La terapia adyuvante con quimioterapia, radioterapia o quimio-radioterapia, presenta la oportunidad de reducir esta brecha, en este sentido, el GEG consideró importante evaluar la efectividad y seguridad de la terapia adyuvante en pacientes tratadas quirúrgicamente por cáncer de cuello uterino con riesgo de recurrencia.

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
7	Mujeres Cáncer de Cuello Uterino en estadios IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1 con indicación de terapia adyuvante.	<ul style="list-style-type: none"> • Histerectomía radical + radioterapia adyuvante • Histerectomía radical + Quimioterapia adyuvante • Histerectomía radical + Quimioterapia adyuvante + radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Sobrevida • Progresión de enfermedad • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS publicadas dentro de las GPC seleccionadas, no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO, por ende, se realizó una búsqueda de RS de novo. Se encontraron dos RS que respondían a nuestra PICO. **(Ver Anexo 2)**

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Rogers (2012)	15/16	Septiembre 2011	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte dentro de los 5 años • Progresión de la enfermedad dentro de los 5 años • Eventos adversos
Falcetta (2016)	15/16	Septiembre de 2016	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte por todas las causas • Progresión de enfermedad • Toxicidad

Resumen de la evidencia:

Se encontraron dos RS. Rogers et al 2012 (81), evalúa la efectividad y seguridad de RT adyuvante en comparación con la no terapia adyuvante (post histerectomía radical) para cáncer cervical de estadios IB1, IB2 o IIA. Para todos los desenlaces, Rogers et al 2012 (81) utiliza 2 ECA, uno de ellos, Rotman et al 2006 (91), es el que aporta más al metaanálisis y se pudo recuperar al texto completo, el otro Bilek et al 1982 (92), no se pudo recuperar a texto completo. Los criterios de inclusión utilizados por Rotman et al 2006 (91) fueron tener 2 o más de los siguientes factores de riesgo: invasión profunda del estroma, IELV y tumores de más de 4 cm. Excluyeron mujeres con nódulos linfáticos positivos.

Por otro lado, Falcetta et al 2016 (90) evalúa la efectividad y seguridad de la RT adyuvante sola en comparación con la QRT adyuvante en pacientes con cáncer cervical estadios de IA2 a IIA. Para todos los desenlaces, Falcetta et al 2016 (90) utiliza 2 ECA, uno de ellos, Peters et al 2000 (93), es el que aporta más al metaanálisis y se pudo recuperar al texto completo, el otro es un protocolo Protocol CE3005 2001 (94) con datos no publicados, no se pudo recuperar a texto completo. Los criterios de inclusión utilizados por Peters et al 2000 (93) fueron tener alguno de los siguientes factores de riesgo: nódulos linfáticos pélvicos positivos histológicamente comprobados, compromiso de parametrios o márgenes quirúrgicos positivos.

Debido a que las dos RS presentan comparaciones distintas y poblaciones se decide presentar la evidencia de las dos RS. Adicionalmente, ambas RS obtuvieron un alto puntaje de calidad según el instrumento AMSTAR 2 (12) **(Ver Anexo 3)**.

Radioterapia adyuvante vs no tratamiento adyuvante

- **Muerte dentro de los 5 años**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 397 pacientes.

- La incidencia de muerte dentro de los 5 años en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (11.2%) fue similar en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (16%) (RR: 0.84 95% IC: 0.3 - 2.36)
- **Progresión de enfermedad dentro de los 5 años**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 397 pacientes.
 - La incidencia de progresión de enfermedad dentro de los 5 años en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (12.2%) fue menor en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (21%) (RR: 0.58 95% IC: 0.37 - 0.91).
- **Eventos adversos hematológicos (Grado 3 y 4)**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 388 pacientes.
 - La incidencia de eventos adversos hematológicos en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (3.7%) fue similar en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (1%) (RR: 2.38 95% IC: 0.63 – 9.05).
- **Eventos Adversos Gastro-intestinales**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 388 pacientes.
 - La incidencia de eventos adversos gastrointestinales en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (3.2%) fue similar en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (0%) (RR: 7.32 95% IC: 0.91 - 58.82).
- **Eventos Adversos Genitourinarios de grado 3 y 4**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 388 pacientes.
 - La incidencia de eventos adversos genitourinarios en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (3.2%) fue similar en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (1.5%) (RR: 2.12 95% IC: 0.54 – 8.37).

Quimio-radioterapia adyuvante vs no radioterapia adyuvante

- **Muerte por todas las causas**
 - La RS de Falcetta et al 2016 (90) incluyó 2 ECA con 297 pacientes con un seguimiento de 42 meses.
 - El hazard de muerte en el grupo que recibió Quimio-radioterapia adyuvante fue menor en comparación con el grupo que recibió radioterapia adyuvante. (HR: 0.56 95% IC: 0.36 – 0.87)
- **Progresión de enfermedad**
 - Para este desenlace la RS de Falcetta et al 2016 (90) incluyó 2 ECA con 297 pacientes con un tiempo de seguimiento de 42 meses.
 - El hazard de progresión de enfermedad en el grupo que recibió Quimio-radioterapia concomitante y adyuvante fue menor en comparación con el grupo que recibió radioterapia adyuvante. (HR: 0.47 95% IC: 0.3 – 0.74)
 - La RS analizó otro subgrupo de población, aquellos que recibieron QRT de manera secuencial (primero quimioterapia y luego radioterapia), incluyendo un solo ECA. Encontró que, en esta población, el hazard de progresión de enfermedad en el grupo intervención fue mayor que en el grupo que recibió solo radioterapia adyuvante. (HR: 1.34 95% IC: 0.24 – 7.66)

- **Toxicidad Grado 4**

- La RS de Falcetta et al 2016 (90) incluyó 3 ECA con 321 pacientes.
- La incidencia de eventos definidos como toxicidad grado 4 en el grupo que recibió Quimio-radioterapia adyuvante (23.2%) fue mayor en comparación con el grupo que recibió radioterapia adyuvante (2.6%) (RR: 6.26 95% IC: 2.50 – 15.67).

Adicionalmente, se halló un protocolo de un ECA que tiene el objetivo de comparar quimio-radioterapia contra radioterapia sola en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos con riesgos intermedios de recurrencia (95). Dicho estudio se revisará en la actualización de la presente GPC, cuando sus resultados finales sean publicados.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia presentada corresponde a dos comparaciones: radioterapia adyuvante vs no terapia; y quimio-radioterapia vs radioterapia. RS de Rogers et al 2012 (81) señala que la radioterapia en pacientes con etapas tempranas de cáncer de cuello uterino y factores de riesgo considerados intermedios (invasión profunda del estroma, IELV y tumores de más de 4 cm, con nódulos linfáticos negativos) es efectiva en términos de progresión de enfermedad, pero no para mortalidad. Por otro lado, Falcetta et al 2016 (90), señala que la quimio-radioterapia en comparación con la radioterapia en pacientes con etapas tempranas de cáncer de cuello uterino y factores de riesgo considerados altos (nódulos linfáticos pélvicos positivos histológicamente comprobados, compromiso de parametrios o márgenes quirúrgicos positivos) es efectiva en términos de mortalidad y también de progresión de la enfermedad.

Según las RS presentadas, en términos de seguridad, la quimio-radioterapia tiene mayores efectos tóxicos que la radioterapia. La radioterapia en comparación con no tratamiento, aparentemente, no tendría efectos adversos graves. Adicionalmente se hallaron dos RS que evaluaron los efectos tóxicos de la quimio-radioterapia en comparación con radioterapia, que mencionan que la quimio-radioterapia presenta más eventos tóxicos hematológicos y gastrointestinales considerados grados 3 y 4 que la radioterapia (96, 97).

Radioterapia adyuvante vs no tratamiento adyuvante

La primera comparación respondida por la RS de Rogers et al 2012 (81) favorece a radioterapia en cuanto a recurrencia de enfermedad a los 5 años pero no haya diferencia entre muerte a los 5 años y eventos adversos. La certeza de esta evidencia es muy baja.

- No diferencia en riesgo de muerte dentro de los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor riesgo de progresión de la enfermedad dentro de los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en eventos adversos hematológicos (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en eventos adversos gastrointestinales (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en eventos adversos genitourinarios (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

Quimio-radioterapia adyuvante vs no radioterapia adyuvante

La segunda comparación respondida por la RS de Falcetta et al 2016 (90) favorece a quimio-radioterapia en cuanto muerte por todas las causas y progresión de enfermedad; sin embargo, reporta mayor hazard de toxicidad grado 4. La certeza de esta evidencia es muy baja.

- Menor hazard de muerte por todas las causas (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor hazard de progresión de la enfermedad (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Mayor hazard de eventos adversos (Toxicidad grado 4) (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- En la subpoblación de QRT secuencial, similar hazard de progresión de enfermedad (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados (mortalidad, periodo libre de enfermedad, recaída local o loco-regional, recaída a distancia, supervivencia y eventos adversos) para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares tendrían preferencias por el tratamiento adyuvante altamente efectivo para evitarla progresión y muerte por cáncer de cuello uterino, pero a la vez que tenga los menores efectos adversos posibles. Esto se ve reflejado en el estudio de Abdel-Razaq et al 2017 (98) que menciona que los pacientes se preocupan por la manera en que el tratamiento impactará en sus vidas y en el potencial deterioro de su calidad de vida.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto las recomendaciones pueden ser aceptadas por los profesionales de la salud, ya que se busca la sobrevivencia del paciente.

Factibilidad: El GEG consideró que la aplicación de las recomendaciones era factible en los niveles donde se realiza quimioterapia y radioterapia para cáncer de cuello uterino en EsSalud.

Uso de recursos: El GEG consideró que la aplicación de la quimio-radioterapia sería más costosa que la radioterapia, pero en términos de prevención de recaídas y posteriores intervenciones, el GEG considera que el gasto estaría compensado.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró, en base a la evidencia presentada se debería realizar dos recomendaciones ya que las poblaciones evaluadas en ambas RS tienen distintos factores de riesgo.

En pacientes con factores de riesgo altos, se observó que la quimio-radioterapia es más efectiva que radioterapia sola a pesar que presenta más toxicidad. Por lo tanto, decide emitir una recomendación **a favor** de quimio-radioterapia en esta población.

En pacientes con riesgos intermedio, la radioterapia se perfila mejor que no tratamiento; sin embargo, solo se muestra efectiva en términos de progresión de enfermedad y no de sobrevivencia. Adicionalmente, se toma en consideración que en nuestro contexto el estadiaje y consecuente estratificación de pacientes según factores de riesgo es aún muy baja, lo que se traduce en una pobre sensibilidad de pacientes en verdadero alto o intermedio riesgo. Por ende, el GEG considera que para salvaguardar la vida de las pacientes se debe brindar quimio-radioterapia a los pacientes clasificados como de riesgo intermedio y decide emitir una recomendación **a favor** de quimio-radioterapia en esta población.

• **Fuerza de la recomendación:**

Para la primera recomendación, el GEG es consciente que la quimio-radioterapia presenta mucha más toxicidad que la radioterapia sola y que la evidencia es de muy baja certeza; sin embargo, considera que, para pacientes con factores de riesgo altos, ésta es la mejor opción en términos de sobrevivencia. Así, el GEG decide emitir una **recomendación fuerte**.

Para la segunda recomendación, el GEG toma en cuenta la muy baja certeza de la evidencia y que la recomendación deriva de evidencia indirecta, se decide emitir una **recomendación condicional**.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. Tomando en cuenta la evidencia presentada sobre radioterapia en pacientes con riesgo intermedio de la RS de Rogers et al 2012 (81), el GEG decide emitir un punto de BPC en el que se pueda considerar el uso de esta terapia solo en este grupo de pacientes, quedando esta decisión a criterio médico. Así mismo, por consenso se establece que, en casos donde el estado del paciente no sea favorable para recibir este tipo de terapia, se debe considerar radioterapia adyuvante sola.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Recomendación:
 En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de terapia adyuvante y al menos un factor de riesgo alto de los mencionados en la tabla N° 8, recomendamos usar quimio-radioterapia concurrente.
Recomendación fuerte a favor
Calidad de evidencia: baja (⊕⊖⊖⊖)

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de terapia adyuvante y algún factor de riesgo intermedio pero ningún factor de riesgo alto de los mencionados en la tabla N° 8, sugerimos usar quimio-radioterapia concurrente.
Recomendación condicional a favor
Calidad de evidencia: baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano con indicación de terapia adyuvante con un estado de salud no favorable para tolerar la quimio-radioterapia, o por criterio médico no son candidatas a quimio-radioterapia, considerar de radioterapia sola.