

Pregunta 8: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia ¿qué esquema de quimioterapia se debería dar: en base a cisplatino, gemcitabina o paclitaxel-carboplatino concomitante a radioterapia?

Conceptos previos:

- **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).
- **Quimioterapia en base a platinos:** Cisplatino y carboplatino se encuentran en el grupo de drogas que actúan en cualquier momento del ciclo celular, también son llamados “agentes alquilantes” porque forman enlaces covalentes entre los grupos alquilo y moléculas neuclófilas presentes en el ADN, deteniendo así, la replicación de ADN y la transcripción de ARN. La principal diferencia de estas dos drogas se encuentra en los efectos adversos. El cisplatino presenta efectos adversos importantes y es considerado la droga más nefrotóxica, por el contrario, el carboplatino presenta efectos adversos menos importantes, es 10 veces más soluble y se elimina más fácilmente que el cisplatino (99).
- **Quimioterapia en base a gemcitabina:** Gemcitabina, por otro lado, se encuentra en el grupo de drogas que actúan en un momento específico del ciclo de las células, también es conocida como de tipo anti-metabolito porque actúa solo durante la fase en que los cromosomas celulares están duplicándose (100). Esta droga interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos a través de las acciones del difosfato y trifosfato. El difosfato de gemcitabina inhibe el ribonucleótido reductasa que es un componente para la síntesis de ADN y reduce la concentración intracelular de desoxicitidina-5'-trifosfato, ayudando así, a que el trifosfato de gemcitabina sea incorporado en el ADN celular e inhiba mayor síntesis de ADN (101).
- **Quimioterapia en base a paclitaxel:** Se encuentra, también, en el grupo de drogas que actúan en un momento específico del ciclo de las células, específicamente en el proceso de mitosis sin afectar el ADN y son derivados de productos naturales como plantas (100). Paclitaxel opera inhibiendo la reorganización de la dinámica de los micortúbulos, necesarios en el proceso mitótico de las células (101).

Justificación de la pregunta:

Dado la evidencia a favor de la quimioterapia concomitante a radioterapia en el tratamiento adyuvante, el GEG consideró importante evaluar la eficacia y seguridad de diferentes esquemas de quimioterapéuticos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
8	Mujeres cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1) con indicación de terapia adyuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino • Gemcitabina • Paclitaxel-carboplatino 	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo libre de enfermedad • Recaída local o loco- regional • Recaída a distancia • Supervivencia • 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, pero no se encontró ninguna. Se decidió realizar una búsqueda de ECA de novo, tampoco se halló resultados **(Ver Anexo 2)**

En la búsqueda de GPC, solo se encontró que la GPC de Colombia (11) respondía a una pregunta similar a nuestra PICO en base a 12 estudios primarios entre ECAS y observacionales. Para la presente GPC se decidió tomar sólo los ECA que evaluaban quimioterapia y radioterapia concomitante posterior a la cirugía (tratamiento adyuvante) en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1. Solo un ECA cumplía estos criterios (102).

Se decidió tomar la evidencia presentada por el ECA de Sehouli et al 2012 (102), encontrado en el cuerpo de evidencia de la GPC de Colombia (11). Según el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane, el estudio tiene alto riesgo de sesgo (13). **(Ver Anexo 3)**

Estudio	Tipo de Estudio	Riesgo de Sesgo según Cochrane	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Sehouli 2012	ECA	Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión a los 2 años • Recurrencia • Supervivencia general estimada a 5 años • Toxicidad

Resumen de la evidencia:

El ECA de Sehouli et al 2012 (102) compara quimio-radioterapia adyuvante con paclitaxel más carboplatino seguido de radioterapia (grupo de paclitaxel + carboplatino (PC) = 132) contra cisplatino concomitante a radioterapia (grupo cisplatino (C) = 131) en pacientes con cáncer de cuello uterino de alto riesgo después de histerectomía radical y linfadenectomía. Se incluyeron pacientes IB2 – IIB o pacientes en estadio IBI con algún factor de riesgo. El seguimiento promedio fue de 42.5 meses en el grupo TC y 37 meses en el grupo C.

Se encontró que:

- **Supervivencia libre de progresión a los 2 años (SLP)**
 - La incidencia de supervivencia libre de progresión en el grupo PC (87.2%) fue similar que en el grupo C (81.8%) (HR ajustado 0.48; 95% IC 0.25–0.92)
 - En el material suplementario se encuentra otro tamaño de efecto, no se especifica de qué tipo de análisis proviene, pero se presume que es de un análisis univariado donde el HR fue de 0.67; 95% IC 0.37 – 1.21. Se decidió utilizar el resultado del análisis multivariado por controlar variables confusoras.
- **Recurrencia**
 - La incidencia de recurrencia en el grupo PC (12.1%) fue similar que en el grupo C (19.1%), (OR 0.58; 95% IC: 0.27 - 1.21) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).
- **Supervivencia general estimada a 5 años (SG)**

- La incidencia de supervivencia general estimada a 5 años en el grupo PC (84.2%) fue similar que en el grupo C (77.4%) (HR ajustado 0.59; 95% CI 0.3–1.18)
 - En el material suplementario se encuentra otro tamaño de efecto, no se especifica de qué tipo de análisis proviene, pero se presume que es de un análisis univariado donde el HR fue de 0.73; 95% IC 0.38 – 1.40. Se decidió utilizar el resultado del análisis multivariado por controlar variables confusoras.
- **Perfil de toxicidad**
 - La incidencia de eventos de toxicidad hematológica grado 3/4 en el grupo PC (34%) fue menor que el grupo de C (48%) (log-rank test P = 0.028).
 - La incidencia de trombosis venosa profunda en el grupo PC (1.6%) fue menor que el grupo de C (6.5%) (log-rank test P = 0.047).
 - La incidencia de vómitos grado ½ en el grupo PC (22.2%) fue menor que el grupo de C (6.9%) (log-rank test P = 0.01).
 - La incidencia de neutropenia severa en el grupo PC (25.9%) fue mayor que el grupo de C (9.5%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de alopecia grado 2 en el grupo PC (87.9%) fue mayor que el grupo de C (4.1%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de mucositis grado ½ en el grupo PC (28.6%) fue mayor que el grupo de C (11.5%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de artralgia grado 1/3 en el grupo PC (46.8%) fue mayor que el grupo de C (6.6%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de mialgia grado 1/3 en el grupo PC (41.3%) fue mayor que el grupo de C (13.9%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de neurotoxicidad en el grupo PC (65.9%) fue mayor que el grupo de C (15.6%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de neurotoxicidad en el grupo PC (65.9%) fue mayor que el grupo de C (15.6%) (log-rank test P <0.001).
 - No existieron diferencias significativas entre las intervenciones en cuanto a dermatitis radiogénica, disuria, hematuria, sangrado rectal, incontinencia, y efectos adversos de la radiación a largo plazo.
 - **Calidad de Vida Específica a la enfermedad**
 - Los promedios de los puntajes de la herramienta FACT-Cx fueron mejorando constantemente sin mostrar diferencia significativa entre los grupos. No muestran datos estadísticos.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia encontrada solo reporta la comparación entre paclitaxel-carboplatino y cisplatino como tratamiento adyuvante. Ésta favorece al paclitaxel-carboplatino en relación a SLP a los 2 años, pero no encuentra diferencias entre paclitaxel-carboplatino y cisplatino en relación a SG a los 5 años ni recurrencia. La certeza de la evidencia presentada fue muy baja para los desenlaces de SLP, SG y recurrencia; los desenlaces de toxicidad no pudieron ser evaluados ya que el estudio no reportaba los datos necesarios para hacerlo. Sin embargo, se aprecia una tendencia a menor cantidad de eventos adversos en el grupo de paclitaxel-Carboplatino en comparación con el grupo cisplatino.

- Mayor supervivencia libre de progresión a los 2 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

- No diferencia en supervivencia general estimada a los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en recurrencia (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

No se encontraron estudios que evalúen gemcitabina en comparación con los otros dos regímenes, ni en la población buscada.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados supervivencia libre de progresión, supervivencia general estimada a los 5 años y recurrencia 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 más efectivo y con menos efectos adversos que le permitan continuar con su vida durante el tratamiento.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto los médicos aceptarían las recomendaciones propuestas porque son similares a los procedimientos que actualmente realizan.

Factibilidad: El GEG consideró que la aplicación de las recomendaciones era factible en los niveles donde se realiza quimioterapia para cáncer de cuello uterino en EsSalud ya que los insumos necesitados están disponibles.

Uso de recursos: Una dosis de carboplatino y paclitaxel en un paciente con una superficie corporal de 1.7 m² asciende a 66.94 soles según la dosis evaluada en el estudio, mientras que una dosis de cisplatino asciende a 24.12 soles. Tomando en cuenta los costos actuales de los fármacos evaluados y las dosis requeridas, se concluyó que el tratamiento con carboplatino y paclitaxel es significativamente más costoso que el tratamiento con cisplatino.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró que la evidencia presentada era insuficiente y de muy baja certeza para valorar a carboplatino y paclitaxel sobre el cisplatino. La escasa evidencia sobre este punto en la población objetivo dificulta la deliberación sobre el mejor esquema quimioterapéutico. Sin embargo, se tomó en cuenta el elevado costo de la terapia con taxo-carboplatino en comparación con cisplatino; por lo cual el GEG decide emitir una recomendación **a favor** de cisplatino.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja, el GEG decidió asignarle una fuerza **condicional**.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. El GEG consideró importante emitir un BPC sobre la dosis de cisplatino a usar. En base a la experiencia clínica, el GEG concluye que la dosis podría ser ajustada a las características de la paciente.
2. Adicionalmente decide señalar la dosis de radioterapia según GPC internacionales (32-34) y los ECA (93, 102, 103). En base a la experiencia clínica, el GEG concluye que la dosis podría ajustarse a las características de la paciente.
3. El GEG decide incluir un BPC en relación a la braquiterapia en pacientes de estadios tempranos. No existe evidencia sólida para la adición de braquiterapia a la quimio-radioterapia adyuvante. Se ha hallado un estudio observacional de Lan et al 2017 (104) que compara quimio-radioterapia con braquiterapia añadida contra quimio-radioterapia sin braquiterapia; señala que al análisis con Kaplan–Meier no hay diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia general a los 3 años entre los grupos ($p=0.280$ y $p=0.434$ respectivamente). Solo halla diferencia significativa en el subgrupo de pacientes con al menos un factor de riesgo alto (nódulos linfáticos positivos, parametrio comprometido o márgenes positivos) ($p=0.037$). Por otro lado, diversas GPC internacionales (10, 32, 34) sugieren de manera condicional la adición de braquiterapia a la quimio-radioterapia. Por ende, el GEG concluye que el uso actual de braquiterapia añadida a la quimio-radioterapia como terapia adyuvante en pacientes con estadios tempranos de cáncer de cuello uterino es un consenso de expertos y que la evidencia de su efectividad aún es escasa.
4. Por último, el GEG considera importante señalar la alternativa terapéutica para pacientes con falla renal que está imposibilitados de recibir quimioterapia con cisplatino, dada su conocida nefrotoxicidad. El GEG consideró que, al no encontrarse evidencia directa, se podría tomar en cuenta que la combinación carboplatino más paclitaxel, no difería del cisplatino en términos de recurrencia y supervivencia general estimada a los 5 años. Además, se valoró las recomendaciones de tres GPC (10, 33, 34) en las que se recomienda el uso de carboplatino en pacientes que no son candidatos para cisplatino en cáncer cervical de estadios avanzados, recurrentes o metastásicos. El GEG reitera la escasa evidencia sobre el tema en la población objetivo. En base a lo anterior, el GEG concluye que la alternativa terapéutica para pacientes con falla renal sería carboplatino. La dosis debería basarse en la ecuación de Calvert que usa las variables de Área Bajo la Curva (AUC siglas en inglés) y la tasa de filtración glomerular (TFG), según ecuación de Cockcroft-Gault, según el informe de la FDA (105) y la NCCN (106). Los objetivos de AUC van desde 4 a 6 mg/mL/min, mientras mayor sea el objetivo de AUC mayor será la toxicidad citar (107), el establecimiento de este objetivo queda a criterio médico.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínica:

Recomendación:

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB1 y IIA1) e indicación de quimio-radioterapia adyuvante, sugerimos utilizar quimioterapia en base a Cisplatino.

Recomendación Condicional

Calidad de evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. Para terapia adyuvante con quimioterapia se utilizará una dosis de cisplatino a criterio médico, en base a características de la paciente.
2. Para terapia adyuvante con radioterapia externa la dosis estándar será de 45 a 50 Gy en fracciones estándar (1.8 o 2.0 Gy diario), pudiendo ésta ser modificada a criterio médico según características del paciente.
3. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1 y IIA1) e indicación de terapia adyuvante, la adición de braquiterapia aún no cuenta con evidencia sólida que sustente su efectividad sobre la quimio-radioterapia externa sola.
4. En mujeres con indicación de terapia adyuvante y con falla renal que no pueden recibir cisplatino, considerar el uso de carboplatino como alternativa quimio-terapéutica en las dosis basadas en la fórmula Calvert recomendadas por la FDA y el NCCN según tasa de filtración glomerular obtenida mediante la ecuación Cockcroft-Gault.