

# CISPLATINO Y GEMCITABINA CONCURRENTES CON RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

Juan Felipe Pérez<sup>1</sup>, Albano Blanco<sup>1</sup>, Diego Enrico<sup>2</sup>, Ana Laura Mendaña<sup>2</sup>, Gonzalo Giornelli<sup>2</sup>, Mauro Orlando<sup>2</sup>, Carolina Chacón<sup>3</sup>, Mariana Galli<sup>3</sup>, Mayra Mosquera<sup>3</sup>, Matías Chacón<sup>2</sup>, Reinaldo Chacón<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fundación Cáncer (FUCA), <sup>2</sup>Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, <sup>3</sup>Servicio de Radioterapia, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Juan Felipe Pérez, Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: jfepe4@gmail.com

## Resumen

**Objetivos:** Describir las características de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado de la vida real, que recibieron tratamiento con cisplatino y gemcitabina concurrente con radioterapia (C+G/Rt), evaluar el perfil de toxicidad y eficacia del mismo en términos de tasa de respuesta completa (TR), supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG).

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que recibieron tratamiento con C+G/Rt entre julio del 2008 y julio del 2020 en el Instituto Alexander Fleming.

**Resultados:** Se identificaron 57 pacientes. Edad mediana al diagnóstico fue de 42 años (r 21-72). Histología: escamoso 89% (51). Estadio IIIA a IVA al diagnóstico el 79% (45). Cuarenta y siete pacientes (82%) realizaron el tratamiento como modalidad primaria y 10 (18%) lo realizó de manera adyuvante luego de cirugía por factores de riesgo adversos. Mediana de ciclos de quimioterapia (QT) concurrente fue 6 (r 4-10). Cincuenta y dos pacientes (91%) realizaron Rt 3D y 5 (9%) Rt de intensidad modulada (IMRT). 36 (63%) recibieron Rt en pelvis y 21 (37%) en pelvis y retroperitoneo (RTP). El 95% (54)

realizó braquiterapia (BQT). La mediana de duración del tratamiento concurrente con C+G/Rt fue de 9 semanas (r 6-23). Eventos adversos (EA) más frecuentes: diarrea 86% (49), grado (G)3-4 24% (12); enterocolitis 35% (20), G3-4 25% (5); rectitis actínica 42% (24), 100% G1-2; anemia 54% (31), G3-4 11 (35%); neutropenia 68% (39), G3-4 18 (46%); neutropenia febril 6 (10%); trombocitopenia 30 (52%), G3-4 13 (43%). Se registraron 2 perforaciones intestinales y 2 pacientes presentaron fístulas. Quince pacientes (26%) requirieron internación por EA. No se reportaron muertes por el tratamiento. Treinta y un pacientes (54%) tuvieron alguna interrupción de la Rt por EA, 32 (56%) de la QT concurrente y 36 (63%) requirieron reducción de dosis. Se observó una TR del 77%. Con un seguimiento mediano de 31 meses, el 79% de las pacientes (45) están libres de recaída y el 91% (52) están vivas.

**Conclusión:** Este estudio retrospectivo de la vida real nos permite confirmar la eficacia del tratamiento concurrente con C+G/Rt en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, con un perfil de EA manejable en centros con experiencia y de alta complejidad bajo un monitoreo y control exhaustivo de las pacientes.

**Palabras clave:** cáncer de cérvix, cisplatino, gemcitabina, quimio radioterapia concurrente

## Abstract

**Purpose:** To describe the characteristics of the patients with locally advanced cervical cancer who received treatment with cisplatin and gemcitabine concurrent with radiotherapy (C + G / Rt), to evaluate the toxicity profile and its efficacy in terms of complete response rate (ORR), relapse-free survival (PFS), and overall survival (OS) in a real world setting.

**Materials and methods:** Descriptive, retrospective and observational study of the Alexander Fleming Institute medical records of patients with locally advanced cervical cancer who received treatment with C + G / Rt between July 2008 and July 2020.

**Results:** 57 patients were identified. Median age at diagnosis was 42 years (r 21-72). Histology: squamous 89% (51). Stage IIIA to IVA at diagnosis 79% (45). Forty seven patients (82%) performed the treatment as the primary modality and 10 (18%) performed it adjuvant after surgery due to adverse risk factors. Median of concurrent chemotherapy cycles (QT) was 6 (r 4-10). Fifty two patients (91%) performed 3D RT and 5 patients (9%) Intensity modulated Rt (IMRT). 36 (63%) received RT in the pelvis and 21 (37%) in the pelvis and retroperitoneum (RTP). The 95% (54) underwent brachytherapy (BQT). The median duration of the C + G / Rt treatment was 9 weeks (r 6-23), 53% (30) completed the treatment in 9 weeks or less. Most frequent adverse events (AE): diarrhea 86% (49), grade (G) 3-4 24% (12); enterocolitis 35% (20), G3-4 25% (5); actinic proctitis 42% (24), 100% G1-2; anemia 54% (31), G3-4 11 (35%); neutropenia 68% (39), G3-4 18 (46%); febrile neutropenia 6 (15%); thrombocytopenia 30 (52%), G3-4 13 (43%). Two intestinal perforations were registered and 2 patients presented fistulas. Fifteen patients (26%) required hospitalization due to adverse effects (AE). No deaths were reported from the treatment. Thirty one patients (54%) had some interruption of Rt due to AE, 32 patients (56%) of concurrent chemotherapy (CT) and 36 (63%) required dose reduction. An ORR of 77% was observed. With a median follow-up of 31 months, 79% of the patients (45) are relapse-free and 91% (52) are alive.

**Conclusion:** This retrospective, real-life study allows us to confirm the efficacy of concurrent

treatment with C + G / Rt in patients with locally advanced cervical cancer, with a manageable AE profile in experienced and highly complex centers under exhaustive monitoring and control of patients.

**Key words:** cervical cancer, cisplatin, gemcitabine, concurrent chemo radiotherapy

## Introducción

El cáncer de cuello uterino es la novena causa (3.3%) de muerte por cáncer a nivel mundial, con una mayor incidencia en países en vía de desarrollo, según datos de Globocan 2020. En Argentina representa la principal causa de muerte por cáncer ginecológico, con una tasa de incidencia cercana a 4500 casos nuevos al año<sup>1</sup>. En el 70% de los casos se diagnostica en estadios localmente avanzados (IIB2 y III), siendo el estándar de tratamiento la quimio radioterapia definitiva<sup>2</sup>. Múltiples estudios aleatorizados han demostraron que el agregado de cisplatino (CDDP) a la radioterapia (Rt) mejora la tasa de respuesta completa (TR), supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG) de las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado cuando se compara con la Rt sola. Aun así, la tasa de SLR a 5 años es del 57% en estas pacientes<sup>3</sup>.

Estudios de Fase II<sup>4</sup> y III<sup>5</sup> evidenciaron que la combinación de cisplatino y gemcitabine (C+G) concurrente con radioterapia (C+G/Rt) es superior en SLR y SG comparado con CDDP monodroga, pero presenta mayor toxicidad.

El objetivo del presente estudio es describir las características de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado de la vida real que recibieron tratamiento con C+G concurrente con Rt, evaluar el perfil de toxicidad y eficacia del mismo en términos de TR, SLR y SG.

## Materiales y métodos

Se realizó un análisis descriptivo, retrospectivo y observacional de pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que recibieron tratamiento con C+G/RT entre julio del 2008 y julio del 2020 en el Instituto Alexander Fleming.

### Selección de los pacientes

Como criterio de selección se incluyeron pacientes > 18 años con histología confirmada de cáncer de cuello uterino localmente avanzado según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2018). Se seleccionaron a aquellas que realizaron C+G/Rt + braquiterapia (BQT). Se incluyeron todas las pacientes cuya decisión médica fue el tratamiento concurrente de inicio y las previamente operadas pero que cumplían criterios altos de riesgo para QT/RT postoperatoria (compromiso parametrial, márgenes positivos o compromiso ganglionar). La selección fue independientemente del *performance status*, de las dosis de cisplatino y del número de ciclos completados. Cabe destacar que a diferencia del estudio Fase III de Dueñas González, en este estudio se incluyeron pacientes con enfermedad ganglionar retroperitoneal que recibieron Rt en campos extendidos a RTP como también eBn casos de compromiso ganglionar voluminoso en pelvis. Se permitió la utilización de IMRT y la BQT se realizó mediante alta tasa (HDR). La indicación de los 2 ciclos de QT adyuvante fue opcional a criterio del médico tratante.

### Definición de objetivos de eficacia

La SLR se evaluó desde la fecha de inicio de tratamiento de quimio radioterapia concurrente hasta el primer registro en la historia clínica de recaída, ya sea local o a distancia. La SG se determinó como el intervalo entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de muerte registrada en la historia clínica.

### Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como medias (DS) o medianas (rango) dependiendo de la distribución y las variables discretas de forma binomial o mediante porcentajes. Para el análisis de supervivencia libre de progresión y supervivencia global se determinaron los resultados mediante gráficos de Kaplan-Meier y se evaluó de manera comparativa entre distintos subgrupos mediante log Rank test. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 23.

## Resultados

### Características de las pacientes

Se evaluaron 57 pacientes. La edad mediana al diagnóstico fue de 42 años (r 21-72). El 79% (45) eran estadio IIIA a IVA al diagnóstico. El 89% (51) con histología epidermoide. El 61% (35) se estadificaron mediante TAC y/o RMN de pelvis y en el 39% (22) se realizó además PET-TC para estadificación. De estas pacientes, en el 73% (16) el PET-TC detectó enfermedad nodal, principalmente pelviana y retroperitoneal no detectada por métodos habituales. La Tabla 1 muestra las características más detalladas de las pacientes incluidas.

Cuarenta y siete pacientes (82%) realizaron el tratamiento como modalidad definitiva primaria y 10 (18%) lo realizó de manera adyuvante tras histerectomía con factores de alto riesgo post quirúrgicos. De las pacientes operadas que realizaron C+G/Rt de manera adyuvante, 8 tenían ganglios pelvianos positivos en la pieza quirúrgica, 3 de ellos con ruptura capsular.

Tabla 1. Características de las ptes

Edad	N = 57
<55	46 (81%)
>55	11 (19%)
Histología	
Epidermoide	51 (89%)
Adenocarcinoma	4 (7%)
Adenoescamoso	1 (2%)
Neuroendocrino	1 (2%)
Estadio al diagnóstico	
IIA2	2 (3.5%)
IIB	10 (17.5%)
IIIA	3 (5%)
IIIB	5 (9.5%)
IIIC1	28 (49%)
IIIC2	6 (10.5%)
IVA	3 (5%)
Método de estadificación	
RMN	13 (23%)
TAC	10 (17%)
RMN + TAC	12 (21%)
RMN o TAC + PET-TC	22 (39%)

### Modalidad y descripción del tratamiento

La dosis de C+G fue de 30 mg/m<sup>2</sup> + 125 mg/m<sup>2</sup> en 16 pacientes (28%) y 40 mg/m<sup>2</sup> + 125 mg/m<sup>2</sup> en 41 pacientes (72%). La mediana de ciclos de QT concurrente fue de 6 (r 4-10). El 30% (17) realizó QT adyuvante posterior a la QT/Rt concurrente de con CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> + gemcitabina 1 g/m<sup>2</sup> cada 21 días. De estas pacientes, 13 realizaron 2 ciclos y 4 realizaron un solo ciclo.

Respecto al tratamiento radiante, 52 pacientes (91%) realizaron Rt 3D y 5 (9%) IMRT. El 95% (54) realizó BQT de alta tasa de dosis (HDR). El campo radiante fue sólo pelvis en 36 pacientes (63%) y pelvis + RTP en 21 pacientes (37%). De aquellas que realizaron Rt en campos extendidos, 14 lo hicieron de manera concurrente y 7 lo realizaron de manera secuencial. La dosis mediana de Rt en pelvis fue de 5040 Gy (r 4320 - 5040) y la dosis mediana en RTP fue de 4500 Gy (r 4320 - 5040). La dosis mediana de BQT fue de 2400 Gy (r 1800 - 2800).

La mediana de duración del tratamiento concurrente de C+G/Rt externa + BQT fue de 9 semanas (r 6-23). La mediana de la duración del tratamiento C+G/Rt externa, sin considerar la BQT, fue de 7 semanas (r 5-19).

Debido a EA, el 54% de las pacientes (31) tuvieron alguna interrupción temporaria de

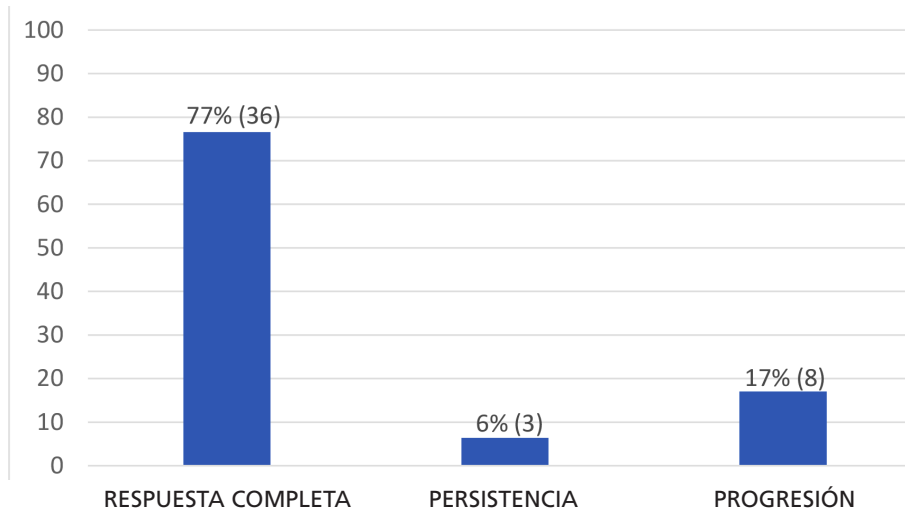
la Rt. La mediana de días interrupción fue de 5 (r 1-20). El 56% de las pacientes (32) debieron hacer suspensión temporaria de la QT concurrente. La mediana de número de ciclos suspendidos fue de 2 (r 1-3). El 63% (36) requirió reducción de dosis.

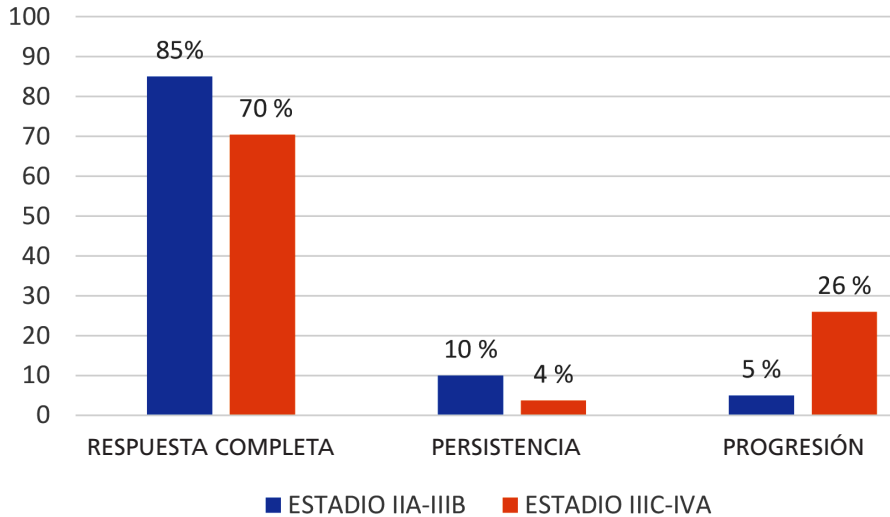
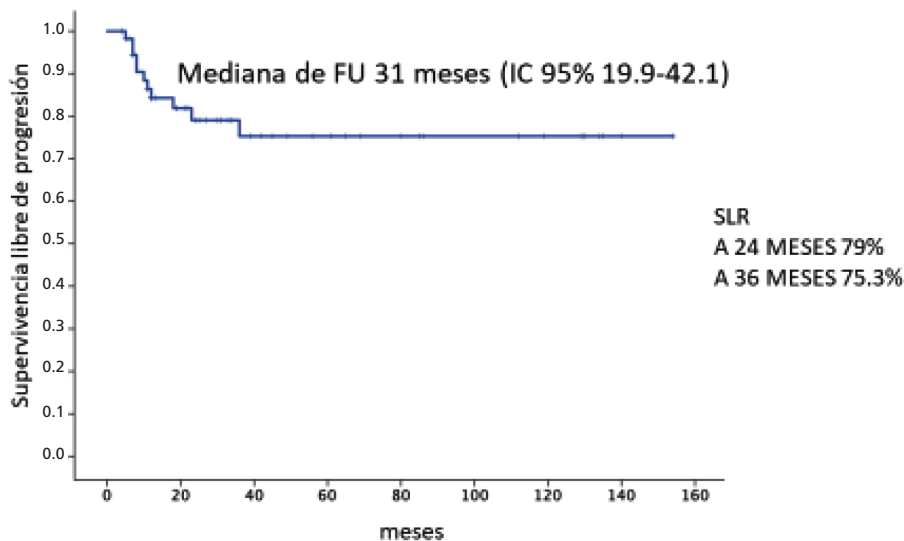
### Eficacia

En las pacientes que realizaron el tratamiento como modalidad definitiva se observó una TR global del 77% (Figura 1). En las pacientes con estadio IIA2 a IIIB la TR al tratamiento fue del 85% y del 70% en estadios IIIC a IVA, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (Figura 2).

La mediana de seguimiento fue de 31 meses (IC 95% 19.9-42.1). La SLR a 24 meses fue de 79% y a 36 meses 75.3% (mediana no alcanzada) (Figura 3). La SG a 24 meses fue 91% y a 36 meses 84% (mediana no alcanzada) (Figura 4). Cuando se analizó la SG según estadios al diagnóstico, se observó una diferencia no estadísticamente significativa, con una tendencia a mayor SG en las pacientes con estadios IIA a IIIB (Figura 5). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en TR ni en SG en las s que tuvieron interrupciones del tratamiento concurrente de QT/RT (Figuras 6 y 7).

Figura 1. Respuesta al tratamiento QT/RT concurrente (N = 47)



**Figura 2.** Respuesta al tratamiento de QT/RT concurrente según estadios (N = 47)**Figura 3.** Supervivencia libre de recaída (SLR)

### Toxicidades

El 100% (57) de las pacientes presentó algún grado de toxicidad al tratamiento. La Tabla 2 describe en detalle el tipo, frecuencia y grado de EA según el CTCAE\* Versión 5.0. Los EA más frecuentes fueron gastrointestinales y hematológicos. De los eventos gastrointestinales, el más frecuente fue

diarrea en 49 pacientes (86%), siendo de G3-4 en 12 (21%). El 35% (20) reportó enterocolitis, siendo de G3-4 en 5 (9%). Veinticuatro pacientes (42%) reportaron rectitis actínica, todas de G1-2. Dos presentaron perforación intestinal con requerimiento de intervención quirúrgica, una paciente a los 10 meses y otras, 2 meses posteriores a terminar el tratamiento de C+G/Rt concurrente, respectivamente. Dentro de los EA hematológicos, el más frecuente fue neutropenia en el 68% (39), siendo de G3-4 fue en 18 pacientes (31%); 6

\*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versión 5.0.

Figura 4. Supervivencia global (SG)

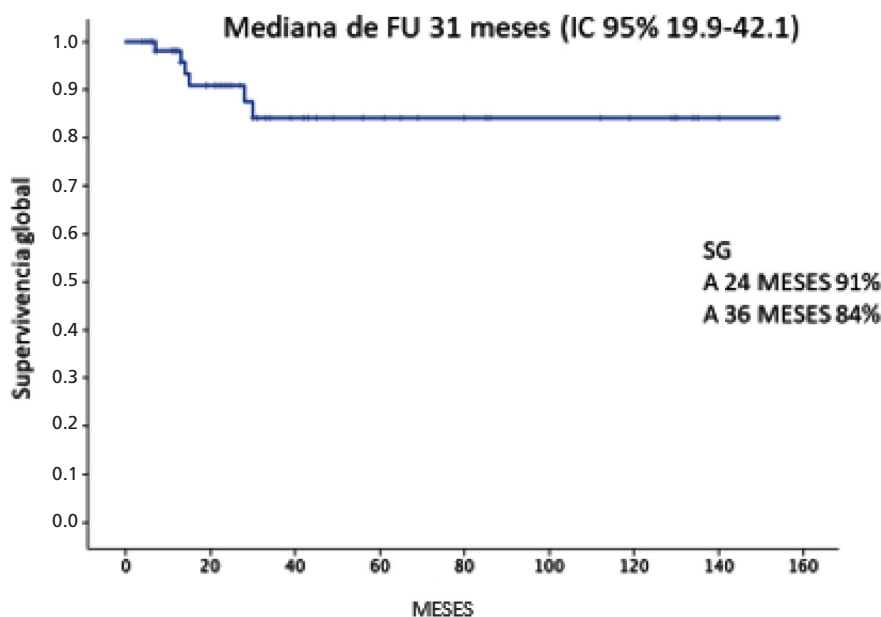
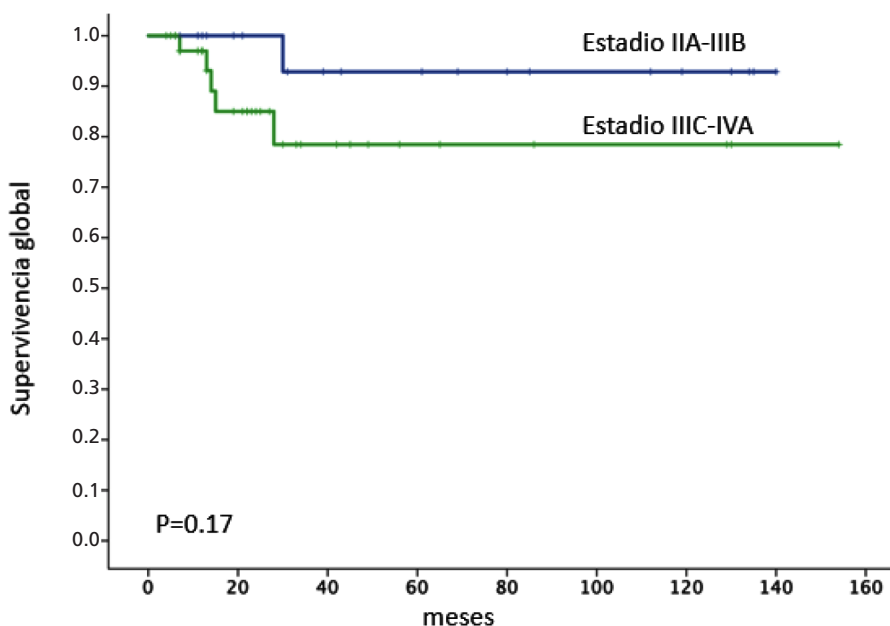


Figura 5. Supervivencia global según el estadio



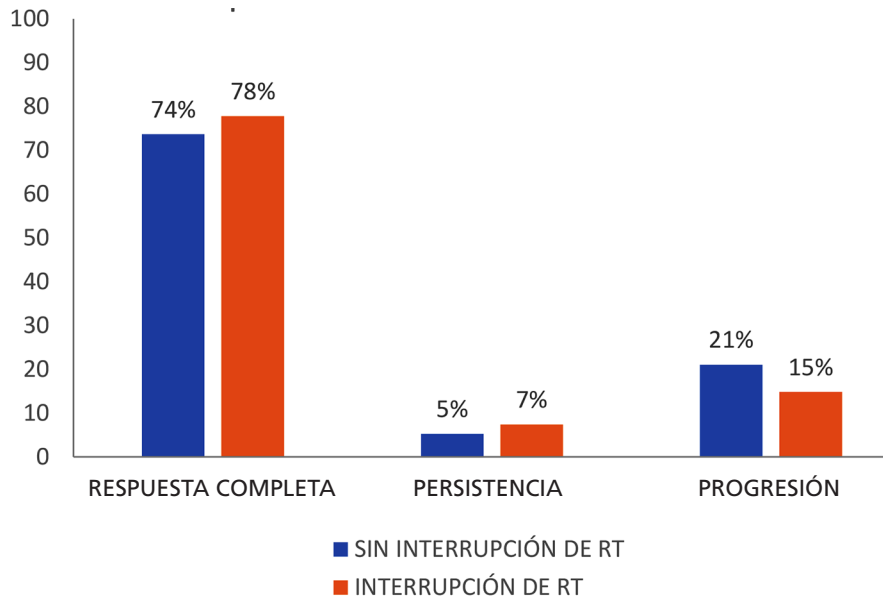
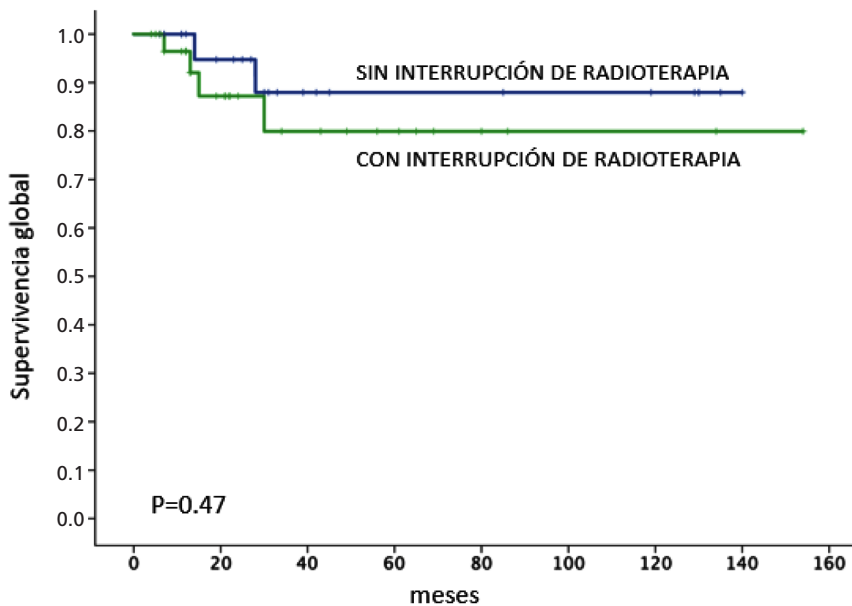
(10%) presentaron neutropenia febril y 20 (51%) requirieron factores estimulantes de colonias. El 54% (31) presentó anemia, siendo de G3-4 en 11 (19%) y plaquetopenia 30 pacientes (52%), siendo de G3-4 en 13 (22%).

Requirieron internación por eventos adversos 15 pacientes (26%). De éstas, 10 (67%) requirieron

internación por toxicidad gastrointestinal. No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento.

## Discusión

A pesar del esfuerzo en materia de prevención, diagnóstico precoz y mejoras de tratamiento, el cáncer de cuello uterino sigue ocupando los

**Figura 6.** TR en pacientes que presentaron interrupción del tratamiento concurrente (N = 47)**Figura 7.** Supervivencia global (SG) según interrupción o no del tratamiento concurrente

primeros lugares tanto en incidencia como mortalidad en mujeres jóvenes de países en vía de desarrollo y las tasas de recurrencia siguen siendo altas.

Si bien se trata de un estudio retrospectivo, el esquema de C+G/Rt es un tratamiento eficaz dadas sus altas TR, SLR y SG en concordancia con los resultados del estudio fase III que lo compara

con CDDP/Rt. Si bien es un régimen con mayores toxicidades que las reportadas con CDDP/Rt, las toxicidades fueron manejables en el contexto asistencial y en pacientes de la práctica habitual (*real world*).

El valor de nuestro estudio radica en validar, en un contexto asistencial y más contemporáneo que el reportado inicialmente, los resultados con

Tabla 2. Eventos adversos (n 57)

Toxicidad	Todos los grados	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Hematológica</b>					
Anemia	54% (31)	19% (11)	33% (9)	19% (11)	–
Neutropenia	68% (39)	12% (7)	24% (14)	31% (18)	–
Neutropenia febril	10% (6)	–	–	7% (4)	3% (2)
Plaquetopenia	53% (30)	7% (4)	23% (13)	19% (11)	3% (2)
<b>Gastrointestinal</b>					
Diarrea	86% (49)	32% (18)	33% (19)	19% (11)	2% (1)
Enterocolitis	35% (20)	9% (5)	17% (10)	9% (5)	–
Rectitis actínica	42% (24)	10% (6)	32% (18)	–	–
Náuseas	28% (16)	12% (7)	16% (9)	–	–
Vómitos	23% (13)	12% (7)	10% (6)	–	–
Dolor abdominal	33% (19)	16% (9)	16% (9)	2% (1)	–
Perforación intestinal	3% (2)	–	–	–	3% (2)
<b>Ginecológicas</b>					
Disuria/Cistitis no infecciosa	51% (29)	47% (27)	3% (2)	–	–
Fístula	3% (2)	–	–	100% (2)	–
Vulvovaginitis	46% (26)	26% (15)	16% (9)	3% (2)	–
<b>Otra</b>					
Dermatitis radiante	51% (29)	30% (17)	19% (11)	2% (1)	–

la utilización de C+G concurrente con Rt que mostró beneficios respecto a CDDP monoterapia en un estudio aleatorizado de fase III y tiene como objetivo evaluar las características de las pacientes que recibieron C+G concurrente con Rt así como el perfil de toxicidad relacionada y eficacia en términos de TR, SLR y SG.

A partir de la publicación en el 2011 del estudio de fase III de Dueñas y Gonzales<sup>5</sup> que demostró beneficio en *outcomes* fuertes como SLR y SG, nuestro instituto adopta dicho esquema en pacientes seleccionadas, haciendo la salvedad en situaciones particulares que requieran ajustes del tratamiento (uso de monodroga vs. combinación o Rt extendida en RTP).

A pesar de los resultados positivos, este esquema no logró imponerse como estándar en la mayoría de los centros académicos debido al perfil de toxicidad (> mielotoxicidad) generando modificación de dosis de la QT así como suspensión o interrupciones en la Rt concurrente, por lo que no abundan las publicaciones al respecto y de allí la importancia del presente reporte.

Aun considerando las toxicidades mencionadas, las interrupciones y modificaciones requeridas

al esquema de tratamiento, se logró evidenciar una eficacia similar en términos de SLR y SG a las reportadas en la fase III que mostró beneficio respecto al CDDP concurrente como agente único.

Dada la ausencia de beneficio de la QT adyuvante en cáncer de cérvix locorregionalmente avanzado reportado en el estudio OUTBACK<sup>6</sup>, se impone la necesidad de mejorar las tasas de control local en este contexto.

Estudios en curso que evalúan la asociación de QT/RT + inmunoterapia, seguidos de mantenimiento con estos agentes, tal vez puedan mejorar estos resultados: Keynote A18 (pembrolizumab), CALLA (durvalumab), ATOMICC (dostarlimab) y AtezoLACC (atezolizumab).

En conclusión, nuestra experiencia con este régimen nos permite confirmar la eficacia del esquema C+G/Rt en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado en términos de control local, SLR y SG. Si bien se evidenció una elevada frecuencia de EA, muchos de ellos de G 3-4, no se reportaron muertes relacionadas al tratamiento. Estos datos nos permiten afirmar que, con un seguimiento y control adecuado en centros experimentados de alta complejidad, las pacientes



pueden beneficiarse con este esquema terapéutico, a través de ajustes de dosis y modificaciones pertinentes del esquema para evitar EA graves. Un bajo número de pacientes realizó los ciclos de QT adyuvante como se realizó en el estudio de fase III, pero dados los recientes datos publicados del estudio OUTBACK<sup>6</sup>, podríamos inferir que el beneficio de este esquema está dado por el esquema de QT concurrente con la Rt y no por la QT adyuvante posterior a la QT-RT y podría obviarse.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. International agency for research on cancer 2020 (IARC), data source: Globocan 2020, World Health Organization.
2. 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*. Sep 8;358(9284):781-6. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
3. 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 Dec 10;26(35):5802-12. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4368. Epub 2008 Nov 10.
4. 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 Aug;14(8):1285-90. doi: 10.1093/annonc/mdg345.
5. Dueñas-Gonzalez A, Zarbá 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 May 1;29(13):1678-85. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9663. Epub 2011 Mar 28.
6. Mileshkin LR, Moore KN, Barnes E, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). *J Clin Oncol*. 2021; 39, no. 18\_suppl.