

USO DE GEMCITABINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER CERVICOUTERINO EN ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS QUE PRESENTAN FALLO RENAL

Luis Gustavo Torres Abraján^a, Paloma Marlem Meza Gayosso^b

Instituto Nacional de Cancerología, SSA. (INCan), Ciudad de México

^algustavo.torres.11@gmail.com, ^bpalomarmezaga@gmail.com

RESUMEN

El cáncer cérvicouterino en México es el segundo tipo de cáncer más frecuente en pacientes femeninos. La terapia estándar es quimioterapia con cisplatino más radioterapia, sin embargo, hay una limitante, la nefrotoxicidad, por lo que se planteó el uso de gemcitabina en estadios localmente avanzados, ya que en estos estadios se presenta la hidronefrosis secundaria a obstrucción ureteral. Se realizó un estudio retrolectivo donde se seleccionaron 6 artículos obtenidos a través de la plataforma PubMed, que justifican el uso de la gemcitabina en cáncer cervicouterino en estadios localmente avanzados, demostrando la seguridad y eficacia del fármaco. Se evidencia un resultado satisfactorio, viéndose reflejado en valores como son la tasa de filtrado glomerular y la creatinina sérica al inicio y al final del tratamiento, mostrando una comparativa respecto al cisplatino de eficacia exitosa. Es importante continuar con los estudios de fase II y fase III para ampliar el uso de gemcitabina.

Palabras claves: Gemcitabina, Cáncer Cervicouterino, Cisplatino

ABSTRAC

Cervical cancer in Mexico is the second most frequent type of cancer in female patients. The standard therapy is chemotherapy with cisplatin plus radiotherapy, however, there is a limitation, nephrotoxicity, for which the use of gemcitabine in locally advanced stages was considered, since hydronephrosis secondary to ureteral obstruction occurs in these stages. A retrolective study was carried out where 6 articles obtained through the PubMed platform were selected, which justify the use of gemcitabine in cervical cancer in locally advanced stages, demonstrating the safety and efficacy of the drug. A satisfactory result is evidenced, being reflected in values such as the glomerular filtration rate and serum creatinine at the beginning and at the end of the treatment, showing a comparison with respect to cisplatin of successful efficacy. It is important to continue with the phase II and phase III studies to expand the use of gemcitabine.

Key words: Gemcitabine, Cervical Cancer, Cisplatin

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es el cuarto cáncer en tasas de incidencia y mortalidad a nivel mundial, en México representa el segundo cáncer más frecuente generando 4335 muertes al año, así como 9439 casos de incidencia en la población femenina durante el año 2020 por lo que representa un problema de salud pública que va en aumento en el país por su alta prevalencia que oscila entre los 30 y 50 años de edad. [1] Su tratamiento definitivo es la quimiorradiación concomitante con cisplatino usualmente a dosis de 40mg/m² seguido de braquiterapia, lo cual ha demostrado mejoría en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. [2,3] No obstante, debido a la nefrotoxicidad del cisplatino, se ha planteado el uso de gemcitabina en estadios localmente avanzados (IB2 a IVA) que se estatifican clínicamente de acuerdo con las guías de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Es importante saber que a partir de estadios localmente avanzados las pacientes llegan a cursar con obstrucción ureteral e hidronefrosis, específicamente en un estadio IIIB. (Figura 1). [2,4]

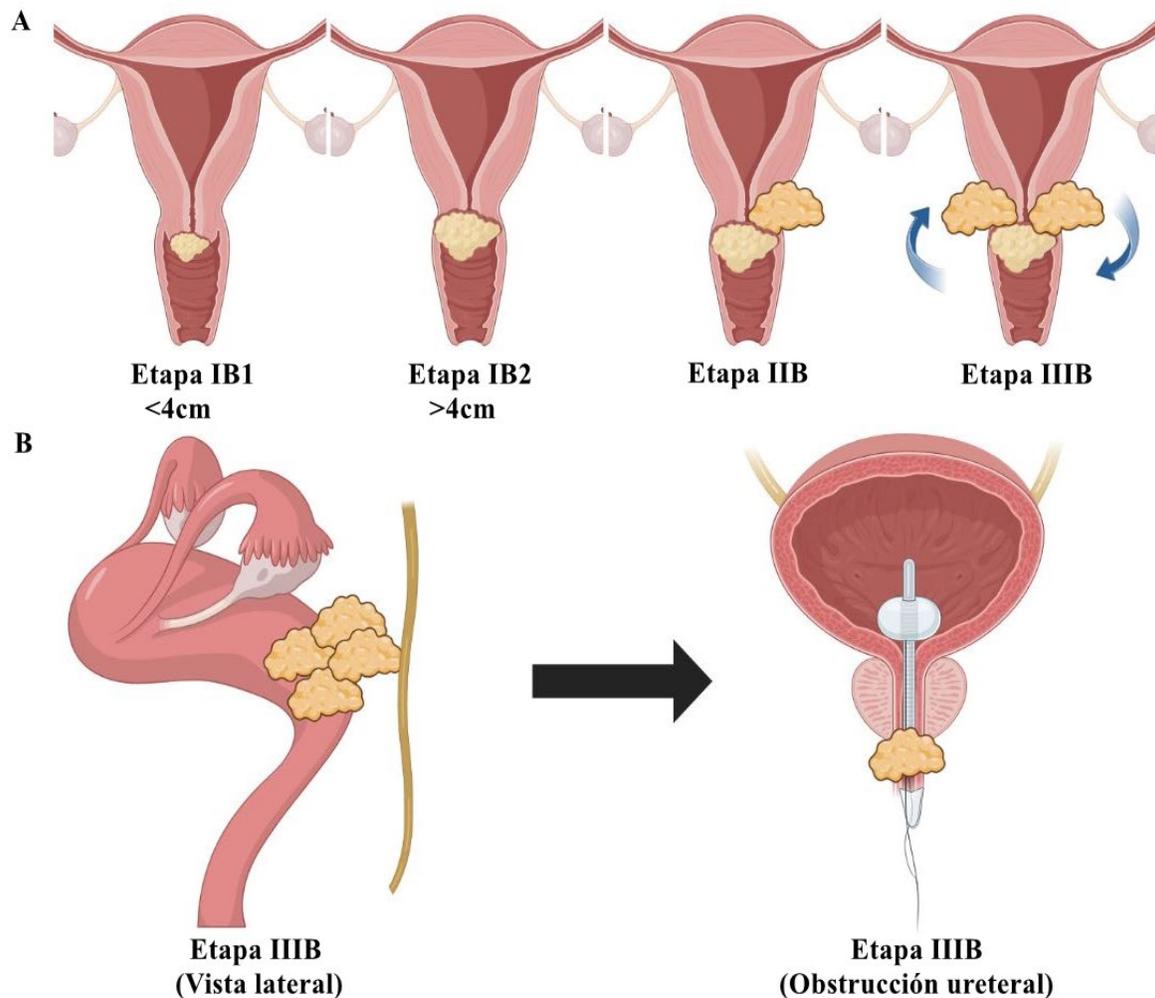


Figura 1. Estadificación del cáncer cervicouterino de acuerdo con la FIGO 2018. A. Ilustra la progresión de la enfermedad en un corte coronal. B. Ilustra la progresión de la enfermedad en un corte medial. [4]

La gemcitabina es un análogo nucleósido de desoxitidina que interrumpe la síntesis de DNA en la célula tumoral. Su farmacocinética nos permite estudiar sus metabolitos activos, monofosfato nucleósido, difosfato nucleósido y trifosfato nucleósido de gemcitabina, quienes interrumpen la elongación de la cadena de DNA y no son detectables en la orina, por lo que se considera un profármaco. [5] Mientras que su metabolito inactivo, 2'-dexoxy-2',2'-difluorodesoxiuridina (dFdU) es excretado en la orina, y en estudios Fase I ha demostrado que no deteriora la función renal como la terapia estándar con cisplatino. También es un potente radiosensibilizador, además de ser usado en la quimioterapia de otras neoplasias malignas particularmente el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de páncreas, el cáncer de vejiga y el cáncer de mama. En cáncer cervicouterino se ha demostrado efectividad y eficacia en estudios in vitro y a nivel clínico, lo que justifica su uso para el tratamiento de estas pacientes, ya que las pacientes cuando son diagnosticadas en estadios localmente avanzados empiezan a tener disminución de la tasa de filtrado glomerular y desarrollan enfermedad renal crónica (ERC). [2,3,5]

2. OBJETIVO

Justificar el uso de gemcitabina de acuerdo con publicaciones que se realizaron desde el año 2001 hasta el año 2022 para el tratamiento de cáncer cérvico uterino en estadios localmente avanzados comparando con la literatura de estudios previos del año 2000 que nos apoya en el uso del fármaco en pacientes con deterioro de la función renal.

Demostrar la seguridad y eficacia del fármaco a través de la respuesta de las pacientes estudiadas en los artículos del año 2001 hasta el año 2022, observando el resultado la creatinina medida y por consiguiente tasa de filtrado glomerular (TFG), categorizando así mediante el cálculo por la fórmula CKD-EPI y comparando los distintos resultados de las literaturas previas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrolectivo de la literatura y una selección de 6 artículos incluidos en la base de datos de PubMed desde el año 2001 hasta el 2022 y se compararon los resultados de la respuesta al tratamiento de las pacientes que presentaron carcinoma de cérvix localmente avanzado tratadas con gemcitabina como agente radiosensibilizador concomitante con radioterapia.

Una vez seleccionados los artículos de revisión de los estudios previos de acuerdo con los criterios de inclusión (Tabla 1) de artículos y comparada su respuesta al tratamiento para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco para pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado, se categorizó el tipo de respuesta con respecto al uso de gemcitabina gracias a los criterios de RECIST v1.1 que se muestran en los resultados. Para realizar las ilustraciones se usó el programa de biorender. Asimismo, se discute el uso del fármaco gracias al cálculo de la Tasa de Filtrado Glomerular por la fórmula de CDK-EPI del estudio realizado en 2022 para el estudio de cohorte 2023 donde se mide la creatnina sérica y la tasa de filtrado glomerular, en el Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 1. Criterios usados para la selección de artículos

Criterios de inclusión	
1	Menciona las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la gemcitabina
2	Evalúa la gemcitabina como nuevo tratamiento para el cáncer cervicouterino en estadios localmente avanzados
3	Compara la seguridad y la eficacia de la gemcitabina, ya sea sola o con respecto a la terapia estándar con cisplatino
4	La población estudiada presenta estadios localmente avanzados y en algunos casos hidronefrosis
5	En caso de ser medida se menciona la información de respuesta de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) calculada por la fórmula CKD-EPI en unidades ml/min/1.73m ²

4. RESULTADOS

De acuerdo con la selección de los 6 artículos que se revisaron se demuestra una comparativa con cada autor acerca del uso de gemcitabina y su nivel de respuesta en diferentes pacientes que, en un periodo de tiempo de estudio desde el año 2001 al 2022, muestran una alta tasa de respuesta completa en las pacientes tratadas con este régimen terapéutico, combinando radioterapia de manera concomitante, se observa que el tratamiento a dosis de 300mg/m² de gemcitabina se ajusta por el hecho de usar la radioterapia. Anteriormente no se medía la creatinina ni la tasa de filtrado glomerular, hasta el 2004 que en el artículo de Cetina y colaboradores se planteó el daño renal secundario a hidronefrosis, posteriormente en el año 2022 se mide el cambio de la TFG por primera vez mostrando un cambio excepcional en comparativa con la terapia estándar de Cisplatino. Los criterios de respuesta en cuanto al tratamiento antineoplásico se definieron por la tabla de criterios de RECIST v1.1, los cuales nos ayudan a observar la respuesta disminuyendo las lesiones diana del tumor de cáncer cervicouterino. (Tabla 2)

Tabla 2. Tabla de Criterios de evaluación de tumores sólidos para cáncer cervicouterino [10]

Criterios de evaluación en la respuesta a tumores sólidos RECIST v.1.1	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana
Respuesta parcial (RP)	30% de disminución en la suma del diámetro mayor de las lesiones diana, tomando como referencia la suma basal del diámetro mayor
Progresión de la enfermedad (PE)	20% de aumento en la suma del diámetro mayor de las lesiones diana
Enfermedad estable (EE)	Ni suficiente disminución como para clasificarla RP, Ni suficiente para clasificarla PE

Se puede observar que previo al 2004 no se había planteado el daño renal secundario a la actividad tumoral y se mide por primera vez la tasa de filtrado glomerular (TGF) para clasificar la lesión renal o enfermedad renal crónica (ERC) por medio del cálculo de la fórmula de CKD-EPI. El cambio significativo de la tasa de filtrado glomerular refleja una variante muy importante que se plantea al finalizar el estudio, la supervivencia global de este cáncer para pacientes que cursen deterioro de la función renal, lo cual podemos observar que

se repite la medición hasta el año 2022 mostrando una mejoría y un nivel de cambio en aumento de la TFG con respecto a la media basal de las pacientes. (Tabla 3)

Tabla 3. Tabla comparativa de estudios previos con resultados del uso de gemcitabina. RC; Respuesta completa, RP; Respuesta parcial, VMI: Valor Medio Inicial. VMPT: Valor Medio Posterior al Tratamiento. (#): Número de veces que se repitió el tratamiento semanalmente

Autor y año	Pacientes	Tratamiento	Supervivencia	Tasa de filtrado glomerular calculada por la fórmula CKD-EPI
Pattaranutaporn 2001	19 pacientes	Gemcitabina 300mg/m ² , 1 vez por semana + Radioterapia estándar concurrente	RC: 17(89.5)	-
Porras 2003	24 pacientes	350mg/m ² , 1 vez por semana	RC: 22(91)	-
Rodríguez-Peral 2003	22 pacientes	250mg/m ³ , 1 vez por semana	RC: 20(91)	-
Cetina 2004	9 pacientes	Gemcitabina 300mg/m ² , 1 vez por semana (6) + Radioterapia pélvica	RC: 8(89)	VMI: 22,78 mg/ml/min VMPT: 54,3mg/ml/min
Verma 2009	20 pacientes	Gemcitabina 150mg/m ³ , 1 vez por semana (5) + Radioterapia concomitante	RC: 14(70) RP: 6(30)	-
Hassan 2022	63 pacientes	Gemcitabina 300mg/m ² , 1 vez por semana	RC: 55 (87.3)	Disminuyó hasta 1.9% con respecto a la basal en los 63 pacientes

5. DISCUSIÓN

La comparación de los 6 artículos que incluyen tipo observacional, longitudinal, experimental, y estudio fase II, que corresponden a los años 2001 (Pattaranutaporn), 2003 (Porras, Rodríguez-Peral), 2004 (Cetina), 2009 (Verma), 2022 (Hassan), realizaron una pragmática muy parecida, y puede notarse al ver los resultados de todos ellos, iniciando con el estudio realizado por Pattaranutaporn donde el tratamiento fue Gemcitabina 300mg/m², 1 vez por semana más radioterapia estándar, siendo igual a la dosis de tratamiento mencionada por el estudio de Cetina y colaboradores donde se utilizaron 300mg/m² de gemcitabina 1 vez por semana, durante 6 semanas más radioterapia pélvica en ambos estudios la respuesta completa fue de 89% para Cetina y solo variando por .5 para el estudio de Pattaranutaporn, avanzando más en el resultado. El estudio realizado por Porras indica que el tratamiento fue de una vez por semana a una dosis de 350mg/m² y el de Rodríguez fue de una vez por semana, pero a dosis de 250mg/m³, a estas dosis ambos demostraron un grado alto de respuesta completa con un porcentaje del 91% lo cual es satisfactorio respecto a lo esperado, así mismo tenemos el estudio realizado por Verma y colaboradores que a dosis de 150mg/m³ obtuvo una respuesta completa de 70%. Por último y de manera encomiable, se debe considerar que la explicación para estos hallazgos se encuentra en las diversas variables de inclusión y exclusión de los estudios y a las diferencias respecto a los años en los que se

llevaron a cabo, tomando en cuenta la homogeneidad de las pacientes con diagnóstico cáncer cervicouterino tratadas, hablando de la estaficación (localmente avanzada) y la duración de los estudios, además lograron demostrar su efectividad reflejada mediante los porcentajes de respuesta completa evaluados por los criterios de RECIST v1.1 para tumores sólidos, siendo este un resultado favorable y efectivo respecto a los resultados esperados del tratamiento de gemcitabina para los pacientes con cáncer cérvico uterino en estadios localmente avanzados, en definitiva demostrando la seguridad del uso del fármaco con la proporción de que el beneficio es mayor al riesgo en comparación del cisplatino. Haciendo énfasis en los resultados de TFG medida en el estudio de Cetina y colaboradores y en los resultados del estudio posterior de Hassan y colaboradores, dándonos luz verde para un estudio con un tamaño mayor de muestra.

6. CONCLUSIÓN

En el estudio retrolectivo se logró demostrar que la gemcitabina es un tratamiento más eficaz en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino localmente avanzado y que lleguen a presentar TFG disminuida por obstrucción ureteral e hidronefrosis asociada a la neoplasia, sin embargo es importante continuar con los estudios de fase II y fase III para evaluar el uso de gemcitabina en pacientes con carcinoma de cérvix en estadios localmente avanzados ya que los avances son significativos pero la investigación sobre el tema es pobre, actualmente se realiza un estudio de cohorte con 352 pacientes desde el año 2004 hasta el año 2018 en el Instituto Nacional de Cancerología donde se observan datos preliminares de tasa de filtrado glomerular y creatinina antes y después del uso del radiosensibilizador, importante para el cambio de terapia estandarizada para pacientes con estas especificaciones.

7. REFERENCIAS

- [1]. Muñoz-Bello JO, Carrillo-García A, Lizano M. Epidemiology and Molecular Biology of HPV Variants in Cervical Cancer: The State of the Art in Mexico. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 2;23(15):8566.
- [2]. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-González A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs.* 2004 Sep;15(8):761-6
- [3]. Verma AK, Arya AK, Kumar M, Kumar A, Gupta S, Sharma D, Rath G. Weekly cisplatin or gemcitabine concomitant with radiation in the management of locally advanced carcinoma cervix: results from an observational study. *J Gynecol Oncol.* 2009 Dec;20(4):221-6. doi: 10.3802/jgo.2009.20.4.221.
- [4]. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol.* 2019 Jan;152(1):87-93. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.026
- [5]. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, Hollis D, Mani S, Hawkins M, Byrd J, Hohl R, Budman D, Meropol NJ, Ratain MJ. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(14):2780-7.

- [6]. Porras AR, Valencia N, Bastarrachea J. Weekly gemcitabine concurrently to external radiotherapy for cervical cancer stage IB2- IVA. ASCO Annual Meeting 2003.
- [7]. Brau-Figueroa H, Arango-Bravo E, Castro-Eguiluz D, Galicia-Carmona T, Lugo-Alferez LA, Cruz-Bautista I, Jiménez-Lima R, Cetina-Pérez L. Effectiveness of Concomitant Chemoradiotherapy with Gemcitabine in Locally Advanced Cervical Cancer Patients with Comorbidities. *Cancer Res Treat.* 2022 Apr;54(2):554-562. doi: 10.4143/crt.2021.375.
- [8]. Rodriguez-Peral JJ. Locally advanced cervical carcinoma (LACC) treated with concurrent gemcitabine (GEM) and radiotherapy (RT). ASCO Annual Meeting 2003.
- [9]. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvi-chya S, leumwananontachai N, Thephamongkhol K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 81:404-7.
- [10]. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.