Documentos

MANEJO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO IB2-IIA

José A Solís C.¹

¹ Servicio de Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso de Chile.

RESUMEN

Se realizó una revisión de la literatura del manejo del cáncer cervicouterino IB2-IIA, con énfasis en los estudios retrospectivos clásicos y estudios prospectivos randomizados fase III de los principales esquemas de tratamiento.

PALABRAS CLAVES: *Cáncer cervicouterino, etapa IB2, tratamiento, radioterapia, quimioterapia, cirugía*

SUMMARY

A revision of the literature about treatments of IB2-IIA uterine cervix carcinoma was made, with emphasis in the classics retrospective and the randomized studies phase III of the main schemes treatments.

KEY WORDS: *Uterine cervix carcinoma, IB2 stage, treatment, radiotherapy, chemotherapy, surgery*

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en la mujer en países subdesarrollados. En Chile constituye la primera causa de muerte en mujeres en el grupo entre 20 a 44 años y la sexta en el grupo entre 45 a 64 años (1).

A medida que la enfermedad pelviana es de mayor tamaño, la proporción de pacientes con enfermedad recurrente o persistente en la pelvis, como el único sitio de falla, incrementa comparado con la proporción de metástasis a distancia. El tratamiento de mujeres con cáncer cervicouterino IB2 de gran volumen ha sido sujeto históricamente a controversia por presentar resultados sólo parcialmente satisfactorios con promedios de sobrevida de 70 a 75%, substancialmente menores del 88 a 92% esperados para tumores IB de pequeño

volumen. Análisis retrospectivos y prospectivos randomizados han informado de resultados de sobrevida similares con radioterapia exclusiva, cirugía radical o tratamiento combinado.

Se realizó una revisión de la literatura con énfasis en los estudios retrospectivos clásicos y estudios prospectivos randomizados fase III de los principales esquemas de tratamiento estudiados, dividiéndose los resultados en sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, recidiva local y loco-regional, y metástasis a distancia.

SOBREVIDA GLOBAL, SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD

A) Estudios no randomizados (Tabla I). Rutledge y cols (2) informaron en la década de los 70 la experiencia del MD Anderson Cancer Center

(MDACC) en el tratamiento combinado con radioterapia y cirugía adyuvante en pacientes con cáncer cervico uterino endocervicales ≥ 6 cm; la sobrevida global a 5 años de pacientes con cáncer cervico uterino escamocelular etapa I, IIA y IIB fue de 93, 89 y 76%, respectivamente. Thoms y cols (3) informaron retrospectivamente 23 años de experiencia del MDACC en el manejo de lesiones endocervicales de "gran volumen" (lesiones con diámetro transversal ≥ 6 cm o la mitad del diámetro pélvico al examen pélvico). Entre 1962 a 1985 trataron 361 pacientes con radioterapia exclusiva o radioterapia seguida de histerectomía, clasificándose retrospectivamente de acuerdo a la FIGO en: 211 pacientes etapa I, 59 pacientes IIA y 101 pacientes etapa IIB, con una mediana de seguimiento de 130 meses. La proporción de sobrevida global a 10 años de los pacientes tratados con radioterapia seguido de histerectomía fue 59% versus 42% de los pacientes tratados con radioterapia exclusiva. Al analizar los datos se observó un desbalance entre los grupos, encontrando en el grupo de radioterapia exclusiva mayor cantidad de factores de riesgo. Al compararse el subgrupo de pacientes con enfermedad favorable (diámetro < 8 cm, sin evidencias de enfermedad ganglionar ni parametrial), se observó que la proporción de sobrevida global a 10 años para el grupo de radioterapia exclusiva versus radioterapia seguido de histerectomía fue de 62 y 68% ($p = 0,46$), respectivamente. Eifel y cols (4) revisaron los resultados de pacientes con cáncer escamocelular IB tratados en el MDACC entre 1960 a 1989. No se observaron diferencias significativas en sobrevida específica por enfermedad en el subgrupo de pacientes que tenían diámetros tumorales entre 5 a 7,9 cm., disminuyendo significativamente en el subgrupo de pacientes con tumores masivos ≥ 8 cm. La sobrevida específica por enfermedad a 5

años dependiente del diámetro tumoral en el grupo de pacientes tratados con radioterapia exclusiva fue de 69% para los pacientes con diámetros entre 5 a 6,9 cm, 58% para los con diámetros entre 7 a 7,9 cm y 40% para los tumores ≥ 8 cm. Pérez y cols (5) informaron los resultados de tratamiento de radioterapia exclusiva en 1.499 pacientes con cáncer de cervicouterino, con útero intacto, tratados en el centro médico de la Universidad de Washington. La sobrevida libre de enfermedad a 10 años de pacientes con etapa I, dependiendo del tamaño tumoral fue de 90, 76, 61 y 47% para tumores menores de 2 cm, entre 2,1 a 4 cm, entre 4,1 a 5 cm y lesiones mayores de 5 cm, respectivamente ($p < 0,01$). En pacientes con etapa IIA, aquellos con tumores menores de 2 cm tuvieron una sobrevida libre de enfermedad a 10 años de 93% comparada con 40-60% para lesiones de mayor tamaño ($p \leq 0,01$). Pérez y cols (6) compararon en forma retrospectiva los resultados de pacientes con lesiones ≥ 5 cm, tratados con radioterapia exclusiva, radioterapia preoperatorio a bajas dosis, radioterapia preoperatorio a altas dosis y radioterapia pre linfadenectomía. La sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes etapa I con lesiones < 5 cm fue 92% versus 76% en pacientes con lesiones ≥ 5 cm, no existiendo diferencias significativas en sobrevida entre los diferentes tipos de tratamiento. En etapa IIA la sobrevida libre de enfermedad para pacientes con lesiones < 5 cm fue de 80% comparado con 60% para pacientes con lesiones ≥ 5 cm. Aunque hubo leve mayor sobrevida en pacientes tratados con tratamiento combinado en el grupo con lesiones ≥ 5 cm, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Maruyama y cols (7) informaron la experiencia del centro médico de la Universidad de Kentucky en el tratamiento con radioterapia y cirugía adyuvante de pacientes con etapa IB gran

Tabla I

REPORTES DE SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS. ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS

Referencia	Etapa	n	RDT	RDT + QCO	Seguimiento
Thoms (3)	IB < 8 cm.	361	62%*	68%*	10,8 años
Rutledge (2)	I	61	----	93%	5 años
	IIB**	88	----	76%	5 años
Maruyama (7)	IB > 3 cm.	80	----	84%	5,1 años
Mendenhall (8)	IB > 6 cm.	150	54%	52%	5 años

* sobrevida global a 10 años.

** clasificación MDACC, carcinoma endocervical barrel-shaped > 6 cm.

RDT: radioterapia.

RDT + QCO: radioterapia + cirugía.

volumen ≥ 3 cm. La sobrevida global a 5 y 10 años fue de 84 y 78%, respectivamente. Mendenhall y cols (8) realizaron un estudio retrospectivo en la Universidad de Florida de pacientes con cáncer cervicouterino ≥ 6 cm de diámetro tratados con radioterapia exclusiva o radioterapia seguido de cirugía. La sobrevida global a 5 años fue de 54% para pacientes tratados con radioterapia exclusiva y 52% para aquellos tratados con radioterapia y cirugía adyuvante. La sobrevida específica de enfermedad a 5 años fue de 62% para el grupo de radioterapia exclusiva y 55% para el grupo de tratamiento combinado, sin alcanzar diferencias significativas entre los grupos.

B) Estudios randomizados (Tabla II). Keys y cols (9) informaron el protocolo GOG #71, que ha sido el único trabajo prospectivo fase III que ha randomizado pacientes IB2 ≥ 4 cm a radioterapia exclusiva o radioterapia seguido de histerectomía adyuvante; no hubo diferencias significativas en sobrevida global a 7 años entre los grupos, siendo 56 y 58%, para el grupo de radioterapia exclusiva y el grupo de tratamiento combinado, respectivamente. Antes de la maduración de los resultados del GOG # 71, el GOG abrió el protocolo # 123 (10) que randomizó pacientes IB2 ≥ 4 cm a radioterapia e histerectomía adyuvante versus radioterapia y quimioterapia concomitante con cisplatino seguido de histerectomía adyuvante; los resultados de este estudio demostraron que el tratamiento combinado con radio quimioterapia preoperatorio mejoró significativamente la sobrevida global a 3 años con 83% comparado con 74% para el brazo de radioterapia preoperatorio ($p \leq$

0,001). Eifel y cols (11) informaron recientemente el seguimiento del protocolo RTOG 90-01 que randomizó pacientes con cáncer cervicouterino IB o IIA con diámetros tumorales ≥ 5 cm, o pacientes con etapa IIB a IVA a tratamiento con radioterapia pelviana asociado con quimioterapia concomitante versus radioterapia pelviana asociada a radioterapia para-aórtica, aunque este trabajo no fue diseñado para observar resultados específicos en el subgrupo de pacientes con etapa IB-IIA de gran volumen se informó que la sobrevida global a 5 años en este subgrupo de pacientes fue 79% para el grupo de radio quimioterapia versus 55% para el grupo de radioterapia pelviana y para-aórtica ($p \leq 0,0001$); la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 74% para el grupo de radioterapia asociado a quimioterapia y de 46% para el grupo de radioterapia pelviana y para-aórtica exclusiva ($p \leq 0,0001$). Landoni y cols (12) han informado el único estudio prospectivo randomizado fase III que ha randomizado pacientes etapa IB y IIA a radioterapia exclusiva versus histerectomía radical y disección ganglionar, la mediana de seguimiento de 87 meses, no demostró diferencias significativas en sobrevida global, ni en sobrevida libre de enfermedad entre los grupos; la sobrevida global y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años para ambos grupos de tratamiento fue idéntica con 83 y 74%, respectivamente ($p = \text{NS}$), aunque la sobrevida fue igual en ambos grupos de tratamiento, es importante destacar que más del 60% de pacientes que fueron inicialmente tratados con histerectomía radical y disección ganglionar recibieron radioterapia postoperatoria. Chang y cols (13)

Tabla II
REPORTES DE SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS. ESTUDIOS RANDOMIZADOS

Referencia	n	Etapa	RDT + QCO	RDTQT + QCO	RDT	RDTQT	QCO	QT	Seguimiento
RTOG 9001 (11)	403	IB2, IIA	----	79%	----	----	----	----	6,6 años
GOG # 71 (9)	282	IB2	56 %	----	58%	----	----	----	----
GOG # 123 (10)	374	IB2.	----	----	74%_	83%_	----	----	3 años
Landoni (12)	469	IB2,IIA	83 %	----	----	83%	----	----	7,2 años
Chang (13)	124	IB2-IIA	62 %	---	----	----	----	70 %	3,2 años
Panici (14)	441	IB2-III	50,7%	---	----	----	----	68,9%	6,5 años

* sobrevida global a 3 años.

QT: quimioterapia neoadyuvante.

RDT: radioterapia.

RDTQT: radioquimioterapia concomitante.

RDT + QCO: radioterapia + cirugía adyuvante.

RDTQT + QCO: radioquimioterapia concomitante + cirugía adyuvante.

QCO: cirugía exclusiva.

realizaron un estudio randomizado en pacientes con etapa IB-IIA que comparó 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante seguido de histerectomía radical versus radioterapia exclusiva; con una mediana de seguimiento de 39 meses, la sobrevida estimada a 5 años fue de 70% (IC 95%, 56-83%) y 62% (IC 95%, 43-80%) para el brazo de quimioterapia neoadyuvante y radioterapia exclusiva, respectivamente ($p=0,77$), tampoco se observó diferencias significativas en sobrevida libre de enfermedad entre los grupos, el brazo que fue randomizado a quimioterapia neoadyuvante tuvo mayor probabilidad de recibir tratamiento adyuvante luego del tratamiento asignado versus el grupo de radioterapia exclusiva ($p=0,0018$). Panici y cols (14) informaron la experiencia de un estudio multicéntrico italiano que randomizó pacientes con cáncer cervico uterino escamocelular etapa IB2-III a quimioterapia neoadyuvante seguido de histerectomía radical versus radioterapia exclusiva; se utilizaron 3 diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante, conteniendo todos cisplatino, el brazo de radioterapia exclusiva administró dosis de radioterapia bajas (promedio 71 Gy a punto A), en períodos de tiempo bastante prolongados, con una mediana de 62 días para liberar la dosis de radioterapia (R: 11 a 135 días), requiriendo el 27% de los pacientes más de 100 días para administrar

la dosis planificada; con una mediana de seguimiento de 53 meses la proporción de sobrevida global a 5 años para el grupo de pacientes con etapa FIGO IB2-IIA > 4 cm fue de 68,9% (IC 95%, 56,9-81,3%) para el brazo de quimioterapia neoadyuvante y de 50,7% (IC 95%, 38-63,2%) para el brazo de radioterapia.

RECURRENCIA LOCAL Y LOCO REGIONAL

A) Estudios no randomizados (Tabla III). Durrance y cols (15) y Rutledge y cols (2) publicaron las primeras series del MDACC que analizaron las recurrencia centrales en pacientes con cáncer cervico uterino escamocelular etapa I y II. La mayor indicación de histerectomía adyuvante fueron las lesiones endocervicales ≥ 6 cm, alcanzando solo un 3% de recurrencias centrales en este grupo de pacientes versus un 15% en el grupo tratado con radioterapia exclusiva. Thoms y cols (3) analizaron en forma retrospectiva la experiencia del MDACC con carcinomas endocervicales de gran volumen observando que las series anteriores presentaban errores por ser series pequeñas y haber sido tratados algunos pacientes con técnicas de radioterapia obsoletas (Kilovoltage hasta 1954). Además observaron un desbalance entre los grupos, presentando el grupo tratado con

Tabla III

REPORTES DE RECURRENCIA LOCAL Y CONTROL LOCO REGIONAL. ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS

Referencia	n	Recurrencia Central		Control Loco regional +/- MD		Seguimiento
		RDT	RDT + QCO	RDT	RDT + QCO	
Durrance (15)	1341	15 %	3 %	----	----	----
Thoms (3)	361	12 %	15 %	----	----	10,8 años
Eifel (4)	----	----	----	----	----	12,2 años
Endo. 4-4,9 cm.	1526	1,8%	----	97,1 %	----	12,2 años
Exo. 5-7,9 cm.	1526	3 %	----	84,1 %	----	12,2 años
Endo. 5-7,9 cm.	1526	9,4%	----	84,3 %	----	12,2 años
Exo. ≥ 8 cm.	1526	36,4%	----	53 %	----	12,2 años
Endo. ≥ 8 cm.	1526	22,5%	----	69,8 %	----	12,2 años
Pérez (16)	1499	----	----	66 %	----	11 años
Mendenhall (8)	150	----	----	75 %	76%	5 años
Perez (6)	128	----	----	84 %	92%	----
Maruyama (7)	80	----	----	----	90%	5,1 años

MD: metástasis a distancia.

RDT: radioterapia exclusiva.

RDT + QCO: radioterapia y cirugía adyuvante.

Endo: endofítico.

Exo: exofítico.

* diámetro tumoral entre 6-6,9 cm.

** diámetro tumoral entre 7-7,9 cm.

*** diámetro tumoral ≥ 8 cm.

radioterapia exclusiva mayor edad al diagnóstico, mayor proporción de tumores ≥ 8 cm, linfangiogramas anormales, invasión parametrial al examen inicial y mayor volumen de enfermedad palpable luego de completar la dosis de radioterapia inicial. Al comparar un subgrupo de 134 pacientes con tumores menores de 8 cm de diámetro, sin los factores de riesgo antes nombrados, la proporción de control de enfermedad pélvica a 10 años fue de 88% para el grupo de pacientes tratados con radioterapia exclusiva versus 85% para el grupo tratado con radioterapia y cirugía adyuvante. Eifel y cols (4) estudiaron la influencia del tamaño tumoral en pacientes con carcinoma escamocelular cervico uterino etapa IB tratados en el MDACC. Se observó que los pacientes tratados con radioterapia exclusiva por tumores endocervicales de 4-4,9 cm, 5-7,9 cm y ≥ 8 cm tuvieron un control central de la enfermedad en 98,2%, 90,6% y 77,5%, respectivamente. En tumores exofíticos de hasta 7,9 cm y ≥ 8 cm de diámetro tratados con radioterapia exclusiva, se logró un control central de 97 y 63,6% de los casos. El control pélvico de la enfermedad en tumores exofíticos de 5-7,9 cm o ≥ 8 cm, se logró en 84,1 y 53%, respectivamente. En tumores endocervicales de 5-7,9 cm y ≥ 8 cm, se logró un control pélvico de 84,3 y 69,8%, respectivamente. Pérez y cols (16) informaron 16% de fallas pélvicas exclusivas y 18% de fallas combinadas pélvicas y a distancia en un grupo de pacientes con cáncer IB > 5 cm de diámetro tratados con radioterapia exclusiva. En otra serie, Pérez y cols (6) observaron que la incidencia de falla pélvica en pacientes con etapa IB > 5 cm disminuyó de 16% en el grupo tratado con radioterapia exclusiva, a 8% en el grupo tratado con

radioterapia y cirugía adyuvante, pero en etapa IIA > 5 cm la proporción de falla pélvica fue similar en ambos grupos de tratamiento (20-25%). Mendenhall y cols (8) en pacientes con etapas IB-IIA con diámetros tumorales ≥ 6 cm no observaron diferencias significativas en control pélvico a 5 años, con un 75% en el grupo de radioterapia exclusiva y 76% en el grupo de radioterapia y cirugía adyuvante. Maruyama y cols (7) informaron que en pacientes con cáncer cervico uterino IB > 3 cm tratados con radioterapia e histerectomía extrafascial presentaron 10% de falla local o pélvica.

B) Estudios randomizados (Tabla IV). El brazo de radioterapia exclusiva del GOG # 71 (9) administró 80 Gy a punto A, con duraciones de tratamiento mayor o igual a 61 días en el 51% de los pacientes, los resultados se presentaron con intervalos de confianza de 90%; la incidencia de recidiva local a 5 años para el grupo de radioterapia exclusiva fue de 27% comparado con 14% en el grupo de radioterapia y cirugía adyuvante. El GOG # 123 (10) informó que la recidiva loco regional a 3 años en el grupo de radioterapia preoperatorio fue 24% comparada con 11% en el grupo de radio quimioterapia preoperatorio. RTOG 90-01 (11) informó que las fallas loco regionales en el subgrupo de pacientes con etapa IB-IIA ≥ 5 cm randomizados a radio quimioterapia fue de 13% comparado con 31% en el grupo de radioterapia pélvica y para-aórtica. Landoni y cols (12) observaron que las recurrencias locales o pélvicas a 5 años se registraron en 12% del grupo de cirugía radical versus 16% del grupo de radioterapia exclusiva, siendo importante recalcar que el 60% de los pacientes del grupo de cirugía radical recibió

Tabla IV
REPORTES DE CONTROL LOCO REGIONAL. ESTUDIOS RANDOMIZADOS

Referencia	Etapas	QCO	RDT	RDT + QCO	RDTQT + QCO	QT	RT+QT	Seguimiento
GOG # 71 (9)	IB2	----	73%	86%	----	----	----	----
GOG # 123 (10)	IB2	----	----	76%	89%	----	----	3 años
RTOG 9001 (11)	IB2,IIA	----	----	----	----	----	87%	6,6 años
Landoni (12)	IB2	84%	88%	----	----	----	----	7,2 años
Chang (13)	IB2-IIA	----	84%	----	----	78%	----	3,2 años

QCO: cirugía exclusiva.

RDT: radioterapia exclusiva.

RDT + QCO: radioterapia con cirugía adyuvante.

RDTQT + QCO: radio quimioterapia con cirugía adyuvante.

QT: quimioterapia neoadyuvante.

RT + QT= radio quimioterapia concomitante exclusiva.

radioterapia postoperatoria. Chang y cols (13) observaron que las recurrencias locales a 39 meses en pacientes IB-IIA randomizados a quimioterapia neoadyuvante fueron 22% versus 16% en el grupo de radioterapia exclusiva.

METÁSTASIS A DISTANCIA

Estudios randomizados y no randomizados (Tabla V). O'Quinn y cols (17) observaron en pacientes tratados en el MDACC con radioterapia e histerectomía adyuvante un 3% de falla local y a distancia combinada y un 10% de falla a distancia exclusiva. Maruyama y cols (7) en 80 pacientes tratados con radioterapia y cirugía adyuvante informaron 6,25% de metástasis a distancia. Mendenhall y cols (8) registraron que la posibilidad de metástasis a distancia a 5 años en el grupo tratado con radioterapia exclusiva fue 17% versus 16% en el grupo tratado con radioterapia y cirugía adyuvante. Pérez y cols (6) informaron que los pacientes con lesiones tipo barrel-shaped desarrollaban 3 veces más metástasis a distancia que los pacientes sin lesiones de ese tipo. En pacientes con cáncer cervico uterino IB tipo barrel-shaped la incidencia de metástasis a distancia en pacientes tratados con radioterapia exclusiva fue de 32% versus 29% en el grupo tratado con radioterapia y cirugía adyuvante. En etapa IIA las proporción de metástasis en lesiones barrel-shaped tratados con radioterapia exclusiva fue de 42%

versus 25% en tumores tratados con radioterapia e histerectomía adyuvante. Thoms y cols (3) revisaron 23 años de experiencia del MDACC en el tratamiento de carcinomas endocervicales de gran volumen observando que las metástasis exclusivas a distancia se presentaron en 26,2% de los pacientes tratados con radioterapia versus 24,4% de los pacientes tratados con radioterapia y cirugía adyuvante. Pérez y cols. (15) observaron que los pacientes con cáncer cervicouterino IB tratados con radioterapia exclusiva presentaron una proporción de metástasis a distancia a 10 años de 18% (10% metástasis exclusivas, 8% de metástasis + recurrencia loco regional). Los pacientes en etapa IIA tuvieron una proporción de metástasis a 10 años de 33% (18% metástasis exclusivas, 15% metástasis + recurrencia loco regional). GOG # 71 (9) informó que el grupo de radioterapia exclusiva presentó una incidencia de metástasis a distancia de 16 % (10% metástasis exclusivas, 6% metástasis + recurrencia loco regional) versus 20% en el grupo tratado con radioterapia e histerectomía adyuvante (17% de metástasis exclusivas, 3% metástasis + recurrencia loco regional). GOG # 123 (10) registró una proporción de metástasis en el grupo tratado con radioterapia y cirugía adyuvante de 16% (13% metástasis exclusivas, 3% combinadas) versus 12% en el grupo tratado con radio quimioterapia y cirugía adyuvante (10% metástasis exclusivas, 2% combinado). Landoni y cols (12) informó que el

Tabla V

REPORTES DE METÁSTASIS A DISTANCIA. ESTUDIOS RANDOMIZADOS Y NO RANDOMIZADOS

Referencia	Etapa	Metástasis Exclusiva				Metástasis asociada			Seguimiento
		RDT	QCO	RDT +QCO	RDTQT + QCO	RDT	RDT +QCO	RDTQT +QCO	
O'Quinn (17)	IB2	----	----	10 %	----	----	3 %	----	----
Maruyama (7)	IB2	----	----	6,25 %	----	----	----	----	5,1 años
Mendenhall (8)	IB2	17 %	----	16 %	----	----	----	----	5 años
Perez (6)	IB,IIA,IIB	8 %	----	6 %	----	2 %	9 %	----	----
Thoms (5)	IB2	26,2%	----	24,4 %	----	3,8%	3,7 %	----	10,8 años
Perez (16)	IB	10 %	----	----	----	8 %	----	----	11 años
	IIA	18 %	----	----	----	15 %	----	----	11 años
GOG # 71 (9)	IB2	10 %	----	17 %	----	6 %	3 %	----	----
GOG # 123 (10)	IB2	----	----	13 %	10%	----	3 %	2%	3 años
Landoni (12)	IB2,IIA	10 %	12%	----	----	----	----	----	7,2 años

RDT: radioterapia exclusiva.

QCO: cirugía exclusiva.

RDT + QCO: radioterapia + cirugía adyuvante.

RDTQT + QCO: radio quimioterapia concomitante asociado a cirugía adyuvante.

grupo de cirugía radical presentó una proporción de metástasis de 12% versus 10% en el grupo tratado con radioterapia exclusiva.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

El grupo de pacientes con cáncercervico uterino IB2-IIA tienen varias opciones de tratamiento, con resultados de sobrevida global similares pero con rangos de variables de sobrevida libre de enfermedad, recurrencias locales o loco-regionales e incidencia de complicaciones.

La cirugía radical como tratamiento primario, a pesar de tener igual sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad que radioterapia pelviana (12), en un alto porcentaje de pacientes (84%) en etapa IB2 reciben radioterapia postoperatoria por presentar factores de riesgo (18-20) tales como márgenes quirúrgicos positivos o cercanos, infiltración de parametrios o ganglios comprometidos, aumentando significativamente las complicaciones en relación al grupo de radioterapia exclusiva, por lo que la cirugía primaria de este grupo de pacientes es raramente indicada.

Los primeros estudios retrospectivos de radioterapia asociada a histerectomía adyuvante informaron de ventajas sobre radioterapia pelviana exclusiva en control central, loco-regional e incluso en sobrevida global informándose en análisis posteriores graves deficiencias en el balance de los grupos por presentar el grupo de radioterapia exclusiva mayor cantidad de factores de riesgo adversos (3). Trabajos posteriores observaron que las recurrencias centrales en tumores exofíticos menores de 8 cm se registraron en menos de 3%, e incluso tumores endocervicales menores de 8 cm presentaron menos de un 10% de recidiva central luego de radioterapia, dejando solamente un margen muy pequeño para mejorar los resultados de recurrencias centrales con cirugía adyuvante (4). El GOG # 71 (9) ha pesar de tener deficiencias técnicas y estadísticas importantes no evidenció diferencias significativas en sobrevida global entre los grupos, y solamente una tendencia a mejor control loco-regional en el grupo de tratamiento combinado ($p=0,06$). Por lo anterior es cuestionable la validez del uso rutinario de histerectomía extrafascial luego de radioterapia en pacientes con cáncer cervico uterino IB2-IIA, principalmente en pacientes con tumores menores de 8 cm.

Los trabajos de quimioterapia neoadyuvante han reclutado una baja cantidad de pacientes, con criterios de inclusión no uniformes, con diferentes

esquemas de quimioterapia, con una alta proporción de pacientes que reciben radioterapia postoperatoria por factores de riesgo, y no demostrando mejores resultados que radioterapia. Faltan estudios prospectivos randomizados para su validación.

El RTOG# 9001 (11) en conjunto con otros 4 estudios prospectivos randomizados fase III publicados en 1999 (10,11,21-23) informaron en forma consistente ventajas en sobrevida entre los trabajos que utilizaron radio quimioterapia concomitante con cisplatino como agente principal, cambiando el tratamiento de esta patología, siendo anunciado como tratamiento standard en 1999 por el National Cancer Institute. Por lo anterior, el tratamiento recomendado en este grupo de pacientes con cáncer cervico uterino IB2-IIA es radioterapia pelviana externa, braquiterapia y cisplatino semanal.

Estamos en espera de un estudio prospectivo randomizado fase III que compare radio quimioterapia concomitante con cisplatino versus radio quimioterapia concomitante con cisplatino y cirugía adyuvante, que tenga técnicas óptimas de radioterapia y que dentro de sus puntos de análisis primarios cuente con complicaciones de tratamiento, costos, sobrevida global, recurrencias centrales y loco-regionales.

Es importante que continúen las investigaciones en los campos de imágenes de etapificación y seguimiento con técnicas de FDG-PET, definición de grupos que requieran de tratamientos con quimioterapia adyuvante luego de completar tratamiento a pelvis para disminuir metástasis a distancia, nuevos agentes de quimioterapia, anticuerpos monoclonales y combinaciones con radioterapia y nuevas técnicas de escalamiento de dosis en radioterapia (IMRT).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud de Chile, Programa Nacional de Cáncer. Hallado en: www.MINSAL.CL
2. Rutledge FN, Wharton JT, Fletcher GH. Clinical Studies with Adjunctive Surgery and Irradiation Therapy in the Treatment of Carcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer* 1976; 38: 596-602.
3. Thoms WW, Eifel PJ, Smith TL y cols. Bulky Endocervical Carcinoma: A 23-year Experience. *Int J Radiation Oncology Biology Phys* 1992; 23: 491-499.
4. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald, MJ. The Influence of Tumor Size and Morphology on the Outcome of Patients with FIGO Stage IB Squamous

- Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 29(1): 9-16.
5. Perez CA, Grigsby PW, Nene S y cols. Effect of Tumor Size on the Prognosis of Carcinoma of the Uterine Cervix Treated with Irradiation Alone. *Cancer* 1992; 69: 2796-2806.
 6. Perez CA, Kao MS. Radiation Alone or Combined with Surgery in the Treatment of Barrel Shaped Carcinoma of the Uterine Cervix (Stages IB, IIA, IIB). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1985; 11: 1903-1909.
 7. Maruyama Y, Van Nagell J, Moneda J y cols. Dose-response and failure Pattern for Bulky or Barrel Shaped Stage IB Cervical Cancer Treated by Combined Photon Irradiation and Extrafascial Hysterectomy. *Cancer* 1989, 63: 70-76.
 8. Mendenhall WM, McCarty PJ, Morgan LS, Chafe WE, Million RR. Stage IB or IIA-B Carcinoma of the Intact Uterine Cervix ≥ 6 cm in diameter: Is Adjuvant Extrafascial Hysterectomy Beneficial? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991, 21: 899-904.
 9. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB y cols. Radiation Therapy for bulky stage IB Cervical Carcinoma: a randomized Trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 2003, 89: 343-353.
 10. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB y cols. Cisplatin, Radiation and adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161.
 11. Eifel PJ, Winter K, Morris M y cols. Pelvic Irradiation with Concurrent Chemotherapy Versus Pelvis and Para-Aortic Irradiation for High Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncology* 2004; 22(5): 872-880.
 12. Landoni F, Maneo A, Colombo A y cols. Randomized study of radical Surgery versus Radiotherapy for Stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-540.
 13. Chang TC, Lai CH. Randomized Trial Of Neoadjuvant Cisplatin, Vincristine, Bleomycin and Radical Hysterectomy versus Radiation Therapy for Bulky Stage IB and IIA Cervical Cancer. *J Clin Oncology* 2000; 18(8): 1740-1747.
 14. Panici PB, Greggi S, Colombo A y cols. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery versus exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: results from the Italian Multicenter Randomized Study. *J Clin Oncology* 2002; 20(1): 179-188.
 15. Durrance F, Fletcher G, Rutledge F. Analysis of Central Recurrent Disease in Stage I and II Squamous Cell Carcinomas of the Cervix on Intact Uterus. *Cancer* 1969; 106(4): 831-837.
 16. Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, Mutch DG, Lockett MA. Tumor Size, Irradiation Dose, and long term outcome of Carcinoma of Uterine Cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41(2): 307-317.
 17. O'Quinn AG, Fletcher GH, Wharton T. Guidelines for Conservative Hysterectomy after Irradiation. *Gynecologic Oncology* 1980; 9: 68-79.
 18. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC. A Prospective Surgical Pathological Study of Stage I Squamous Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 1989; 35: 314-320.
 19. Delgado G, Bundy BN, Zaino R. Prospective Surgical-Pathological Study of Disease-Free Interval in Patients with Stage IB Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 1990; 38: 352-357.
 20. Fuller A, Elliot N, Kosloff C, Hoskins W, Lewis JL. Determinants of Increased Risk for Recurrence in Patients Undergoing Radical Hysterectomy for Stage IB and IIA Carcinoma of the Cervix. *Gynecologic Oncology* 1989; 33: 34-39.
 21. Whitney CW, Sause W, Bundy BN y cols. A randomized comparison of fluoracil 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 Study. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1339-1348.
 22. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB y cols. Concurrent Cisplatin-based chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *N England J Med* 1999; 340(15): 1144-1153.
 23. Peters WA III, Liu PY, Barret RJ II y cols. 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: 1606-1613.
- Agradecimientos: al Dr. Carlos Pérez MD, Director del Departamento de Radioterapia Oncológica, Barnes Jewish Hospital, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University, Saint Louis, MO.