

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# QUIMIORRADIOTERAPIA CONCURRENTE EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO. NUESTRA EXPERIENCIA

Prof. Dr. J. Sarrouf<sup>1</sup>, Dra. M.C. Sarrouf<sup>2</sup>, Dra. G. Berra<sup>3</sup>, Dr. J. Galeano<sup>4</sup>, Dr. S. Bigna<sup>5</sup>, Dr. A. Tinto<sup>6</sup>

### OBJETIVOS

Describir nuestra experiencia en el tratamiento de cáncer de cuello uterino con quimiorradioterapia concurrente.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal sobre 60 pacientes con cáncer de cuello uterino estadíos no quirúrgicos según estadificación FIGO, atendidas entre junio 1999 y abril 2010 en el Servicio de Ginecología del Hospital Luis C. Lagomaggiore de la provincia de Mendoza dirigido por el Prof. Dr. Jorge Sarrouf. A todas estas pacientes se les realizó quimiorradioterapia concurrente. Se evaluó la función renal. El esquema utilizado fue cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal como tratamiento radio sensibilizador, coincidiendo con la radioterapia externa, realizada en FUESMEN, con acelerador lineal, hasta una dosis total en pelvis de 50 Gy. Finalizada esta, se realizó braquiterapia intracavitaria con Cs 137 llegando hasta DT=85Gy. El análisis estadístico se realizó con software Excel y Graph pad prism. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad y global se calculó con el método de Kaplan-Meier.

### RESULTADOS

Las 60 pacientes fueron estadificadas clínicamente de la siguiente manera: 26 E II B, 3 E III A, 30 E III B y 1 E IV A. La edad promedio fue de 51 años. El tiempo medio de seguimiento fue 32,7 meses (rango: 8 a 98). Desarrollaron recurrencia 17 pacientes (6 E II B, 2 E III A, 8 E III B y 1 E IV A) y fallecieron 15. Se perdieron durante el seguimiento el 20 % de las pacientes. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 60 % para E II B y 43,9% para E III A, E III B y E IV A y la supervivencia global fue 65 % y 49 % respectivamente.

### CONCLUSIONES

Las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad obtenidas son similares a las publicados y mejores que las que obtuvimos con tratamiento radiante, lo que nos confirma el beneficio de la quimiorradioterapia concurrente en el tratamiento del cáncer de cuello uterino avanzado. Es importante

destacar la coordinación y seguimiento en el trabajo conjunto entre instituciones públicas que reciben pacientes de bajo nivel socioeconómico.

### OBJECTIVES

To describe our experience in treating cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy.

### PATIENTS AND METHODS

Cross sectional study on 60 patients with cervical cancer stages nonsurgical as FIGO staging, seen between June 1999 and April 2010 at the Hospital Luis C. Lagomaggiore Gynecology Service of the province of Mendoza led by Prof. Dr. Jorge Sarrouf. All these patients underwent concurrent chemoradiotherapy. Renal function was evaluated. The scheme used was cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> weekly as a radio sensitizer therapy, coinciding with external radiation therapy, held in FUESMEN with linear accelerator to a total dose of 50 Gy pelvis. After this, we performed intracavitary brachytherapy with 137 Cs reaching DT = 85Gy. Statistical analysis was performed using Excel software and Graph pad prism. The probability of disease-free survival and overall was calculated with the Kaplan-Meier method.

### RESULTS

The 60 patients were clinically stratified as follows: 26 E II B, 3 E III A, III B and 30 E I E IV A. The average age was 51 years. The mean follow up was 32.7 months (range 8 to 98). 17 patients developed recurrence (6 E II B, 2 E III A, 8 E I E III B and IV A) and 15 died. 20% of patients lost during follow-up. Disease-free survival at 5 years was 60% for E II B and 43.9% for E III A, B and E E III IV A and overall survival was 65% and 49% respectively.

### CONCLUSIONS

The overall survival rates and disease-free obtained are similar to those published and better than those obtained with radiation therapy, which confirms the benefit of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of advanced cervical cancer. Importantly, coordination and monitoring in the partnership between public institutions that receive patients from lower socioeconomic status.

<sup>1</sup> drsarrouf@gmail.com 0054-0261-4311541

<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Servicio de Ginecología Hospital Luis C Lagomaggiore. Mendoza. Área de Ginecología, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Fundación Escuela Medicina Nuclear Mendoza (FUESMEN)

## MARCO TEÓRICO

El cáncer de cuello es el tercer cáncer en frecuencia que se diagnostica en las mujeres (primero cáncer de mama, segundo cáncer colorrectal).

La OMS ha estimado que en el mundo se producen 470.000 nuevos casos por año y 233.000 muertes, y de estas, el 80 % ocurre en países en vías de desarrollo. En la Argentina hay aproximadamente 5.000 casos nuevos por año (1, 2).

En los países en desarrollo el cáncer de cuello uterino es responsable del 15 % de las neoplasias femeninas, y el riesgo acumulado durante toda la vida es de alrededor el 3%; en los desarrollados es del 4,4 %, con riesgo durante la vida del 1,1% (3, 4).

Gracias a la introducción del Papanicolaou en la década del 40, se produjo en Estados Unidos una disminución de la incidencia y de la tasa de mortalidad del 75 %. El pronóstico depende de lo avanzado que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico, más del 90 % de las pacientes se podrían detectar precozmente con los métodos de pesquisa habituales (5,6,7).

En Estados Unidos la mayoría de los cánceres de cérvix se diagnostican en estadios iniciales. De las 13.458 pacientes registradas por el programa SEER entre 1973 y 1987, el 71% fueron E I a E II A (8). El pico de incidencia es a los 47 años, afecta a mujeres de clase socioeconómica más baja que tienen escaso acceso a la atención médica (9)

El cáncer de cuello uterino tiene su origen en la unión escamo-columnal. La lesión precursora puede convertirse en cáncer invasor en un proceso muy lento. Estudios longitudinales revelan que entre un 30 a 70 % mujeres con carcinoma in situ no tratadas, desarrollará cáncer invasor en un período de 10 a 12 años (9).

Aproximadamente el 85 a 90 % de los carcinomas de cuello son de estirpe pavimentosa, y el 10 al 15 % adenocarcinomas. Estos últimos tienden a aumentar en las últimas décadas por causas que aún no se han establecido. En relación con la primera variedad, son más comunes los de células grandes no queratinizadas, y los de células pequeñas son de peor pronóstico, pero no superan el 2 al 5 % (10).

Tradicionalmente se dividen en tres grados: G 1 diferenciados, G 2 poco diferenciados y G 3 indiferenciados. Existe una forma poco frecuente, los verrugosos, que tienen escasa tendencia a la metástasis pero son agresivos localmente.

La extensión del cáncer cervical puede manifestarse como una ulceración, tumor exofítico o infiltración extensa del tejido subyacente incluyendo vejiga y/o recto. Además de la invasión local el cáncer puede diseminarse por vía de los linfáticos regionales o del torrente sanguíneo (9)

A pesar de que, en general, el cáncer evoluciona de una manera ordenada, ocasionalmente un tumor pequeño puede

presentar metástasis a distancia. Por este motivo se debe evaluar a las pacientes en búsqueda de enfermedad metastásica.

Según el Consenso de FASGO del 2001 la estadificación es clínica y debe realizarse: examen vaginal y rectal, medición del tamaño tumoral, evaluación de la vía urinaria con programa excretor o TAC con contraste o RMN, radiografía de tórax F y P, cistoscopia y rectosigmoidoscopia.

### Estadificación FIGO (11)

#### Estadio I

El estadio I es el carcinoma estrictamente limitado al cérvix; no se debe tener en cuenta la extensión al cuerpo uterino.

- Estadio I A: carcinomas invasivos sólo diagnosticados por microscopio. Todas las lesiones de gran magnitud aún con invasión superficial se consideran como cáncer en estadio I B. La invasión se limita a la invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm\* y no más de 7 mm de ancho. [Nota: \*la profundidad de la invasión debe ser 5 mm o menos desde la base del epitelio, ya se origine en la superficie o en las glándulas. La invasión del espacio vascular, ya sea venoso o linfático, no debe alterar la clasificación.]
- Estadio I A1: invasión medida del estroma 3 mm o menos de profundidad y 7 mm o menos de diámetro.
- Estadio I A2: invasión medida del estroma más de 3 a 5 mm de profundidad y 7 mm o menos de diámetro.
- Estadio I B: lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas de mayor extensión que el estadio IA.
- Estadio I B1: lesiones clínicas 4 cm o menos de tamaño.
- Estadio I B2: lesiones clínicas con tamaños mayores de 4 cm.

#### Estadio II

En el Estadio II el carcinoma se extiende más allá del cérvix uterino, pero no se ha extendido a la pared pélvica. El carcinoma afecta la vagina, pero no llega al tercio inferior.

- Estadio II A: sin compromiso parametrial.
- Estadio II A 1: lesión clínicamente visible, menor o igual a 4cm.
- Estadio II A 2: lesión clínicamente visible, mayor de 4 cm.
- Estadio II B: invasión del parametrio, pero sin llegar a la pared pélvica lateral.

#### Estadio III

El Estadio III implica que el carcinoma se ha extendido a la pared pélvica o implica al tercio inferior de la vagina. Acorde al examen rectal, no hay espacio sin cáncer entre el tumor y la pared pélvica. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal, a menos que se sepa que se deben a otras causas.

- Estadio III A: sin extensión a la pared pélvica, pero sí al tercio inferior de la vagina.
- Estadio III B: extensión a la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal.

#### Estadio IV

El Estadio IV implica que el carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis misma o ha afectado clínicamente la mucosa vesical o rectal, se necesita confirmación histopatológica.

- Estadio IV A: propagación del tumor a órganos adyacentes a la pelvis.
- Estadio IV B: propagación a órganos distantes.

#### Aspectos generales de las opciones de tratamiento

Los tratamientos estándares para los pacientes con cáncer del cuello uterino incluyen:

- Cirugía.
- Radioterapia.
- Quimioterapia.

Tanto la radioterapia como la histerectomía radical con linfadenectomía pelviana, resultan en un porcentaje de curación de 85 al 90 % en mujeres en estadios I A2 y I B1 de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) con enfermedad de poco volumen. La selección de uno de estos tratamientos dependerá de los factores particulares en la paciente y de la disponibilidad de expertos locales. Un estudio aleatorio informó de tasas idénticas de supervivencia en general y sin enfermedad a 5 años cuando se comparó la terapia de radiación con la histerectomía radical (12).

El tamaño del tumor primario es un factor importante de pronóstico y debe ser evaluado cuidadosamente para escoger la terapia óptima (13). Para adenocarcinomas que expanden el cérvix en más de 4 cm, el tratamiento primario deberá ser quimioterapia concomitante y radioterapia (14 a 18). La cirugía después de la radioterapia puede estar indicada para algunas pacientes con tumores limitados al cuello uterino que responden de manera incompleta a la radioterapia o en quienes la anatomía vaginal les imposibilita una braquiterapia óptima. (19, 20)

Las pacientes más jóvenes pueden verse beneficiadas con la cirugía que preserva los ovarios y evita la atrofia y estenosis vaginal.

Los estudios sobre patrones de tratamiento demuestran claramente el efecto negativo en el pronóstico del volumen tumoral creciente. Por lo tanto, el tratamiento puede variar dentro de cada estadio según lo definido actualmente por FIGO, y dependerá del volumen del tumor y del modelo de diseminación (21 a 25).

Desde principios de los 90 se ha determinado la importancia del tiempo total del tratamiento radiante como factor pronóstico. Se ha aceptado que lo óptimo es una dosis de 85 Gy en el punto A, administrada en menos de 8 semanas (26 a 30).

Históricamente la quimioterapia dada antes o después de la radioterapia no demostró mejoras en la sobrevida global y libre de enfermedad de las pacientes (31 a 35)

Aunque la quimioterapia se ha usado en forma neoyuvante o concomitante con la radioterapia desde hace 20 años, no

fue hasta que en febrero de 1999 el NCI envió por mail una alerta a miles de profesionales "...se debe considerar fuertemente la adición de quimioterapia al tratamiento radiante para el cáncer de cuello uterino" (36). Este anuncio fue realizado previo a la publicación de 5 estudios randomizados Fase III, que incluían a más de 2000 pacientes, que demostraban que las tasas de supervivencia logradas con quimiorradioterapia concurrente basada en platino eran mayores que las logradas con radioterapia solamente.

1. En el trial GOG 85 (Whitney y colaboradores) 388 pacientes E I B a IV A sin compromiso de los ganglios linfáticos lumboaórticos, fueron randomizadas para recibir cisplatino o hidroxurea concurrente con radioterapia. Con una media de seguimiento de 7 años, la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente superior en las que recibieron cisplatino ( 55% vs. 43% ;  $p=0,0018$ ) (12).

2. En el trial GOG 120 (Rose y colaboradores) 176 pacientes E II B a IV A sin compromiso de los ganglios linfáticos lumboaórticos, fueron randomizadas en tres brazos: radioterapia con cisplatino semanal, radioterapia con cisplatino más hidroxurea o radioterapia con hidroxurea concurrente. La supervivencia a 3 años fue significativamente mayor en los dos brazos que usaron quimioterapia basada en platino ( 66 y 67 % respectivamente) que en el de hidroxurea ( 50 % ,  $p=0,004$  y  $p=0,002$  respectivamente) (14).

3. En el trial GOG 123 (Kees y colaboradores) 369 pacientes con E I B2 sin compromiso ganglionar se randomizaron a recibir radioterapia con quimioterapia concurrente semanal basada en platino seguida de histerectomía con radioterapia sola seguida de histerectomía. La supervivencia a 3 años fue mayor en el grupo de quimiorradioterapia concurrente ( 83 vs. 74% ,  $p = 0,008$  ) (15).

Estos tres estudios demostraron la eficacia de la quimiorradioterapia concurrente en mujeres sin compromiso ganglionar.

4. El trial del Radiation Therapy Oncology Group, RTOG 90-01 (Morris y colaboradores) 386 pacientes con E I B a IVA (IB y LLA con compromiso ganglionar o tumor mayor a 5 cm y E IIB a IVA) se randomizaron a recibir radioterapia con quimioterapia concurrente semanal basada en platino o radioterapia sola. La quimiorradioterapia concurrente se asoció con una significativamente superior supervivencia global a 5 años (83% vs. 58%,  $p =0,004$ ) y supervivencia libre de enfermedad a 5 años (67% vs. 40%,  $p$  menor a 0,001) y con menores tasas de recurrencias locales y a distancia ( $p$  menor a 0,001). Pero no se observó eficacia de la quimiorradioterapia concurrente en pacientes con enfermedad avanzada, en un subconjunto de pacientes E III-IVA se encontró diferencia no significativa estadísticamente en la supervivencia a 5 años (63% vs. 57%). (13)

Luego de mayor tiempo de seguimiento se encontró una tasa de supervivencia a 8 años significativamente mejor en las mujeres del brazo de quimiorradioterapia concurrente (67 % vs. 41 % ,  $p$  menor a 0,001) con un porcentaje similar de complicaciones tardías. Al igual que en el otro estudio en 116

pacientes E III y IVA las mejoras en supervivencia libre de enfermedad y la global de la quimiorradioterapia concurrente vs. la radioterapia sola no fueron estadísticamente significativas: (59 % vs. 45 %,  $p=0,050$  y (59 % y libre de enfermedad vs. 45 %  $p=0,07$ )

5. El trial del Southwestern Oncology Group (SWOG) 8797 (Peters y colaboradores) compara la eficacia de la quimiorradioterapia concurrente con platino vs. la radioterapia sola como tratamiento adyuvante postoperatorio en 269 pacientes E I A2 a II A con factores de mal pronóstico (compromiso ganglionar, parametrial y/o márgenes de la vagina). La supervivencia libre de enfermedad a 4 años fue significativamente mayor en el primer grupo (81 vs. 71%  $p=0,007$ ) (16).

#### **El siguiente cuadro resume estos 5 estudios Resultados del National Cancer Institute of Canada (NCIC) 2002 (18 y 37)**

En 2002 el NCIC reportó resultados negativos con quimiorradioconcurrente. Compararon esta con cisplatino semanal (40mg / m<sup>2</sup>) vs. radioterapia sola en 259 pacientes E I B2 a IV A con tumor mayor a 5 cm o compromiso ganglionar y no pudieron demostrar superioridad de la primera. La supervivencia a 5 años fue 62 % en el brazo de quimiorradioterapia concurrente y 58 % en el de radioterapia. Los autores sugirieron que los beneficios reportados en los 5 estudios mencionados anteriormente podrían ser exagerados porque en varias pacientes se había realizado un tratamiento radiante subóptimo con respecto a la dosis o duración. Como se ha mencionado anteriormente la terapia radiante óptima es la que consigue una dosis de 85 Gy en el punto A, administrada en menos de 8 semanas. Dos de los trials citados anteriormente administraron 81 Gy en el punto A, permitiendo hasta 70 días para realizar el tratamiento; en ambos la media de tratamiento fue 63 días. El trial RTOG 9001 usó la radioterapia óptima: esquema de 89 Gy en 58 días. Las supervivencias en los brazos de radioterapia sola fueron menores que las reportadas por estudios japoneses. Pero este estudio del NCIC podría estar limitado por un potencial estadiaje inadecuado, podrían haber enrolado un número sustancial de pacientes con compromiso ganglionar o E IVB, ya que los pacientes no fueron estadificados en forma quirúrgica, incluyendo TAC (el valor predictivo positivo es de 34% según algunos estudios). Se ha estimado que el subdiagnóstico de metástasis en ganglio linfáticos lumbosacrales en este estudio fue del 13 %. La inclusión de pacientes con este compromiso puede haber "diluido" el efecto de la quimiorradioterapia. Pero de cualquier forma el análisis combinado de estos 6 estudios demuestra beneficios con la quimiorradioterapia concurrente, con una mejora de la supervivencia del 36% y 12% de reducción de las recurrencias locales.

La incidencia de toxicidad aguda hematológica y gastrointestinal fue aparentemente mayor cuando se usó quimiorradioterapia concurrente. Ésta aumenta el riesgo de leucopenia 3°-4° (odds ratio 2.21), trombocitopenia (odds ratio .073) y toxicidad gastrointestinal (odds ratio 2.22) (38 a 40). Pero por otro lado los efectos adversos agudos urogenitales fueron menores que en los brazos de radioterapia. Estos resultados son similares a los obtenidos en la review realizada por Kirwan

y colaboradores (41). Aunque hay datos insuficientes sobre complicaciones a largo plazo, reportes publicados, incluidos un update del RTOG 90-10 con una media de seguimiento de 6,6 años, no halló diferencias significativas en la incidencia de complicaciones tardías (42).

Según el boletín del 2004 de la French National Federation of Cancer Centers, en su proyecto de recomendaciones estándares y opcionales, basándose en los datos y estudios publicados, indicó con un nivel de Evidencia A que las pacientes con cáncer de cuello E IB y II A con pobre pronóstico, > 4 cm o compromiso de los ganglios linfáticos y desde II B al IVA deben ser tratadas con quimiorradioterapia concurrente (43).

A comienzos del 2010, la Cochrane realizó un metanálisis de todos los 19 trials randomizados controlados sobre quimiorradioterapia realizados entre 1981 y 2000, involucrando a un total de 4.580 pacientes (44). Un total de 15 estudios, con 3452 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Incluían a mujeres con estadíos iniciales y alto riesgo o estadíos localmente avanzados. La media de seguimiento fue 5,2 años. Se demostró que la quimiorradioterapia concurrente mejora significativamente la supervivencia global (HR 0,71, 29 % de reducción del riesgo de muerte),  $p$  menor a 0,0001) y la supervivencia libre de enfermedad (HR 0,61,  $p$  menor a 0,0001). El beneficio absoluto en la supervivencia libre de enfermedad y global fue 16 % y 12 %, respectivamente. El beneficio en la supervivencia fue mejor cuando se usó quimiorradioterapia concurrente (HR 0,70;  $p$  menor a 0,0001) que cuando no se la usó (HR 0,81,  $p=0,20$ ) y fue mayor en las pacientes con E I y II que en las de E avanzado ( $p=0,009$ ). También demostró reducciones significativas en las recurrencias locales (odds ratio 0,61; CI 95% 0,51 – 0,73,  $p < 0,0001$ ) y a distancia (odds ratio 0,57; CI 95% 0,46 – 0,77,  $p < 0,0001$ )

Además de mejorar la supervivencia global, la quimiorradioterapia concurrente reduce la recurrencia local y a distancia y la supervivencia libre de enfermedad. El HR de 0,78 (IC 95%: 0,70 – 0,87,  $p < 0,001$ ) para supervivencia libre de enfermedad se traduce en un beneficio absoluto de 8 % a 5 años (de 50 % a 58 %). También se vieron beneficios absolutos en el tiempo de recurrencia- progresión 6 % a 5 años ( $p=0,0009$ ).

Hubo beneficios para los grupos que usaron quimiorradioterapia concurrente basada en platino (HR 0,83,  $p=0,017$ ) y no basada en platino (HR 0,77,  $p=0,009$ ) (45)

La incidencia de toxicidad aguda hematológica y gastrointestinal fue mayor en el grupo de quimiorradioterapia. Sólo pocos trials midieron la toxicidad tardía. Pero los datos eran insuficientes para evaluar si la toxicidad tardía era distinta según el tipo de tratamiento, aunque los datos sugieren que sólo el 1 a 3 % de las mujeres experimento toxicidad tardía grave (46 a 49).

Estos resultados refuerzan el alerta del NCI, pero también muestran los beneficios de la quimiorradioterapia concurrente no basada en platino. Además se sugiere que la quimiorradioterapia adyuvante brinda cierto beneficio, pero se necesita demostrarlo con estudios randomizados controlados.

Actualmente para el cáncer localmente avanzado la quimiorradioterapia concurrente basada en platino es el tratamiento de elección (50 a 54). Teóricamente la quimioterapia actuaría sinérgicamente con la radioterapia, al inhibir la reparación del daño hecho por la radioterapia, promoviendo la sincronización de las células en la fase S del ciclo celular, estimulando la proliferación en células que no lo estaban realizando y disminuyendo la fracción de células hipoxias que son resistentes a la radiación (55 a 60).

## NUESTRA EXPERIENCIA

Desde junio de 1999 hasta abril 2010, en estos 11 años, se atendieron en el Servicio de Ginecología del Hospital Luis C. Lagomaggiore de Mendoza ,380 pacientes con cáncer de cuello uterino. Eran E I a E II A 144 (37.9 %) y 236 pacientes (62,1%), estadíos avanzados no quirúrgicos.

Hasta el E IIA inclusive (144) el tratamiento de elección fue quirúrgico; se realizaron 134 cirugías: 19 histerectomías extrafaciales, 74 operaciones de Werthein-Meigs (10 fueron postcesárea inmediata), 38 operaciones de Schauta (15 con linfadenectomía laparotómica lateral extraperitoneal u operación de Mitra y 23 con linfadenectomía laparoscópica) y 3 traquelectomías radicales por vía vaginal más linfadenectomía laparoscópica.

El siguiente gráfico muestra el tratamiento realizado en los Estadíos localmente avanzados.

El siguiente gráfico muestra la prevención secundaria realizada por estas pacientes donde se puede observar que 135 de ellas (el 57 %) nunca se realizó Colposcopia ni Papanicolaou.

Describimos la escolaridad de todas nuestras pacientes teniendo en cuenta la importancia que tiene la educación frente a esta patología.

## OBJETIVO

Describir nuestra experiencia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino con quimiorradioterapia concurrente.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal sobre 60 pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado a las que se les hizo quimiorradioterapia concurrente como tratamiento primario.

La estadificación fue realizada de forma clínica, de acuerdo a normas FIGO, se realizó examen genital y rectal (todas las pacientes fueron evaluadas por dos médicos del Servicio con experiencia), Rx tórax frente y perfil, cistoscopia, rectosigmoidoscopia, urograma excretor y ecografía ginecológica.

## TRATAMIENTO

Se administró cisplatino 40 mg / m<sup>2</sup> semanalmente, comenzando el primer día de radioterapia. Las pacientes fueron internadas en el Servicio y entre 1 a 2 hs. de finalizada la quimioterapia eran trasladadas en ambulancia a la FUESMEN para realizar la radioterapia. Todas las pacientes tenían una

función renal adecuada antes de comenzar el tratamiento y previo a la quimioterapia se las hidrató con 1000 ml de solución salina, se administraron 8 mg de dexametasona EV y 8 mg de ondasetron EV como profilaxis antiemética, continuando los tres días siguientes con 2 mg de dexametasona cada 8 hs. vía oral y 10 mg de metoclopramida cada 8 hs. vía oral. Si aparecía toxicidad de tercer grado se suspendía el cisplatino siguiente hasta que esta disminuya, en pacientes con toxicidad de tercer grado que persistió por más de 2 semanas se suspendió la quimioterapia. Durante el tratamiento, previo a la administración de cisplatino, se realizó hemograma completo, uremia y creatininemia.

Se planearon 6 ciclos de quimioterapia realizados cada siete días.

## Radioterapia

Se realiza simulación bidimensional por radioscopia para radioterapia pelviana externa, con técnica de cuatro campos, AP, PA y ambos laterales. Ante la presencia de metástasis ganglionares, el campo se extiende para abarcar ganglios retro peritoneales. El tratamiento se lleva a cabo en Acelerador lineal, hasta una dosis total en pelvis de 50 Gy, con fraccionamiento de 2 Gy diarios, 5 días a la semana, en total 5 semanas. Finalizada ésta, se interna la paciente para realizar braquiterapia intracavitaria con Cs 137 llegando hasta DT=85 Gy (dosis variable según órganos de riesgo).

## Evaluación de la respuesta

A los tres meses de finalizado del tratamiento se realizó la primer evaluación clínica y citológica. Se consideró respuesta completa cuando no hubo evidencia clínica ni citológica de enfermedad, todos los otros casos se clasificaron como enfermedad persistente o progresión.

## Evaluación de la toxicidad

Se evaluó según los criterios comunes de toxicidad aguda del National Cancer Institute (CTC NCI) versión 2.

## Seguimiento

Una vez completado el tratamiento se evaluó a las pacientes cada 3 meses, durante el primer año, cada 4 meses durante el segundo y cada seis meses hasta la actualidad. En cada control se realizó examen físico, vaginal, citología, analítica, estudios complementarios, etc. Cuando se sospechó persistencia o recurrencia se realizó biopsia.

## RESULTADOS

Se realizó quimiorradioterapia concurrente como tratamiento primario en 60 pacientes (26 E II B, 3 E III A, 30 E III B y 1 E IV A), las descritas en el presente trabajo.

Además se realizó quimiorradioterapia concurrente en una paciente de 50 años operada de un carcinoma escamoso indiferenciado E II A, en la que durante el acto quirúrgico se detectó metástasis en los ganglios lumboaórticos.

Actualmente continúa libre de enfermedad luego de 98 meses de seguimiento.

**Características de las pacientes**

La edad promedio por estadio fue: E II B 48 años ( 30 – 74 años), E III A 50 años ( 22-71 años) , E III B 47 años ( 26-68 años), E IV A 56 años. La edad promedio general en todas nuestras pacientes con estadios avanzados fue de 50 años. Respecto al estado menopáusico, de las 60 pacientes, 16 (27%) eran postmenopáusicas.

El promedio de inicio de las relaciones sexuales fue a los 16 años (14 a 21).

Respecto al número de parejas nos dio un promedio de 3 oscilando entre una como mínimo y diez como máximo.

Las pacientes tuvieron en promedio 5 gestaciones, con variaciones de 1 a 11 hijos. Como motivo de consulta más importante encontramos la sinusorragia en un 60 %.

El análisis de la anatomía patológica fue el siguiente: carcinoma escamoso diferenciado 23 pacientes (38,4 %), carcinoma escamoso indiferenciado 27 pacientes (45%), adenocarcinoma 5 pacientes (8,3 %) y otros tumores indiferenciados 5 pacientes (8,3 %)

La hemoglobina media al momento de diagnóstico fue de 11,5 (7 a 17 g/dl).

De las 60 pacientes estudiadas, 59 completaron el tratamiento de radioterapia externa; sólo 1 paciente que recibió 24 Gy. La dosis media fue de 50,15 Gy (48 a 59 Gy), se completo la dosis de braquiterapia en una aplicación en el 80 % de las pacientes y en dos aplicaciones en el 11,7 %. En total, 91.7 % completaron la radioterapia externa y braquiterapia. 5 pacientes (8.3 %) no recibieron braquiterapia. 1 abandonó el tratamiento durante la radioterapia y 4 abandonaron el tratamiento debido a persistencia o dificultades para la inserción.

Dosis media en el punto A fue 82,7 Gy (80,9 – 89,5 Gy) y el tiempo total de tratamiento fue 53 días (46 – 70 días).

Respecto a la quimioterapia de nuestras 60 pacientes, 39 (65 %) completó los seis ciclos, 12 (20 %) 5 ciclos, 6 (12 %) los 4 ciclos, 2 (3,3 %) 3 ciclos y 1 paciente (1,6 %) realizó 2 ciclos.

**Toxicidad**

Como es de esperar la toxicidad más frecuente fue la hematológica y gastrointestinal.

No hubo episodios de sepsis neutropénica ni fallo renal

	0°	1°	2°	3°	4°
Neutropenia1	1 (1.7%)	17 (28.4%)	28 (46.6%)	14 (23.3%)	0
Proctitis	48 (80%)	10 (16.8%)	2 (3.2%)	0	0
Diarrea	54 (90%)	4 (6.7%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0
Náuseas	54 (90%)	4 (6.7%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0
Vómitos	30 (50%)	27 (45%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0
Disuria	48 (80%)	11 (18.4%)	1 (1.6%)	0	0
Anorexia	54 (90%)	4 (6.7%)	2 (3.3%)	0	0
Fatiga	32 (53.3%)	20 (33.3%)	8(13.4%)	0	0
Deshidratación	56 (93.2 %)	3 (4.8 %)	1(1.6%)	0	0

**Respuesta al tratamiento**

Con una media de seguimiento de 32,7 meses (8 a 98 meses), desarrollaron recurrencia 17 pacientes (6 E IIB 2 E IIIA 8 E IIIB y 1 E IVA ) y fallecieron 15.

**Supervivencia**

Con una media de seguimiento de 32,7 meses, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (medida como el tiempo desde finalizado el tratamiento hasta que aparece recidiva) es de un 60 % para el E II B y de un 43,9 % para el E III A , III B y IV A.

A continuación , se presentan graficadas según las curvas de Kaplan-Meier.

Si analizamos la supervivencia global (medida como el tiempo desde finalizado el tratamiento hasta la defunción) de todas las pacientes tratadas con quimiorradioterapia concurrente , vemos que es del 55 %. Si la discriminamos por estadios es de un 65% para E II B y 50 % para E III y IV.

A continuación se grafican las Curvas de Kaplan-Meier

Se perdieron luego de 2 años de seguimiento 12 pacientes: 3 E IIB, 1 E IIIA, 7 E IIIB y 1 E IVA.

Si comparamos los resultados obtenidos con la quimiorradioterapia concurrente versus los de las pacientes a las que les realizamos sólo tratamiento radiante , veremos que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) para E II B es de 60% vs. 38 % respectivamente, y para los E III A y III B y IV A es de 43.9 % vs. 28 % respectivamente.

Analizando la supervivencia global obtenida con la quimiorradioterapia concurrente versus la obtenida con tratamiento radiante solamente , veremos que la Supervivencia global para E II B es de 65,4 % vs. 40,1 % respectivamente, y para los E III A, III B y IV A es de 49,2 % vs. 31,3 % respectivamente.

**Discusión**

El cáncer de cuello uterino localmente avanzado continúa siendo un grave problema en los países en vías de desarrollo. Como mencionamos anteriormente en Estados Unidos el 71% de los cánceres detectados es en estadios iniciales, mientras que en nuestro hospital el 62 % fue detectado en estadios avanzados no quirúrgicos. Es conveniente destacar que el Servicio de Ginecología del Hospital Lagomaggiore es un centro de referencia y derivación de pacientes con patología oncológica genito-mamaria de nuestra provincia.

Indudablemente la prevención primaria mediante vacunas contra el HPV será el futuro para disminuir este porcentaje de cáncer de cuello uterino en la población general. Teniendo en cuenta la realidad socioeconómica del país, el mayor esfuerzo debe hacerse en la prevención secundaria, mejorando las campañas de detección precoz para llegar con estos métodos a las mujeres en riesgo alejadas de los centros urbanos.

Pero hasta que esto se logre se deben usar las terapias más efectivas para disminuir la mortalidad. Se ha demostrado que la terapia de elección en las pacientes con estadios avanzados de cáncer de cuello uterino inoperables es la quimior-

radioterapia concurrente basada en platino, de esta forma se logra disminuir la mortalidad en mejores porcentajes que con la radioterapia sola.

En nuestras pacientes no tuvimos toxicidad grado 4, pero se detectó neutropenia de tercer grado en el 23,30 %. Esta toxicidad es similar a las del GOG 123 y GOG 120 que reportaron leucopenia en 18 y 21 % respectivamente. Pero no es grave si la paciente no tiene fiebre o requiere internación

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados de 11 años de experiencia apoyan el uso de quimiorradioterapia concurrente para el tratamiento de cáncer de cuello avanzado en concordancia con la literatura publicada.

Demostramos además a través de esta investigación que los resultados que hemos obtenido con la quimiorradioterapia concurrente son superiores a los obtenidos con radioterapia solamente.

Hemos obtenido resultados semejantes a los logrados por centros de alta complejidad de países desarrollados con pacientes en mejores condiciones socioeconómicas.

Desde que se creó la Sección de Oncología Clínica en nuestro Servicio, el oncólogo clínico a cargo es quien administra la quimioterapia, realiza el control y el seguimiento de las pacientes y coordina con FUESMEN la aplicación exacta en tiempo y forma la radioterapia. Se asegura de esta manera la contención de la paciente durante todo el tratamiento y su seguimiento posterior en forma coordinada con la Sección de Ginecología Oncológica.

## REFERENCIAS

- 1- Parkin DM, Pisani P et al. Estimates of the worldwide incidence of 25 mayor cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80: 827-841
- 2- Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, et al. FIGO 90-92 annual report. *J Epidemiol Biostat* 1998;3:1-34
- 3- Parkin DM, et al. Estimating the world cancer burden ; GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156
- 4- Havrilesky L K , et al. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):183-191
- 5- Sismondi P, Sinistrero G, Zola P, Volpe T, Ferraris R, Castelli GL, Gai M: Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of a uniform classification. *Radiother Oncol* 1989, 14:9-17
- 6- Kiefe C, Funkhouser E, Fouad M, May D: Chronic disease as a barrier to breast and cervical cancer screening. *J Gen Intern Med* 1998, 13:357- 365
- 7- Mohar A, Frías-Mendivil M: Epidemiology of cervical cancer. *Cancer Invest* 2000, 18:584-590
- 8- Kosary CL. FIGO stage, histologic grade ,age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancer of the endometrium , cervix, ovary, vulva and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994;10:31-46
- 9- DiSai PJ, et al. Invasive cervical cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*, 6 ed;2002.35-112.
- 10- Massad LS, Calvillo C, Gilkey SH, Abu-Rustum NR: Assessing disease extent in women with bulky or clinically evident metastatic cervical cancer: yield of pretreatment studies. *Gynecol Oncol* 2000, 76:383-387

<sup>1</sup> Profesora de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina Universidad de Chile Hospital Clínico