



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Tratamiento multimodal en cáncer de cérvix metastásico con respuesta favorable



Vanesa Ruiz ^{a,*}, Sonsoles Alonso ^b, Teresa Castellanos ^b, Raquel Bratos ^c y Luis Chiva ^b

^a Servicio de Ginecología, Hospital Rey Juan Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Ginecología, MD Anderson Cancer Center, Madrid, España

^c Servicio de Oncología Médica, MD Anderson Cancer Center, Madrid, España

Recibido el 5 de febrero de 2015; aceptado el 7 de abril de 2015

Disponible en Internet el 29 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de cérvix;
Metástasis;
Pronóstico;
Tratamiento multimodal

KEYWORDS

Cervical cancer;
Metastasis;
Prognosis;
Multimodality therapy

Resumen El cáncer de cérvix constituye una enfermedad muy frecuente y presenta una elevada mortalidad a nivel mundial a pesar de la instauración de diversas modalidades terapéuticas. Presentamos el caso de una paciente de 47 años con un cáncer de cérvix con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (estadio IVB de la FIGO), que recibió tratamiento multimodal con quimioterapia basada en carboplatino y cirugía. Presentó una respuesta completa al tratamiento y mantiene una supervivencia libre de enfermedad hasta el momento actual de 53 meses.

© 2015 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Complete response in metastatic cervical cancer after multimodality therapy

Abstract Cervical cancer is a very common disease with a high mortality rate worldwide, despite multiple types of treatment. We report the case of a 47-year-old woman with metastatic cervical cancer at the time of diagnosis (FIGO stage IVB) who was treated with carboplatin-based chemotherapy and surgery. The patient had a complete response to the treatment and currently has a disease-free survival of 53 months.

© 2015 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de cérvix es la primera causa de muerte en mujeres a nivel mundial¹. Su relación etiológica directa con el virus del papiloma humano ha hecho que se desarrollen medidas de

cribado poblacionales muy eficaces e incluso vacunas preventivas, pero, a pesar de ello, constituye todavía un problema grave de salud cuyo pronóstico, si no es detectado y tratado en estadios precoces, resulta muy pobre.

Descripción del caso

Mujer de 47 años de edad, que presenta como antecedentes personales un síndrome depresivo en tratamiento y resección

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vanesarp@gmail.com (V. Ruiz).

de pólipo endometrial (enero de 2010). Como antecedentes ginecológicos refiere un patrón menstrual regular aunque en forma de hipermenorreas, un parto mediante cesárea y última revisión con citología normal en mayo de 2010.

La paciente consulta en julio de 2010 por dolor en región pélvica, motivo por el cual se realiza resonancia magnética nuclear de cadera donde se observa de forma incidental una masa tumoral infiltrante en fosa isquiorrectal izquierda con extensión al tabique vaginal izquierdo y al elevador del ano.

A la exploración, se objetiva una induración dolorosa a nivel de tejido parauretral y de la pared vaginal izquierda y se observa una formación de 6 cm en fosa iliaca izquierda adyacente a ovario, mediante ecografía transvaginal.

Se completa el estudio con una analítica general y marcadores tumorales en la que existe elevación de CA 125 (80,8 U/ml), CEA (10,8 U/ml), GOT (142 U/L) y GPT (169 U/L); una colonoscopia cuyo único hallazgo es una compresión extrínseca de recto y una PET-TAC que informa de masa pélvica de 6 cm (SUVmáx 22) centrada en istmo/cérvix que infiltra la pared vaginal izquierda, la musculatura obturatriz izquierda y ambos parametrios. Se describen también implantes tumorales subcentimétricos en pared lateral izquierda de pelvis menor (SUVmáx 10), alguna adenopatía en bifurcación de vasos ilíacos izquierdos (SUVmáx 2,7), incontables nódulos pulmonares y pleurales de diversos tamaños en todos los segmentos de ambos pulmones (SUVmáx 6), afectación por contigüidad de ambas ramas iliopúbicas, rama isquiopúbica izquierda y afectación a distancia del coxis.

Se realizan biopsias de la masa cervical y de la pared vaginal izquierda con el resultado de carcinoma escamoso queratinizante de alto grado.

Se decide iniciar tratamiento con quimioterapia mediante un esquema de carboplatino y paclitaxel \times 5 ciclos asociado a ácido zoledrónico.

Tras el cuarto ciclo de quimioterapia, se realiza una PET-TAC para valoración de la respuesta al tratamiento en la que se encuentra una respuesta tumoral parcial con persistencia únicamente de la masa pélvica y de la masa en pared vaginal izquierda.

Dada la respuesta favorable, se plantea la realización de cirugía de rescate en el contexto de un tratamiento paliativo.

Para ello se realiza un abordaje mediante laparotomía media infra- y supraumbilical, donde se observan útero, anejos, parametrios y resto de órganos abdominales macroscópicamente normales. Se procede a la realización de una histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica y paraaórtica. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirma el diagnóstico de una lesión cervical de 0,7 cm compatible con carcinoma epidermoide pobremente diferenciado que infiltra más del 50% de miometrio sin invasión de la serosa y descarta invasión linfovascular o perineural y afectación ganglionar.

Tras la cirugía, se completa el tratamiento con 2 ciclos más de carboplatino (no asociado a otros agentes quimioterápicos) y ácido zoledrónico como tratamiento de mantenimiento.

A los 4 meses de la cirugía, se realiza de nuevo una PET-TAC en la que informan de respuesta completa al tratamiento sin hallazgos de enfermedad tumoral local ni a distancia (figs. 1–4). El CA 125 inicia una progresión descendente hasta finalmente negativizarse a los 5 meses desde la intervención. Desde entonces se realizan controles periódicos mediante analítica con marcadores tumorales, citología vaginal y PET-TAC con unas tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de 53 meses hasta el momento actual.

Discusión

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de cérvix es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial. Se diagnostican unos 500.000 casos nuevos cada año y se producen 250.000 muertes al año por esta causa. El 80% de los casos surge en países en vías de desarrollo. Se trata de una enfermedad propia de mujeres sexualmente activas, con un periodo de latencia largo y en la que, gracias al desarrollo de métodos de cribado adecuados, se ha reducido la mortalidad de forma considerable en países desarrollados.

El pronóstico de la enfermedad está directamente relacionado con el estadio al diagnóstico según la clasificación de la FIGO. Así, para estadios precoces como el IA1, la tasa de

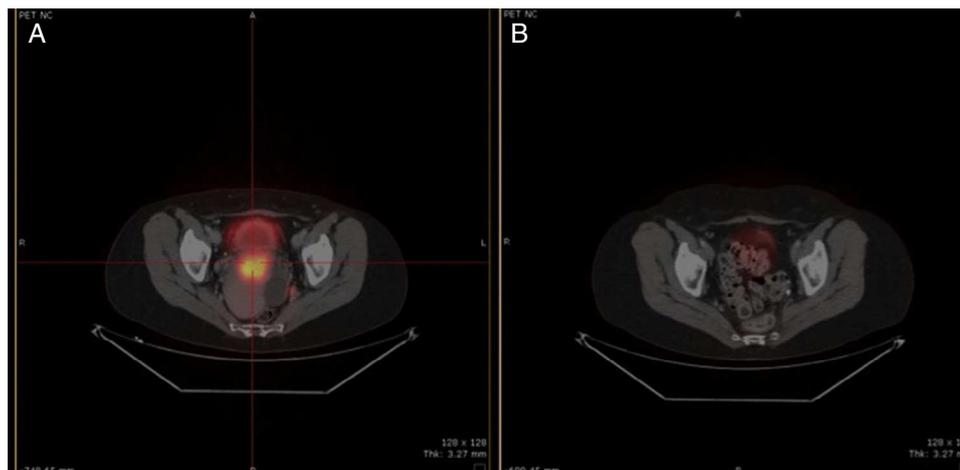


Figura 1 A) PET-TAC de julio de 2010: masa cervical. B) PET_TAC de agosto de 2013: sin enfermedad.

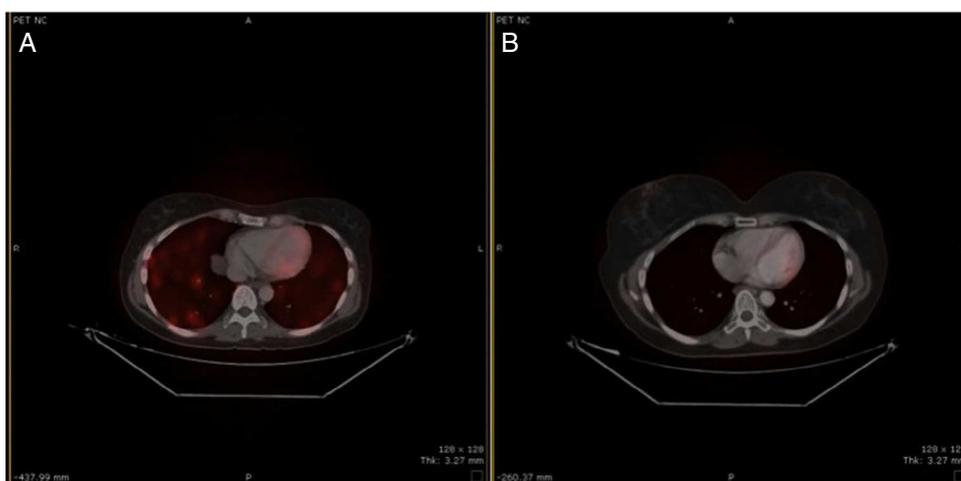


Figura 2 A) PET-TAC de julio de 2010: nódulos pulmonares. B) PET_TAC de agosto de 2013: sin enfermedad.

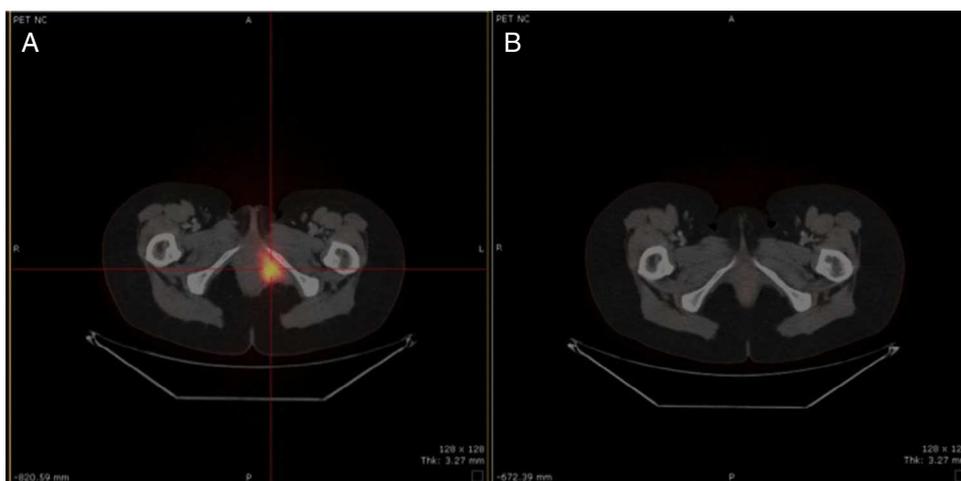


Figura 3 A) PET-TAC de julio de 2010: implante vaginal. B) PET_TAC de agosto de 2013: sin enfermedad.

supervivencia a uno, 2 y 3 años es de 99,8, 99,5 y 97,5% respectivamente; mientras que en el caso de estadios IVB la tasa de supervivencia se reduce a 42,2, 22,7 y 9,3% respectivamente². Otros factores que también se han relacionado con el pronóstico y la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica a distancia son la escala ECOG o «Performance Status», la edad de la paciente, el tipo histológico y la afectación metastásica de órganos principales¹. Además se deben tener en consideración el tamaño tumoral, la infiltración profunda del estroma cervical, la invasión del espacio linfovascular, la afectación parametrial y ganglionar y la presencia de márgenes quirúrgicos positivos tras la cirugía³, pues conllevan un mayor riesgo de recurrencia tras el tratamiento.

Los órganos en los que suele metastatizar el cáncer de cérvix de mayor a menor frecuencia son ganglios pélvicos o paraaórticos, pulmón, hígado, peritoneo, glándulas suprarrenales, intestino y piel⁴.

Las pacientes que presentan enfermedad metastásica al diagnóstico no son subsidiarias de tratamientos locorregionales tales como la radioterapia o la cirugía, por lo que el tratamiento de inicio ha de ser la quimioterapia. Se han realizado múltiples ensayos evaluando cuáles son los agentes más efectivos en el tratamiento de esta enfermedad. El más

ampliamente estudiado es el cisplatino, pero también se han estudiado otros como el paclitaxel, carboplatino, topotecán, etopósido, vinorelbina e ifosfamida, tanto en monoterapia como combinados entre ellos o con otros agentes. Los resultados más favorables se han obtenido realizando tratamiento de primera línea con una combinación de platino con otro quimioterápico⁵⁻¹¹.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad descritas para el estadio IVB del cáncer de cérvix son variables según las distintas series y estudios publicados, pero en general son poco esperanzadoras. De esta forma, Nishio publicó un análisis sobre el pronóstico clinicopatológico de 36 pacientes con estadio IVB, en el que la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron de 3,8 y 11,1 meses, respectivamente; los mejores resultados los obtuvo en aquellas pacientes que recibieron tratamiento inicial con quimioterapia (paclitaxel/carboplatino y carboplatino/irinotecán) con una supervivencia libre de enfermedad de hasta 68 meses.

Por otro lado, en el año 2012 se presentaron en el congreso de la American Society of Clinical Oncology los resultados del ensayo JCOC0505, en el que se comparaba la supervivencia global en pacientes tratadas con paclitaxel/

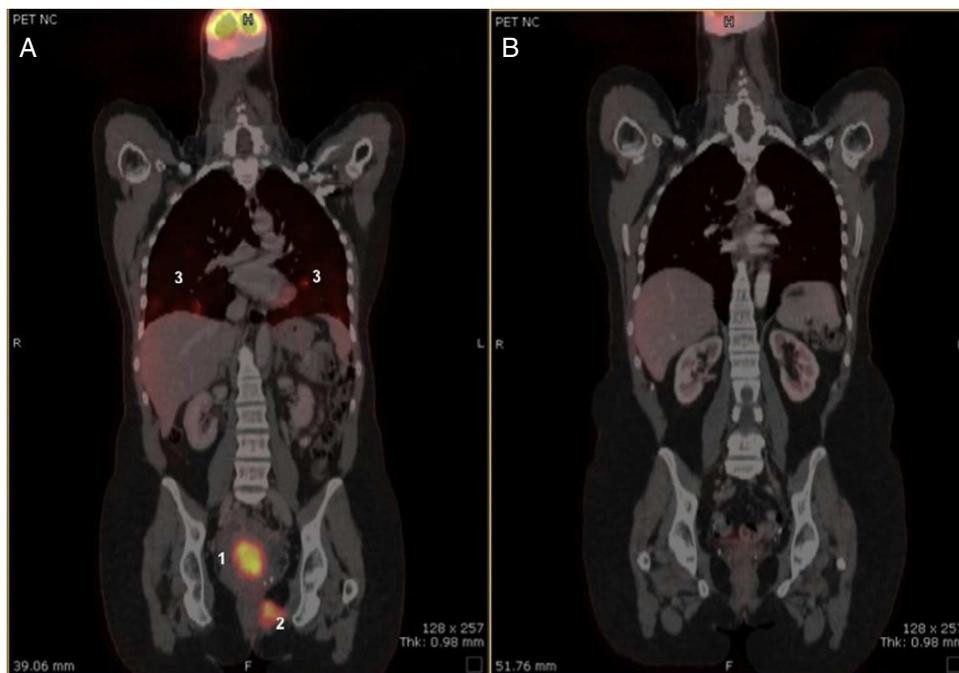


Figura 4 A) PET-TAC de julio de 2010: masa cervical (1); implante vaginal (2); nódulos pulmonares (3). B) PET_TAC de agosto de 2013: ausencia de enfermedad.

carboplatino y con paclitaxel/cisplatino. Los resultados entre ambas líneas de tratamiento fueron similares, con una supervivencia global al primer año de un 67,6-72,4%, a 2 años de un 31,5-38,8%, y a 3 años de 67,6-72,4%. Otros grupos, como el de Hwang, han estudiado la supervivencia tras tratamiento con quimiorradioterapia con cisplatino o radioterapia sola, obteniendo una supervivencia global de 26,2 meses. En otro ensayo en fase III dirigido por Monk, se comparaban 4 líneas de tratamiento quimioterápico: paclitaxel/cisplatino, vinorelbina/cisplatino, gemcitabina/cisplatino y topotecán/cisplatino, con una mediana de supervivencia global de 12,87; 9,99; 10,28 y 10,25 meses, respectivamente.

En el caso que presentamos, la paciente mostró al diagnóstico metástasis a distancia tanto en hueso como en pulmón (estadio IVB de FIGO) por lo que no era subsidiaria de tratamiento locorregional y se inició quimioterapia con un régimen de carboplatino y paclitaxel. Presentó una respuesta parcial muy favorable que permitió limitar la enfermedad a útero y vagina, e hizo posible su resección quirúrgica, lo que dejó a la paciente libre de enfermedad. A pesar del pronóstico desfavorable en estadios avanzados, nuestra paciente presenta una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global de 53 meses en la actualidad.

Por tanto, el tratamiento más aceptado en pacientes con estadios avanzados de cáncer de cérvix sería la quimioterapia basada en platino. Aunque la supervivencia descrita es variable, generalmente son supervivencias cortas; sin embargo, existen pacientes especialmente sensibles al platino que, tras recibir tratamiento con él, responden de forma extremadamente favorable y presentan supervivencias mayores de lo esperado. Así mismo, estas pacientes podrían beneficiarse de recibir tratamientos multimodales y secuenciales (sistémicos y locorregio-

nales) para reducir y limitar la enfermedad, con la posibilidad de alcanzar intervalos libres de enfermedad mayores. En resumen, la historia de esta paciente demuestra que incluso en circunstancias muy adversas algunas pacientes pueden obtener resultados muy por encima de la media cuando su tumor muestra una gran sensibilidad a la quimioterapia.

El estudio del perfil genético del tumor y de la quimiorresistencia *in vitro* quizá nos permita en un futuro próximo predecir qué pacientes serán mejores candidatas para un abordaje multidisciplinar más agresivo incluso en enfermedad metastásica.

Conclusión

Existen pacientes con cáncer de cérvix especialmente sensibles al platino que, tras recibir tratamiento con él, responden de forma extremadamente favorable y presentan supervivencias mayores de lo esperado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los

pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K, Tanabe H, Yonemori K, Kohno T, et al. Analysis of the clinicopathological prognosis of stage IVB cervical carcinoma. *Oncol Rep.* 2008;19:497–503.
2. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95:S43.
3. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Oncoguía SEGO: cáncer de cuello uterino.* 2008.
4. Fulcher AS, O'Sullivan SG, Segreti EM, Kavanagh BD. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. *Radiographics.* 1999;19 Spec No:S103-S116.
5. Hsiao SM, Chen CA, Hsu C, Lin HH, Hsieh CY, Wei LH. Weekly cisplatin, infusional high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for advanced, recurrent and metastatic cervical carcinoma. *Anti-cancer Res.* 2008;28(3B):1887–91.
6. Wang KL, Chang TC, Jung SM, Chen CH, Cheng YM, Wu HH, et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: A Taiwanese gynecologic oncology group study. *Eur J Cancer.* 2012;48:1484–94.
7. Paton F, Paulden M, Saramago P, Manca A, Misso K, Palmer S, et al. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB carcinoma of the cervix. *Health Technol Assess.* 2010;14 Suppl 1:55–62.
8. Morris M, Gershenson DM, Burke TW, Mitchell MF, Levenback C, Atkinson N, et al. A phase II study of carboplatin and cisplatin in advanced or recurrent squamous carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1994;53:234–8.
9. Murad AM, Triginelli SA, Ribalta JC. Phase II trial of bleomycin, ifosfamide, and carboplatin in metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol.* 1994;12:55–9.
10. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009;27:4649–55.
11. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:90–3.